

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

**LUMBOSAKRAL PLEKSUS BLOKLARININ ERKEN DÖNEM
POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. G. GÜLŞAH POLAT

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. KADİR KAYA

ANKARA

MART 2010

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

**LUMBOSAKRAL PLEKSUS BLOKLARININ ERKEN DÖNEM
POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. G. GÜLŞAH POLAT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KADİR KAYA**

**ANKARA
MART 2010**

**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: 15 / 03 /2010

BAŞKAN

**Prof. Dr. Füsün BOZKIRLI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Başkanı**

ÜYE

**Prof. Dr. Kadir Kaya
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

ÜYE

**Prof. Dr. Avni BABACAN
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

ÜYE

**Prof. Dr. Hülya ÇELEBİ
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

ÜYE

**Doç. Dr. Lale KARABIYIK
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Tablolar, Şekiller ve Resimler Listesi	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Osteoartrit- Diz osteoartriti	4
2.1.1. Diz Eklemi Anatomisi	4
2.1.2. Diz Eklemi İnnervasyonu	5
2.1.3. Diz Osteoartitinde Cerrahi Tedavi	5
2.2. Diz Protezi Cerrahisinde Uygulanan Anestezi Yöntemleri	6
2.2.1. Preoperatif Değerlendirme	6
2.2.2. Genel Anestezi Yöntemleri	7
2.2.2.1. Araştırmamızda Kullandığımız Genel Anestezik Ajanlar	
2.2.2.1.1. İzofluran	8
2.2.2.1.2. Remifentanil	9
2.2.2.1.3. Sodyum Tiyopental	12
2.2.2.1.4. Roküronyum Bromür	14
2.2.3. Rejyonal Anestezi Yöntemleri	15
2.2.3.1. Spinal Anestezi	16
2.2.3.1.1. Spinal Anatomi	16
2.2.3.1.2. Spinal Anestezi Fizyolojisi	17

2.2.3.1.3. Spinal Anestezinin Sistemler Üzerine Etkileri	18
2.2.3.2. Periferik sinir ve Pleksus Blokları	19
2.2.3.2.1. Tarihçe	19
2.2.3.2.2. Periferik Sinir Anatomisi	20
2.2.3.2.3. Sinir Lifinde İletim Fizyolojisi	21
2.2.3.2.4. Sinir Stimülatörleri	22
2.2.3.2.5. Lumbosakral Pleksus Blokları	23
2.2.3.3. Araştırmamızda Kullandığımız Lokal Anestezik Ajanlar	
2.2.3.3.1. Levobupivakain	29
2.2.3.3.2. Lidokain	31
2.3. Kognitif Fonksiyonlar	33
2.3.1. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları	34
2.3.2. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi	
2.3.2.1. Nörofizyolojik Testler	37
2.3.2.1.1. Standardize Mini Mental Durum Testi	38
2.3.2.2. Biyokimyasal Belirteçler	39
2.3.2.2.1. S 100 Beta Proteini	39
2.3.2.2.2. Nöron Spesifik Enolaz	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇ	113
7. KAYNAKLAR	115

8. ÖZET	145
9. SUMMARY	147
10. EKLER	
10.1. Ek 1-A: Çalışmamızda kullandığımız standardize mini mental durum test örneği	149
Ek 1-B: Çalışmamızda kullandığımız standardize mini mental durum test örneği (devam)	150
Ek 1-C: Standardize MMDT Uygulama kılavuzu	151
10.2. Etik Kurul Kararı	152
11. ÖZGEÇMİŞ	153

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	Sinir liflerinin sınıflandırılması	18
Tablo 2:	POKD Tanı kriterleri	36
Tablo 3:	Postanestezik Aldrette skorlaması	51
Tablo 4:	Gruplardaki olguların demografik verileri ile cerrahi ve anestezi süreleri	54
Tablo 5:	Gruplarda 50-65 ve 66-85 yaş aralığında olan olgu sayıları	55
Tablo 6:	Gruplarda eğitim düzeyi lise altı ile lise ve üstü olan olgu sayıları	55
Tablo 7:	Gruplardaki olgulara eşlik eden hastalıkların dağılımı	56
Tablo 8:	Grupların KAH değerlerinin (atım dk ⁻¹) zamana göre dağılımı	58
Tablo 9:	Grupların OAB değerlerinin (mmHg) zamana göre dağılımı	60
Tablo 10:	Grupların SpO ₂ değerlerinin (%) zamana göre dağılımı	62
Tablo 11:	Grupların preoperatif ve postoperatif MMDT skorları	63
Tablo 12:	Gruplardaki olguların postoperatif MMDT skor değişimlerinin dağılımı	64
Tablo 13:	Gruplarda postoperatif MMDT değerleri ≤ 23 ve ≥ 24 olan olgu sayıları	65
Tablo 14:	Grupların preoperatif ve postoperatif NSE değerleri dağılımı	66
Tablo 15:	Gruplarda postoperatif NSE değer değişimlerinin	67
Tablo 16:	Grupların preoperatif ve postoperatif S100 β protein değerleri	68
Tablo 17:	Gruplarda postoperatif S100 β protein değeri değişimlerinin dağılımı	69
Tablo 18:	Tüm olgularda postoperatif MMDT skor değişimlerinin NSE değerlerinin değişimi ile ilişkisi	70

Tablo 19: Tüm olgularda postoperatif MMDT skorlarının ≤ 23 veya ≥ 24 oluşunun NSE değerleri değişimi ile ilişkisi	73
Tablo 20: Tüm olgularda yaş aralığına göre NSE değeri değişiminin dağılımı	76
Tablo 21: Tüm olgularda eğitim düzeyi $<$ lise ve $\geq$ lise olan olguların NSE değeri değişimleri dağılımı	77
Tablo 22: Tüm olgularda S100 β protein değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin NSE değerleri değişimi ile ilişkisi	78
Tablo 23: Tüm olgularda postoperatif MMDT skorlarının ≤ 23 veya ≥ 24 oluşunun S100 β protein değerleri değişimi ile ilişkisi	79
Tablo 24: Tüm olgularda yaşı 50-65 ve 66-85 yaş aralığına göre S100 β protein değeri değişimlerinin dağılımı	84
Tablo 25: Tüm olgularda eğitim düzeyine göre S100 β protein değeri değişimlerinin dağılımı	85
Tablo 26: Gruplarda HKA'ye ek analjezik ihtiyacı olan ve olmayan olguların dağılımı	86
Tablo 27: Tüm olgularda postoperatif MMDT skoru ile ek analjezik ihtiyacının ilişkisi	87
Tablo 28: Tüm olgularda ek analjezik ihtiyacı olan ve olmayan olgularda NSE değerleri değişimi	90
Tablo 29: Tüm olgularda postoperatif dönemde ek analjezik ihtiyacı olan ve olmayanlarda S100 β protein değeri değişimi	91

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İzofluranın kimyasal yapısı	8
Şekil 2: Remifentanil hidrokloridin kimyasal yapısı	9
Şekil 3: Sodyum tiyopentalin kimyasal yapısı	12
Şekil 4: Roküronyum bromürün kimyasal yapısı	14

Şekil 5:	Periferik Sinir Anatomisi	21
Şekil 6:	Lumbosakral pleksusun innervasyon alanları	24
Şekil 7:	Lomber Pleksus	25
Şekil 8:	Sakral Pleksus	27
Şekil 9:	Posterior siyatik sinir bloğu için kılavuz noktaları	28
Şekil 10:	Levobupivainin kimyasal yapısı	29
Şekil 11:	Lidokainin kimyasal yapısı	32
Şekil 12:	Posterior lomber pleksus bloğu	45
Şekil 13:	Posterior siyatik sinir bloğu Winnie yaklaşımı	47
Şekil 14:	Postoperatif dönemde NSE değerleri değişiminin gruplara göre MMDT skorları değişimi ile ilişkisi	72
Şekil 15:	MMDT değeri ≤ 23 ve ≥ 24 olan hastalardaki NSE değerleri değişiminin gruplardaki sıklığı	75
Şekil 16:	Grup içinde S100 β protein değerleri değişiminin MMDT skorlarının zaman içinde değişimi ile ilişkisi	81
Şekil 17:	Postoperatif MMDT değerleri ≤ 23 ve ≥ 24 olan olgularda S100 β protein değişikliklerinin gruplardaki dağılımı	83
Şekil 18:	Olguların postoperatif ek analjezik ihtiyacı olan ve olmayanların gruplara göre dağılımının postoperatif MMDT skor değişimlerinin dağılımı ile ilişkisi	89

1. GİRİŞ

Major cerrahi geçiren hastalarda postoperatif dönemde kognitif fonksiyonlarda özellikle hafıza, konsantrasyon, sosyal uyum ve dil konularında kendini gösteren bozulmalar ile karşılaşmaktadır. Postoperatif dönemdeki kognitif bozukluklar disfonksiyondan (bilişsel fonksiyonlarda bozulma) deliryum (bilinçte azalma) ve demansa (hafızada bozulma) kadar değişmekte ve hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (1, 2). Nitekim değişik cerrahi tiplerinde erken dönem postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) insidansını belirlemeye yönelik çalışmalarda; kardiyak cerrahi sonrası % 40-60, katarakt cerrahisi sonrası % 1-3, genel cerrahi sonrası %10, major ortopedik cerrahi sonrası % 28-61 oranında POKD ve deliryuma raslandığı belirtilmiştir (3, 4).

Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişimi için pek çok risk faktörü bulunmaktadır ve bunlar arasında; preoperatif dönemde yaş, düşük eğitim seviyesi, diyabet, anormal serum sodyum potasyum değerleri, alkol kullanımı, ciddi ateroskleroz, genetik faktörler, intraoperatif dönemde hipotansiyon, hipoksi, uygulanan anestezikler ve diğer ajanlar, serebral mikroemboliler, global serebral hipoperfüzyon, postoperatif dönemde ise enfeksiyonlar ve yetersiz analjezi yer almaktadır (5-9).

Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişiminde, anestezinin tek başına bir etken olmadığı ancak anestezik ajanlardan bazılarının sorumlu tutulabileceği ileri sürülmüştür (10-13). Nitekim genel anestezi pratiğinde kullanılan birçok ilaç, beyindeki kimyasal sinyal iletiminden sorumlu olan ve merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerini etkilemektedir. Yapılan

alışmalar bu reseptörlerle etkileşen bileşiklerin kognitif fonksiyonların modülasyonunda yer aldığını göstermektedir (14, 15). Postoperatif erken POKD gelişiminde genel anestezinin (16, 17) ve yetersiz postoperatif ağrı kontrolünün (16) rol aldığını ileri süren çalışmalar olmakla birlikte, anestezi tipinin (genel veya epidural) POKD gelişim derecesini veya oluşumunu etkilemediğini öne süren çalışmalar da vardır (18).

Postoperatif kognitif disfonksiyona yatkın olgular, gelişim süreci ve gelişiminin önlenip önlenemeyeceği konularının yanı sıra, POKD tanısının nasıl konulacağı da tartışmalıdır. POKD tanısı, kognitif fonksiyonlarda ölçülebilir değişiklikler olması temeline dayanır (19). Hafıza ve konsantrasyon bozukluğu ile kendini gösteren POKD' nun belirlenmesinde nöropsikolojik testler ve biyokimyasal belirteçler kullanılabilir. Bu amaçla; mini-mental durum testi (MMDT), STROOP (algısal çelişki) renk-kelime testi, hafıza tarama testi, harf rakam kodlaması, dört kutulu test ile reaksiyon zamanı testi, visuel verbal öğrenme testi gibi birçok nöropsikolojik test kullanılmaktadır (1). MMDT kognitif bozuklukları belirlemede, hastalığı ve tedaviyi izlemede kullanılması tavsiye edilen kısa ve uygulaması kolay olan bir testtir (20).

Serebral mikroemboliler ve iskemi, geçici hücre disfonksiyonuna veya beyin hücrelerinin kalıcı hasarına yol açarak, beyin hasarının göstergesi olan nöron spesifik enolaz (NSE) ve S 100 β protein gibi biyokimyasal markerların kan seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır (21). Yapılan çalışmalarda sırasıyla nöron sitoplazması ve glial hücre hasarına spesifik olan NSE ve S 100 β

proteininin kognitif disfonksiyon göstergesi olabileceğine dikkat çekilmektedir (21-23).

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) gelişimi üzerine anestezi tekniklerinin etkili olup olmadığı konusunda yapılan çalışmalar genel anestezi ve santral bloklar üzerine yoğunlaşmıştır (16-18). Ancak son yıllarda ülkemizde de uygulama sıklığı artan periferik sinir ve pleksus blokları ile POKD arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya literatür taramasında raslanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda diz protezi cerrahisi geçirecek hastalarda genel anestezi, spinal anestezi ile periferik sinir ve pleksus bloğu tekniklerinin erken dönem POKD gelişimi üzerine etkilerini, mini mental durum testi (MMDT) uygulayarak ve nöron spesifik enolaz (NSE) ile S100 β proteinin kan seviyelerini belirleyerek araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoartrit – Diz Osteoartriti

Osteoartrit (OA) dünyada en yaygın görülen artrit formudur. OA, primer olarak geriyatrik popülasyonda görülen eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarındaki kemiklerde osteofitik hipertrofi, hem sinoviyal membran hem de eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere yol açan kemik dokusunun atrofi veya hipertrofisi ile kendisini gösteren dejeneratif bir hastalıktır (24, 25).

Diz osteoartriti (gonartroz) de, özellikle yaşlı nüfusta diz ekleminin dejenerasyonu sonucu şiddetli ağrı ve ilerleyen dönemde eklem hasarıyla hareket kısıtlılığına yol açan bir hastalıktır. Diz osteoartriti vakalarının çoğu, eklem dokusunun direnci ile mekanik yüklenme arasındaki mevcut dengenin, eklem dokusu aleyhine bozulması ile başlar (26). Tek dizde olabileceği gibi genellikle iki dizde de olabilir. Özellikle şişman ve kısa boylu kadınlarda daha fazla görülür (27, 28). Etiyolojisinde yaş, kilo, genetik faktörler, travma gibi pek çok neden suçlanmakla beraber en sık idiyopatik olarak karşımıza çıkmaktadır. Etiyolojisinde hastalığın sebebi bilinmiyorsa primer diz osteoartriti, biliniyorsa sekonder diz osteoartriti olarak tanımlanmaktadır (24).

2.1.1. Diz Ekleminin Anatomisi

Diz ekleminin, organizmanın en büyük ekleminin. Ekleminin oluşturan üç kemik yapı femur, tibia ve patella kemikleridir. Menisküsler, femur ile tibia kemiklerinin kondilleri arasında yer alan üç köşeli fibrokartilaj yapılarıdır ve her bir diz içinde iki adettir. Diz ekleminde biri önde, biri arkada olmak üzere iki adet iç çapraz bağ

vardır. Diz eklemi, femoral arterin kendi dalları arasında yaptığı bir ağdan (rete articularis) beslenir, venöz dönüşü ise yine femoral ven aracılığı ile olur (29,30).

2.1.2. Diz Eklemi İnnervasyonu

Dizin innervasyonu obturator, femoral, tibial ve peroneal sinirler tarafından sağlanır. Kuadriseps ve sartoryus kasına femoral sinir ve dalları duyuşal lif verir (31). Tibial sinir, siyatik sinirden ayrıldıktan sonra popliteal fossaya girer. Burada gastroknemius, soleus, plantaris ve popliteus kaslarına motor dal verir. Peroneal sinir ise siyatik sinirden ayrıldıktan sonra popliteal mesafede biseps femoris kası boyunca yakın komşulukta ilerler. Fibula başının posteriorundan dolanarak distale uzanır (32, 33). Patella çevresindeki nöral pleksus uyluğun lateral, intermedia ve medial femoral kutanöz siniriyle, femoral sinirin posterioründen ayrılan safen sinirin infrapateller dalları arasındaki sayısız anastomoz ile oluşur. İnfrapatellar dal, sartorius kasını çarpazlayarak anteromedial kapsül, patellar tendon ve anteromedialindeki cildin innervasyonunu sağlar. Safen sinir ise dizin medialinden distale doğru uzanır (32, 33).

2.1.3. Diz Osteoartritinde Cerrahi Tedavi

Diz osteoartritinde tedavi seçenekleri konservatif ve cerrahi olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Aktivite kısıtlanması, zayıflama, yürümeye yardımcı koltuk değneğı veya baston gibi cihazların kullanılması, anti-inflamatuar ajanların kullanılması, intraartiküler enjeksiyonlar ve fizik tedavi konservatif tedavi seçenekleridir. Açık ve artroskopik eklem debridmanı, sinovyektomi, suprakondiler veya yüksek tibial osteotomi ve artrodez, total diz artroplastisi dışındaki cerrahi tedavi seçenekleridir. Total diz artroplastisi son evre osteoartriti

olan ve konservatif tedavi seçeneklerinden fayda görmeyen hastalarda endikedir (34). Total diz artroplastinde amaç; ağrıyı gidermek, stabil ve fonksiyonel bir hareket serbestisi sağlamak ve sonuçta hastanın hem psikolojik hem de fiziksel yaşam kalitesini artırmaktır (35-37)

2.2. Diz Protez Cerrahisinde Uygulanan Anestezi Yöntemleri

Diz protez cerrahisinde anestezi için; genel anestezi, rejyonal anestezi [santral bloklar (tek doz spinal, kontuni spinal, epidural, kombine spinal-epidural anestezi), periferik sinir ve plexus blokları] yöntemleri tek başlarına veya genel anestezi ile rejyonal bloklar kombine edilerek uygulanabilir.

2.2.1. Preoperatif Değerlendirme

Diz protezi uygulanacak olan hastalar, genellikle yaşlı ve ek organ disfonksiyonu olan hastalardır. Bu yüzden hastaya uygulanacak cerrahi ve anesteziyi etkileyebilecek olan ek hastalıkların belirlenmesi çok önemlidir.

Diz protez cerrahisi geçirecek yaşlı hastalarda preoperatif değerlendirmede dikkat edilecek bazı noktalar (38):

- *Kardiyovasküler sistem (KVS):* Başta iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler eşlik edebilir.
- *Solunum sistemi (SS):* Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlara (örn: metotreksat) bağlı olarak pulmoner fibrosiz görülebilir.
- *Renal fonksiyonlar:* Özellikle glomerüler filtrasyon hızı, yaşla birlikte azalır.
- *Kas-iskelet sistemi ve havayolu:* Romatoid artrit, atlanto-oksipital eklem subluksasyonuna neden olacak şekilde servikal omurgayı etkileyebilir.

Havayolu manevraları ve başa pozisyon verilmesi sırasında servikal omurgaya özellikle dikkat edilmelidir.

- Özellikle yaşlı hastalarda sık görülen *çoklu ilaç kullanımına* bağlı olarak etkilenmiş organ sistemleri ve bu sistemlerin anestezi ajanlarla olası etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle rejyonal anestezi tekniği uygulamanın düşünüldüğü durumlarda; antikoagulan ilaç kullanımına dikkat edilmeli ve pıhtılaşma testleri uygulanarak gerek operasyonu gerekse blok uygulamasını etkileyecek durumlardan kaçınılmalıdır. Antikoagülanlar işlemiden minimum 48 saat önce kesilmelidir.

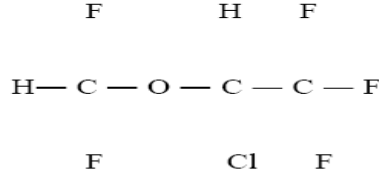
2.2.2. Genel Anestezi Yöntemleri

Özellikle demanslı veya kooperasyonu kısıtlı olan, kardiyovasküler veya santral sinir sistemi hastalıkları nedeniyle düz yatmakta sıkıntı yaşayacak ve rejyonal anestezinin özellikle kontrendike olduğu hastalarda genel anestezi tercih edilebilir. Genel anestezi uygulaması sırasında inhalasyon yolu ve intravenöz yolla verilen ilaçların birlikte kullanılması olarak tanımlanabilecek dengeli anestezide amaç tek tek ilaçların gereksinimini azaltmak ve istenmeyen bazı etkilerin daha az görülmesini sağlamaktır.

2.2.2.1. Araştırmamızda Kullandığımız Genel Anestezik Ajanlar

2.2.2.1.1. İzofluran

Kimyasal adı 1-kloro- 2,2,2 trifloro etil diflorometil eter olan isofluranın kimyasal yapısı Şekil 1’ de gösterilmektedir. Enfluranın bir izomeridir. 1965 yılında Terrell tarafından sentezlenmiş, 1971’de klinik kullanıma girmiştir (39).



Şekil 1: İzofluranın kimyasal yapısı

Renksiz, keskin eter benzeri kokulu, yanıcı olmayan bir volatil ajandır. Molekül ağırlığı 184,5 g, kaynama noktası 48,5 °C, özgül ağırlığı 1,5'tur (39).

Stabildir, metal veya diğer substanslarla reaksiyona girmez, koruyucu gerektirmez ve % 0,2'si metabolize olur. Trifloroasetik asit temel son ürünüdür. Serum florür düzeyi yükselbilirse de, üç MAK saati sonunda plazma florür düzeyi 2-3 mmol L⁻¹'dir. Uzun süreli ve tekrarlanan uygulamaları renal hasara neden olmaz ve böbrek hastalığı olanlarda kullanılabilir (40).

İndüksiyon ve ayılma hızlıdır. Hafif eter kokusunda olması inhalasyonunu güçleştirebilir, ayılma döneminde öksürük, sekresyon artışı ve huzursuzluk görülebilir (39).

Sistemlere etkileri

Hemodinamik etkileri: İn vivo olarak minimal kardiyak depresyona neden olur. Koroner arterleri dilate eder. Ancak koroner arter hastalarında kan stenotik bölgeden uzaklaşır (koroner çalma sendromu). Erişkinlerde kalp hızı genellikle stabildir, çocuklarda biraz artabilir (39, 40).

Solunum sistemine etkileri: Düşük MAK değerlerinde bile hipoksi ve hiperkarbiye ventilatuvar yanıtı baskılar. Üst solunum yolu reflekslerini uyarma eğilimine rağmen, bronkodilatatör etkisi nedeniyle astmatik hastalarda tercih nedenidir (39).

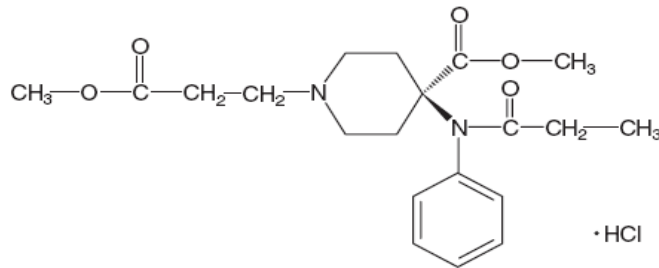
Santral sinir sistemine etkileri: İzofluranın serebral metabolizma hızını (CMR) ve serebral oksijen ihtiyacını azalttığı (CMRO₂), doza bağlı olmak üzere serebral kan akımını (SKA) artırdığı belirtilmiştir (41). Serebral oksijen tüketim hızını (CMRO₂) da deprese ederek serebral koruma yaptığı, inkomplet global iskemide ve kritik SKA'da (karotid endarterektomi cerrahisinde) serebral enerji metabolitlerini diğer anesteziyelere göre daha yavaş azalttığı belirtilmiştir (42). İzofluran CMRO₂'yi azaltmakla birlikte, serebral vazodilatör özelliğe sahip olması nedeniyle, serebral kan akımı (SKA) artışına veya otoregülasyonda bozulmaya ve ödeme yol açabilmektedir (43).

Üriner Sisteme Etkileri: Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon miktarı ve atılımını azaltır.

Hepatik sisteme etkileri: Total hepatik kan akımını azaltır ve karaciğer fonksiyon testleri minimal derecede etkilenir.

2.2.2.1.2. Remifentanil

Remifentanil, bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-aksoipil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil ester, opioittir. Kimyasal yapısı (Şekil 2) fentanil ve türevlerine benzer (41).



Şekil 2: Remifentanil hidrokloridin kimyasal yapısı

Liyofilize toz halinde bulunan remifentanil, serum fizyolojik ile 50 μ mL¹ olacak şekilde sulandırıldıktan sonra pH: 3,0 ve pKa: 7,07'dir. Remifentanil proteinlere % 92 oranında bağlanır. Remifentanilin Mü (M) opioid reseptörüne afinitesi güçlü, Sigma (Σ) ve Kappa (K) reseptörlerine afinitesi ise daha azdır (44). Remifentanilin major metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir (44, 45).

Farmakodinamik özellikleri diğer μ -opioid reseptör agonistleri ile benzer olmakla birlikte nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesini sağlayan ester bağı; remifentanile farklı bir farmakokinetik profil kazanmaktadır (46). Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, ester hidrolizi ile son eliminasyon yarı ömrü 3,8-8,3 dakika olduğu ve plazma kolinesterazının inhibisyonu, değişen plazma kolinesteraz işlevi ya da enzim düzeyi ile metabolizmasının değişmediği gösterilmiştir (44, 47, 48).

İlacın diğer opioidlere üstünlüğü, organ işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (49). Prosedürün sonunda hızlı uyanma ve ekstübasyonu engellemeden, intraoperatif derin analjezi ve hemodinamik stabilitiye olanak tanır (50, 51). Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlenmiştir (52). Ayrıca, remifentanil akciğerlerden belirgin olarak metabolize olmaz veya atılmaz (48). Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar (53, 54).

Etkisinin hızlı sonlanması, uygulamasından sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeylere inmesine yol açar ve postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanması gerekir (55).

Remifentanilin analjezik etkinliği doza bağlı artar. Erişkin gönüllüler ve cerrahi hastalar üzerinde; analjezik özellikleri, fentanil ile benzer, alfenatanilden ise 16 ila 70 kat daha fazla potens göstermektedir (56).

Sistemlere etkileri

Hemodinamik etkileri: Hafif bradikardi ve arteriyel kan asıncında %15-20 azalma olabilir (54). Remifentanil $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur (57).

Solunum sistemine etkileri: Remifentanil doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar (58). Ancak uyanık hastalarda $0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ ve izofluran anestezi altında iken $0,05 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ dozlarında spontan solunuma olanak tanıdığı gösterilmiştir (59, 60).

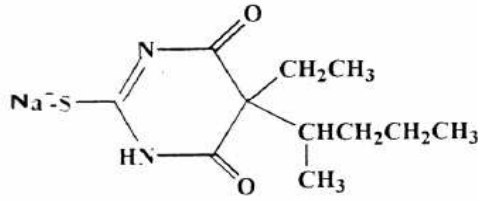
Santral sinir sistemine etkileri: Remifentanil EEG’de doza bağlı baskılanmaya neden olur, SKA’ da azalmaya yol açar ve CMRO_2 ’ de değişiklik yapmaz (61).

Kas iskelet sistemine etkileri: Remifentanil, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ ı aşmamalıdır (62).

Hepatik sisteme etkileri: Remifentanilin klirensinde; karaciğer yetmezliği olan hastalar, normal karaciğer fonksiyonu olanlar ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (52, 63).

2.2.2.1.3. Sodyum Tiyopental

Kimyasal yapısı Sodyum 5-etil-5-(1-metilbütül)-2-tiobarbitürat olan tiyopental, kısa etki süreli bir hipnotik ilaç olan pentobarbitalin tiyo türevidir (Şekil 3) (64). Anestezi indüksiyonunda inhalasyon anestezikleri ile birlikte sık kullanılan ajanlardandır (65).



Şekil 3: Sodyum tiyopentalin kimyasal yapısı

Anestezi uygulamasında kullanılan tiyobarbituratlarda 2. karbondaki oksijen atomunun yerini bir sülfür (S) atomu almıştır. Bu küçük kimyasal değişiklik barbituratın santral sinir sistemindeki etkisinin çabuk başlamasını ve kısa sürmesini sağlamaktadır (66).

Na⁺-Tiyopentalin santral etkilerinin şiddeti ise dozla ilgilidir, 3–5 mg kg⁻¹ dozda uygulanması 10–15 dakika süren bilinç kaybı ve 5–10 dakika süren anestezi oluşturur (67).

Na⁺-Tiyopental 3 aşamalı dağılım-yeniden dağılım fazı gösterir. Kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi çabuk yıkılmalarından değil, kandan kısa sürede uzaklaştırılmalarındandır (67, 68).

Tiyopental sodyum geniş volüm dağılımı ve düşük hepatik klirensi nedeniyle; özellikle uzun dönemde fazla miktarlarda kullanılırsa dokularda birikebilir, anesteziden uyanma süresi uzar (69). Na⁺-tiyopentalin metabolizması karaciğerde olur, atılım hızı 3-4 ml kg⁻¹ dk⁻¹ dir. Metabolitlerin çoğu inaktiftir,

suda erir ve idrarla atılırlar. Sodyum tiyopentalin eliminasyon yarı ömrü 7-17 saattir (70). Ağır karaciğer yetmezliklerinde indüksiyon dozu azaltılmalıdır; porfiride kullanılmamalıdır (71).

Diğer barbitüratlar gibi, beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemi baskılayarak; *genel anestezi* olarak adlandırılan bilinç kaybı, amnezinin eşlik ettiği SSS'i depresyonu ile solunum ve kardiyovasküler sistem depresyonu meydana getirir (67, 71).

Sistemlere etkileri (66, 68, 72-75)

Hemodinamik etkileri: Doz bağımlı olarak doğrudan miyokard depresyonu oluşturur. Aynı zamanda koroner kan akımı, kalp hızı ve miyokardın oksijen tüketimini artırır. Kalp kontraktilesini ve kalp debisini azaltır, taşikardi oluşturabilir. Venöz tonusu azaltır ve venöz dönüşte azalmaya neden olur. Miyokarda yaptığı direkt depresif etki ile kan basıncında geçici düşme olur ve bu düşme hipertansif hastalarda daha belirgindir. Hızlı enjeksiyon şiddetli hipotansiyon, dolaşım kollapsı ve kardiyak arreste neden olabilir.

Solunum sistemine etkileri: Solunum merkezinin CO₂'in uyarıcı etkisine karşı duyarlılığını azaltır. Doza bağlı olarak, solunumun frekansında ve derinliğinde azalmaya, solunum depresyonuna neden olur. Yüzeysel anesteziye öksürük, laringospazm ve bronkospazma eğilimi artırır.

Santral sinir sistemine etkileri: CMRO₂'yi azaltır, CMR'yi önemli derecede düşürür. Beyin metabolizma hızındaki azalma beyin kan akımı gereksiniminde azalmaya neden olur. SKA'da azalma, beyin kan volümünde ve intrakraniyal basınçta düşmeye neden olur. Bu etki beyin hem hasara uğrayan hem de perfüze

olan sağlam bölgelerini korur. Hipnoz, sedasyon ve bilinç kaybı görülür.

Antikonvülsan etkilidir

Üriner sisteme etkileri: Na⁺-tiyopentalin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi primer olarak böbrek kan akımı ile ilgilidir.

Hepatik sisteme etkileri: Na⁺-tiyopental indüksiyon dozlarında (3-5 mg kg⁻¹) karaciğer fonksiyonunda önemli bir değişiklik oluşturmaz.

2.2.2.1.4. Roküronyum Bromür

İlk kez 1994'te sentezlenen, monokuarterner aminosteroid yapılı, nondepolarizan, kimyasal yapısı vekuronyuma benzeyen (Şekil 4), hızlı etki başlangıçlı, orta etki süreli bir kas gevşetici ajandır (76, 77).



Şekil 4: Roküronyum bromürün kimyasal yapısı

Rokuronyum klinik dozlarda Asetilkolin (Ach) ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Etkisi iskelet kasında nikotinik kolinerjik reseptörlerin kompetitif antagonizmasıyla oluşur. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (78, 79). Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir (78, 80).

Stabil solüsyon halinde 50 ve 100 mg'lık ampüller içinde bulunur. ED 95 dozu 0,3-0,4 mg kg⁻¹'dir. Dozu artırıldığında etki başlangıç süresi hızlanır, ancak

etki süresi uzar. Rokuronyumun farmakokinetiğini anestezi tekniği etkilemezken, yaş faktörü etkili olmaktadır (78, 80).

Birikici özelliği yoktur, plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobiliyer yol ile elimine olmaktadır. Böbrekten atılımı % 10 kadardır (80, 81).

Sistemlere etkileri

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör bloğu, gangliyon bloğu, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir. Rokuronyumun belirgin kardiyovasküler veya otonomik yan etkilere sahip değildir. Hafif vagolitik etkisi nedeni ile yüksek dozlarda kullanımında kalp atım hızında artma görülebilmektedir. Gangliyon bloğu ve histamin salınımına yol açmadığından kan basıncında düşmeye neden olmamaktadır (82). Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (80). İntraoküler ve intrakraniyal basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (77).

2.2.3. Rejyonel Anestezi Yöntemleri

Diz artroplasti cerrahisinde anestezi amaçlı; santral bloklar -tek doz spinal, kontuni spinal, epidural, kombine spinal-epidural anestezi-, periferik sinir ve pleksus blokları tek başlarına veya genel anestezi ile kombine edilerek uygulanabilir.

2.2.3.1. Spinal Anestezi

Spinal anestezi, BOS içine enjekte edilen lokal anestezi solüsyonu ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır. Özellikle alt abdomen, perine ve alt ekstremiteler operasyonlarında güvenle kullanılabilir (83).

İlk lomber ponksiyon 1891 yılında *Heinrich Quincke* tarafından yapılmıştır. Ancak tariflenen yöntemin spinal anestezi amaçlı kullanımı, lokal anestezi olarak kokain kullanılarak ilk kez *August Bier* tarafından 1899 yılında gerçekleştirilmiştir (84, 85).

2.2.3.1.1. Spinal Anatomi (86, 87)

Kemik Yapı ve Spinal Kanal

Spinal kanal kemik vertebra cisimleri ile arkusları tarafından oluşturulur. Spinal kord ve sinir köklerini, bunları besleyen damarları, spinal kord saran zarları, yağ ve destek dokusunu içerir. Bu kanal yanlarda intervertebral arkada interlaminal foramenlerle dışarı açılır.

Vertebral Kolon

Vertebral kolon 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur.

Spinöz çıkıntılar, servikal ve lomber bölgelerde horizontale yakın bir pozisyonda iken, torasik bölgede, özellikle T4-9 hizasında, dikeye varacak şekilde eğimlidirler. Üstteki vertebranın spinöz çıkıntısının ucu, bir alttaki vertebranın cismi hizasında bulunur. Bu durum lokalizasyon ve iğneye verilmesi gereken eğim bakımından önemlidir.

Ligamentler

Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler blok sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluştururlar. Blok işlemi sırasında spinal iğne; cilt, cilt altı, supraspinöz ve interspinöz ligamentler ile ligamentum flavumu geçerek epidural alana, sonra da durayı delerek intratekal aralığa ulaşır.

2.2.3.1.2. Spinal Anestezi Fizyolojisi (83, 88)

İntratekal aralığa spinal anestezi için verilen lokal anestezik ilacın etki yeri spinal sinirlerin ön ve arka kökleridir. Spinal sinirlerin arka kökleri somatik ve visseral duyu iletimininden, ön kökleri ise motor ve otonomik arktan sorumludur.

Lokal anesteziğin spinal kord üzerindeki etkisi ise iki şekilde gerçekleşir. Konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak lokal anestezik ajan, BOS'dan pia mater boyunca diffüze olur, ki bu süreç kordun yüzeysel tabakalarını etkileyen yavaş bir süreçtir. İkincil olarak subaraknoid aralıkta, pia materden spinal korda giren kan damarlarına eşlik eden uzantılar (*Virchow-Robin* boşlukları) aracılığı ile lokal anestezik ajan, spinal kordun daha derin tabakalarına erişir.

Anestezik etki; lokal anestezik yoğunluğu, sinir dokusunun lokal anesteziyle temas eden yüzey genişliği, yağ içeriği ve kanlanmasıyla değişiklik gösterir. Küçük lifli sensoriyal sinirler büyük lifli motor nöronlara göre daha önce etkilenirler. A grubu liflerin (Tablo 1) motor liflerinin çapı kalın olduğundan blok oluşması geç olup geri dönme süresi daha kısadır (89-91). İnce ve miyelinsiz lifler, kalın ve miyelinli liflerden daha kolay bloke edilir. Diferansiyel blok tipik olarak duyu blokdan iki segment daha yukarıda sempatik blok oluşturur (ısı

duyarlılığı ile değerlendirilir), duyuusal blok ise (ağı, hafif dokunma) motor bloktan iki segment daha yukarıdadır (92).

Tablo 1: Sinir liflerinin sınıflandırılması (92)

Lif Tipi	Duyusal Sınıflama	Görev	Çap (mm)	İletim hızı (m/sn)	Myelin
A α		Motor	12-20	70-120	+
A α	Tip Ia	Propriosepsiyon	12-20	70-120	+
A α	Tip Ib	Propriosepsiyon	12-30	70-130	+
A β	Tip II	Dokunma/Basınç/propriosepsiyon	5-12	30-70	+
A γ		Motor (kas igciğı)	3-6	15-30	+
A δ	Tip III	Ağı /soğuk/dokunma	2-5	12-30	+
B		Pregangliyonik otonomik lifler	< 3	3-14	+
C (dorsal)	Tip IV	Ağı /sıcak-soğuk/dokunma	0,4-1,2	0,5-2	-
C (sempatik)		Postgangliyonik sempatik lifler	0,3-1,3	0,7-2,3	-

2.2.3.1.3. Spinal Anestezinin Sistemler Üzerine Etkisi

Spinal sinir köklerinde efferent otonomik blok, sempatik ve bir miktar da parasempatik blok oluşturur. Santral bloklar, azalmış sempatik tonus ve/veya karşılıksız kalmış parasempatik tonus kaynaklı, sempatik blokaja ve fizyolojik yanıtlara neden olur (92).

Kardiyovasküler sistem: Kan basıncı, kalp hızı ve kasılmasında azalma meydana gelebilir. Bu etkiler, spinal anestezi kaynaklı sempatik bloğun seviyesi ile orantılıdır. T₅-L₁ arası liflerin bloğu vazodilatasyon ile sistemik vasküler dirençte

azalmaya yol açar. Yüksek seviyeli sempatik blok kompanzatuvar vazokonstriksiyonu engellerken, aynı zamanda T₁₋₄ seviyesinden çıkan sempatik kardiyak hızlandırıcı lifleri de bloke eder. Vazodilatasyonun bradikardi ve kontraktilitede azalma ile kombine olması sonucunda, belirgin hipotansiyon oluşabilir (85, 92).

Solunum sistemi: Yüksek torakal seviyelerde bile tidal volüm değişmez, fakat abdominal kasların zorlu ekspirasyona katkısının kaybolması ile vital kapasitede hafif azalma olur. Solunum rezervi kısıtlı olanlarda bu durum göz ardı edilmemelidir (92).

Gastrointestinal sistem: Nöroaksiyel blokla meydana gelen sempatektomi vagal tonusun baskın olmasını sağlar. Hepatik kan akımı, ortalama arteriyel basınçtaki düşme ile her anestezi tekniğinde azalır (85).

Üriner sistem: Böbrek kan akımı otoregülasyonla idame ettirilir ve böbrek fonksiyonunda klinik etkisi düşüktür. Spinal anestezide S₂₋₄ sinir köklerinin bloke edilmesi ile mesane tonusu azalır ve refleksler baskılanır. Sakral otonomik lif fonksiyonu en son geri döndüğü için, üriner kateter yerleştirilene kadar fazla sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır (85, 92).

2.2.3.2. Periferik Sinir ve Pleksus Blokları

2.2.3.2.1. Tarihçe

Karl Koller tarafından 1884'de kokainin anestezik özelliklerinin belirlenmesinden yaklaşık 1 yıl sonra, *Halsted* brakial pleksus bloğunu ilk kez uygulamıştır (93). 1887'de ise *Crile*; gluteal katlantıda siyatik siniri, inguinal katlantıda femoral siniri cerrahi olarak açığa çıkarıp kokain enjekte ederek

anestezi sağlamış ve amputasyon cerrahisinde kullanmıştır (94). Siyatik sinir bloğu ile ilgili ilk yayın 1911 yılında *Lawen* tarafından gerçekleştirilmiş olmakla birlikte günümüzde en sık uygulanan ve bilinen siyatik sinir bloğu *Labat* tarafından tanımlanmıştır (95). Günümüzde de halen kullanılmakta olan bu teknik 1974 yılında *Winnie* tarafından modifiye edilmiştir (96).

1911 yılında *Hirschel*'in perkütan aksiller blok uygulamasını takiben pleksus blokları bilinmekle beraber, ekstremité pleksus blokları ancak 1970'li yıllarda tanımlanabilmiştir (97).

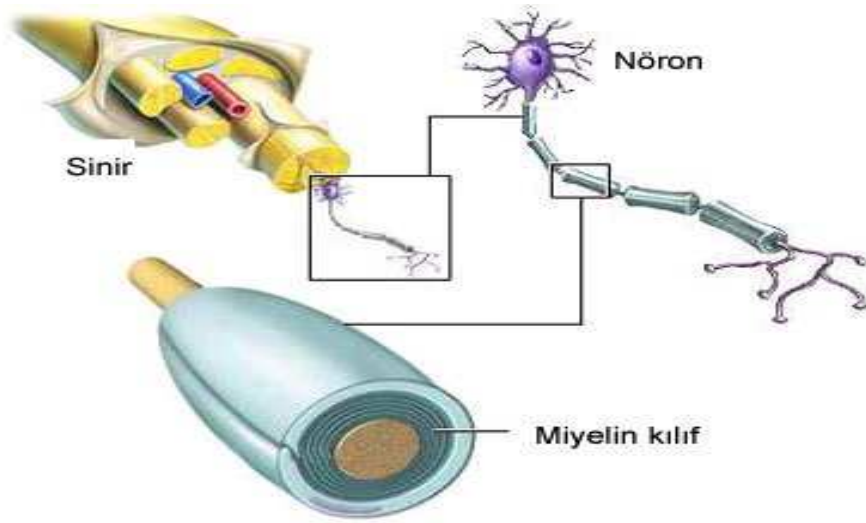
Periferik sinir ve pleksus bloklarının alt ekstremité cerrahisinde yeri

Rejyonal anestezi, cerrahi alandan kaynaklanan tüm afferent impulsların, SSS'ye ulaşmasını engelleyen tek anestezi yöntemidir. Total diz artroplastisi sıklıkla rejyonal anestezi altında gerçekleştirilmekle beraber santral bloklar; hipotansiyon ve idrar retansiyonu gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. Bu ve benzeri komplikasyonların önlenmesi amacı ile operasyon sırasında anestezi ve sonrasında analjezi sağlamak için periferik sinir ve pleksus bloklarının kullanımı gündeme gelmiştir. Alt ekstremitéde periferik sinir ve pleksus blokları kolaylıkla ve minimal yan etkiyle gerçekleştirilebilir (98).

2.2.3.2.2. Periferik Sinir Anatomisi

Periferik sinirler; sinir liflerinin oluşturduğu *fasikül* ya da *funikül* adı verilen demetlerden meydana gelir. *Perinörium* adı verilen bir bağ dokusu içinde yer alır. Her fasiküldeki sinir liflerini çevreleyen, destekleyen ve birbirinden ayıran *endonörium* adlı intertisyel bağ dokusu ile kaplıdır. Endonörium, perinöriumun en içteki tabakalarından içe doğru geçen septalarla şekillenmiştir.

Sinirlerin çapı perifere doğru gidip dallar verdikçe küçülür (Şekil 5). Bir sinirin merkeze yakın kısmındaki fasiküller distaldeki vücut bölgelerini, periferdekiler ise proksimal bölgeleri innerve eder. Bir sinirin periferindeki fasiküller ortasındakilerden daha önce bloke olur. Böylece proksimal bölgelerde distalden daha önce anestezi sağlanır (98). Perinörium bazı sinirlerde daha kalındır. Lokal anestezi solüsyonunun geçişinde perinörium en dirençli engeldir. Perinörium, beyin ve omuriliği kaplayan pianın periferik sinirdeki karşılığıdır. Perinörium ile epinörium arasındaki potansiyel boşluk da subaraknoid aralığa tekabül eder. İlaçlar bu aralıktan spinal kanala dağılabilir.



Şekil 5: Periferik Sinir Anatomisi

2.2.3.2.3. Sinir Lifinde İleti Fizyolojisi (99, 100)

Sinir lifinin iki önemli özelliği, depolarize olabilmesi ve oluşan depolarizasyonu belirli bir hızla kendi boyunca iletmesidir. Herhangi bir uyarının sinir lifini etkilemesi ile gelişen değişim serisine ise *aksiyon potansiyeli* adı verilmektedir. Bu olaylar;

Polarizasyon: Lokal anestezi solüsyonun perinöral bölgeye verilmesi, aksonlarda fizikokimyasal bir değişiklik yaparak fonksiyonlarda geri dönüşümlü bir bloğa yol açar. İstirahatte uyarılabilir membranlar (sinir ve kas) polarizedir. Polarizasyon; membranın içinde ve dışında elektrik kuvvetlerinin olmasıdır.

Depolarizasyon: Membrana uygulanan elektriksel, mekanik, kimyasal veya termal uyarı, neden olduğu protein yapısında geri dönüşümlü bir hareket ile iyon kanallarının çaplarının genişlemesine ve Na^+ iyonlarının hücre içine girmesine neden olur. Sonuçta; membran potansiyelinde negatiften pozitif doğru bir kayma olur. Bu kayma akson boyunca düzenli olarak yayılan elektriksel bir olay başlatır. Bu polarite kaymasına *depolarizasyon* denir.

Repolarizasyon: membranın istirahat durumuna dönmesidir. Sinir lifine uyarı gelmediği zaman membran potansiyeli -85 mV düzeyinde sabit olarak sürmektedir.

Depolarizasyon ile oluşan elektrik akımı komşu membranı tetiklemekte ve sodyum kanallarını açarak Na^+ girişine neden olmaktadır. Böylece oluşan her depolarizasyon ve repolarizasyon komşu bölgede benzer olayı başlatarak iletinin sinir boyunca yayılması sağlanmaktadır (99). İletim; miyelinsiz sinirlerde devamlı, miyelinli sinirlerde ise zardaki iyonik değişimlerin sadece Ranvier düğümlerinde olması nedeniyle sıçrayıcı tiptedir (101).

2.2.3.2.4. Sinir Stimülatörleri

İlk kez 1912 yılında *Perthes* (102) elektrik uyarısı ile periferik siniri lokalize etmiş, daha sonra *Greenblatt ve Densan* (102) 1962’de, *Wright* (103) ise 1969 yıllarında sinir stimülatörünü tanıtmışlardır. Sinir stimülatörünün kullanım

özelliklerinin iyi bilinmesi, sinir blokları esnasında hekimlere iğne ucunun sinire yakınlığı konusunda objektif bilgiler sağlamaktadır (104-107).

Kısa uç açılı ve teflon ile yalıtılmış iğneler, en çok tercih edilenlerdir. Sinir travmasını azaltmak için iğne uç açısının sinire paralel olarak sokulmasına özen gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir (107, 108).

Sinir stimülatörü ile oluşturulan potansiyel akım sinirde duyuşal veya motor bir yanıt oluşturur, böylece aranılan sinir lokalize edilir. Sinir stimülatörünün negatif elektrodu kanüle, pozitif elektrodu ise hastaya bağlanır (106). Uyarının 2 mA' den 0,3-0,5 mA aralığındaki akıma kadar düşürölerek lokalizasyonunun belirlemesi halinde bloktaki başarı artar (109).

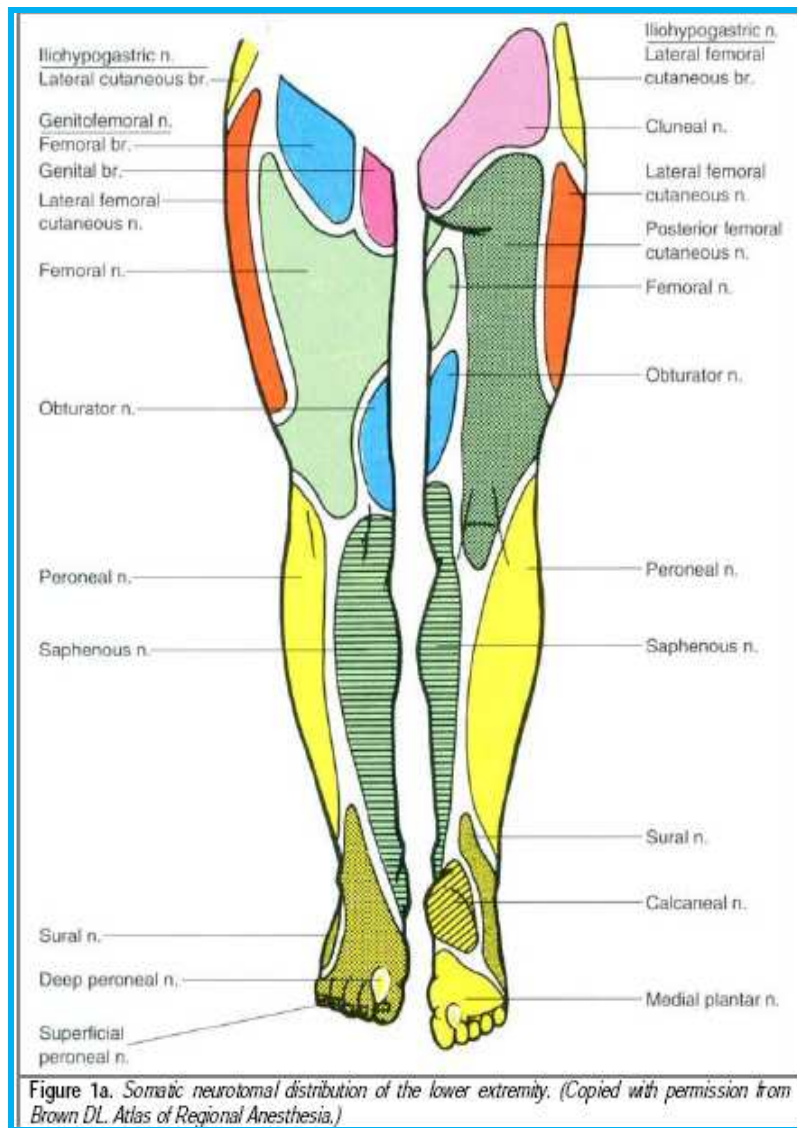
2.2.3.2.5. Lumbo Sakral Pleksus Blokları

Fonksiyonel Anatomi (110,111)

Lomber ve sakral pleksuslar alt ekstremitayı innerve eden pleksuslardır (Şekil 6).

Lomber pleksus, T₁₂ den bazı istisnai katılımla beraber L₁₋₄ ventral dallarından türer. Esas olarak L₂ den L₄ e kadar olan sinir köklerinden gelen lomber pleksus alt ekstremitayı innerve eden üç önemli siniri oluşturur. Bunlar; lateral femoral kutanöz, femoral ve obturator sinirlerdir. Bu sinirler alt ekstremitenin ön kısmının motor, duyuşal ve alt bacağın medial kısmının kutanöz duyuşal (safen sinir) innervasyonunun önemli bir kısmını sağlarlar.

Sakral pleksus L₄₋₅ ve S₁₋₃ sinir köklerinden oluşur ve siyatik sinir ile posterior femoral kutanöz sinir uç dallarıdır. Siyatik sinir terminal dalları olan peroneal ve tibial sinirler ile alt ekstremité ve ayağın posterior yüzünün hem motor hem de duyusal innervasyonunu sağlar.



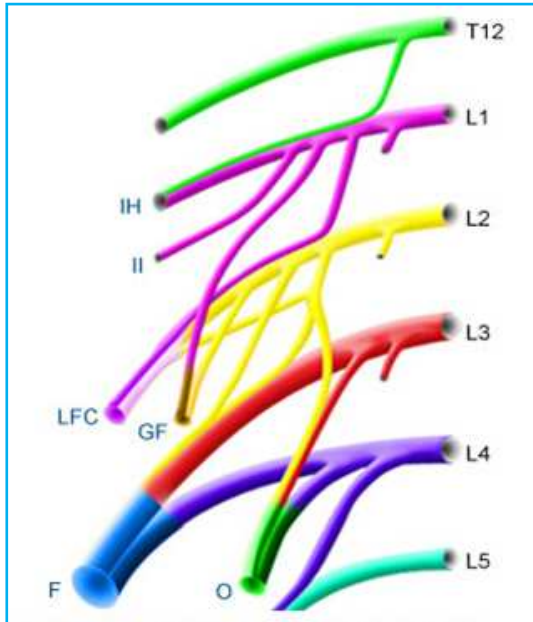
Şekil 6: Lumbosakral pleksusun innervasyon alanları (110)

Posterior Lomber Pleksus Blokları

Lomber sinirler intervertebral foramenlerden çıktıktan sonra anterior ve posterior olmak üzere iki ana dala ayrılır. Posterior dal, sırtın alt kısmının cilt ve kaslarını inerve eder.

İlk dört lomber sinirin anterior dalları (L_{1-4}) psoas major kası gövdesi içinde fasial planda "psoas kompartmanı" olarak adlandırılan alanda T_{12} ' den de bir dal alarak lomber pleksusu oluşturur (112).

Lomber pleksus (Şekil 7) psoas major kası içerisindeki boşlukta yer alır. Bu boşluğu medialde, vertebra korpusları ile psaoas major kasının birleşme noktaları, tranvers çıkıntılar ve lomber vertebra sınırlar. Psoas major içerisinde pleksusu saran aponevröz, bu boşluğun anterior, posterior ve lateral sınırlarını oluşturur (111).



IH: İliohipogastrik sinir (L_1),

IL: İlioinguinal sinir (L_1)

GF: Genitofemoral sinir (L_{1-2}),

LFC: Lateral femoral kutanöz sinir (L_{2-3})

F: Femoral sinir (L_{2-3-4})

O: Obturator sinir (L_{2-3-4})

Şekil 7: Lomber Pleksus (110).

Lomber pleksus blokları ilk kez *Winnie ve ark.* (113) tarafından anterior ve posterior yaklaşımlar dahil olmak üzere tanımlanmıştır. Daha sonra birçok yaklaşım tanımlanmıştır ve her biri lomber pleksusun üç ana terminal dalında yeterli anestezi oluşturabilmekle birlikte pleksusun proksimal dallarında (ilioinguinal, iliohipogastrik ve genitofemoral sinirler) yeterli anestezi oluşmayabilir (114, 115). Ancak; anterior femoral yaklaşımla karşılaştırıldığında, teorik olarak posterior teknikle tüm sinir dallarında (femoral, lateral femoral kutanöz ve obturator sinir) daha fazla blok ve analjezi elde edildiği bildirilmiştir (114). Tüm bunlar göz önüne alındığında özellikle diz protez cerrahisi için lomber pleksus bloğu siyatik sinir bloğu ile mutlak kombine edilmelidir.

Posterior lomber pleksus yaklaşımlarında hastanın pozisyonu lateral dekübitistir, bloke edilen bacak üstte (Sims pozisyonu) olacak şekilde üst bacak kalçadan ve dizden bükülür. Alt bacak ise düz pozisyonda bırakılır.

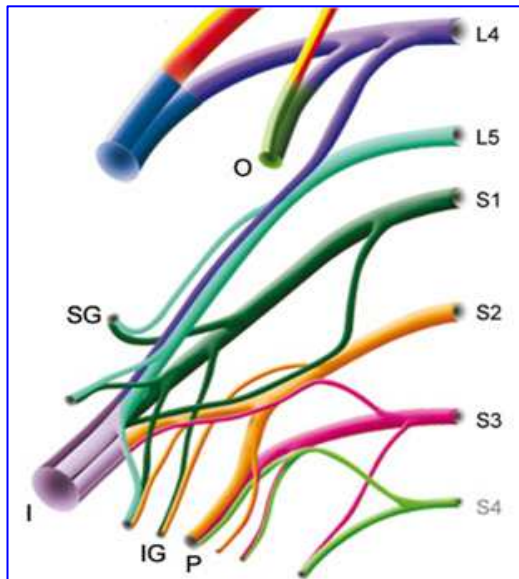
Posterior lomber pleksus bloğu

Lomber peksus blokarının en sık kullanılan yaklaşımı *Winnie ve ark.*ları tarafından tanımlanmıştır (96). Hasta sims pozisyonuna getirildikten sonra; lomber bölgedeki vertebraların spinöz çıkıntılarını birleştiren vertikal bir çizgi çizilir. Sonra blok uygulanacak taraftaki spina iliaka posterior superior (SİPS) tespit edilerek, vertikal çizgiye paralel kraniyale doğru ikinci bir çizgi çizilir. Ardından krsta iliakaların üst kenarlarını birleştiren bir çizgi (interkristal hat) daha çizilir. İkinci çizginin interkristal hat ile kesiştiği nokta girişim noktasıdır. Girişim noktası L4 spinöz çıkıntısının yaklaşık 5 cm lateralidir. Bu blok aynı referans noktaları kullanılarak oturur pozisyonda da yapılabilir. Sinir stimulatoru

kullanılarak yapılacak uygulamalarda aranacak yanıt kuadriseps kasında kontraksiyondur. Başarılı blok, uyluk anterior, medial ve lateralinde anestezi sağlar. Diz ve kalça fleksiyonu kısıtlıdır (98).

Siyatik Sinir Bloğu

Siyatik sinir L₄₋₅ ile S₁₋₃ spinal sinirlerin ön dallarından doğar. Pelvis boşluğunu piriform kasının alt kenarından terk eder, % 2 olguda piriformis kasını delerek geçer. Siyatik sinir, tuber iskiyadikum ile trokanter major arasından geçerek, gemellus kaslarının, obturator internus tendonunun ve kuadratus femoris kasının üzerinden aşağıya yönelir ve gluteus maksimus kasının alt kenarından uyluğa girer (Şekil 8) (116).



- O: Obturator sinir
- SG: Superiyor gluteal sinir
- S: Siyatik sinir
- IG: İnferiyor gluteal sinir
- F: Femoral sinir
- P: Pudental sinir

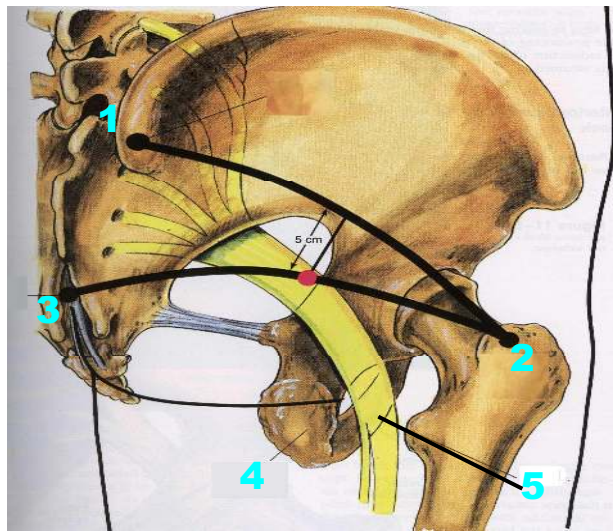
Şekil 8: Sakral Pleksus (116)

Posterior siyatik sinir bloğu; bacağı innerve eden dört sinirden en kalını olan siyatik sinirin, lumbosakral pleksusun en alt seviyesinde, foramen iskiyadikum majustan veya foramen infra priformisden çıktıktan sonra bloke edilmesidir. Siyatik sinirin duysal dalları uyluğun dorsalini, alt bacağın

dorsolateralini ve ayağın yarısının lateralini, kalça ve diz eklemine ve femuru innerve eder. Siyatik sinirin musküler dalları, biceps femoris, semimembranöz, semitendinöz ve adduktor magnus kaslarını innerve eder.

Klasik Teknik (Labat Tekniği) veya Posterior Yaklaşım

Blok için en uygun yerlerden biri sinirin foramen infra piriformisten çıktığı noktadır (Şekil 9). Hastaya Simms pozisyonu verildikten sonra; trokanter major ve spina iliaka posterior superior lokalize edilir. Bu iki noktayı birleştiren çizginin ortasından diklemesine medial bir çizgi daha çizilir ve enjeksiyon noktası bu çizgi üzerinde 5. cm de işaretlenir (Labat çizgisi). Bu nokta kişisel anatomik yapıya göre değişebileceğinden Winnie'nin önerisi ile daha önce belirtilen çizgiden başka trokanter majoru sakral hiatus ile birleştiren ayrı bir çizgi daha çizilir. Trokanter major ve posterior superior iliak çıkıntısının orta noktasından dik inilen çizginin bu ikinci çizgiyi kestiği nokta iğne giriş yeri olarak işaretlenir (117) (Şekil 9).



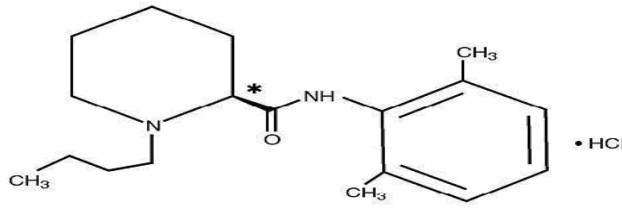
Şekil 9: Posterior siyatik sinir bloğu için kılavuz noktaları (1) Spina iliaka posterior superior, (2) trokanter major, (3) sakral hiatus (4) ischial tuberositas (5) siyatik sinir (117).

Blok iğnesi ile deriye dik olarak girilince, 2-4 cm sonra gluteus maximus kası direkt olarak uyarılmalıdır. Yaklaşık 5 cm derinlikte biceps femoris, semimembranöz ve semitendinöz kaslarında kasılmalar meydana gelir. İğne eğer daha derine ilerletilirse, 6-8 cm derinlikte siyatik sinirin tibial veya peroneal parçasının stimülasyonuna bağlı plantar ve dorsal fleksiyon hareketleri görülür. Sinir stimülatörünün akım şiddeti 0,3-0,5 mA'e kadar azaltıldığında hala hafif kontraksiyonlar görülüyorsa iğne ucunun sinirin hemen yakınında olduğunu gösterir. Negatif aspirasyon testinin ardından 30-40 mL lokal anestezi verilir.

2.2.3.3. Araştırmamızda Kullandığımız Lokal Anestezik Ajanlar

2.2.3.3.1. Levobupivakain

Kimyasal adı S-1 butil, 2 piperidil, farmo 2'.6'xy lipid hidroklorid olan levobupivakain, bupivakain hidrokloridinin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir (Şekil 10)(118,119).



Şekil 10: Levobupivainin kimyasal yapısı

Polipropilen yapıdaki ampuller içinde 25 mg (2,5 mg ml⁻¹), 50 mg (5 mg ml⁻¹) ve 75 mg (7,5 mg ml⁻¹) levobupivakain bulunmaktadır. Levobupivakain sitokrom P450 (CYP) sistemi, primer olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından geniş biçimde metabolize edilir (120). Levobupivakainin ana metaboliti 3-hidroksilevobupivakain olup glukoronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrar ile atılır. İdrarda değişmemiş levobupivakain ekskrete edilmemektedir.

Bu nedenle, renal hastalığı olanlarda değişmemiş levobupivakain birikmezken, idrarla atılan metabolitler birikebilir (121, 122).

Solüsyonun pH'sı 4,0-6,5 olup moleküler ağırlığı 324,9 Dalton, pKa'sı 8,09' dur. Uygulamayı takiben levobupivakainin plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim dokunun vaskülaritesiyle ilgilidir. Plazma proteinlerine yüksek oranda (% 97) bağlanan levobupivakainin dağılım volümü 66,9 L, ortalama yarılanma ömrü 1,423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L saat⁻¹tir (121).

Levobupivakain bupivakaine benzer farmakolojik ve klinik özelliklere sahiptir. Ancak; bupivakaine göre daha yüksek klirens hızına, daha kısa eliminasyon yarı ömrüne, daha küçük dağılım hacmine ve beyin ile miyokard dokularına daha az affiniteye sahiptir (119). Levobupivakainin vazokonstrüktör etkisinin daha çok oluşu, duyusal bloğun daha uzun ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (121). İn vitro, in vivo ve gönüllülerdeki blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyusal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir (121-123). Bununla beraber levobupivakain hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup letal doz levobupivakainde bupivakainden 1,3 - 1,6 kat yüksektir (124, 125). Levobupivakainin değişik anestezi tekniklerde etki başlangıç süresi 15 dk civarında saptanmıştır. Etki süresi doz bağımlıdır ve anestezi tekniklere göre de farklılık gösterir (126). Periferik sinir bloklarında 0,25 – 0,5 konsantrasyonlarda, 2-3 mg kg⁻¹ dozu geçmeyecek şekilde, 24 saatte maksimum uygulanabilecek doz 695 mg dır (127).

Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duyusal bloktan daha kısa motor blok zamanı olusturur. Bu farklılık periferik sinir bloklarında gösterilememiştir (121-123, 128).

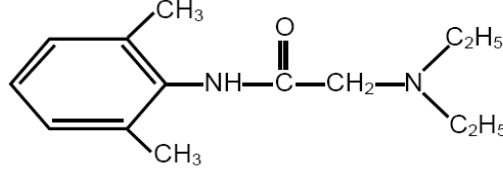
Sistemlere Etkileri

Kardiyovasküler sistem: Hayvan çalışmalarında levobupivakainin bupivakaine göre kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesinin daha az olduğu gösterilmiştir. Toksisitesinde kardiyak Na^+ ve K^+ kanallarının blokajı depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır. Atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır (120, 124, 129). Periferik sinir bloğu uygulanan olguda yanlılıkla levobupivakainin intravenöz verilmesi durumunda ciddi kardiyak aritmiler ve kardiyovasküler kollaps bildirilmiştir ve aynı olguda lipid kurtarma tedavisine yanıt alınmıştır (130).

Santral Sinir Sistemi: Levobupivakainin EEG üzerine alfa depresan etkisinin bupivakaine göre hem şiddet, hem de etkinin gözlemlendiği beyin bölgesi açısından belirgin olarak daha az olduğu bildirilmektedir (131-133).

2.2.3.3.2. Lidokain

Lidokain, amid grubu lokal anesteziklerden klinik uygulamaya ilk giren ilaçtır (134, 135). Kimyasal ismi N-diasetilaminoasetil-2,6 ksidilin hidroklorür olup, kimyasal yapısı Şekil 11’ de görülmektedir. Klinik özellikleri açısından orta potens ve etki süresine sahip lokal anesteziklerdendir. İnfiltrasyon, periferik sinir blokları ve peridural blok uygulamaları için % 0.5, % 1, % 1.5 ve % 2’lik solüsyonları mevcuttur (135).



Şekil 11: Lidokainin kimyasal yapısı.

Topikal anestezi uygulamalarında kullanılmak üzere merhem, jel, visköz, süpozituar ve sprey formları hazırlanmıştır (136). Lidokainin % 64'ü proteine bağlıdır ve plazma yarı ömrü erişkin için 1,6 saat, yenidoğan için ise 3 saattir. Sudaki solüsyonu pH 6-7'de stabildir ve tekrarlanan sterilizasyonlara dayanıklıdır. İntratekal (% 5) ve epidural (% 1,5-2) uygulamalarda yaklaşık 1,5-2 saat, perinöral (% 1,5-2) ve infiltrasyon (% 0,25-0,5) şeklindeki uygulamalarda 1-1,5 saat, mukozalarda (% 4) ise 30-45 dakikaya varan anestezi sağlamaktadır. Ayrıca, uzun etkili lokal anesteziklerin latent periyodlarını kısaltmak amacı ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır (99). Vazokonstriktif bir ajan ilavesi ile klinik etki süresi % 50' lere varan oranlarda uzatılabilir (137).

Lidokain, karaciğerde, mikst fonksiyonlu mikrozomal oksidazlar ve amidazlar tarafından monoetilglisin ksilidid (MEGX) ve glisin ksilidid'e dönüştürülür. Metabolizma karaciğer kan akımına bağımlıdır. Yine de sadece çok ileri karaciğer yetmezliklerinde metabolizması etkilenmektedir (137-139).

Metabolitlerinin tümü ve ilacın % 10 kadarı değişme uğramadan vücuttan idrar aracılığı ile uzaklaştırılmaktadır (138). Ciddi böbrek yetersizliği birikme oranını artıracaktır (137).

Status epileptikusta (antikonvülzan etki), ventriküler aritmilerin (membran stabilizasyon etkisi, 1 mg kg⁻¹ bolus) tedavisinde ve ağırlı durumlarda diğer

ilaçları potansiyalize etmek için (sedatif etki) kullanılır. Maksimum doz 4 mg kg⁻¹ (adrenalinli) ve 7 mg kg⁻¹ dır (adrenalinli). Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kolaylaştırdığı için malign hipertermi hikayesi olanlarda kullanılmamalıdır (140).

Lidokainin nöroprotektif etkileri üzerine birçok araştırma mevcuttur (141-145). Bu etkilerinin altında yatan mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmasa da birçok olası açıklama gösterilmiştir (141, 142, 146). Lidokainin nöroprotektif etkilerinin; verilen konsantrasyona ve serebral iskeminin ciddiyetine bağlı olduğu düşünülmekle birlikte serebral korunma için en uygun doz ve tedavi süresi tam olarak bilinmemektedir. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında lidokainin anti-aritmik amaçlı kullanım dozlarında nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (143, 144).

Lidokainin yüksek doz iv uygulamaları sonrasında ortaya çıkan sistemik toksik belirti ve reaksiyonlar ile venöz ilaç konsantrasyonu arasında yakın bir ilişki söz konusudur (147). Akut lidokain toksikasyonunda başlangıçta SSS depresyonuna ait belirtiler görülmekle birlikte; ileri döneminde konvülsiyonlar belirmektedir (148).

2.3. Kognitif Fonksiyonlar

Basitçe biliş (kognisyon); bilme, bilgiyi edinme ve bilgiyi kullanma becerisidir. Kognitif fonksiyonlar kişinin farkında olması, algılaması veya fikirleri kavraması ile işleyen entellektüel bir süreçtir. Bu süreç; algılama, düşünme, sonuç çıkarma, yargılama ve hatırlamanın da içinde olduğu tüm bilgi yollarını içerir (149). Verimli kognitif fonksiyonlar beyaz cevherin myelinizasyonu ve bütünlüğü, sinaptik bağlantıların yoğunluk ve zenginliği ile dış çevreyle olan

verimli enteraksiyonların sonucunda sinaptik dallanmanın özgülüğüne dayanmaktadır (150).

2.3.1. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları

Major cerrahi geçiren hastalarda postoperatif dönemde özellikle hafıza, konsantrasyon, sosyal uyum ve dil konularında kendini gösteren bozulmalar ile karşılaşılabilir. Postoperatif dönemdeki kognitif bozukluklar; disfonksiyondan (kognitif fonksiyonlarda bozulma) (POKD), deliryum (bilinçte azalma) ve demansa (hafızada bozulma) kadar değişen geniş bir yelpazede karşımıza çıkarak hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (1,2).

Erken postoperatif dönemde tipik olarak mental fonksiyonun en düşük seviyeye inmesine rağmen, hastaların büyük çoğunluğunda ameliyat sonrası bir haftada ameliyat öncesi durumlarına gelirler. Buna karşılık, özellikle belli tip cerrahilerin uygulandığı, medikal bazı hastalıkların eşlik ettiği, önceden kognitif disfonksiyonun bulunduğu ve ileri yaşda olan hastalar, postoperatif kognitif bozukluk gelişmesi için yüksek riskli hastalardır ve bu hastalarda uzun dönem kognitif bozukluk meydana gelebilir (151).

North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) sınıflamasına göre kognitif bozukluklar *Deliryum*, *Demans*, *Amnestik bozukluklar*, *Nörokognitif bozukluk (Mild Neurocognitive Dysfunction)* olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (152).

Anesteziye ve geçirilen cerrahiye bağlı olarak özellikle yaşlı hastalarda sıkça görülmekte olan kognitif fonksiyon bozuklukları temel olarak iki başlık

altında incelenmektedir. Bunlar; postoperatif deliryum ve postoperatif kognitif disfonksiyonlardır (4).

Postoperatif Kognitif Disfonksiyon

Postoperatif kognitif bozukluğun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, yapılan çalışmalar multifaktöriyel olduğunu düşündürmektedir. Günümüzdeki popüler görüşlerden biri de, nörotransmitter (asetilkolin ve serotonin) sistemindeki perioperatif imbalanstır. Özellikle yaşlı hastalarda görülebilen azalmış bir nörofizyolojik rezervin varlığı da postoperatif kognitif bozukluk gelişmesine katkıda bulunur. Ayrıca sitokinler gibi inflamatuvar mediatörler de bu disfonksiyonun gelişmesine etki etmektedir (2, 151).

POKD yaşlı hastalarda düşünüldüğünden daha sık görülür. Uluslararası, çok merkezli geniş kapsamlı bir araştırmada 60 yaş üzeri 1218 hastanın % 25,8' inde ameliyattan 1 hafta sonra, % 9,9' unda ise ameliyattan 3 ay sonra POKD görülmüştür. Orta yaşlı cerrahi hastalarda dahi ameliyattan 1 hafta sonraki POKD oranı oldukça yüksektir (% 19,2) (3).

Postanestezik etkilenme süresinin belirlenmesinde ajanların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar, hafıza, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemlidir (151). Anestezik maddelere maruz kalındıktan sonra, psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda 10-12 saat süre ile bozulma olduğu, duyarlı testlerle bu bozulmanın 1-2 gün sürebildiği gösterilmiştir (4).

Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları Tanı Kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: POKD Tam Kriterleri

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

Anestezi sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir olmakla beraber, geliştiğinde ciddi bir problemdir. Postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor kabiliyetlerdeki bozulmalar sıklıkla kısa süreli ve geçici olmaktadır. Bu semptomların çok kısa süreli anestezi uygulamalarını bile izleyebileceği gösterilmiştir. Yine anestezi sonrası dönemde genç hastalarda hafıza, yaşlılarda mental organizasyonlar daha çok etkilenir (153-156).

Risk Faktörleri

Postoperatif kognitif bozukluğun kompleks patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Nedensel ilişkiler kurulamamakla beraber, epidemiyolojik çalışmalar postoperatif kognitif bozukluğun risk faktörlerini saptamada yararlı olmaktadır. Postoperatif kognitif bozukluğa neden olan risk faktörleri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak üç grup altında incelenebilir (1-13, 151, 155).

Preoperatif risk faktörleri; yaş, düşük eğitim seviyesi, diyabet, anormal serum sodyum potasyum değerleri, alkol kullanımı, ciddi ateroskleroz, genetik faktörler.

Postoperatif kognitif bozukluk için en güçlü risk faktörleri değişmez bir şekilde; yaş, önceden var olan kognitif bozukluk ve eşlik eden hastalığın ciddiyetidir.

Intraoperatif risk faktörleri; Anestezi tekniği, anestezi ajanları, cerrahi girişim tipi, hipotansiyon ve hipoksi, serebral mikroemboliler, global serebral hipoperfüzyon, ameliyat süresinin uzaması (10-18).

Postoperatif risk faktörleri; Antikolinergik ilaçlar ile meperidin ve benzodiazepin gibi psikoaktif ilaç kullanımı, solunumsal komplikasyonlar, postoperatif enfeksiyonlar, postoperatif ağrı (2, 16, 151, 157,158).

2.3.2. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

2.3.2.1. Nörofizyolojik Testler

Kognitif fonksiyonu değerlendirecek birçok nöropsikolojik test vardır. Ancak bu testlerin çoğunun ülkemizde kullanımına uygun bir standardizasyonu yoktur. Bununla beraber bu testlerin birçoğu, kognitif fonksiyonun yalnızca bir spesifik komponentini (dikkat, dil, hafıza, oryantasyon, soyutlama, psikomotor fonksiyon) değerlendirir. İdeal olanı, postoperatif kognitif disfonksiyonun varlığını saptamak için kullanılan testlerin, bu komponentlerin tümüne yönelik olmasıdır. Bu testlerin sonucunu etkileyen birçok faktör (örneğin; test sırasında hastanın duyu durumu, hastanın teste yatkınlığı, testin duyarlılığı, taban ve tavan skorlarının etkisi, testin yapıldığı ortam gibi dış etkiler, yaş, eğitim ve depresyon gibi hastanın karakteristik özellikleri) olabilir ve postoperatif kognitif disfonksiyon değerlendirilirken bu faktörler dikkate alınmalıdır (19, 151).

2.3.2.1.1. Standardize Mini Mental Durum Testi

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla kullanılan mini mental durum testi (MMDT) ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından 1975’de yayınlanmıştır (159). Test, standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla hastaların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir (160).

Mini Mental Durum Testi, kısa eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içerisinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir (20, 159, 160). Bu test kesin bir tanı testi olmayıp, hastaların kognitif yıkım derecelerinin ölçülmesi açısından yardımcı bir parametre olarak kullanılmaktadır (161,162). MMDT skoru; kognitivitesi sağlam ise ($MMDT = 24-30$) ve kognitif bozukluk var ise ($MMDT \leq 23$) olarak ikiye ayrılır (163). MMDT kognitif problemleri saptamak için %80 sensitivite ve %98 spesifite göstermektedir (164). Molloy ve Standish (165), MMDT’inin uygulamaya ait kuralları içeren bir ‘Standardize Uygulama Kılavuzu’ eşliğinde uygulandığında serbest kullanıma göre daha yüksek ‘uygulayıcılar arası tutarlılık’ (interrater reliability) gösterdiğini belirtmişlerdir.

Türkçe Standartize Mini Mental Test, Folstein ve arkadaşlarının (159) orijinal versiyonuna sadık kalınarak Molloy ve Standish’in (165) uygulama kılavuzunu Türkçeleştirilerek oluşturulmuştur (Ek 1-A, Ek 1-B, Ek 1-C). Testin

60 yaş üstü Türk toplumundaki geçerlilik ve güvenilirlik araştırması. Güngen ve arkadaşları (20) tarafından yapılmıştır. Demans tanısında 23/24 eşik değerlerinde sensitivitenin % 92, spesivitenin % 95 olduğu görülmüştür; 23/24 eşik değerinin Türk toplumu için de geçerli olduğu gözlenmiştir.

2.3.2.2. Biyokimyasal Belirteçler

Son yıllarda araştırmacılar değişik nedenlere bağlı nörokognitif fonksiyon bozukluklarının belirlenmesinde biyokimyasal belirteçleri olarak S100 β proteini ve nöron spesifik enolaz (NSE) üzerinde odaklanmışlardır.

2.3.2.2.1. S-100 Beta (S-100 β) Proteini

1965'te Moore (166) sinir sistemine spesifik olduğunu düşündüğü proteini sığır beyninden izole etmiş ve nötral pH'ta satüre amonyum sülfata %100 çözündüğünden bu fraksiyon S100 olarak isimlendirilmiştir (166, 167).

S100 β geninin pozisyonu 21. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. S-100 β proteini böbrekte metabolize edilmekte ve idrarla atılmaktadır (168).

S100 proteini temelde merkezi sinir sisteminin gri cevherinde özellikle astrosit ve schwann hücrelerinde bulunan sitoplazmik asidik kalsiyum (Ca^{2+}) bağlayan bir proteindir (166). S100 proteini α veya β alt birim konfigürasyonuna bağlı çeşitli formlarda bulunabilmektedir (166, 169). Alt birimlere göre incelendiğinde; S100 ($\alpha\alpha$) izoformu iskelet kası, kalp ve böbrekte; S100 $\alpha\beta$ izoformu glial hücrelerde ve melanositlerde; S100 $\beta\beta$ izoformu gliyal hücreler, schwan hücreleri, langerhans hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (169,170). S100 proteini aksonal büyüme, glial proliferasyon ve Ca^{2+} homeostazisi ile ilgili bulunmuştur (171, 172). S100 β proteini beyin hücresinde enerji metabolizmasının

düzenlenmesini, nöronların ve glialın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100 β protein hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır, fakat hücreden salındıktan sonra nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (173). S100 β proteininin motor nöronlar için nörotopik faktör olduğu ve hasarlı motor nöron bozukluklarında tedavi edici potansiyele sahip olabileceği belirtilmiştir (174). Ayrıca; hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda S100 β proteinin öğrenme ve hafızada rol oynayabileceği de belirtilmiştir (167, 175, 176). Kardiyopulmoner bypass ve beyin cerrahisi operasyonlarından sonra ve anestezi alımını takiben nörolojik komplikasyonlarla ve POKD gelişimi ile serum S100 β seviyelerinin ilişkisini araştıran birçok yayın bulunmaktadır (21, 23, 177-182). Ayrıca major ortopedik, abdominal, vasküler cerrahilerden, minör veya major kafa travmalarından, inmeden ve kardiyak arrestten sonra da görülebilen S100 β seviyelerinde artışın; serebral hasarı ve serebral hasara bağlı kognitif disfonksiyon göstergesi olabileceği savunulmaktadır (22, 177, 183, 184). S100 β proteini iki saatlik yarılanma süresi nedeniyle cerrahi sonrası erken dönemde yükselmeler cerrahi stres yanıtına bağlanırken, 2 saat ve sonrasında devam eden yüksek seviyelerin nörolojik komplikasyonlar ve kognitif disfonksiyon tanısında anlamlı olabileceği ileri sürülmüştür (177, 185, 186).

2.3.2.2.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Enolaz; yaygın olarak bulunan ve 2- fosfogliseratı fosfoenol piruvata çeviren, glikolitik enzim 2- fosfo-D- Gliserat hidrolazın bir izomeridir (187). NSE

özellikle gri cevherdeki nöron sitoplazmalarında, nöroendokrin orijinli hücrelerde, trombositlerde ve eritrositlerde bulunur. Üç immünolojik subünitesi bulunur (α , β , γ). Dimerik $\alpha\alpha$ formu glial hücreler için spesifiktir ve yüksek çözünürlüğe sahiptir. Beyinde bulunan proteinlerin % 1,5'ünü oluşturur (188).

NSE beyin için özgül proteinlerden biridir ve nöron hasarı olması durumunda serebrospinal sıvıya salınır. Klinik ve deneysel çalışmalarda serum ve serebrospinal sıvı NSE seviyelerinin fokal ve global serebral veya spinal kord iskemisinin belirteçlerinden biri olduğunu göstermiştir (189-191). İskemik serebrovasküler hastalıklarda iskemik hasarın kantitatif bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir (189-196). Deneysel çalışmalarda, travmatik ve iskemik beyin hasarından sonra BOS ve serumda önemli oranda ve 48 saatlik bir yarılanma ömrü ile artışlar gösterdiği bildirilmiştir (197-199). Klinik çalışmalarda da; SSS'ni ilgilendiren pek çok durumda (inme, kafa travması, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, epileptik nöbetler, kardiyak arrest) BOS'taki NSE düzeylerinde benzer şekilde artışlar saptanmıştır (200-203). İmmunohistokimyasal çalışmalarla NSE'nin infarkta uğramış nöronlardan ekstrasellüler sıvıya ve kana, ilk 1-2 gün içinde geçmeye başladığı ve iskemiden 7-8 gün sonra bile serumda yüksek değerlerde kaldığı bildirilmiştir (197, 198).

Major cerrahi, özellikle kardiyopulmoner bypass sonrası kognitif disfonksiyon ile NSE serum düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (23, 179, 180, 203). NSE düzeyleri KPB sonrası artmakta bu artış özellikle nörokognitif disfonksiyon geçiren hastalarda daha belirgin olmaktadır (182, 203).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda; 21 Ocak 2008 tarih ve 005 karar numaralı Fakülte Etik Kurul onayı alınarak planlandı.

Araştırma, etik kurul onayı alındıktan sonra, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı tarafından total diz artroplastisi uygulanan, 50-85 yaş arası, Amerikan Anesteziyolojistler Derneği (ASA) risk grubu I-III olan ve araştırmada yer almayı kabul eden 62 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olgular uygulanan anestezi tekniğine göre üç gruba ayrıldı, Grup I' e (n=21) genel anestezi (GA), Grup II' ye (n=21) spinal anestezi (SA) ve Grup III' e (n= 20) lomber pleksus ve siyatik sinir bloğu (LSB) uygulandı.

Ciddi hepatik, renal ve kardiyovasküler hastalığı olanlar, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, kullanılacak ilaçlara hipersensitivite veya malign hipertermi hikayesi olanlar, kontrol MMDT skoru 23 altında olanlar, santral sinir sistemi (SSS) hastalığı olanlar, kalsiyum kanal blokörü, opioid, antikoagülan, 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 olan hastalar (BMI: > 40), serum elektrolit dengesizliği olanlar ve araştırma kapsamında olmayı reddeden olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyondan bir gün önce, preoperatif vizit sırasında tüm olgulara yapılacak MMDT' i (Ek 1-A, Ek 1-B) ve kan alınması konusunda bilgi verilerek hem sözlü hem de yazılı onayları alındı. Yatak başında tüm olgulara aynı hekim tarafından uygulama kılavuzunda (Ek 1-C) belirtilen şekilde MMDT uygulandı.

En az 6 saat oral sıvı ve katı gıda alımları engellenen olgular premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınıp; kalp atım hızları (KAH), ortalama arteriyel basınçları (OAB), periferik oksijen satürasyonları (SpO₂) (Odam Physiogard SM 786 1995, France) kaydedildi. Olgulara el sırtından 18 veya 20 G intravenöz kanül ile intravenöz (iv) yol açıklığı sağlandıktan sonra NSE (Immunospec, Canoga Park, California) ve S100 β (Bio-Vendor, Evropska, Czech Republic) ölçümü için 6 mL kan alınmasını takiben 8 mL kg⁻¹ st⁻¹ den iv % 0,9 serum fizyolojik (SF) infüzyonuna başlandı.

Genel anestezi (GA) altında opere edilecek birinci gruba (Grup I), maske ile 2-3 dk 4 L dk⁻¹ dan %100 oksijen verilmesini takiben, entübasyona hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla 1,0 mg kg⁻¹ dozundan % 1'lik lidokain (Aritmal %2, Biosel İlaç San. ve Tic. A.Ş.-İstanbul) iv uygulandı. İndüksiyonda iv 1,0 μ g kg⁻¹ remifentanil (Ultiva 5mg, GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.-İstanbul) ile bolus yükleme 1 dk. süresince yapıldıktan sonra 0,2 μ g kg⁻¹ dk⁻¹ dozundan infüzyona başlandı. Sodyum tiyopental (Pental Sodyum 1gr, İ.E. Ulagay İlaç San. Türk A.Ş.-İstanbul) 5 mg kg⁻¹ ve kas gevşetici olarak rokuronyum (Esmeron, Organon İlaçları A.Ş.-İstanbul) 0,6 mg kg⁻¹ dozundan iv verildikten 3 dk. sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi

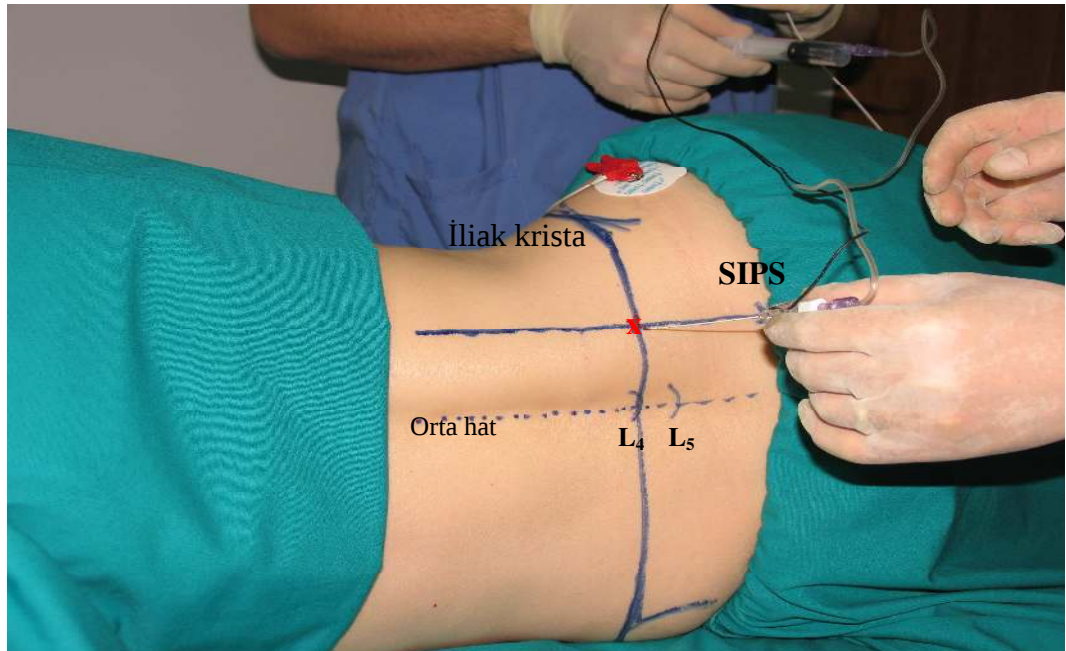
inhalasyon yolu ile izofluran (Forane, Abbott Laboratuvarları-İstanbul) ET_{izo} % 0,6-0,8 arasında tutularak sağlandı. Olguların mekanik ventilasyon frekansı 10 dk^{-1} , tidal volüm $8-10\text{ mL kg}^{-1}$, % 40 O_2 hava içerisinde toplam 4 L dk^{-1} olacak ve end-tidal karbondioksidi (ET_{CO_2}) 30–35 mmHg de tutulacak şekilde ayarlandı. Entübasyon sonrası olgulara operasyon için uygun pozisyon verildikten sonra cerrahi başlatıldı. Remifentanil dozu operasyon sırasında sürekli izlenen hemodinamik değişkenlere göre $0,05-0,2\text{ }\mu\text{g kg}^{-1}\text{ dk}^{-1}$ aralığında ayarlandı.

Spinal anestezi (SA) ile opere olan ikinci grup (Grup II), nazal kanül ile sürekli 4 L dk^{-1} %100 oksijenize edildi. Olgulara opere olacak taraf üstte kalacak şekilde lateral dekubit pozisyonu verildi. L_{3-4} intervertebral aralığın palpasyonunu takiben işlem yapılacak bölge povidon iyot ile dezenfekte edilerek, $2\text{ mL \% 2}$ lidokain ile cilt infiltrasyonu yapıldı. $25\text{ G x }90\text{ mm}$ spinal iğne (Zhejiang Fert Medical Device Co. Ltd-China) ile dura ponksiyonunun ardından serbest ve berrak BOS akışı görüldükten sonra $12,5\text{ mg}$ izobarik levobupivakain (Chirocaine %0,5, Abbott Laboratuvarları-Türkiye) ve $100\text{ }\mu\text{g}$ morfin (Morphine HCL $0,01\text{ gr}$, İdol İlaç Dolum San. ve Tic. A.Ş.-Türkiye) intratekal verildi. Opere olacak tarafta duyuşsal blok T_8 seviyesine ulaştığında operasyona müsaade edildi.

Lomber pleksus ve siyatik sinir bloğu uygulanan üçüncü gruba (Grup III), nazal kanül ile sürekli %100 oksijen desteği sağlanırken, lomber pleksus bloğu ve posterior yaklaşımla siyatik sinir bloğu için olguya uygun pozisyon verildi (şekil 12, 13).

Olgular blok yapılacak taraf üste kalacak şekilde lateral dekubit pozisyonunda yatırıldı. Üstteki ekstremitte kalça ekleminde 40° fleksiyon ve $20-30^{\circ}$ abduksiyona getirilerek serbest bırakılırken, bloke edilecek olan ekstremitede (üstteki ekstremitte) diz 90° derecelik bir açıyla fleksiyona getirildi (Sims pozisyonu). Olgulara hem posterior lomber pleksus hem de siyatik sinir bloğu aynı pozisyonunda uygulandı.

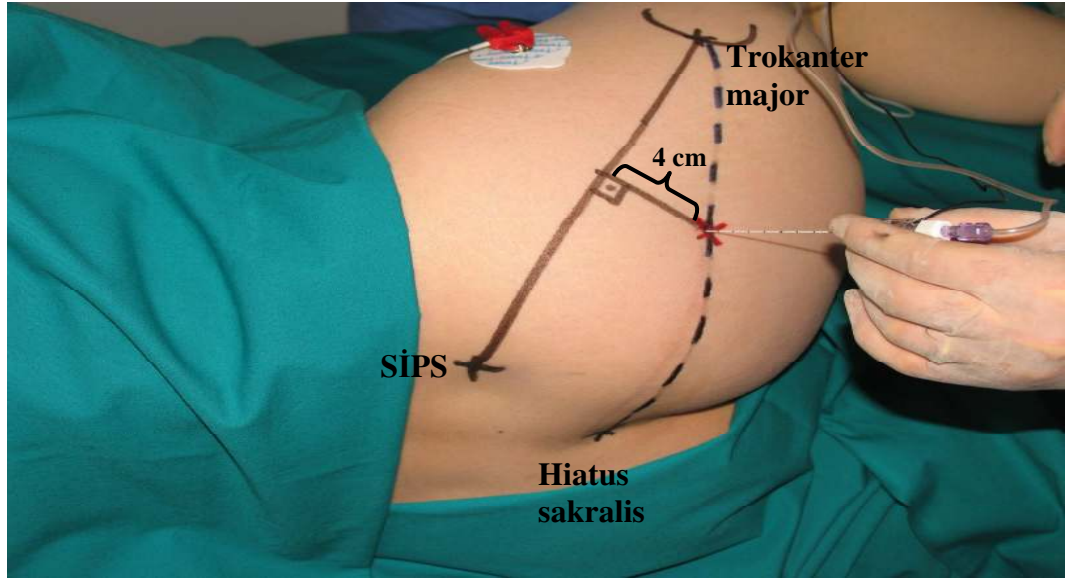
Posterior Lomber pleksus bloğu (Winnie yaklaşımı): İliak kristalar arasındaki interkristal hat belirlendi ve spinöz prosesler palpe edilerek vertikal bir çizgi çizildi. Sonra blok uygulanacak taraftaki spina iliaka posterior superior (SİPS) tespit edilerek, vertikal çizgiye paralel kraniale doğru ikinci bir çizgi daha çizildi. SİPS'den çizilen ikinci çizginin iliak krsta iliakalar arasındaki hat ile kesiştiği nokta girişim noktası olarak belirlendi (96, 204) (Şekil 12).



Şekil 12: Posterior lomber pleksus bloğu (SPIS: spina ilika posterior superior, x: iğne giriş yeri)

Cilt dezenfeksiyonunu takiben iğne giriş yerine 2 mL % 2 lidokain ile cilt infiltrasyonu yapıldıktan sonra 0,9 x 150 mm' lik 20 G ucu kısa ve eğimli, periferi teflonla yalıtılmış blok iğnesi (Stimuplex A., B.Braun Melsungen AG.-Germany) ile blok uygulamasına sinir stimülatörünün 2 mA akım şiddeti, 0,1 ms akım süresi ve 1 Hz ile başlanarak kuadriseps kasında kontraksiyonlar arandı. Kontraksiyonlar gözlenince sinir stimülatörünün akım şiddeti 0,3 mA' e kadar düşürüldüğünde hala kontraksiyonlar görülüyorsa sinir identifikasyonu sağlanmış oldu. İdentifikasyondan sonra 20 mL % 0,5' lik levobupivakain ve 15 mL % 1,5' luk lidokain aspirasyon testi negatif olarak tespit edildikten sonra bölünmüş dozlarda enjekte edildi.

Posterior Siyatik sinir bloğu (Labat yaklaşımı, Winnie modifikasyonu): Spina iliaka posterior superior ve trokanter majör palpe edilerek işaretlendi. Belirlenen bu iki nokta düz bir çizgi ile birleştirilip, bu hattın orta noktası saptanarak bu noktadan distale doğru hatta dik bir çizgi daha çizildi. Bu dik hat üzerinde 4 cm uzaktaki nokta işaretlenerek iğne giriş yeri olarak belirlendi (204). İğne giriş yerinin doğrulanması için Winnie'nin (96) tanımladığı; trokanter majoru sakral hiatus ile birleştiren bir çizgi daha çizildi ve ilk çizginin orta noktasından dik inilen çizginin bu ikinci çizgiyi kestiği nokta iğne giriş yeri olarak onaylandı (Şekil 13).



Şekil 13: Posterior siyatik sinir bloğu Winnie yaklaşımı (x: iğne giriş yeri, SİPS: Spina iliaca posterior superior)

İğne giriş yerinin 2 mL % 2 lidokain ile cilt infiltrasyonunu takiben, 0,9 x 150mm' lik, 20 G kısa eğimli, periferi teflonla yalıtılmış blok iğnesi (Stimuplex A., B.Braun Melsungen AG.- Germany) ile sinir stimulatörü kullanılarak blok uygulamasına 2 mA akım şiddeti, 0,1 ms akım süresi ve 1 Hz' le başlanarak ayakta dorsal fleksiyon (peroneal sinir) veya plantar fleksiyon (tibial sinir) hareketi arandı. Bu hareketler, sinir stimulatörünün akım şiddeti 0,3 mA' ya düşürüldüğünde halen gözleniyorsa sinir identifikasyonu sağlanmış oldu. İdentifikasyon sonrası 15 mL %0,5' lik levobupivakain ve 15 mL %1,5' luk lidokain aspirasyon testi negatif olarak tespit edildikten sonra bölünmüş dozlarda enjekte edildi. Operasyon ve turnike bölgesinde “*pin prick*” testi ve “*sıcak/soğuk ayrımı*” testi ile cerrahi anestezi için yeterli blok oluştuğu belirlendikten sonra cerrahiye başlanmasına müsaade edildi.

Rejyonal anestezi gruplarında (Grup II ve Grup III) her olguya, işlem uygulanmasına başlanmadan 0,5 mg iv fentanil uygulandı. Operasyon sırasında ihtiyaç duyulduğunda (turnike ağrısı, operasyon yerinde ağrı vb.) ikinci kez 0,5 mg fentanil dozu tekrarlandı. Operasyon sırasında turnike ağrısı ve operasyon yerinde ağrı şikayetleri nedeniyle üçüncü kez fentanil ihtiyacı olan olgularda genel anestezi uygulamasına geçildi. Bu olgular ve yeterli blok gelişmemesi nedeniyle operasyon başında genel anesteziye geçilen olgular çalışma kapsamından çıkartıldı.

Genel anestezi altında opere olan grupta; ciltteki son sütürle beraber remifentanil infüzyonu durduruldu ve inhalasyon ajanı kapatılarak % 100 O₂ ile spontan solunum geri dönene kadar manuel ventile edildi. Spontan solunumun başlaması ile 0,02 mg kg⁻¹ atropin ve 0,04 mg kg⁻¹ neostigmin ile deküarizasyon yapıldıktan ve yeterli solunum sağlandıktan sonra ekstübasyon gerçekleştirildi.

Her üç grupta KAH, OAB ve SpO₂ değerleri aşağıda belirtildiği gibi kaydedildi. Genel anestezi altında opere olan grupta veriler; indüksiyon öncesinde (kontrol), entübasyon sonrasında 1.dakikada ve otuzuncu dakikaya kadar her beş dakikada bir, sonraki ölçümler onbeş dakikada bir operasyon sonuna kadar kaydedildi. Rejyonal blok (SA/LSB) uygulanan gruplarda veriler; blok öncesinde (kontrol), blok tamamlandıktan 1 dk. sonra ve blok sonrasında otuzuncu dakikaya kadar her beş dakikada bir, sonraki ölçümler on beş dakikada bir operasyon sonuna kadar kaydedildi. Bu iki grupta; duyuşal blok seviyesi soğuk alkolle ıslatılan gazlı bez ile “sıcak/soğuk ayrımı” testi ve “pin prick” testi kullanılarak

(dermatom haritası), blok uygulamasından sonra operasyon başlayana kadar her 5 dakikada bir ve operasyon sonunda değerlendirildi.

Her üç gruptaki olgulara operasyon bitimine 20 dk. kala 20 mg Oksamen (Mustafa Nevzat İlaç San.- Türkiye) bolus iv olarak uygulandı. Grup I' de son sütür ile birlikte, Grup II ve Grup III' de olgunun ağrı şikâyeti söz konusu olduğu andan itibaren (Verbal Numerik Skala-VNS > 3) postoperatif hasta kontrollü analjezi (HKA) protokolüne başlandı. HKA protokolü; 100 mL % 0,9 serum fizyolojik içinde morfin 0,3 mg mL⁻¹ olacak şekilde hazırlandı ve HKA cihazı ile 0,05 mg kg⁻¹ iv bolus, infüzyon hızı 0,3 mg st⁻¹, bolus doz 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dk. olacak şekilde uygulandı.

Tüm olgular operasyon sonrası ayılma odasına alınarak olası yan etkiler, ayılmanın ve duyusal blok seviyesinin değerlendirilmesi açısından en az 30 dk izlenerek;

- Genel anestezi alan grup için Aldrette skoru (Tablo 3) dokuz ve üzerinde olan olgular (205),
- Spinal anestezi uygulanan grup için duyusal blok seviyesi T₁₂ ve aşağıda olan olgular,
- Lomber pleksus ve siyatik sinir bloğu uygulanan grup için 30 dk. lık takip süresi dolduğunda vital bulguları stabil olan olgular, servislerine gönderildi.

Olgularda postoperatif 24. saatin sonunda HKA cihazı çıkartılarak kullanılan toplam morfin miktarı cihazdan ve diğer analjezik ajanlar servis hemşire gözlemlerine dayanılarak kaydedildi.

Cerrahi süresi; cilt insizyonunun başlangıcından son cilt dikişinin atılmasına kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Anestezi süresi ise genel anestezi grubu için indüksiyondan ekstübasyona kadar geçen süre, spinal anestezi ya da periferik sinir bloğu için lokal anestezik enjeksiyonunun bittiği andan başlayarak, operasyon bölgesi ve çevresinde *pinprick testi* ile iğne ucunun sivri olarak hissedilmesine kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Olgulardan postoperatif 24. saatte tekrar NSE ve S 100 β düzeyi ölçümü için 6 mL kan alındı ve MMDT' nin tekrarı uygulandı. Postoperatif MMDT' den 23 ve altında skor alan olgularda POKD geliştiği kabul edildi.

Tablo 3: Postanestezik Aldrette skorlaması (205)

	Puan
Aktivite	
Olgu 4 ekstremitelerini de istemli ya da emirle hareket ettirebiliyor	2
Hasta 2 ekstremitelerini de istemli ya da emirle hareket ettirebiliyor	1
Hasta ekstremitelerini istemli ya da emirle hareket ettiremiyor	0
Solunum	
Hasta derin soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2
Hasta aralıklı soluyor ve dispneik	1
Hasta apneik	0
Dolaşım	
Ortalama arter basıncı anestezi öncesi değerinin $\pm$ %20 si	2
Ortalama arter basıncı anestezi öncesi değerinin $\pm$ %20-50 si	1
Ortalama arter basıncı anestezi öncesi değerinin $\pm$ %50 si	0
Bilinç	
Hasta uyanık	2
Hasta ancak sözlü uyaranlarla uyandırılabilir	1
Hasta tüm uyaranlara cevapsız	0
Cilt rengi	
Pembe	2
Soluk sarı	1
Siyanotik	0

3.1. S100 β proteini ve NSE ölçümü

Kan örnekleri alındıktan sonra 3000 devirde 5 dk santrifüj (Rotanta 460, Hettich Zentrifugen, Germany) edilerek hazırlanan serum numuneleri, analiz dönemine kadar Gazi Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarındaki buzdolabında -80°C 'de saklandı.

Serum S100 β düzeyleri Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile hazır kit (Bio-Vendor, Evropska, Czech Republic) kullanılarak analiz edildi. Kitin tespit edebildiği en düşük değer 5 pg mL^{-1} , intra-assay ve inter-assay % CV'leri sırasıyla 4,5 ve 4,0 idi.

Intra-assay ve Inter-assay precision (% CV): çalışma sırasında tekrarlanabilirlik anlamında kullanılmaktadır. Okunan bir değer için aynı anda tekrar çalışıldığında aynı okunması gerekir. Ancak yine de kabul edilebilir bir hata oranı bulunmaktadır.

Serum NSE düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile hazır kit (Immunospec, Canoga Park, CA) kullanılarak analiz edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Chicago, IL) 17,0 bilgisayar programında yapıldı.

İstatistiksel yöntem olarak;

- Tanımlayıcı istatistikler (yüzde dağılımı, frekans, ortalama $\pm$ SD), ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi,
- Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis, Mann Whitney-U testi,
- Her bir grubun kendi içindeki değerlerinin karşılaştırılmasında Friedman ve Wilcoxon testi,
- Parametrelerin birbirleriyle ilişkilerine bakıldığında da, Pearson korelasyon ve Sperman korelasyon testi; kullanılmıştır.

Grupların kendi içindeki verilerin değerlendirmelerinde ve gruplar arası karşılaştırmalarda $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 62 olgunun gruplar arası değerlendirilmesinde hastaların demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4). Cerrahi süre genel anestezi alan Grup I' de diğer iki gruba kıyasla belirgin olarak uzunken, anestezi süreleri yönünden ise Grup I' de diğer iki gruba göre daha kısa idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Kruskal Wallis test, $p < 0,05$).

Tablo 4: Gruplardaki olguların demografik verileri ile cerrahi ve anestezi süreleri [n, Ort±SD, (En az – En çok)]

	Grup I (n=21)	Grup II (n=21)	Grup III (n=20)	p
Yaş (yıl)	66,57 ± 6,787 (52 - 77)	67,05±6,561 (58 - 81)	69,75 ±5,210 (56 – 77)	0,145
Ağırlık (kg)	79,29 ± 11,118 (65 - 102)	77,57 ± 12,225 (58 - 100)	75,90 ± 13,218 (45 - 103)	0,754
Boy (cm)	163,67 ± 6,327 (150 - 178)	157,90 ± 5,567 (150 -172)	160,85 ± 5,923 (150 -170)	0,110
Cinsiyet (K/E)	17 / 4	19 / 2	16 / 4	0,602
ASA (I / II / III)	7 / 13 / 1	6 / 13 / 2	5 / 15 / 0	0,867
Cerrahi süresi (dk)	118,10 ± 27,316 * (80 -170)	94,76 ± 24,974 (55 -180)	107,50 ± 19,635 (65 -145)	0,008
Anestezi süresi (dk)	138,62 ± 30,782 * (100 - 190)	204,52 ± 61,801 (190 - 280)	322,20 ± 33,850 (280 -360)	0,000

* : Diğer iki grup ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Gruplarda yer alan olguların, 65 yaş üzeri ve altında olmasına göre yapılan incelemede olgu sayıları açısından gruplar arasında anlamlı farka raslanmadı (Tablo 5) (Ki Kare testi, $p > 0,05$). Grup III’de yer alan 20 olgunun 16 (% 80)’sının 66 yaş ve üzerinde olduğu belirlendi.

Tablo 5: Gruplarda 50-65 ve 66-85 yaş aralığında olan olgu sayıları [n, (%)]

	Yaş	
	50-65	66-85
Grup I (n=21)	10 (47,6)	11 (52,4)
Grup II (n=21)	9 (42,9)	12 (57,1)
Grup III (n=20)	4 (20,0)	16 (80,0)
p: 0,156		

Gruplarda yer alan olguların, eğitim düzeylerinin lise ve üzeri olması ile liseden düşük olmasına göre yapılan incelemede gruplar arasında olgu sayıları açısından anlamlı farka raslanmadı (Tablo 6) (Ki Kare testi, $p > 0,05$). Çalışmaya dahil olan toplam 62 olgudan 53 (% 85,5)’ünün lise altı eğitim düzeyine sahip olduğu belirlendi.

Tablo 6: Gruplarda eğitim düzeyi lise altı ile lise ve üstü olan olgu sayıları [n, (%)]

	Eğitim Düzeyi	
	< Lise	≥ Lise
Grup I (n=21)	19 (90,5)	2 (9,5)
Grup II (n=21)	16 (76,2)	5 (23,8)
Grup III (n=20)	18 (90,0)	2 (10,0)
p: 0,477		

Gruplar arasında ek hastalık dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi (Tablo 7) (Ki Kare testi, $p > 0,05$).

Tablo 7: Gruplardaki olgulara eşlik eden hastalıkların dağılımı [n, (%)]

	Grup I (n=21)	Grup II (n=21)	Grup III (n=20)
Yok	7 (11,3)	6 (9,7)	5 (8,1)
Sadece DM*	-	-	1 (1,6)
Sadece HT**	10 (16,1)	12 (19,4)	9 (14,5)
DM + HT	2 (3,2)	3 (4,8)	3 (4,8)
Diğer	2 (3,2)	-	2 (3,2)
p: 0,755			

***: Diabetes Mellitus, **: Hipertansiyon**

Grupların kalp atım hızı (KAH) değerlerinin intraoperatif ve postoperatif değişimleri Tablo 8’ de verilmiştir. İntraoperatif KAH değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı fark belirlenmemiştir. Postoperatif KAH değerleri incelendiğinde ise grup içi anlamlı farklar olmamakla birlikte, gruplar arası değerlendirmede operasyon sonu KAH değerlerinin Grup I’ de Grup II ve Grup III’ e kıyasla belirgin olarak yükseldiği belirlenmiştir (Kruskal Wallis test, $p < 0,05$).

Tablo 8: Grupların KAH değerlerinin (atım dk⁻¹) zamana göre dağılımı [ort±SD, (En az-En çok)]

	Grup I (n:21)	Grup II (n:21)	Grup III (n:21)	P
Kontrol	76,48 ± 15,851 (48 -110)	82,62 ± 16,506 (56 -120)	77,80 ± 8,351 (61 -96)	0,478
İndüksiyon / Blok uygulamasından sonra 1.dk	76,57 ± 17,313 (54 -110)	83,81 ± 16,142 (54 -117)	79,05 ± 12,211 (62 - 109)	0,318
5. dk	72,81 ± 15,845 (50 - 117)	79,62 ± 16,669 (52 - 115)	76,35 ± 12,967 (52 - 104)	0,333
10. dk	69,43 ± 15,565 (50 - 110)	74,29 ± 13,617 (56 -100)	75,80 ± 10,476 (60 - 97)	0,117
15. dk	72,33 ± 14,554 (53 - 102)	72,48 ± 12,492 (52 - 95)	72,25 ± 11,697 (57 -103)	0,982
30. dk	65,29 ± 11,078 (50 - 91)	67,10 ± 10,158 (50 - 94)	70,35 ± 11,909 (56 - 96)	0,306
45. dk	65,14 ± 13,082 (53 - 103)	65,19 ± 9,750 (49 -88)	69,05 ± 11,176 (52 - 92)	0,328
60. dk	67,05 ± 13,873 (53 - 103)	64,71 ± 10,470 (50 -86)	68,95 ± 9,572 (54 -87)	0,298
75. dk (n: 21 / 20 / 20)	67,90 ± 13,542 (53 - 102)	66,35 ± 11,486 (48 - 95)	66,55 ± 9,665 (51 - 88)	0,984
90. dk (n: 21 / 18 / 19)	69,76 ± 13,209 (51 - 102)	66,67 ± 12,765 (49 - 89)	66,68 ± 8,505 (50 - 86)	0,809
Operasyon sonu / Postoperatif 0. dk	83,86 ± 16,779 * (59 - 120)	70,86 ± 12,670 (52 - 100)	74,35 ± 9,959 (54 -94)	0,028
Postoperatif 5. Dk	82,29 ±15,881 (57 - 112)	72,48 ± 14,438 (57 - 101)	74,00 ± 14,693 (56 - 112)	0,078
Postoperatif 15. Dk	78,48 ± 17,492 (52 - 120)	68,76 ± 15,136 (50 - 96)	69,20 ± 12,988 (48 - 92)	0,139
Postoperatif 30. Dk	75,10 ± 15,890 (50 - 104)	67,38 ± 12,753 (49 - 96)	69,60 ± 12,236 (50 - 93)	0,218
Postoperatif 45. Dk	74,48 ± 16,612 (52 - 109)	66,14 ± 11,646 (50 - 91)	69,90 ± 10,935 (50 - 89)	0,260

* : Diğer iki grup ile karşılaştırıldığında p < 0,05

Grupların intraoperatif ve postoperatif ortalama arter basıncı (OAB) değerleri Tablo 9' da verilmiştir. İntraoperatif OAB değerlerinin zaman içi değişiminde grup içerisinde kontrol değere göre istatistiksel fark belirlenmemiştir. Gruplar arasında ise 1. dk' da Grup I' de; 45. ve 90. dk' larda Grup II' de; kontrol, 15., 30., 60. dk' larda ise Grup III' de; diğer iki grubun aynı zamandaki değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu belirlenmiştir (Kruskal Wallis test, $p < 0,05$). Grupların postoperatif OAB değerlerinin grup içerisinde farklılık göstermediği ancak spinal anestezi ile opere olan Grup II' de operasyon sonu, postoperatif 5., 15., 30. ve 45. dk' larda OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu tespit edilmiştir (Kruskal Wallis test, $p < 0,05$).

Tablo 9: Grupların OAB değerlerinin (mmHg) zamana göre dağılımı [ort±SD, (En az-En çok)]

	Grup I (n=21)	Grup II (n=21)	Grup III (n=20)	p
Kontrol	103,57 ± 15,996 (65 - 139)	101,48 ± 20,488 (67 - 145)	119,55 ± 21,833 * (60 - 152)	0,005
İndüksiyon / Blok uygulamasından sonra 1.dk	87,52 ± 20,576 * (57 - 127)	105,86 ± 19,409 (62 - 142)	114,85 ± 22,797 (66 - 159)	0,001
5. dk	90,33 ± 23,232 (41 - 140)	100,81 ± 15,683 (73 - 131)	106,60 ± 23,858 (67 - 162)	0,117
10. dk	82,52 ± 16,999 * (54 - 110)	97,05 ± 12,769 (72 - 124)	107,05 ± 20,758 (73 - 158)	0,000
15. dk	82,95 ± 18,672 (60 - 122)	93,33 ± 12,269 (71 - 113)	108,00 ± 17,562 * (82 - 147)	0,000
30. dk	93,00 ± 13,711 (67 - 114)	89,10 ± 11,344 (56 - 108)	105,00 ± 18,290 * (64 - 137)	0,004
45. dk	95,00 ± 13,900 (73 - 124)	88,57 ± 14,922 * (56 - 107)	105,10 ± 17, 976 (70 - 137)	0,023
60. dk	101,10 ± 16,492 (71 - 136)	92,67 ± 14,725 (74 - 126)	108,60 ± 16,649 * (80 - 146)	0,009
75. dk (n: 21 / 20 / 20)	102,14 ± 13,65 (74 - 126)	95,00 ± 14,419 (78 - 130)	104,35 ± 16,847 (80 - 140)	0,095
90. dk (n: 21 / 18 / 19)	105,19 ± 15,587 (81 - 140)	91,72 ± 20,922 * (68 - 159)	104,00 ± 13,532 (79 - 126)	0,013
Operasyon sonu / Postoperatif 0. dk	110,48 ± 21,444 (64 - 160)	92,76 ± 13,042 * (73 - 124)	105,00 ± 13,872 (74 - 124)	0,002
Postoperatif 5. dk	119,24 ± 17,291 (98 - 166)	93,38 ± 20,851 * (61 - 145)	103,65 ± 20,513 (57 - 138)	0,001
Postoperatif 15. dk	108,38 ± 18,978 (71 - 151)	89,62 ± 14,066 * (68 - 121)	103,20 ± 16,032 (67 - 133)	0,002
Postoperatif 30. dk	105,05 ± 24,863 (45 - 149)	90,62 ± 13,242 * (73 - 112)	101,70 ± 18,669 (61 - 128)	0,021
Postoperatif 45. dk	103,24 ± 19,652 (55 - 136)	90,19 ± 15,801 * (46 - 116)	102,55 ± 19,250 (51 - 126)	0,027

* : Diğer iki grupta kıyaslandığında p < 0,05

Grupların intraoperatif ve postoperatif periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerleri Tablo 10' da verilmiştir. Grupların intraoperatif SpO₂ değerleri zaman içerisindeki değişimleri karşılaştırıldığında grup içinde fark olmadığı, gruplar arasında ise 1. ve 5. dk' larda Grup I' de istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler olduğu görüldü (Kruskal Wallis test, $p < 0,05$). Grupların postoperatif SpO₂ değerlerinde ise grup içi ve gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 10: Grupların SpO₂ değerlerinin (%) zamana göre dağılımı [ort±SD, (En az- En çok)]

	Grup I (n=21)	Grup II (n=21)	Grup III (n=20)	P
Kontrol	96,90 ± 1,758 (92 - 100)	96,95 ± 2,334 (90 - 100)	94,00 ± 13,350 (98 - 100)	0,910
İndüksiyon / Blok uygulamasından sonra 1.dk	99,38 ± 0,805 * (97 - 100)	98,38 ± 1,465 (95 - 100)	98,20 ± 1,152 (96 - 100)	0,003
5. dk	99,81 ± 0,402 * (99 - 100)	98,81 ± 1,327 (95 - 100)	98,95 ± 1,146 (96 - 100)	0,002
10. dk	99,52 ± 0,602 (98 - 100)	99,33 ± 1,155 (97 - 100)	99,20 ± 0,834 (97 - 100)	0,396
15. dk	99,43 ± 0,676 (98 - 100)	99,43 ± 0,926 (96 - 100)	99,15 ± 0,988 (97 - 100)	0,546
30. dk	99,52 ± 0,512 (99 - 100)	99,48 ± 0,750 (97 - 100)	99,45 ± 1,089 (97 - 100)	0,980
45. dk	99,62 ± 0,498 (99 - 100)	99,52 ± 0,814 (97 - 100)	99,00 ± 0,918 (97 - 100)	0,458
60. dk	99,34 ± 0,309 (99 - 100)	99,57 ± 0,811 (97 - 100)	98,10 ± 1,752 (98 - 100)	0,527
75. dk (n: 21 / 20 / 20)	99,38 ± 0,590 (98 - 100)	99,50 ± 0,688 (98 - 100)	99,80 ± 0,134 (97 - 100)	0,439
90. dk (n: 21 / 18 / 19)	99,24 ± 0,768 (97 - 100)	99,44 ± 0,85 (97 - 100)	99,05 ± 0,970 (97 - 100)	0,331
Operasyon sonu / Postoperatif 0. dk	98,38 ± 1,244 (96 - 100)	99,05 ± 1,071 (96 - 100)	98,60 ± 1,095 (96 - 100)	0,112
Postoperatif 5. dk	97,48 ± 1,327 (94 - 99)	98,05 ± 1,161 (96 - 100)	97,75 ± 1,446 (94 - 99)	0,366
Postoperatif 15. dk	97,57 ± 1,599 (95 - 100)	98,33 ± 1,267 (97 - 100)	98,25 ± 0,910 (96 - 99)	0,099
Postoperatif 30. dk	97,90 ± 1,261 (96 - 100)	98,29 ± 0,784 (97 - 100)	98,40 ± 0,681 (97 - 100)	0,228
Postoperatif 45. dk	98,38 ± 0,865 (97 - 100)	98,14 ± 0,854 (97 - 99)	98,35 ± 0,813 (97 - 100)	0,721

* : Diğer iki grupta kıyaslandığında p < 0,05

Grupların preoperatif ve postoperatif dönemdeki MMDT skor ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo 11’ de verilmiştir.

Tablo 11: Grupların preoperatif ve postoperatif MMDT skorları [Ort±SD, (En az- En çok)]

	Preoperatif	Postoperatif	p^a
Grup I (n=21)	26,48 ± 2,159 (23 - 30)	25,29 ± 3,227 * (18 – 30)	0,132
Grup II (n=21)	27,00 ± 1,817 (24 - 30)	27,38 ± 2,291 (24 - 30)	0,166
Grup III (n=20)	26,70 ± 2,080 (23 - 30)	27,75 ± 1,943 ** (24 - 30)	0,005
p^b	0,775	0,019	-

^a :Grup içi p değerleri ^b : Gruplar arası p değerleri,

* : Postoperatif değerler gruplar arasında karşılaştırıldığında p < 0,05

** : Postoperatif değerler preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında p < 0,05

Grup içi değerlendirmede; Grup III’ de postoperatif MMDT skorlarında preoperatif skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görülmüştür (Friedman test, p < 0,05). Preoperatif MMDT skorlarının ortalama değerlerinin dağılımı açısından gruplar arası anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Postoperatif MMDT skorlarının ortalama değerlerinin dağılımı açısından incelendiğinde ise Grup I’ de, Grup II ve Grup III’ e kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Kruskal Wallis test, p < 0,05).

Tüm olguların postoperatif MMDT skor değişimlerinin (preoperatif skora göre değişim yok, azalma var ya da artma var) gruplara göre dağılımı Tablo 12’ de verilmiştir. Postoperatif MMDT skoru 62 olgunun 23’ ünde (% 37,1) preoperatif değere göre değişmezken, 14’ ünde (% 22,6) azalmış ve 25’ inde (% 40,3) ise artmıştır.

Tablo 12: Gruplardaki olguların postoperatif MMDT skor değişimlerinin dağılımı [n, (%)]

		Grup I (n=21)	Grup II (n=21)	Grup III (n=20)
MMDT Skor Değişimleri	Değişim yok	10 (16,1)	8 (12,9)	5 (8,1)
	Azalma var	8 (12,9)	4 (6,5)	2 (3,2)
	Artma var	3 (4,8)	9 (14,5)	13 (21,0)
p: 0,018				

Gruplar arası postoperatif MMDT skor değişimleri değerlendirildiğinde; Grup I’ de preoperatif değere göre azalma tespit edilen olguların sayısı 8 (% 12,9), Grup II’ de 4 (% 6,5) ve Grup III’ de ise 2 (% 3,2)’ dir. Grup I’ de postoperatif MMDT skorlarında azalma tespit edilen olguların sayısının diğer iki gruba göre belirgin olarak fazla olduğu belirlenmiştir (Fischers Exact test, p: 0,018). Ayrıca, MMDT değişimlerinin gruplar arasında korelasyonuna bakıldığında genel anestezi uygulanmasının, MMDT’ inde preoperatif değere göre düşük skor elde etmekle pozitif (+) korele olduğu görülmüştür (Spearman korelasyon testi, r:0,343, p: 0,006).

Gruplarda postoperatif MMDT skorları ≤ 23 ve ≥ 24 olan olgu sayıları Tablo 13’ de verilmiştir. MMDT skorları ≤ 23 olan toplam 5 (% 8,1) olgunun verileri değerlendirildiğinde, hepsinin genel anestezi alan Grup I’ de olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Fischer’s Exact test, p: 0,009).

Tablo 13: Gruplarda postoperatif MMDT değerleri ≤ 23 ve ≥ 24 olan olgu sayıları [n, (%)]

	Postoperatif MMDT Değerleri	
	≤ 23	≥ 24
Grup I (n=21)	5 (8,1)	16 (25,8)
Grup II (n=21)	-	21 (33,9)
Grup III (n=20)	-	20 (32,3)
p: 0,009		

Olguların postoperatif dönemde MMDT’ inden ≤ 23 skor elde etmelerinin gruplar arası ilişkisine bakıldığında, genel anestezi altında opere olmaları ile pozitif korele olduğu bulunmuştur (Spearman korelasyon testi, r: 0,360, p: 0,04).

Olguların preoperatif ve postoperatif ortalama NSE değeri Tablo 14’ de verilmiştir. Grupların postoperatif ortalama NSE değeri, preoperatif NSE değeri ortalamaları ile karşılaştırıldığında grup içinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülmüştür (Friedman testi, $p < 0,05$). Ancak; preoperatif ve postoperatif NSE değeri ortalamaları gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 14: Grupların preoperatif ve postoperatif NSE değeri (ng mL⁻¹) [Ort±SD, (En az-En çok)]

	Preoperatif	Postoperatif	p^a
Grup I (n=21)	2,539 ± 1,149 (0,42 - 5,13)	6,562 ± 4,027 * (1,80 - 16,96)	0,000
Grup II (n=21)	2,3862 ± 2,129 (0,55 - 9,62)	5,009 ± 1,636 * (2,54 - 8,28)	0,000
Grup III (n=20)	1,842 ± 1,068 (0,25 - 5,00)	5,928 ± 4,433 * (1,11 - 20,54)	0,000
p^b	0,106	0,671	-

^a : Grup içi p değeri, ^b : Gruplar arası p değeri,

*: Postoperatif değeri preoperatif değeri ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Gruplardaki tüm olgularda, NSE değerlerin preoperatif ve postoperatif dönem arasındaki değişimleri incelendiğinde; 62 olgunun 58' inde (% 93,5) artış olduğu, 1 olgunun (% 1,6) NSE değerinin değişmediği, 3 olgunun (% 4,8) ise değerlerinde azalma olduğu görülmüştür (Tablo 15). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 15: : Gruplarda postoperatif NSE değer değişimlerinin dağılımı [n (%)]

		Grup I (n=21)	Grup II (n=21)	Grup III (n=20)
NSE Değerleri Değişimi	Değişim yok	-	-	1 (1,6)
	Azalma var	1 (1,6)	2 (3,2)	-
	Artma var	20 (32,3)	19 (30,6)	19 (30,6)
p: 0,767				

Olguların ortalama S100 β proteini değerleri Tablo 16’ de verilmiştir. Preoperatif ve postoperatif ortalama S100 β proteini değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri grup içinde incelendiğinde her uç grupta da postoperatif değerlerde preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar olduğu görülmüştür (Kruskall Wallis test, $p < 0,05$). Preoperatif ve postoperatif ortalama S100 β proteini değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 16: Grupların preoperatif ve postoperatif S100 β protein değerleri (pg mL⁻¹) [Ort $\pm$ SD, (En az- En ok)]

	Preoperatif	Postoperatif	p^a
Grup I (n=21)	4,120 $\pm$ 2,840 (1,54 - 8,85)	10,199 $\pm$ 6,564 * (2,67 - 30,12)	0,005
Grup II (n=21)	5,807 $\pm$ 4,633 (1,38 - 17,78)	12,272 $\pm$ 5,565 * (5,76 - 30,12)	0,001
Grup III (n=20)	7,429 $\pm$ 8,858 (1,54 - 38,24)	12,095 $\pm$ 14,681* (1,54 - 72,35)	0,007
p^b	0,297	0,172	-

^a : Grup içi p değerleri ^b : Gruplar arası p değerleri,

*: Postoperatif değerler preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Tüm olguların S100 β proteini değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönemde değişimleri Tablo 17’ de gösterilmiştir. Postoperatif dönemde S100 β proteini değerlerinin değişiminin dağılımı açısından grup içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Fischer’s Exact test, p: 0,688).

Toplam 62 olgunun 52’ sinde (% 83,9) postoperatif S100 β değeri artarken, 10 olguda (%16,1) azalma tespit edilmiştir. Grup I’ de 17 (% 81) olgunun S100 β proteini değerleri zaman içerisinde artarken, Grup II’ de 19 (% 90,5) olguda, Grup III’ de ise 16 (% 80) olguda artış tespit edilmiştir.

Tablo 17: Gruplarda postoperatif S100 β protein değeri değişimlerinin dağılımı [n (%)]

		Grup I (n=21)	Grup II (n=21)	Grup III (n=20)
S100 β Protein Değerleri Değişimi	Değişim yok	-	-	-
	Azalma var	4 (6,5)	2 (3,2)	4 (6,5)
	Artma var	17 (27,4)	19 (30,6)	16 (25,8)
p: 0,688				

Gruplardan bağımsız olarak, preoperatif ve postoperatif dönemde MMDT skorları değişiminin, NSE değerlerinin değişimleri ile ilişkisi Tablo 18’ de verilmiştir.

MMDT skorunda azalma tespit edilen 14 (% 22,6) olgunun tamamında NSE değeri yükselmiş olarak tespit edilmiştir.

MMDT skoru değişmeyen toplam 23 (% 37,1) olgunun 20 (% 32,3)’ sinde NSE değerleri artmış, 1 (%1,6)’ inde NSE değerleri postoperatif dönemde değişim göstermemiş, 2 (% 3,2) olguda ise NSE değerleri azalmıştır.

MMDT skoru postoperatif dönemde artan 25 (% 40,3) olgunun; 24 (% 38,7)’ ünde NSE değeri artarken, 1 (% 1,6) olguda NSE değeri azalmış olarak tespit edilmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. (Fischer’s Exact test p: 0,627).

Tablo 18: Tüm olgularda postoperatif MMDT skor değişimlerinin NSE değerlerinin değişimi ile ilişkisi [n (%)]

		Postoperatif MMDT Skorları Değişimi		
		Değişim yok	Azalma var	Artma var
NSE Değerleri Değişimi	Değişim yok	1 (1,6)	-	-
	Azalma var	2 (3,2)	-	1 (1,6)
	Artma var	20 (32,3)	14 (22,6)	24 (38,7)

p: 0,627

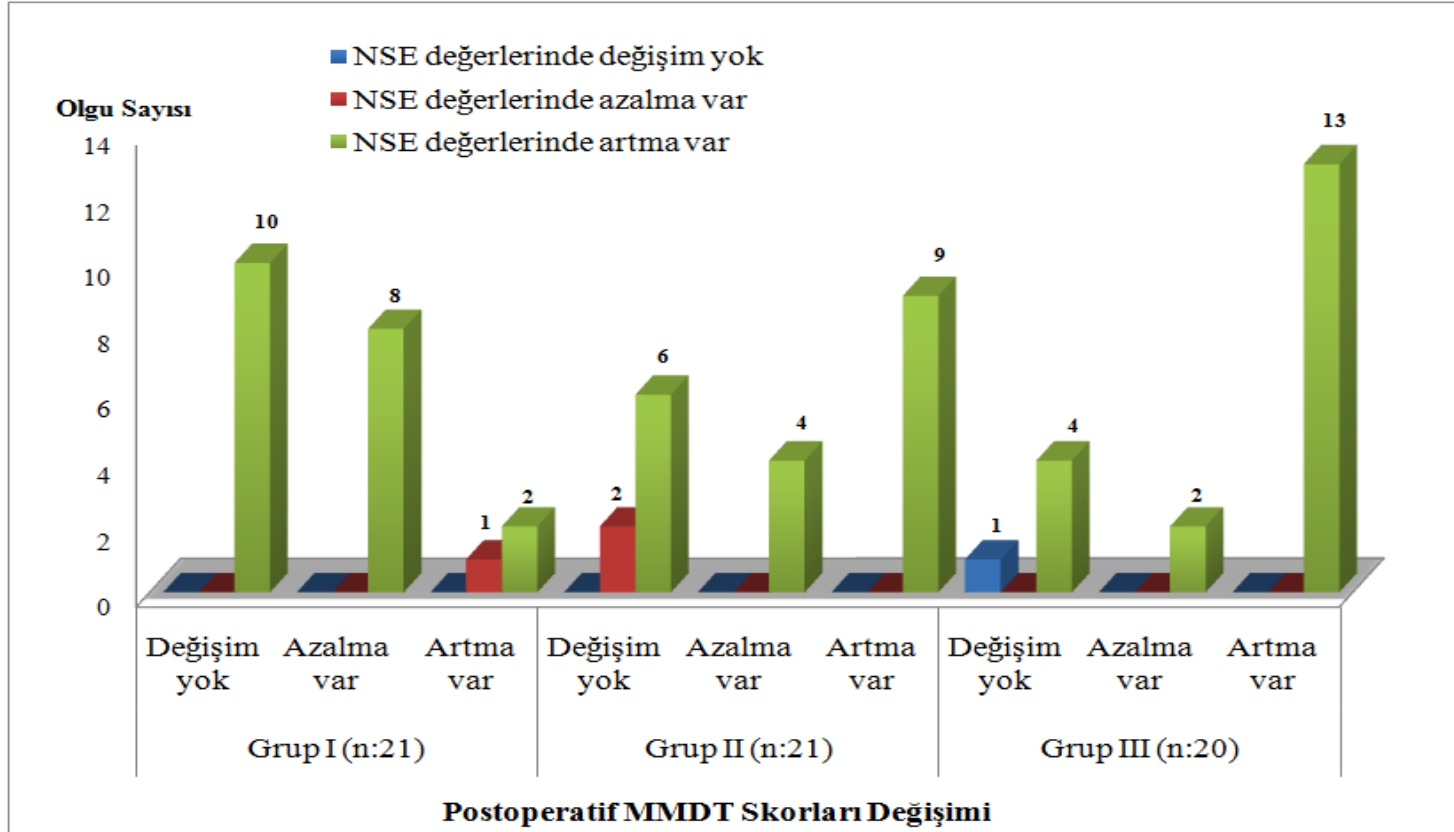
Grup içinde NSE değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönemdeki değişiminin, MMDT skorlarının değişimi ile ilişkisi Grafik 1’ de verilmiştir.

Genel anestezi altında opere olan Grup I’ de 21 olgunun 20 (% 95,2)’ sinde NSE değeri artmıştır. NSE değeri artan bu 20 olgunun 10 ’unda (% 47,6) MMDT skoru değişmezken; 8 (% 38,1)’ inde azalmıştır. 2 (% 9,5) olguda ise postoperatif MMDT skorunda artış tespit edilmiştir. NSE değeri azalan 1 (% 4,8) olguda ise MMDT skoru artış göstermiştir.

Spinal anestezi altında opere olan Grup II’ deki 21 olgunun 2’ sinde (% 9,5) NSE değerleri azalırken, MMDT skorları değişmemiştir. NSE değerleri artan 19 olgunun 6’ sında (% 28,6) MMDT skorları değişmezken, 4’ ünde (% 19,0) azalmış, 9’unda (% 42,9) ise artmıştır.

Lomber pleksus ve siyatik sinir bloğu altında opere olan Grup III’ de 20 olgunun NSE değerleri değişmeyen 1 (% 5,0)’ inde MMDT skoru da değişmezken, NSE değerleri artan 19 olgunun 4’ ünde (% 20,0) MMDT skoru değişmemiş, 2’sinde (% 10,0) artmış, 13’ünde (% 65,0) ise azalmıştır.

Grup içinde postoperatif NSE değerlerinde artış oldukça postoperatif MMDT skorlarının azaldığı görülmüş, ancak bu negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Spearman korelasyon testi, $r = -0,130$, $p:0,315$).



Şekil 14: Postoperatif dönemde NSE değerleri değişiminin gruplara göre MMDT skorları değişimi ile ilişkisi

Gruplardan bağımsız olarak tüm olgularda postoperatif MMDT skorlarının ≤ 23 veya ≥ 24 oluşunun, NSE değerleri değişimi ile ilişkisi incelendiğinde; MMDT skorları ≤ 23 olan 5 (% 8,1) olgunun tamamının NSE değerlerinde postoperatif dönemde artış tespit edildi. Postoperatif MMDT skoru ≥ 24 olan 57 (% 91,9) olgunun ise; 1 (% 1,6)' inde NSE değeri değişmezken, 3 (% 4,8) olguda azalmış, 53 (% 85,5)' inde ise NSE değeri artmıştır (Tablo 19). Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Fischers Exact test, p: 0,708).

Tablo 19: Tüm olgularda postoperatif MMDT skorlarının ≤ 23 veya ≥ 24 oluşunun NSE değerleri değişimi ile ilişkisi [n (%)]

		Postoperatif MMDT Skorları	
		≤ 23	≥ 24
NSE Değerleri Değişimi	Değişim yok	-	1 (1,6)
	Azalma var	-	3 (4,8)
	Artma var	5 (8,1)	53 (85,5)

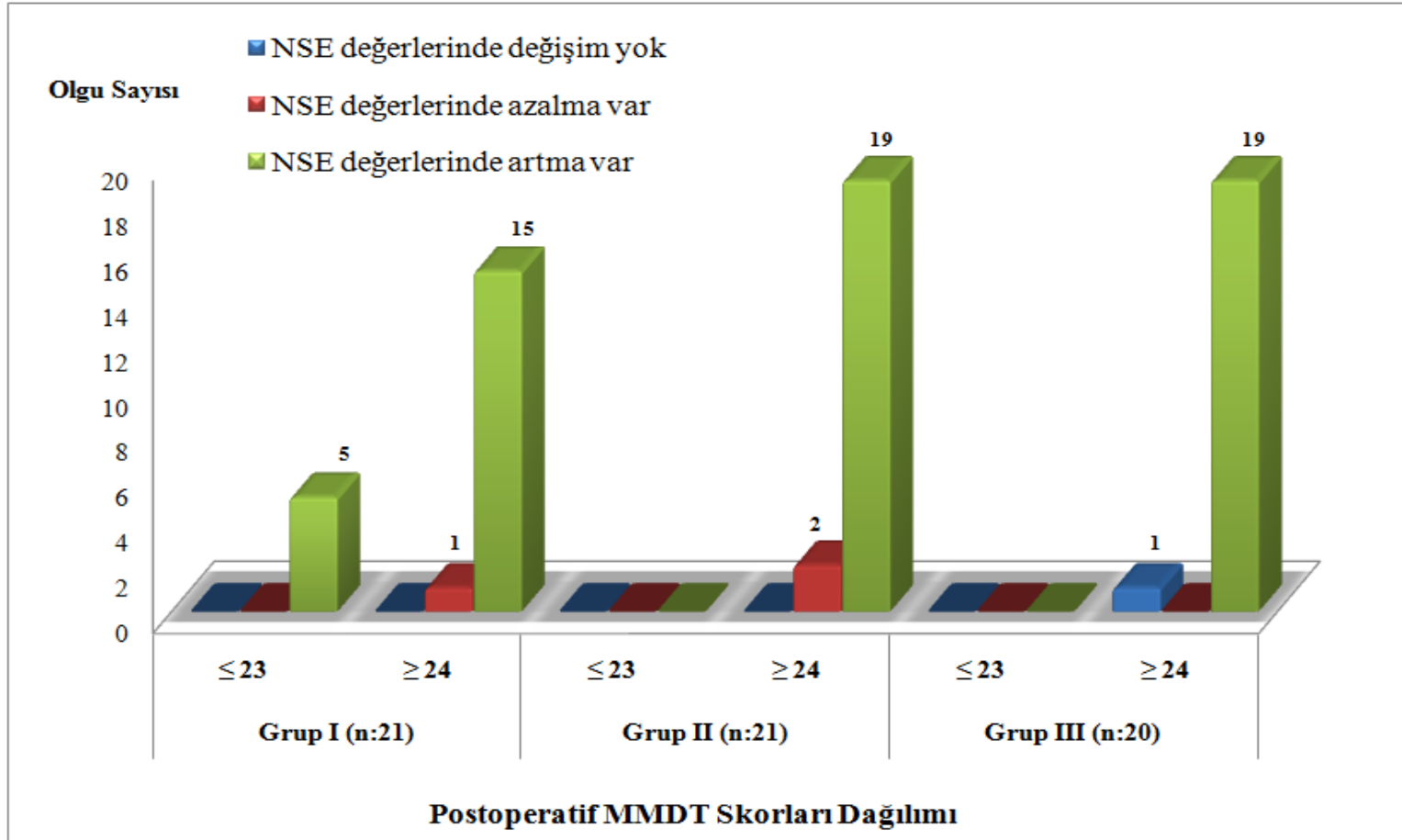
p: 0,829

Postoperatif MMDT skorlarının ≤ 23 veya ≥ 24 oluşunun, gruplardaki NSE değerleri değişimi ile ilişkisi Grafik 2 ' de verilmiştir.

Grup I' de yer alan ve MMDT değeri ≤ 23 olan 5 olgunun (% 23,8) NSE değerleri postoperatif dönemde artarken, ≥ 24 olan 16 (% 76,2) olgunun 1 (% 4,8)' inde NSE değeri azalmış, 15 (% 71,4) olguda ise NSE değerleri artmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Fisher's Exact test, p: 0,726).

Grup II ve Grup III' de postoperatif MMDT skoru ≤ 23 olan olgu olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Ancak; Grup II' de MMDT skoru ≥ 24 olan 21 olgunun 2 (% 9,5)' inde NSE değeri postoperatif dönemde değişmezken, 19 (% 90,5) olguda NSE değerleri artmıştır.

Grup III' de ise MMDT skoru ≥ 24 olan 20 olgunun ise 19 (% 95)' unda NSE değerleri artarken, 1 (% 5) olguda NSE değeri değişmemiştir.



Şekil 15: MMDT değeri ≤ 23 ve ≥ 24 olan hastalardaki NSE değerleri değişiminin gruplardaki sıklığı

Gruplardan bağımsız olarak tüm olgularda NSE değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin, yaş aralıklarına göre dağılımı ile karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Tablo 20).

Tablo 20: Tüm olgularda yaş aralığına göre NSE değeri değişiminin dağılımı [n (%)]

		Yaş (yıl)	
		50 – 65	66 – 85
NSE Değerleri Değişimleri	Değişim yok	-	1 (1,6)
	Azalma var	2 (3,2)	1 (1,6)
	Artma var	21 (91,3)	37 (94,9)

p: 0,717

Tüm olgularda NSE değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönem içerisindeki değişimlerinin, eğitim düzeyi ile karşılaştırılması Tablo 21’ de verilmiştir. NSE değerleri değişimi ve eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemekle birlikte, eğitim düzeyi lise altı olan 53 olgudan 50 (% 80,6)’ sinde NSE değerlerinin postoperatif dönemde arttığı tespit edilmiştir.

Tablo 21: Tüm olgularda eğitim düzeyi < lise ve ≥ lise olan olguların NSE değeri değişimleri dağılımı [n (%)]

		Eğitim Düzeyi	
		< Lise	≥ Lise
NSE Değerleri Değişimi	Değişim yok	1 (1,6)	-
	Azalma var	2 (3,2)	1 (1,6)
	Artma var	50 (80,6)	8 (12,9)

p: 0,475

Gruplardan bağımsız olarak tüm olgularda preoperatif ve postoperatif dönemdeki NSE değerleri değişimlerinin, S100 β proteini değerlerinin aynı dönem içerisindeki değişimi ile karşılaştırılması Tablo 22’ de verilmiştir.

S100 β proteini değerleri artan 52 olgunun 49’unda NSE değerleri de artarken, 3 (% 5,8) olguda NSE değerlerinde azalma tespit edilmiştir (Ki Kare testi, $p < 0,05$).

Tablo 22: Tüm olgularda S100 β protein değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin NSE değerleri değişimi ile ilişkisi [n (%)]

		S100 β Protein Değerleri Değişimi		
		Değişim yok	Azalma var	Artma Var
NSE Değerleri Değişimi	Değişim yok	-	1 (1,6)	-
	Azalma var	-	-	3 (4,8)
	Artma var	-	9 (14,5)	49 (79,0)
p:0,05				

Gruplardan bağımsız olarak, S100 β protein değerlerinin postoperatif dönemdeki değişimlerinin, MMDT skorunun ≤ 23 olması ve ≥ 24 olması ile ilişkisi Tablo 23’ de verilmiştir. Postoperatif MMDT skoru ≤ 23 olan 5 (% 8,1) olgunun, 4 (% 6,5)’ ünde S100 β protein değerleri artarken, 1 (% 1,6)’ inde azalmıştır. Postoperatif MMDT skoru ≥ 24 olan 57 (% 91,9) olgunun ise 48 (% 77,4)’ inde S100 β protein değerleri artarken, 9 (% 14,5)’ unda azalmıştır (Fisher’s Exact test, p: 1,00).

Tablo 23: Tüm olgularda postoperatif MMDT skorlarının ≤ 23 veya ≥ 24 oluşunun S100 β protein değerleri değişimi ile ilişkisi [n (%)]

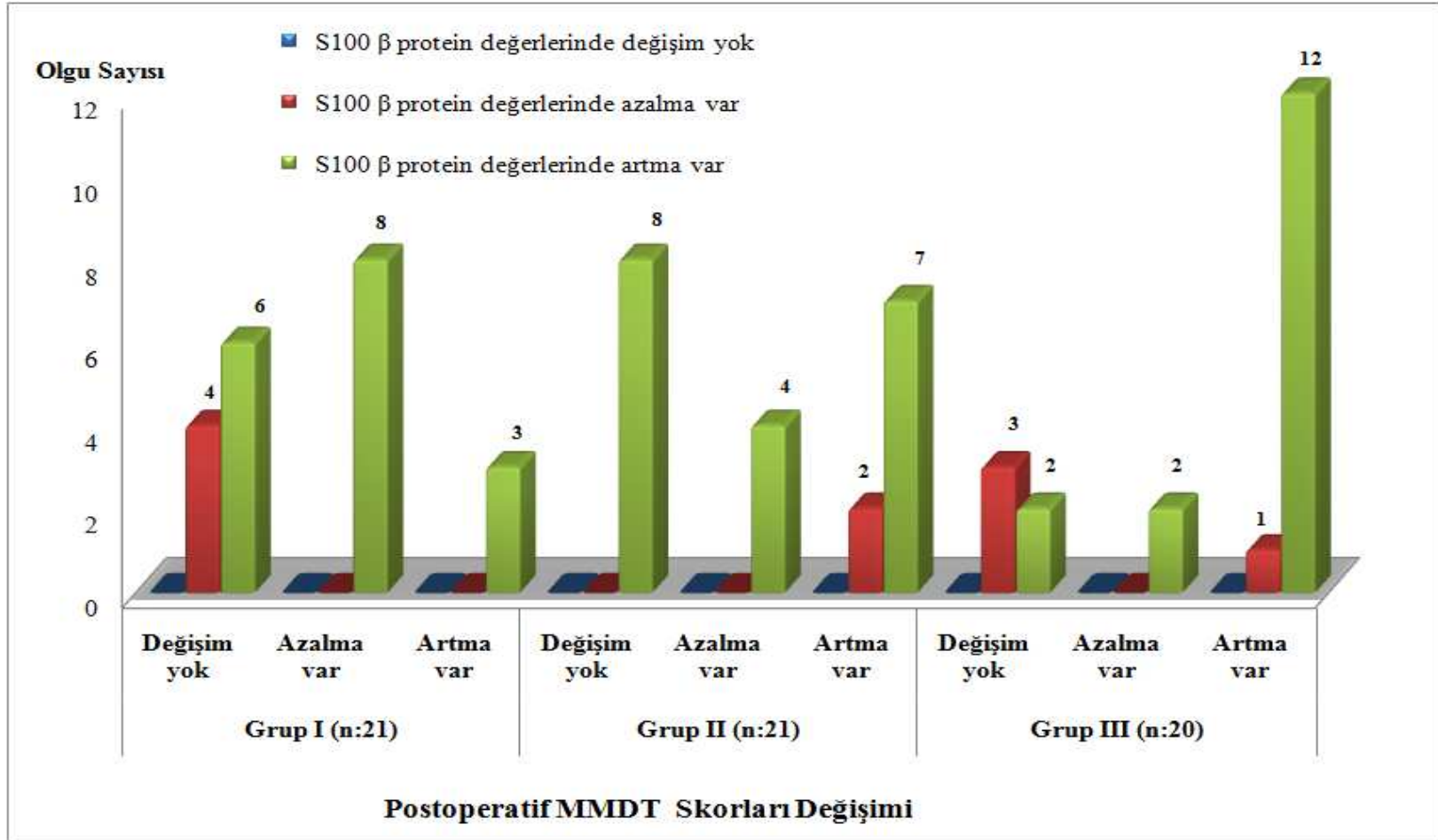
		Postoperatif MMDT Skorları	
		≤ 23	≥ 24
S100 β Protein Değerleri Değişimi	Değişim yok	-	-
	Azalma var	1 (1,6)	9 (14,5)
	Artma var	4 (6,5)	48 (77,4)
p: 1,00			

Grup içinde S100 β protein değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönemde değişiminin, MMDT skorlarının zaman içinde değişimi ile ilişkisi Grafik 3' te gösterilmiştir.

Grup I' de MMDT skoru değişmeyen 10 (% 47,6) olgudan 4 (% 19,0)' ünde S100 β protein değerleri artmış, 6 (% 28,6)' sında ise azalmıştır. Postoperatif MMDT skoru azalan 8 (% 38,1) olgunun S100 β protein değerleri artarken, MMDT artan 3 (% 14,3) olgunun da S100 β protein değerleri artmıştır (Fisher's Exact test p: 0,52).

Grup II' deki 21 olgunun 2 (% 9,5)' sinde S100 β protein değerleri azalırken, MMDT skorları artmıştır. S100 β protein değerleri artan 19 (% 90,5) olgunun 8 (% 38,1)' inde MMDT skorları değişmezken, 4 (% 19,0)' ünde azalmış, 7 (% 33,3)' sinde ise artmıştır (Fisher's Exact test p: 0,657).

Grup III' de S100 β protein değerleri azalan 4 (% 20) olgudan 3 (% 15)' ünde MMDT skoru değişmezken, 1 (% 5) tanesinde artmıştır. S100 β protein değerleri artan 17 (% 80) olgunun 2 (% 12,5)' sinde MMDT skoru değişmemiş, 2 (% 12,5)'sinde azalmış, 12 (% 75,0) 'sinde ise artmıştır (Fisher's Exact test p: 0,064).



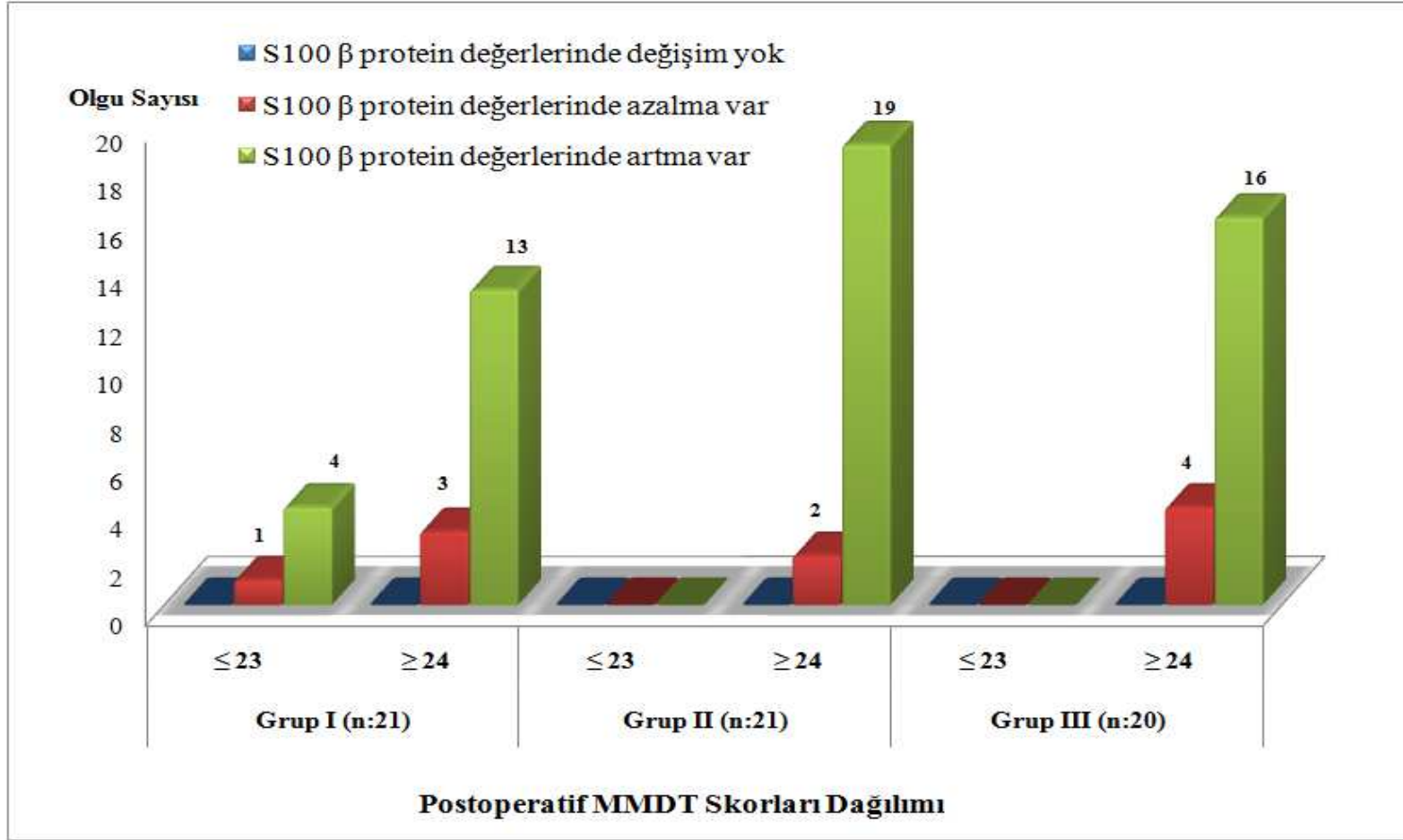
Şekil 16: Grup içinde S100 β protein değerleri değişiminin MMDT skorlarının zaman içinde değişimi ile ilişkisi

Gruplarda S100 β protein değerlerinin zaman içerisindeki değişiminin, MMDT skorlarının postoperatif dağılımı ile ilişkisi Grafik 4’ te gösterilmiştir.

Grup I’ de yer alan ve postoperatif MMDT değerlendirmesinde ≤ 23 skor alan 5 hastanın 4’ünde S100 β protein değerlerinde artış olduğu görölmüş ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır.

Grup II’ de tüm olguların postoperatif MMDT skorları 24 ve üstünde iken 19’ unda (% 90,5) S100 β protein değerlerinde artma, 2’ sinde (% 9,5) azalma tespit edilmiştir.

Benzer şekilde Grup III’ de tüm olguların postoperatif MMDT skorları ≥ 24 iken, 16 (% 80) olgunun S100 β protein değerlerinde artma, 4 (% 20) olgunun değerlerinde azalma tespit edilmiştir.



Şekil 17: Postoperatif MMDT değerleri ≤ 23 ve ≥ 24 olan olgularda S100 β protein değişikliklerinin gruptaki dağılımı

Gruplarda S100 β protein değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönemde değişiminin yaşı ile karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamış olmakla birlikte; S100 β protein değerlerinde postoperatif dönemde artış olan olguların 39 (% 62,9)' unun 66 yaşından fazla olduğu görölmektedir (Tablo 24) (Ki Kare testi, p:0,478).

Tablo 244: Tüm olgularda yaşı 50-65 ve 66-85 yaş aralığına göre S100 β protein değeri değişimlerinin dağılımı [n (%)]

		Yaş (yıl)	
		50-65	66-85
S100 β Protein Değerleri Değişimi	Değişim yok	-	-
	Azalma var	5 (8,1)	5 (8,1)
	Artma var	18 (29,0)	34 (54,8)
		p: 0,478	

Gruplarda S100 β protein değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönemde değişiminin eğitim düzeyi ile karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (ki kare, p: 0,332). Ancak, eğitim düzeyi liseden az olan 53 olgunun, 43 (% 69,4)' ünde S100 β protein değerlerinin postoperatif dönemde arttığı belirlenmiştir (Tablo 25).

Tablo 25: Tüm olgularda eğitim düzeyine göre S100 β protein değeri değişimlerinin dağılımı
[n (%)]

		Eğitim Düzeyi	
		< Lise	$\geq$ Lise
S100 β Protein Değerleri Değişimi	Değişim yok	-	-
	Azalma var	10 (16,1)	-
	Artma var	43 (69,4)	9 (14,5)

p: 0,332

Postoperatif ilk 24 saatte morfin içeren HKA protokolü haricinde NSAİİ veya parasetamol türevi ek analjezik ihtiyacı; Grup I' de 11 (% 52,4) olguda, Grup II' de 3 (% 14,3) olguda olurken, PSB uygulanan Grup III' de ise hiç ihtiyaç olmamıştır (Tablo 26). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Fisher's Exact test, $p < 0,05$).

Tablo 26: Gruplarda HKA'ye ek analjezik ihtiyacı olan ve olmayan olguların dağılımı [n (%)]

	Ek Analjezik İhtiyacı	
	Var	Yok
Grup I (n=21)	11 (52,4)	10 (47,6)
Grup II (n=21)	3 (14,3)	18 (85,7)
Grup III (n=20)	-	20 (100)

p: 0,000

Gruplardan bağımsız olarak tüm olgularda postoperatif MMDT skoru ile Ek analjezik ihtiyacının ilişkisine bakıldığında (Tablo 27); ek analjezik ihtiyacı olmayan 48 (% 77,4) olgunun, 16 (% 25,8)' sında MMDT skoru değişmemiş, 9 (% 14,5)' unda azalmış, 23 (% 37,1)' ünde ise artmıştır. Ek analjezik ihtiyacı olan 14 (% 22,6) olgunun ise; 7 (% 11,3)' sinde MMDT skoru değişmemiş, 5 (% 8,1)' inde azalmış, 2 (% 3,2) olguda ise artmıştır. Olgular arasındaki bu fark anlamlı bulunmamıştır (Fisher's Exact test p: 0,70).

Tablo 27: Tüm olgularda postoperatif MMDT skoru ile ek analjezik ihtiyacının ilişkisi
[n(%)]

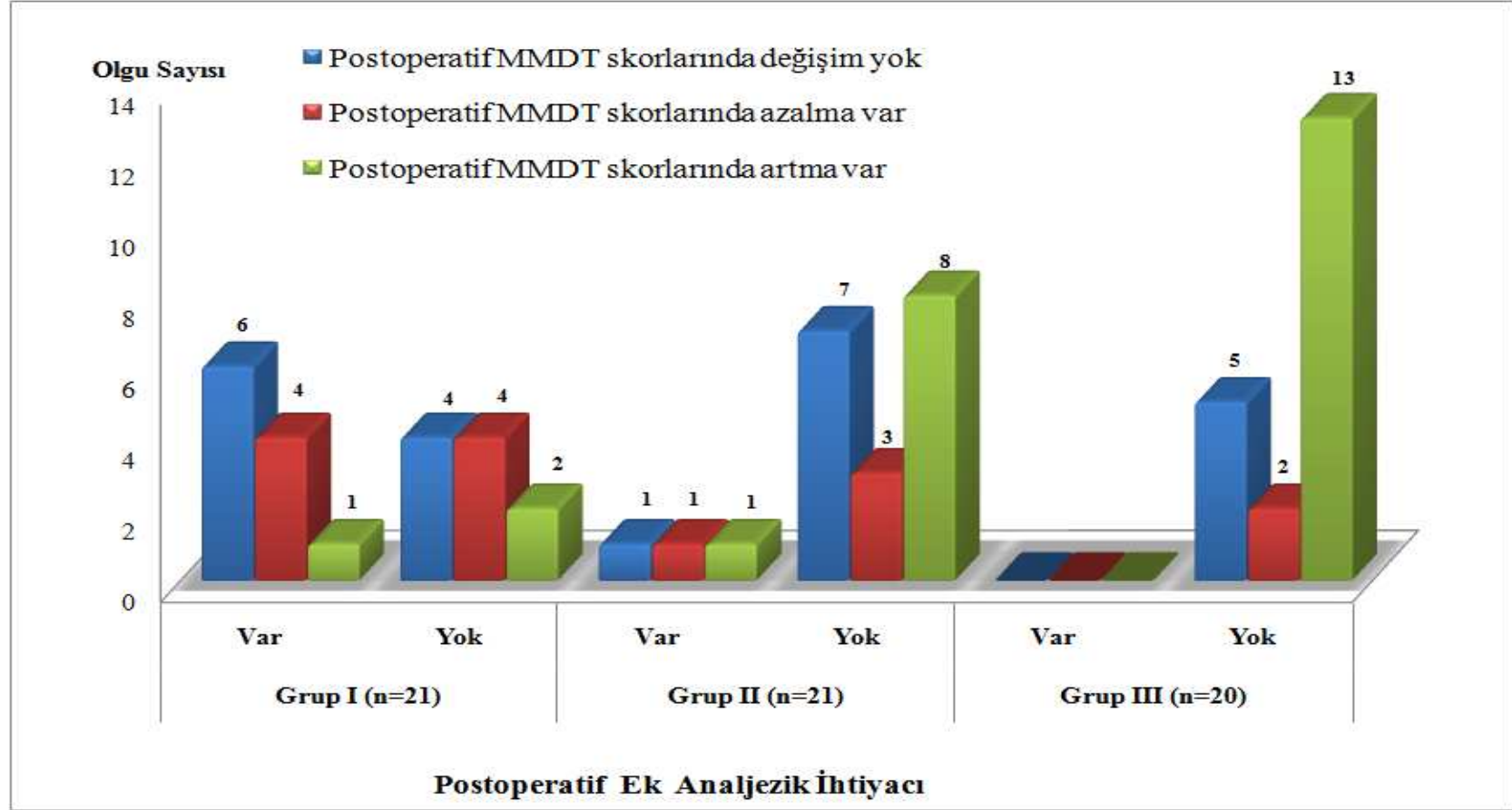
		Ek Analjezik İhtiyacı	
		Var	Yok
Postoperatif MMDT Skorları Değişimi	Değişim yok	7 (11,3)	16 (25,8)
	Azalma var	5 (8,1)	9 (14,5)
	Artma var	2 (6,5)	23 (37,1)
p: 0,70			

Olguların postoperatif MMDT skor değişiminin, postoperatif ek analjezik ihtiyaçlarının gruplara göre dağılımını ile karşılaştırılması Grafik 5’ de verilmiştir.

Grup I’ de ek analjezik ihtiyacı olan 11 (% 52,4) olgunun 6 (% 28,6)’ sında postoperatif MMDT’ de puan olarak değişim olmazken, 4 (% 19)’ nde postoperatif MMDT skoru azalmış, geri kalan 1 (% 4,8) olguda ise artış olmuştur. Ek analjezik ihtiyacı olmayan 10 (% 47,6) olgunun ise; 4 (% 19)’ nde MMDT skoru değişmezken, 4 (% 19)’ nde azalmış, 2 (% 9,5) olguda ise artmıştır.

Grup II’ de ek analjezik ihtiyacı olan 3 olgunun postoperatif MMDT değişikliklerinde; 1 (% 4,8) olgunun skoru azalırken, 1 (% 4,8) olguda değişmemiş, 1 (% 4,8) olguda ise postoperatif MMDT skoru artmıştır. Ek analjezik ihtiyacı olmayan 18 (% 85,7) olgunun 7 (% 33,3)’ sinde MMDT skoru değişmezken, 3 (% 14,3) olguda azalmıştır. 8 (38,1) olguda ise postoperatif MMDT skoru artış göstermiştir.

Hiçbir hastanın ek analjezik ihtiyacı olmadığı, Grup III’ deki MMDT skor değişikliklerinde; toplam 20 olgudan 5 (% 25)’ inde değişim olmadığı, 2 (% 10)’ sinde azalma olduğu ve 13 (% 65)’ nde ise artış olduğu tespit edilmiştir, Ancak grup içerisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 18: Olguların postoperatif ek analjezik ihtiyacı olan ve olmayanların gruplara göre dağılımının postoperatif MMDT skor değişimlerinin dağılımı ile ilişkisi

Tüm olguların NSE değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin, ek analjezik ihtiyacı ile karşılaştırılmasında ek analjezik ihtiyacı olan 14 (% 22,6) olgunun tamamında postoperatif NSE değerlerinde artış tespit edilmekle birlikte, ek analjezik ihtiyacı ile NSE değerlerinin artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Tablo 28) (Fisher's Exact test, p: 0,07).

Tablo 28: Tüm olgularda ek analjezik ihtiyacı olan ve olmayan olgularda NSE değerleri değişimi [n (%)]

		Ek Analjezik İhtiyacı	
		Var	Yok
NSE Değerleri Değişimi	Değişim yok	-	1 (1,6)
	Azalma var	-	3 (4,8)
	Artma var	14 (22,6)	44 (71,0)
p:0,07			

S100 β protein değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki değişimlerinin, ek analjezik ihtiyacı varlığı (Tablo 29) ile karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Fischer’s Exact test, p:1,0). Gruplardan bağımsız olarak ek analjezik ihtiyacı olmayan 48 (% 77,4) olgudan 40 (% 64,5) tanesinde postoperatif S100 β protein değerlerinde artış belirlenmiştir.

Tablo 29: Tüm olgularda postoperatif dönemde ek analjezik ihtiyacı olan ve olmayanlarda S100 β protein değeri değişimlerinin dağılımı [n (%)]

		Ek Analjezik İhtiyacı	
		Var	Yok
S100 β Protein Değerleri Değişimi	Değişim yok	-	-
	Azalma var	2 (3,2)	8 (12,9)
	Artma var	12 (19,4)	40 (64,5)

p: 1,00

5. TARTIŞMA

Major ortopedik cerrahi sonrası POKD gelişimi üzerine anestezi tekniklerinin etkili olup olmadığı konusunda şimdiye değin yapılan çalışmalar genel anestezi ve santral bloklar üzerine yoğunlaşmıştır. Periferik sinir ve pleksus blokları ile erken dönem POKD arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya Ocak 2010' a kadar yapılan literatür taramasında raslanmamış olması nedeni planlanan araştırmamızda; genel anestezi uygulamasının kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerinin olduğu, rejyonal anestezi yöntemlerinin ise POKD gelişimi üzerine olumsuz yönde etkilerinin olmadığı belirlenmekle birlikte, rejyonal anestezi yöntemlerinin birbirleri üzerine olası üstünlükleri gösterilememiştir.

Kognitif fonksiyonlar üzerine intraoperatif faktörlerin ve cerrahi tipinin etkileri ise henüz açıklığa kavuşmuş değildir. Kalp cerrahisi, kardiyopulmoner bypass (KPB), torasik veya aortik anevrizma ameliyatları olan hastalar (2, 151, 179-181) ve ortopedik cerrahi yapılan yaşlı hastalar (9, 207-210) postoperatif kognitif bozukluk için yüksek risk taşıyan hasta grubundandır. POKD' un en sık kardiyak cerrahi sonrası (% 40-60) geliştiğini gösterilmiştir (3). Non-kardiyak cerrahi sonrasında da operasyon tipine göre değişen sıklıkta POKD görülebildiği bildirilmiştir. Nitekim; Parikh ve Chung (4) major ortopedik cerrahi sonrası POKD gelişim insidansının % 28 - 61 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Ortopedik cerrahi geçiren yaşlı hastalar arasında, POKD gelişimi açısından en riskli grup femur boyun kırığı nedeni opere olan hastalardır (209). Postoperatif

kognitif bozukluk ile giden serebral hasarın etiyolojisinde; serebral mikroemboli, global serebral hipoperfüzyon, inflamasyon ve genetik yatkınlığın kompleks etkileşimi olduğu düşünülmektedir (211). Total diz protez cerrahisi sırasında serebral embolizasyon göreceli olarak sık karşılaşılan problemlerdendir, ancak beyindeki bu embolik partiküllerin POKD üzerine etkileri net değildir (212). William-Russo ve ark. (210) diz protezi cerrahisinde yaptıkları çalışmalarında, bilateral diz artroplastisi geçiren hastalarda POKD gelişme insidansını % 41 olarak belirlemişlerdir. Kırık nedeni ya da kemik iliğine müdahale gerektiren ortopedik cerrahi vakalarında POKD gelişimde yağ ve metil metakrilat benzeri partiküllerin embolisi muhtemel katkı sağlayıcı faktördür (213). Nitekim, Radriguez ve ark. (214) diz artroplastisinde intraoperatif serebral embolizasyonun kognitif fonksiyonlar ve postoperatif komplikasyonlar üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında; cerrahi sonrası hastalarının % 41'inde kognitif bozulmalarla karşılaşmış olsalar da cerrahi sırasında meydana gelen serebral emboliler ile kognitif bozukluklar arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Çalışmamızda, kardiyak cerrahiden sonra en sık POKD görülen cerrahi tiplerinden biri olan diz artroplastisi olgularında uyguladığımız üç farklı anestezi yönteminin POKD gelişimi üzerine etkilerini araştırmak amaçladık. Tek taraflı diz artroplastisi geçirecek olan olgulardan oluşturduğumuz çalışma gruplarımızda, genel anestezi, spinal anestezi ile periferik sinir ve pleksus bloğu tekniklerinin erken dönem POKD gelişimi üzerine etkilerini, mini mental durum testi (MMDT)

ve beyin hasarının biyokimyasal göstergeleri olan nöron spesifik enolaz (NSE) ve S 100 β proteinin kan seviyelerinin tespiti ile araştırmayı planladık.

Postoperatif kognitif bozukluk gelişiminde yaş özellikle üzerinde durulan önemli bir faktördür (4-8). Yaşla birlikte SSS'de meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin, fonksiyonel rezervleri azalttığı ve bu durumunda yaşlı hastaları POKD gelişiminde daha savunmasız bıraktığı görüşü günümüzde geçerliliğini korumaktadır (16, 206). Altmış yaş üzerinde yaklaşık 1200 hastayı içeren, ISPOCD 1 olarak bilinen uluslararası çok merkezli bir çalışmada, non-kardiyak cerrahi sonrası ilk haftada hastaların % 25,8' inde POKD gözlendiği ve bu oranın cerrahi sonrası üçüncü ayda % 9,9' a gerilediği bildirilmiştir (3). Bu oran cerrahi geçirmemiş kontrol olgularında birinci haftada % 3,4, üçüncü ayda % 2,8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada; artan yaş, uzamış anestezi süresi, eğitim seviyesinde düşüklük, ikinci kez cerrahi geçirmek ve postoperatif enfeksiyonlar erken dönem POKD için risk faktörü olarak belirlenirken, geç dönem POKD için artan yaştan tek risk faktörü olduğu belirtilmiştir (3).

Çalışmamızda olguların yaşa göre ayrımı yapılmamış olmakla birlikte, gruplar arasında belirgin dağılım farkı olmadığı, postoperatif MMDT skorları ve MMDT skorları ile biyokimyasal belirteç değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin yaş ile ilişkisi olmadığı görüldü. Olguların eğitim düzeyi incelendiğinde ise, çoğunluğunun (53 olgu - % 85,5) lise öncesi eğitim düzeyine sahip olduğu gözlendi, bu seviyeye olan yığılma nedeni ile çalışmamızda eğitim

düzeyinin operasyon sonrası kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkilerini değerlendirmek tam olarak mümkün olmamıştır.

Tıp literatüründe 1960'lar ile 1980'ler arasında POKD gelişiminde anestezi ajanlarının rolü detaylı bir şekilde incelenmekle birlikte, 1980'lerde yerini POKD gelişimde genel anestezi ve rejyonal anestezi arasındaki farklara bırakmıştır. Kognitif disfonksiyonların cerrahi sonrası erken ve geç dönemde ortaya çıkıyor olması, anestezi yöntemleri arasında derlenme süreleri ve koşulları ile postoperatif komplikasyonlar açısından farklılıkların varlığı, dikkatleri operasyon esnasında kullanılan anestezi yöntemi ve ajanlara yoğunlaştırmıştır (16). Klinik çalışmalar, kognitif bozukluklar üzerinde anestezinin rolü hakkında ipuçları sağlamasalar da, doğal olarak anestezinin etkilerini cerrahinin fizyolojik ve psikolojik etkilerinden ayırma da kısıtlı kalmakta ve hatta postoperatif medikasyonlar gibi kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olduğu bilinen faktörleri kontrol edememektedirler. Alternatif olarak, hayvan çalışmalarının cerrahiden bağımsız olarak incelemeye olanak sağladığı ve daha büyük deneysel kontrole izin verdiği düşünülmektedir (206, 215). Ancak; hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda anesteziğin kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olduğu gösterilmekle beraber (206), etkili olmadığını bildiren çalışmalara da rastlanmıştır (215). Culley ve ark. (206), yaşlı ve genç ratlar üzerinde genel anestezinin öğrenilmiş üç boyutlu-hafıza performansı (örn. labirentten kurtulma) üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; genel anestezinin yaşlı ratlarda hafıza performansında uzun süreli ancak geri dönüşümlü bozulmalara yol açtığını

göstermişlerdir. Ek olarak bu öğrenme bozukluğunun genel anesteziye bağlı, OAB değişiklikleri ve arteriyel kan gazı değişiklikleri (hipoksi–hiperkarbi vb.) gibi fizyolojik değişikliklerle ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Butterfield ve ark. (215) ise çalışmalarında; yaşla ilişkili olmaksızın tek bir kez anestezi almanın öğrenilmiş görevlerde bozukluğa yol açmayacağını, tekrarlayan genel anestezi alımının ise asimptotik performansı etkilemeksizin sonuçlar üzerine etkileri olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca anestezinin farklı kognitif fonksiyonlar üzerine farklı etkilerinin olabileceğini, yaşlı ratlarda psikomotor öğrenme bozulurken, yaşlı ve genç ratlarda ise öğrenilmiş üç boyutlu-hafıza performansının geliştiğini göstermişlerdir. Sonuç olarak ise yaşlılarda motor fonksiyonların yerine getirilmesinde oluşabilecek bozukluklara genel anestezinin katkı sağlayabildiğini ancak öğrenilmiş üç boyutlu-hafıza performansı gibi daha yüksek seviyedeki kognitif fonksiyonlardaki bozukluklara ise katkı sağlamadığını belirtmişlerdir (215).

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda ki sonuçlar gibi anesteziğin kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini inceleyen klinik çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Genel anestezinin beyin fonksiyonlarını, nöron membranları, reseptörler iyon kanalları, nörotransmitterler ve serebral kan akımı ile serebral metabolizma hızı da dahil olmak üzere, hemen tüm seviyelerde etkilediği bilinmektedir (216). Santral sinir sisteminde var olan nikotinik asetilkolin (n-Ach) reseptörleri ile etkileşim gösteren bileşiklerin kognitif fonksiyonları düzenlemede rol aldıklarını gösteren kanıtlar mevcuttur (14, 217).

Asetilkolin; özellikle bilincin aktivasyonunda önemli bir yer tutar. Bozulmuş asetilkolin üretimi veya antikolinerjik mekanizmaların etkisi ile santral kolinerjik eksikliğin bir sonucu olarak postoperatif kognitif bozukluğun meydana geldiği düşünülmektedir (14). Hayvan çalışmalarında ve gönüller üzerinde yapılan çalışmalarda, n-Ach reseptör agonistleri ile davranışsal test sonuçlarına göre uzun dönemde kognitif fonksiyonlarda ilerleme kaydedilirken (14, 217), n-Ach reseptör bloğunun hafıza üzerine olumsuz etkileri olduğu da gösterilmiştir (206). Asetilkolin reseptörleri ile etkileşen inhalasyon anesteziikleri ve ketamin gibi genel anesteziik ajanların klinik kullanım dozlarında n-Ach reseptör bloğu yaptıkları; propofol, etomidat ve barbituratlar gibi diğer intravenöz anesteziiklerin reseptör bloker etkilerinin ise klinik kullanım dozlarının çok üstünde ortaya çıktığı gösterilmiştir (218).

Yaşlı hastalarda rejyonal anestezinin, genel anestezi üzerine nörofizyolojik performans ve günlük yaşam aktiviteleri gerçekleştirmek için gerekli olan yetenekler konusundaki olası avantajları da tartışmalı bir konudur. Williams-Russo ve ark. (18) elektif ortopedik cerrahi hastaları üzerinde yaptıkları 262 olguluk çalışmalarında anestezi tipinin (genel veya epidural anestezi), POKD gelişim derecesini veya oluşum şeklini etkilemediğini öne sürmüşlerdir. Benzer şekilde Riis ve ark. (219), Berggren ve ark. (220) ve Ghoneim ve ark. (221) da genel anestezi ve santral blokların (spinal/epidural anestezi) postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında gruplar arasında anlamlı farka raslamadıklarını belirtmişlerdir. Wu ve ark. (222) ise, toplam 24

çalışmayı içeren sistematik değerlendirmelerinde santral blokların genel anesteziye göre POKD gelişme insidansını azaltmadığını belirtmişlerdir. Ancak; epidural anestezinin intraoperatif anestezi ve postoperatif analjezik olarak kullanıldığı multimodal yaklaşımlarla, respiratuar komplikasyonlar, postoperatif ağrı ve hasta kaynaklı sonuçlar gibi POKD' nun bilinen risk faktörlerinin azaltılabileceğini ve bu yönde olumlu katkı sağlayabileceği görüşünü savunmuşlardır.

Rasmussen ve ark. (16) ise major non-kardiyak cerrahi geçirecek 438 hasta üzerinde yaptıkları, genel anestezi yöntemleri ile santral blok (spinal/epidural anestezi) yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında erken POKD gelişiminde genel anestezinin ve yetersiz postoperatif ağrı kontrolünün rol aldığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında 4 farklı nörofizyolojik test kullanarak; preoperatif, postoperatif 1. hafta ve 3. ay olmak üzere toplam üç kez hastaları değerlendirmişler ve santral blok grubunda POKD gelişim insidansının 1. haftada belirgin olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. Üçüncü ayda yaptıkları değerlendirmelerde ise her iki grubun POKD insidansları arasında fark bulamamışlardır. Çalışmanın amaçlarında yer almamakla birlikte, postoperatif solunumsal komplikasyonların ve uzamış yoğun bakım ihtiyacının sadece genel anestezi alan olgularda geliştiğini ve rejyonel anestezinin daha az kan kaybı, postoperatif tromboembolik komplikasyon riskinde azalma gibi faydalı etkilerinin düşük morbidite oranlarına katkı sağladığını da belirtmişlerdir. Bigler ve ark. (223) ise, yaşlı hastalarda akut kalça kırığı cerrahisi için spinal anestezinin, genel

anesteziye kıyasla daha kısa sürede mobilizasyona olanak sağladığını göstermekle birlikte, gruplar arasında kalıcı zihinsel bozulmalar açısından teknikler arasında fark bulamamıştır. Anwer ve arkadaşları (17) ise 120 hasta üzerinde, yaştan ve anestezi tekniğinin (spinal/epidural anestezi - genel anestezi) POKD insidansı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında; cerrahi sonrası yaşlı hastalarda görülen erken dönem POKD gelişiminde genel anestezinin belirgin risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Campell ve ark. da (224) katarakt cerrahisi sonrası 24. saatte genel anestezi altında opere olan hastaların, lokal anestezi altında opere olanlara kıyasla kognitif fonksiyonların değerlendirme testlerinde daha kötü sonuçlar almaya yatkın olduklarını göstermişlerdir. Son olarak Tzabar ve arkadaşları (154) ise günübirlik cerrahi sonrası 3. günde lokal anestezi ile karşılaştırıldığında genel anestezi grubunda kognitif bozulma insidansının belirgin olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Rasmussen (225) 2009 yılı 28. Olağan ESRA (The European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy) kongresinde; rejyonel anestezinin cerrahi sonrası erken dönemde kognitif disfonksiyon gelişiminde azalma ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Ancak; yapılan sistematik değerlendirme çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında geç dönem kognitif disfonksiyonun rejyonel anestezi ile daha az olduğunu söylemenin mümkün olmadığını da eklemiştir.

Çalışmamızda yer alan toplam 62 olgudan yalnız 5' inde postoperatif MMDT skoru 23 ve altında tespit edilmekle birlikte klinik olarak semptomatik POKD olgusuna raslanmamıştır. Spinal anestezi veya kombine pleksus ve sinir

bloğu anestezisi ile opere olan hastalarda postoperatif MMDT skoru ≤ 23 olan yoktur. Postoperatif 24 saatte uygulanan MMDT skorunda preoperatif değere göre azalma tespit edilen ve MMDT skoru ≤ 23 olan olguların genel anestezi grubunda olması göz önüne alındığında; genel anestezi altında opere olmanın kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullandığımız MMDT skorlarındaki gerileme ile ilişkili olduğunu ve hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında genel anesteziklerin santral sinir sistemi üzerine olası zararlı etkilerinin bu duruma yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Hipotansiyon ve hipoksi gibi faktörlerin postoperatif kognitif bozukluk gelişiminde katkısı olduğuna yaygın olarak inanılmaktadır. Newman ve ark. (226) KPB sırasında OAB değerlerinin 50 mmHg nin altında tutulması durumunda serebral perfüzyonun bozulabileceğini ve bu durumun kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olabileceğini göstermişlerdir. Williams-Russo ve ark. (227) ise, epidural anaestezi altında kalça protezi cerrahisi geçirecek 235 hasta üzerinde, iki farklı OAB değeri belirleyerek (Grup I OAB: 45-55 mmHg, Grup II OAB: 55-70 mmHg) kontrollü hipotansiyon oluşturdıkları çalışmalarında; gruplar arasında erken ve geç kognitif disfonksiyon gelişimi açısından fark görmemişlerdir. Bu amaçla yapılan diğer çalışmalarda da, hastalara intraoperatif olarak hipotansiyon uygulanmasına rağmen, hipotansiyonun postoperatif kognitif bozukluk gelişmesi için önemli bir faktör olmadığı belirtilmektedir (2, 151).

Çalışmamızda grupların ortalama OAB değerlerinin genel anestezi grubunda sodyum tiyopental ve remifentanil ile yapılan indüksiyon sonrası, spinal

anestezi grubunda ise sempatik ve motor blok yerleştikten sonra azaldığı, kombine lomber pleksus ve siyatik sinir bloğu uygulanan olgularda ise hipotansif değişikliklerin görölmediği belirlenmiştir. Ancak; gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olan bu farklılığın, postoperatif MMDT skoru ve biyokimyasal belirteçlerin postoperatif değerleri ile ilişkisi saptanamamıştır.

Postoperatif dönemde (özellikle gece) periferik oksijen satürasyon değerlerinin % 85' in altına düşebildiği gösterilmiştir (228, 229). Major cerrahi geçiren olgularda zihinsel fonksiyonların postoperatif 3. günde azaldığını ve bu durumun operasyon sonrası 2. gecede ki ortalama SaO₂ değerleri ile korele olduğunu gösterilmiştir (228). Ancak; Moller ve ark. (230) peroperatif ve postoperatif dönemde puls oksimetri ile takip ettikleri 736 cerrahi olguda kognitif fonksiyonlarda değişiklik ile satürasyon değerleri arasında ilişki bulamamışlardır. Aynı zamanda serebral hipoperfüzyon ve intraoperatif glikoz ve hematokrit seviyelerinde anormalliklerin oluşması ile POKD arasında tam bir korelasyon görölmediğini bildirmişlerdir. Devam eden ve derin hipotansiyon, hipoglisemi, anemi veya hipoksi ile de postoperatif kognitif bozukluk gelişimi arasındaki ilişkiler aydınlanmış değildir (2).

Çalışmamızda ortalama SpO₂ değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin gruplar arasındaki değerlendirilmesinde indüksiyon sonrası 1. ve 5. dakika değerleri genel anestezi grubunda belirgin olarak yüksek bulunmakla beraber, kognitif fonksiyonlarla ilişkisi saptanamamıştır. Ancak, genel anestezi alan hastaların indüksiyon öncesi maske ile preoksijenize edildikleri ve

entübasyon sonrası mekanik ventilasyona geçildiği göz önüne alınacak olursa ortalama SpO₂ değerlerindeki bu artış olağan gözükmemektedir.

Klinisyenler ve araştırmacılar için ana sorunlar, en çok hangi hastaların POKD' a yatkın olduğu, POKD gelişim süreci, tıbbi ve cerrahi müdahaleler ile POKD gelişiminin önlenip önlenemeyeceği olmakla beraber, POKD tanısının nasıl konulacağı sorusu bile henüz çözümlenememiştir. Bu durum sadece POKD için geçerli olmamakla birlikte, hafif nörofizyolojik değişikliklerin olduğu her yerde karşımıza çıkabilmektedir. POKD etiyojisine yönelik olarak Wu ve ark. (226) POKD gelişimi için “ortak yol” olmadığı, çoklu nörotransmitter anormalliklerinin ve cerrahi geçirdiklerinde risk altında olan, yatkın bireylerde “ortak semptomlar” ortaya çıktığı görüşünü savunmaktadırlar. POKD tanısı, kognitif fonksiyonlarda ölçülebilir değişiklikler olması temeline dayanır. Her ne kadar bu değişikliklerin karakteristik özellikleri veya şiddeti tam olarak belirlenememişse de, POKD kolaylıkla akut ilaç etkilerine bağlı olabilecek deliryumdan veya akut konfüzyondan ayırt edilebilir (152). Symes ve ark. (231) KPB sonrası, hafıza, dikkat ve motor fonksiyonlarda tespit edilen bozulmaların POKD tanısında daha güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. POKD tanısında kesin bir görüş birliğine varılamamakla birlikte, nörofizyolojik testler, bazı biyokimyasal serum belirteçleri ve günlük yaşam aktivitesinin devamlılığının değerlendirilmesi önerilmektedir. Objektif testler ile kognitif fonksiyonların tekrarlayan ölçümleri POKD' un belirlenmesinde en güvenilir ve en geçerli yöntemlerden biridir. Preoperatif ve postoperatif değerlendirmeler ile kognitif

performansta oluşan değişimler fark edilebilir. Değerlendirmelerin zamanlaması konusunda, saatler (232) ile yıllar (233) arasında değişebilen çeşitli yorumlar bulunmaktadır. Ancak preoperatif değerlendirmenin taban değer oluşturması açısından önemi düşünülerek, olgularda strese bağlı gelişebilecek olan performans azalmalarını engellemek amacıyla cerrahiden en az bir gün önce yapılması gerektiği belirtilmektedir. Postoperatif testlerin ise cerrahi sonrası ilk 24 saat içerisinde yapılması olası kognitif fonksiyon bozukluklarının en şiddetli olması beklenen döneme denk gelecek ve olguların taban olarak kabul edilen preoperatif değerlerinde meydana gelen azalmaların normal varyasyondan ayırt edilmesini kolaylaştıracakı düşünölmektedir (19). Bilimsel araştırmalar açısından yararları açıkça ortada olan nörofizyolojik testlerin ölkemizdeki kullanılma durumunun belirlenmesine ilişkin incelemeler ve konuyla ilgili temel kaynaklar Karakaş ve Başar (234) tarafından taranmış ve yaklaşık 400 adet nöropsikolojik test belirlenmiştir. Kognitif fonksiyonun; hafıza, dikkat, lisan, viziopatial yetenek, psikomotor performans gibi çeşitli komponentler altında incelenebilen soyut bir kavram olmasından dolayı değerlendirilmesi esnasında ideal olanı kullanılan testlerin, bu komponentlerin tümüne yönelik olması veya kognitif fonksiyonun en muhtemel etkilenme yerine odaklanması gereklidir (151). Ancak bu testlerin ölkemizde kullanımına uygun bir standardizasyonu yoktur. Bu testlerin sonucunu etkileyen birçok faktör (örneğin; test sırasında hastanın duygu durumu, hastanın teste yatkınlığı, testin duyarlılığı, taban ve tavan skorlarının etkisi, testin yapıldığı ortam gibi dış etkiler, yaşı, eğitim ve depresyon gibi hastanın karakteristik

özellikleri) olabilir ve postoperatif kognitif disfonksiyon değerlendirilirken bu faktörler de dikkate alınmalıdır (19).

Son yıllarda MMDT uygulanmasının ve biyokimyasal belirteç olarak nöron spesifik enolaz ve S100 β proteinin kullanılmasının postoperatif kognitif fonksiyon tanısını kolaylaştırabileceği üzerinde durulmaktadır. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlı birçok test bulunmakla birlikte Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış, kısa eğitim almış hekim-hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içerisinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilen, uygulama esnasında hasta ve hekim açısından rahatsız edici, utandırıcı bir yanı bulunmayan MMDT' i çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir (2, 163, 164). Bu testin kesin tanı testi olmayıp, hastaların kognitif disfonksiyon derecelerinin ölçülmesi açısından gerek tanı aşamasında, gerek tedavi sürecinin izlenmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılması önerilmekle beraber (162), birçok çalışmada tek başına veya çoklu bir test bataryasının içinde veya biyokimyasal belirteçler ile kombine edilerek, POKD tanısı amaçlı kullanılmıştır. MMDT skorunun; 24-30 değerleri arasında olmasının kognitif fonksiyonların sağlam olduğunu, 23 ve altında olması halinde ise kognitif bozukluk olabileceği yönünde değerlendirilebileceği belirtilmiştir (163). Güngen ve ark. (22) tarafından MMDT' nin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çalışmalarında; 23 eşik değerinde sensitivitenin % 92,

spesifitenin % 95 olduğu görülmüş ve uluslararası alanda en çok kabul gören 23 eşik değerin Türk toplumu için de geçerli olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda gruplar arası preoperatif MMDT skorları ortalamasında anlamlı farklılık görülmezken, MMDT skorlarının preoperatif ve postoperatif dönemdeki değişimlerinin grup içi değerlendirilmesinde sadece pleksus ve sinir bloğu ile opere olan grupta postoperatif değerlerin preoperatif değere göre belirgin artış gösterdiği, diğer iki grupta anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Postoperatif ortalama MMDT değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında ise genel anestezi grubunda belirgin azalmalar olduğu görülmüştür. Çalışmamızda klinik olarak semptomatik kognitif disfonksiyon ya da delirium olgusuna raslanmadığından MMDT' nin tanı koydurucu özelliğine bakılmaksızın, preoperatif döneme kıyasla postoperatif dönemde kognitif fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikleri belirleyebildiğini düşünmekteyiz.

Beyin hasarı ile ilgili olarak; glial ve nöronal potansiyel biyokimyasal belirteçler arasında; S100 β , NSE, miyelin bazık protein (MBP), glial fibriller protein, adenilat kinaz (AK), beyin spesifik kreatinin fosfokinaz (CPK-BB), guanin nükleotid bağlayıcı protein G0, calbidin-D, laktat dehidrojenaz (LDH) ve glutamat sayılabilir (178). KPB sonrası NSE ve S100 β gibi belirteçlerin serum seviyelerindeki artış ile nörokognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki bağlantıyı araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (2, 177-181, 204, 235-237). Bunlardan NSE; intraselüler glikolitik bir enzim olan enolazın 5 izoenziminden nöron spesifik olanıdır. NSE nöronlarda, normal nöroendokrin hücrelerde,

trombositlerde ve eritrositlerde bulunur. Bu enzimin birçok serebrovasküler patoloji sonrasında, nöron ölümü sebebiyle özellikle BOS' ta ve sistemik dolaşımda arttığı bilinmektedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, iskemik inme sonrasında BOS' daki NSE düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve bu yükselmenin infarkt volümü ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (190, 238, 239). İmmunohistokimyasal çalışmalarla NSE'nin infarkta uğramış nöronlardan ekstrasellüler sıvı ile kana, ilk 1-2 gün içinde geçmeye başladığı ve iskemiden 7-8 gün sonra bile serumda yüksek değerlerde kaldığı bildirilmiştir. İnmeyi takiben prognozu belirlemek için serum NSE seviyelerinin belirlenmesi pratik bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (191).

Postoperatif kognitif disfonksiyon ile NSE serum düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (23, 180). Rasmussen ve ark. (21) KPB geçiren olgular üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada, erken dönem kognitif fonksiyonlar ile NSE serum seviyeleri arasında doğru orantı olduğunu, ancak S100 β protein düzeylerinde değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Ancak, farklı cerrahi tiplerinde genel anestezi uygulaması ve POKD arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında Lindstedt ve ark. (22); POKD gelişiminden bağımsız olarak NSE serum seviyelerinin değişmediğini, S100 β protein seviyelerinin ise postoperatif dönemde kognitif fonksiyonlarında azalma yaşayan olgularda belirgin olarak daha yüksek olmakla birlikte, POKD olmayan olgularda da yükseldiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte; NSE düzeyleri KPB sonrası

arttığını ve bu artışın özellikle nörokognitif disfonksiyon geçiren hastalarda daha belirgin olduğunu savunan çalışmalarda bulunmaktadır (179, 181).

Çalışmamızda postoperatif dönemdeki ortalama NSE değerlerinin, preoperatif döneme kıyasla belirgin olarak yükseldiği gözlemlendi. Postoperatif süreçte gözlenen NSE serum seviyelerindeki bu yükseklik daha önce yapılmış çalışmalardaki yükseklikler ile benzerlik gösterdi. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. NSE değerlerinde, postoperatif MMDT skor dağılımından (≤ 23 , ≥ 24) bağımsız olarak meydana gelen bu artış nedeniyle NSE serum seviyelerinin anestezi yönteminden etkilenmediği ya da ortopedik cerrahi sonrası erken dönem postoperatif kognitif disfonksiyon gelişim tahmininde NSE serum seviyesinin tespitinin özgül bir yöntem olmadığını söyleyebiliriz.

Nöronun trofik ve metabolik desteğinden sorumlu hücreler astrositlerdir. Astrosit disfonksiyonu, iskemi sonrası nöronal iyileşme ile uyumludur; nitekim bu hücrelerin salgıladıkları nöroprotektif maddeler ile antioksidan defans ve metabolik destek sağlanır (240, 241). Astrositlerin normal şartlar altında ya da beyin hasarına cevap olarak salgıladıkları büyüme faktörleri ise deneysel serebral iskemiye karşı koruyucu rol oynamıştır (242). Glial hücreler nörondaki dejeneratif değişikliklere nöronlardan daha sensitiftir, çünkü serebral iskemi cevabında nöronal ölümden önce glial hücre kaybı meydana gelir (243).

S100, kalsiyum bağlayıcı asidik yapıda astro-glial bir proteindir. S100 proteinin β dimeri ise glial ve schwann hücrelerinde bulunur. S100 β proteini

dejenere olmuş astrositler tarafından salınır. Kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda periferik dolaşımdaki konsantrasyonu artar (237). S100 β , santral sinir sistemi dışında beyaz ve kahverengi yağ dokusunda, deride, iskelet kas dokusunda ve bazı tümör dokularında da bulunmuştur. Fakat akut santral sinir sistemi hasarlarından sonra S100 β aktivitesi, diğer durumlarda bulunduğu değerlerden, belirgin olarak daha yüksek olarak ölçülmüştür (244, 245).

Zimmer ve ark. (168) S100 proteinlerinin hücre yapısı, büyüme, enerji metabolizması ve hücre içi iletişim gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini ileri sürmüşlerdir. S100 β proteininden son yıllarda nörotropik sitokin olarak bahsedilmektedir. S100 β ' nin komplike nöroglial etkileşimleri modüle ettiği düşünülmektedir. Nöronal hücre ölümünün indüksiyonunda ve reaktif sinaptogenez ve plastisite oluşumunda etkisi gösterilmiştir. S100 β sinir sistemi dışında da birçok dokuda hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda bulunabilmektedir (168, 246-248).

İnme (249), travma sonrası beyin hasarında (250,251), KPB eşliğindeki kardiyak cerrahide (21, 252-256) ve kardiyak arrestten sonra (257) S100 β proteininde gözlenen artışlar bu olaylara spesifik olarak bulunmuştur. Akut inmeden sonra S100 β protein salınımı ile ilgili yapılan çalışmalarda bu proteinin beyindeki enfarkt alanı boyutu, klinik durum ve fonksiyonel sonuç ile ilişkisi gösterilmiştir (258, 259). İnmeli hastalarda kanda S100 β proteininin arttığını gösteren ilk araştırma Perrson ve ark. (260) tarafından yapılmıştır. Kim ve ark. (261), 24.saat, 3. ve 7.günde seri BOS ve serum S100 β proteini ölçümünü

yaptıkları araştırmada, geniş enfarktı veya intraserebral kanaması olan hastalarda S100 β proteinini yüksek tespit etmişlerdir. Enfarktı olan hastalarda 3. günde, intraserebral kanaması olan hastalarda ise 24. saatten sonra S100 β protein için tavan değerler gözlenmiştir.

Abraha ve ark. (262)' nın yaptığı bir çalışmada S100 β protein konsantrasyonları, iskemik veya hemorajik inmeli hastalarda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Weglewski ve ark. (263) ise; yaptıkları çalışmada iskemik inme hastalarında en yüksek protein S100 β protein değerlerine serebrovasküler olay (SVO) sonrası 3. gün, hemorajik inme hastalarında ise SVO sonrası 1. gün ulaşıldığını tespit etmişlerdir. Delgado ve arkadaşları (268), 78 akut spontan intraserebral kanama hastasının ilk yatışta alınan plazma örneklerindeki ortalama S100 β seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Cerrahi sonrası nörolojik komplikasyonlarla serum S100 β seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok yayın bulunmaktadır (179-181, 235, 243-265) ancak bu çalışmaların çoğu kalp cerrahisi ve kardiyopulmoner bypass üzerine yoğunlaşmıştır. Westaby ve ark. (266) S100 β konsantrasyonları ile yaş, aort klemp süreleri ve KPB süreleri arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Grocott ve ark. (254) ise S100 β protein piki ile KPB sonrası TKD ile saptanan intraoperatif mikroemboliler arasındaki korelasyonu göstermiştir. İriz ve arkadaşlarının (267) HES solusyonu ile kristalloid prime solusyonlarının nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, postoperatif

kooperasyon - oryantasyon bozukluğu, konfüzyon ve ajitasyon gözlenen hastalarda postoperatif 24. saat S100 β değerlerinin belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

Linstedt ve ark. (244), NSE' nin minör nörofizyolojik disfonksiyonu yansıtmakta yetersiz kaldığını belirtmekle birlikte ek olarak; vasküler ve abdominal cerrahi sonrası POKD olan hastalar olmayanlar ile kıyaslandığında S100 β protein değerleri daha fazla artış gösterirken, ürolojik girişimlerden sonra ise anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda S100 β protein serum konsantrasyonlarının POKD olmayan hastalarda da yükseldiğini, normal hastalardaki bu geniş dağılım ve düşük özgüllüğü nedeni ile kardiyak cerrahi haricinde farklı cerrahi tiplerinde POKD gelişim insidansını, ve sonuçlarını değerlendirmede yetersiz kaldığı görüşünü savunmuşlardır.

İki farklı genel anestezi yönteminde (TİVA / inhalasyon anestezisi), minör cerrahi sonrası S100 β protein ve NSE değerlerini inceleyen bir çalışmada, anestezi tekniğinden bağımsız olarak POKD insidansının yaşlı hastalarda daha sık olduğunu ancak; NSE ve S100 β protein değerlerinin ne preoperatif döneme kıyasla postoperatif dönemde, ne de gruplar arasında değişmediğini belirtilmiştir (268).

Ancak; Herrmann ve ark. (179) yaptıkları bir çalışmada S100 β protein ve NSE değerlerinin ve serum kinetiklerinin postoperatif nöropsikolojik ve nöropsikiyatrik komplikasyonların erken tanısında yüksek hassas değere sahip

olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmada deliryum gözlenen hastalarda postoperatif 3. günde S100 β değerlerinin hala yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda bu testler sayesinde altta yatan nörolojik bozukluğun tipi hakkında da bilgi sahibi olunabileceği bildirilmiştir.

Kardiyak cerrahi sonrası NSE ve S100 β proteinin, kognitif disfonksiyonla ve ölçüm zamanları ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada ise; NSE ve S100 β proteinin pik konsantrasyonlarına by-pass cerrahisi sonrası erken dönemde ulaşıldığı ve KABG cerrahisi sonrası kognitif disfonksiyonun öngörülmesinde NSE' ın S100 β proteinine kıyasla daha kullanışlı olduğu ileri sürülmüştür (23).

Kalça ve diz artroplastisi sonrası S100 β protein ve NSE değerlerini inceleyen bir başka çalışmada ise NSE değerleri değişmeden kalırken, S100 β protein değerleri ise POKD gelişiminden bağımsız olarak yükselmiştir (265).

Çalışmamızda ise; her üç grupta postoperatif ortalama S100 β protein değerleri, preoperatif değerlere kıyasla belirgin olarak yüksek bulunurken, gruplar arasında belirgin bir farklılık tespit edilemedi. Benzer şekilde MMDT skorlarında postoperatif dönemde artış olan olgularda dahi S100 β protein değerlerinde artış olması, erken dönem postoperatif kognitif fonksiyon tanısında, ortopedik cerrahide ve farklı anestezi yöntemleri arasındaki farkı belirlemede NSE gibi S100 β proteininde yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda; şiddetli, özellikle uyku uyanıklık siklusunu ters olarak etkileyen ve istirahatla olan uzun süreli, postoperatif ağrının POKD' un

yüksek insidansı ile beraber seyrettiği gösterilmiştir (2, 151). Uyku, duygu durum gibi çeşitli davranışlara aracılık eden serotonin de postoperatif kognitif bozukluğun gelişimine katkıda bulunmaktadır. Serotonin artması veya nörotransmisyonundaki fazlalığı konfüzyon ve uykusuzluk ile sonuçlanabilir. Serotoninerjik fonksiyonların azalması, serebral triptofan varlığındaki azalma veya fenilalanin seviyelerindeki yükselmeye neden olarak, postoperatif kognitif bozukluk gelişimine katkıda bulunabilmektedir (151). Postoperatif dönemde analjezik olarak en sık kullanılan ajanlardan olan meperidinin morfine kıyasla daha fazla postoperatif kognitif disfonksiyon ve deliryuma yol açtığı ileri sürülmektedir (269). Bu nedenle çalışmamız sırasında postoperatif ağrı ve analjezik faktörüne bağlı POKD gelişim ihtimalini en aza indirmek için her üç gruba da morfin içeren HKA protokolü uyguladık. Buna rağmen, postoperatif dönemde genel anestezi grubunda NSAİİ ve benzeri ek analjezik ihtiyacı diğer iki gruba kıyasla daha fazla olmuştur. Ancak; gruplar arasında belirgin olan bu farklılığın MMDT sonuçları ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkisi gözlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

Periferik sinir ve pleksus bloklarının POKD gelişimi üzerine etkilerini genel anestezi ve spinal anestezinin etkileri ile karşılaştırmak amacıyla yaptığımız araştırmamızda aşağıdaki sonuçlar önemli bulunmuştur;

1. Gruplar arası preoperatif MMDT skorlarında fark gözlenmezken, postoperatif MMDT skorları genel anestezi grubunda diğer iki gruba kıyasla belirgin olarak düşük bulundu. Ek olarak; periferik sinir ve pleksus bloğu grubunda postoperatif MMDT skorlarının preoperatif değerlere göre belirgin artış gösterdiği saptandı.
2. Tüm gruptaki olguların postoperatif MMDT skorunda preoperatif değerlere göre azalma tespit edilen olgu sayısının 14 (% 22,6) olduğu ve bunlardan 8' inin (% 12,9) genel anestezi grubunda yer aldığı gözlemlendi. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Benzer olarak; postoperatif MMDT skoru 23 ve altında olan 5 (% 8,1) olgunun tamamının da genel anestezi grubunda olduğu gözlemlendi. Hem postoperatif MMDT skorlarında azalma olması hem de postoperatif MMDT skorlarının 23 ve altında olması ile, gruplar arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi.
3. Preoperatif ve postoperatif ortalama NSE ve S100 β protein değerlerinde gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Her üç grupta da postoperatif NSE ve S100 β protein değerlerinin, preoperatif değerlere göre belirgin arttırdığı, ancak gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

4. HKA protokolüne ek analjezik ihtiyacı olan olguların genel anestezi ve spinal anestezi gruplarında olduğu ve bu iki grubun periferik sinir ve pleksus grubu ile aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi.

Sonuç olarak; seçilen anestezi yönteminin POKD üzerine etkisi olduğu, MMDT skorlarının değışimlerine göre genel anestezinin erken dönem POKD gelişimini artırdığı, rejyonel anestezi yöntemlerinin genel anesteziye göre kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı ve rejyonel anestezi teknikleri arasında ise fark olmadığı belirlendi. POKD’ un potansiyel biyokimyasal belirteçleri olan serum NSE ve S100 β protein değerlerinin gruplar arası fark göstermemesi sonucu bu belirteçlerin erken dönem POKD değerlendirmesi açısından diz protezi cerrahisi olgularında anlam taşımadığı sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 275-289.
2. Christopher LW, Wesley H, Jeffrey MR, Srinivasa NR. Postoperative Cognitive Dysfunction as an Outcome of Regional Anesthesia and Analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2004; 29(3): 257-268.
3. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet* 1998; 351: 857-61.
4. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995; 80: 1123-32.
5. Caverni V, Rossa G, Pinto G, Tordiglione P, Favaro R. Hypotensive anesthesia and recovery of cognitive functions in long term craniofacial surgery. *The Journal Of Craniofasial Surgery* 2005; 16: 531-36.
6. Grichnik K, Ijsselmuiden A, D'Amico T, Harpole D. Cognitive decline after major noncardiac operations: A Preliminary Prospective Study. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1786-1791.
7. Johnson T, Monk T, Rasmussen L, Agabeyldstrom H. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351-7.
8. Selwood A, Orrell M. Long term cognitive dysfunction in older people after non-cardiac surgery. *BMJ* 2004; 328: 120–121.
9. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, 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: 1628-1632.

10. Kunitatsu T, Misaki T, Noriya H, Tsuboi E. Postoperative mental disorder following prolonged oral surgery. *Journal of Oral Science* 2004; 46: 71–74.
11. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A. Recovery characteristics and postoperative delirium after long duration laparoscope assisted surgery in elderly patients, propofol based vs sevoflurane based anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 2004; 48: 162–168.
12. Rasmussen LS, Moller JT. Cognitive dysfunction after anaesthesia. *Current Anaesthesia and Critical Care* 1998; 9: 307-311.
13. Chen X, Zhao M, White PF, Li S, Tang J, Wender RH et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2001; 93: 1489–94.
14. Belluardo N, Mudo G, Blum M, Fuxe K. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav Brain Res* 2000; 113: 21-34.
15. Fodale V, Santamaria LB. Drugs of anesthesia, central nicotinic receptors and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1180-1182.
16. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-266.
17. Anwer HM, Swelem SM, el-Sheshai A, Mustafa AA. Postoperative cognitive dysfunction in adult and elderly patients- general anesthesia vs subarachnoid or epidural analgesia. *Middle East J Anesthesiol* 2006; 18(6): 1123-38.

18. Williams-Russo WP, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995; 274(1): 44-50.
19. Lewis M, Maruff P, Silbert B. Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2004; 28: 433–440.
20. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 273–281.
21. 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.
22. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A. Serum concentration of S 100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 2002; 46: 384–389.
23. Rasmussen L, Christiansen M, Eliassen K, Moller J, Sander-Jensen K. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery-time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 547-551.
24. Forman MD, Kaplan DA, Muller GF. The epidemiology of osteoarthritis of the knee. In: Peyron JG, editor. *Epidemiology of Osteoarthritis*. Paris: Ciba-Giergy, 1980; 243.
25. Brandt KD, Flusser D. Osteoarthritis. In: Bellamy N, editor. *Prognosis in the Rheumatic Diseases*. Lanchester, UK: Kluwer Academic Publishers, 1991; 11.
26. Tözün R. Arka çapraz bağı koruyan primer diz artroplastileri. In: Tandoğan NR, Alpaslan AM, editors. *Diz cerrahisi*. 1999; 321-325.

27. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 769-81.
28. Ackerman IN, Graves SE, Wicks IP, Bennell KL, Osborne RH. Severely compromised quality of life in women and those of lower socioeconomic status waiting for joint replacement surgery. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 653-8.
29. Odar İV. *Anatomi*. Cilt I. Ankara: Ayyıldız Matbaası AŞ; 1984; 135-141.
30. April EW. *Anatomy*. 2nd ed. Pennsylvania: Harwal Publishers; 1990; 367-372.
31. Jojima H, Whiteside LA, Ogata K. Anatomic considerations of to vastus medialis in knee surgery. *Clin Orthop*. 2004; 423: 157-160.
32. Ege R. Diz Anatomisi. In: Ege R, editor. *Diz sorunları*. 1998; 3 : 27-54.
33. Henry DC, Scott N. *Anatomy*. 3rd ed. *Surgery of the Knee*. New York: Churchill Livingstone; 2001; 2: 13-71.
34. Sorrels RB, Stiehl JB, Voorhorst PE. Midterm results of mobile-bearing total knee arthroplasty younger than 65 years. *Clin Orthop* 2001; 390: 182-189.
35. Guyton JL. *Arthroplasty of Ankle and Knee*. 9th ed. *Campbell's Operative Orthopaedics*. St.Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1998: 232-295.
36. Insall JN, Henry DC. *Historic Development, Classification and Characteristics of Knee Prostheses*. 3rd ed. *Surgery of the Knee*. New York: Churchill Livingstone; 2001; 1516-1547.
37. Çetin İ, Erdemli B. Diz Artroplastisinde Teknik ve Uygulama Özellikleri. In: Ege R, editor. *Diz sorunları*. 1998; 17: 411-431 27-54.
38. Crowleya MP, Fischer B. Routine anaesthesia for joint replacement surgery. *Anesthesia and Intensive Care Medicine* 2006; 7(3):77-80.

39. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *İnhalasyon Anestezikleri*. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP editors, *Klinik Anesteziyoloji* (3rd ed). Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; 128-146.
40. Kayhan Z. *İnhalasyon Anestezikleri*. In: Kayhan Z, editor. *Klinik Anestezi*. Genişletilmiş 3rd. ed. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004; 75-95.
41. Keçik Y, Ünal N. *Nöroanestezi* (1. Baskı). Ankara: Atlas Kitapçılık; 2000; 13- 33.
42. Todd MM, Wu B, Warner OS, Maktabi M. The dose related effects of nitric oxide synthases inhibition on: cerebral blood flow during isoflurane and pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 80: 1128-34.
43. Hoffman W, Edelman G, Kochs E, Werner C, Segil L, Albrecht RF. Cerebral autoregulation in awake isoflurane-anesthetized rats. *Anesth Analg* 1991; 73: 753-57.
44. Davis PJ, Stiller RL, Wilson AS, McGowan FX, Egan TD, Muir KT. In vitro remifentanil metabolism: the effects of whole blood constituents and plasma butyrylcholinesterase. *Anesth Analg*. 2002; 95(5):1305-7,
45. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultrashort acting μ -opioid analgesic, in anesthetised dogs. *J pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 84-91.
46. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update. *CNS Drugs* 2004; 18(5): 1085-1104.
47. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89: 7-14.
48. Talmage D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: An update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 449-455.

49. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-1993sensitive halftime in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-341.
50. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update. *CNS Drugs* 2004; 18(5): 1085-1104.
51. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*, 2007; 62: 1266–1280.
52. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84: 812-820.
53. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 85(4): 721-8.
54. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg.* 1995;81(3):619-23.
55. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 226-232.
56. Scott LJ, Perry CM. Spotlight on Remifentanil for General Anaesthesia. *CNS Drugs* 2005;19 (12): 1069-1074.
57. Ross AK, Davis PJ, 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(6): 1393-401.

58. McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78 (5): 864-869.
59. Munday IT, Ward PM, Sorooshian S, Stafford MA, Jones RM, Hull CJ, Shaikh S. Interaction between remifentanyl and isoflurane in spontaneously breathing patients during ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: A23.
60. Gunaydin B, Ozulgen IK, Ozturk E, Tekgul ZT, Kaya K. Remifentanyl versus remifentanyl with paracervical block on plasma remifentanyl concentrations and pulmonary function tests for transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval. *J Opioid Manag.* 2007; 3(5): 267-72.
61. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanyl, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 79: 107-13.
62. Geisler FR, de Lange S, Royston D, Demeyere R, Duthie DJ, Lehot JJ et al. Efficacy and safety of remifentanyl in coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind dose comparison study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17(1): 60-8.
63. Navapurkar VU, Archer S, Gupta SK, Muir KT, Frazer N, Park GR. Metabolism of remifentanyl during liver transplantation. *Br J Anaesth.* 1998; 81(6):881-6.
64. Ellenhorn MJ. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning.* 2nd ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1997; 1166-1233.
65. Trevor AJ, Miller RD. General Anesthetics. In: Katzung BG, editor. *Basic and Clinical Pharmacology.* 7th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1998: 409-423.

66. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Spesifik nonvolatil anestezikajanlar. Barbituratlar. In: Klinik Anesteziyoloji 3rd ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; 157-164.
67. Kayhan Z. Barbituratlar. In: Klinik Anestezi Genişletilmiş 3rd ed. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004; 101-104.
68. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. Intravenous Anesthetics. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone – Elsevier; 2009; pt 26: 719-768.
69. Toner W, Howard P, McGowan W, Dundee J. Another look at acute tolerance of thiopentone. *Br J Anaesth* 1980; 52: 1005.
70. Frager RJ, Avram MJ. Barbiturates. In: Miller RD editor. Miller's Anesthesia. 5th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; 207-227.
71. Beskow A, Werner O, Westrin P. Faster Recovery after Anesthesia in Infants after Intravenous Induction with Methohexital instead of Thiopental. *Anesthesiology* 1995; 83; 976-979.
72. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. (8. Baskı) Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti.; 1999; 788-789.
73. Hemmings HC. Pharmacology of nonopioid intravenous anesthetics. In: Weinberg GL, editor. Basic Science Review of Anesthesiology, 1st ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 1997; 16-27.
74. Tassani P, Jänicke U, Ott E, Groh J, Conzen P. Hemodynamic Effects of Anesthetic Induction with Etanolole- Fentanyl Versus Thiopental-Fentanyl in Coronary Arter Bypass Patients. *Anesth Analg* 1995; 81: 469.
75. Archer DP, Samanani N, Roth SH. Pentobarbital Induces Nocifensive Hiperreflexia, not Hiperalgnesia in Rats. *Can J Anesth* 2000; 47: 687-692.

76. McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P, Mirakhur RK, Carson IW, Cooper RA. *Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. Can J Anesth* 1993; 40(8):703–5.
77. Demirel E, Ünal N. Kas gevseticiler ve Klinik kullanımları. In: Özatamer O, Alkis N, Batı-islam Y, Küçük DY editors. *Anestezide Güncel Konular. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002; 125–157.*
78. Shiraishi H, Suzuki H, Suzuki T, Katsumata N, Ogawa S. *Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. Can J Anesth* 1992; 39(10):1099-104.
79. Meistelman C, Plaud B, Donati F. *Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Can J Anesth* 1992; 39(7): 665–9.
80. Robertson EN, Driessen JJ, Booij LHDJ. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 4–10.
81. Magorian T, Wood P, Caldwell J, Fisher D, Segredo V, Szenohradszky J et al. *The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. Anesth Analg* 1995; 80(4): 23–47.
82. Naguib M, Lien CA. *Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. Miller RD ed. Miller’s Anesthesia 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone – Elsevier; 2009; pt 29: 859-912.*
83. Özyalçın SN. *Spinal Anestezi/Analjezi Uygulamaları. In: Erdine S, ed. Rejyonal Anestezi. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2005; 159-184.*
84. Bridenbaugh PO, Green NM, Brull SJ. *Spinal (subarachnoid) neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (editors), Neural Blockade. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers; 1998; 203-242.*

85. Rubin AP. Spinal anaesthesia. In: Widshmith JAW, Armitage EN, McClure JH editors. *Principles and Practice of Regional Anaesthesia*. 3rd ed. UK: Churchill Livingstone; 2003; 125-38.
86. Raff M. Continuous spinal and epidural anesthesia. In: Boezaart AP editor. *Anesthesia and orthopedic surgery*. McGraw-Hill; 2006; 371-84.
87. Brown DL. Atlas of Regional Anesthesia. In: Brown DL, ed. *Atlas of Regional Anesthesia*. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1999; 375-89.
88. Burm AG. Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 283-311.
89. Colins V. Principles of Anesthesiology. Cilt 2. Philadelphia: Lea & Ferbiger; 1993; 1445-1512
90. Brown DL. Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. In: Miller RD (ed). *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 1653-1683
91. Barash PG. Management of Anaesthesia. 3rd edition. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1995; 509-544.
92. Kleinman W. Rejyonal Anestezi ve Ağrı Tedavisi - Spinal, Epidural, and Kaudal Bloklar. In: Morgan GE, Mikail MS, Murray MJ, Larson CP (eds) *Klinik Anesteziyoloji*. 3rd ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; 253-282.
93. Long TR, Wass CT, Burkle CM. Perioperative Interscalene Blockade: An overview of Its History and Current clinical Use. *J. Clin. Anesth*. 2002; 14 (7): 546-556.
94. Erdine S, Özyalçın S. Alt ekstremité somatik blokları. In: Erdine S (ed). *Rejyonel Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005; 109-25.
95. Winnie AP. Regional anesthesia. *Surg Clin North Am*. 1975; 55: 861-92

96. Winnie A, Ramamurthy S, Durrani Z, Radonjic R. Plexus blocks for lower extremity surgery. *Anesthesiol Rev* 1974; 1: 11—6.
97. Finucane BT. Complications of brachial plexus anesthesia. In: Finucane BT (ed), *Complications of Regional Anesthesia*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 1999; 56-76.
98. Greengrass RA, Klein SM, D'Ercole FJ, Gleason DG, Shimer CL, Steele SM. Lumbar plexus and sciatic nerve block for knee arthroplasty: comparison of ropivacaine and bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998; 45(11): 1094-1096.
99. Erdine S, Yücel A. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Lokal Anestezik Ajanlar. In: Erdine S(ed), *Rejyonel Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005; 23-43.
100. Erdine S, Özyalçın SN. Üst ekstremité somatik blokları. In: Erdine S(ed), *Rejyonel Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005; 83-93.
101. Kayhan Z. Sinir-kas sistemi ve kas gevşeticiler. *Klinik Anestezi*. Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul:Logos Yayıncılık, 2004; s:151-181.
102. Greenblatt GM, Densan JS. Needle nerve stimulator locator. *Anesth Analg* 1962; 41: 599- 602.
103. Wright BD. A new use for the block-aid monitor ® . *Anesthesiology* 1969;30: 236-7.
104. Fleck JW, Moorthy SS, Daniel J, Dierdorf SF. Brachial plexus block: a comparison of the supraclavicular lateral paravascular and axillary approaches. *Reg Anesth* 1994;19: 14-7.
105. Riegler FX. Brachial plexus block with the nerve stimulator: Motor response characteristics at three sites. *Reg Anesth* 1992;17: 295-9.

106. Hadzic A, Vloka J, Hadzic N, Thys DM, Santos AC.. Nerve stimulators used for peripheral nerve blocks vary in their electrical characteristics. *Anesthesiology* 2003; 98(4) :969-74.
107. Bashein G, Haschke RH, Ready LB. Electrical nerve location: Numerical and electrophoretic comparison of insulated versus uninsulated needles. *Anesth Analg* 1984;63: 919-24.
108. Raj PP. The use of peripheral nerve stimulators for regional anesthesia: A review of experimental characteristics, technique, and clinical applications. *Minerva Anesthesiol* 1996;62: 369-80.
109. Visan A, Vloka JD, Koenigsamen J, Hadzic A. Peripheral Nerve Stimulators Technology. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2002; 6(4): 155-157
110. Brown DL. Lumbar plexus block. In: Brown DL, ed. *Atlas of Regional Anesthesia*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2006. Ch 11: 88 - 91.
111. Boezaart AP. Lumbar Paravertebral (Psoas Compartment) Block. *The Journal of The New York School of Regional Anesthesia* (www.nysora.com). 2006; 11: 55-62.
112. Solanski D. Posterior lumbar plexus (psoas) block. In: Chelly JE, ed. *Peripheral Nerve Blocks: A ColorAtlas*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams &Wilkins; 1999: 90-92.
113. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z, Radonjic R. The inguinal paravascular technique of lumbar plexus anesthesia: the "3-in-1 block" *Anesth Analg* 1973; 52: 989-96.

114. Parkinson SK, Mueller JB, Little WL, Bailey SL. Extent of blockade with various approaches to the lumbar plexus. *Anesth Analg* 1989;68(3):243-8.
115. Evans H, Steele SM, Nielsen KC, Tucker MS, Klein SM. Peripheral Nerve Blocks and Continuous Catheter Techniques. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 23: 141–162.
116. Brown DL. Sciatic block. In: Brown DL, ed. *Atlas of Regional Anesthesia*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2006. Ch 12: 92-94.
117. Bailey SL, Parkinson SK, Little WL, Simmerman SR. Sciatic nerve block: A comparison of single versus double injection technique. *Reg Anesth* 1994; 19: 9-13.
118. Denson DD, Behbehani NM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth*. 1992;17(6):311-6.
119. Thomas JM, Chung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 67-83.
120. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug*. 1999;8: 861-76.
121. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*. 2000;59: 531-79.
122. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs*. 1998;56: 355-62.
123. McLeod OA, Burke D. Levobupivacaine. *Anaesthesia*. 2001;56: 331-41.

124. Bardsley H, Gristwood R, Watson N. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcain): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug*. 1997;6: 1883-5.
125. Morrison SO, Dominguez JJ, Frasearola P. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg*. 2000;90: 1308-14.
126. Erengül A. Lokal Anestezi. 2. Baskı, Nobel Tıp Yayınları, İstanbul. 1992;16- 48.
127. Ivani G, Borghi B, Van Oven H. Levobupivacaine. *Minerva Anesthesiol*. 2001;67(9 Suppl 1): 20-3.
128. Cox CR, Faecenda KA, Gilhooly C. Extradural S(-) bupivacaine: comparison with racemic bupivacaine. *Br J Anaesth*. 1998;80: 289-93.
129. Morrison SO, Dominguez JJ, Frasearola P. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg*. 2000;90: 1308-14.
130. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedford NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007;62(5):516-518.
131. Gristwood RW. Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf*. 2002;25: 153-63.
132. Bardsley H, Gristwood R, Baker H. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46: 245-9.

133. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol*. 1991;103:1275-81.
134. Collins VJ. Principles governing regional anesthesia. In: Collins VJ, editor. *Principles of Anesthesiology*. 3rd Edition. Philadelphia: Lea &Febiger, 1993;1199-231.
135. Covino BG, Wildsmith JAW. Clinical pharmacology of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998;97-128.
136. Veering BT. Local anesthetics. In: Brown DL, editor. *Regional Anesthesia and Analgesia*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders,1996;188-207.
137. De Jong RH. Local anesthetic pharmacology In: Brown DL, editor. *Regional Anesthesia and Analgesia*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996;124-42.
138. Williams MJ. Local anesthetics. In: Raj PP, editor. *Pain Medicine: A Comprehensive Review*. 1st ed. USA: Mosby-Year Book. 1996; 162-75.
139. Tucker GT, Mather LE. Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998; 55-95.
140. Kayhan Z. Santral Bloklar (Spinal ve epidural anestezi). In: Kayhan Z, editor. *Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3rd. ed. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004; 552-89.*
141. Hollmann MW, Durieux ME, Local anesthetics: effects on the central nervous system and bronchial hypereactivity, *Prog Anesthesiol* 2000; 14: 323-336.

142. Hollmann MW, Durieux ME, Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000;93: 858-875.
143. Fried E, Amorim P, Chambers G, Cottrell JE, Kass IS. The importance of sodium for anoxic transmission damage in rat hippocampal slices: mechanisms of protection by lidocaine. *J physiol* 1995; 489:557-65.
144. Wang D, Wu X, Li J, Xiao F, Liu X, Meng M. The Effect of Lidocaine on Early Postoperative Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Surgery, *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95: 1134-41.
145. Lei B, Cottrell JE, Kass IS. Neuroprotective effect of Low Dose Lidocaine in a Rat model of Transient Focal Cerebral Ischemia, *Anesthesiology* 2001;95: 445-451.
146. Hollmann MW, Durieux ME. Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics, *Current Opinion in Anaesthesiology*, 2001, 14: 741-749.
147. Pinnock CA, Fischer HBC, Jones RP. Principles and practice. In: Pinnock CA, Fischer HBC, Jones RP, editors. *Peripheral Nerve Blockade*. 1st ed. Singapore: Churchill Livingstone, 1998;1-22.
148. Kayaalp O. Lokal anestezipler. *Tıbbi Farmakoloji*. 5. baskı. 1990:1691-714.
149. McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. © 2002 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
150. Craik FI, Bialystok E. Cognition through the lifespan: mechanisms of change. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 131-8.
151. Gao L, Taha R, Othman LB, Wang Y, Blaise G: Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2006; 125(5): 3664-3670.
152. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 259-72.

153. Hope A, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar K. A System For Psychomotor Evaluation Design, Implementation And Practise Effects In Volunteers. *Anaesthesia*. 1998; 53(6): 545-50.
154. Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K. Cognitive failures after general anesthesia for day case surgery. *BJ Anaesth* 1996; 76: 194-197.
155. Moller JT, Sennild I, Johannessen NW, Jensen PF, Espersen K, Gravenstein JS et al. Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. *BJ Anaesth* 1993; 71: 340-347.
156. Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ. Recovery of cognitive functions after anesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1992; 69: 255-258.
157. Zuurmond WW, Balk VA, van Dis H, van Leeuwen L, Paul EA. Multidimensionality Of Psychological Recovery From Anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 889-892.
158. Abildtrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1246-1251.
159. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. "Mini Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3): 189-198,
160. Kaplan HI, Sadock BJ. Structured interaction: a new technique in group psychotherapy. *Am J Psychother* 1971;25(3): 418-27
161. Masur H, Papke K, Althoff S, Obberwitler C. Nörolojide Ölçme ve Değerlendirme (Scales and Scores in Neurology). Oğuz Y, Palabıyıkoglu R, Önal MZ, Çeviri ed. Ankara: Palme Yayıncılık, 2008; 114-116.

162. Patel MD, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 700-706.
163. Haase B. Cognition. In: Van Deusen J, Brunt D (eds). *Assessment in Occupational Therapy and Physical Therapy*. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1997;12:333-356.
164. Blake H, McKinney M, Trece KA, Lee E, Lincoln NB. An evaluation of screening measures for cognitive impairment after stroke. *Age and Ageing* 2002; 31: 451-456.
165. Molloy DW, Standish TI. A guide to the standardize mini mental state examination, *Int Psychogeriatr* 1997; 9(1): 87-94
166. Moore B. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res comm.* 1965;19:739-744.
167. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287-298.
168. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res. Bull.* 1995;37: 417-429.
169. Heizmann CW. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Subtypes of S100 proteins must be identified. *BMJ* 1999; 20: 538-542.
170. Amburgery JC, Weber DJ. Characterization of Lanthanide Ion Binding to the EF-Hand Protein S100 β by Luminescence Spectroscopy. *Biochem* 1997; 36: 9674-9680
171. Fano G, Mariggio M, Angelella P, Antonica N, Fulle S, Callissano P. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC cells. *Neuroscience*. 1993; 53: 919-925.

172. Haglid K, Yang Q, Hamberger A, Bergman S, Widerberg A, Danielson N. S-IOOp stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with a cellular muscle transplants. *Brain Res*,1997;753:196-201.
173. Hunter M J, Walter J C. High level expression and dimer characterization of the S-100 EF-hand proteins. *J Biol Chem*.1998; 273:12427-12435.
174. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O, S100B in Brain Damage and neurodegenaration *Microsc Res. Tech* 2003; 60 (6): 614-32.
175. Waski Y, Shiojima T, Kinoshila M. S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *JNeurol Sci*,1997;151:7-12.
176. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy research and Tecgnique* 2003; 60: 540-51.
177. Grocott HP, Arrowsmith JE. Serum S100 protein as a marker of serebral damage duruing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 289-90.
178. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2000; 84(3): 378 –393.
179. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*. 2000 Mar;31(3): 645-50.
180. Ishida K, Gohara T, Kawata R, Ohtake K, Morimoto Y, Sakabe T. Are serum S-100 beta proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 4-9.
181. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 2006;244: 593-601.

182. Stranjalis G, Korfias S, Psachoulia C, Boviatsis E, Kouyialis A, et al. Serum S100 b as an indicator of early postoperative deterioration after meningioma surgery. *Clin Chem* 2005; 51: 202-7.
183. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100 protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:930-2.
184. Böttinger BW, Möbes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bartsch P, et al. Astroglial protein S100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103:2694-8.
185. Raabe A, Grolms C, Keller M, et al. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir*, 1998; 140:787-792.
186. Lases EC, Shepens 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.
187. G. Zubay. *Biochemistry*. G. Zubay (Ed.) USA 3rd ed. 1975; 323-345.
188. Robinowicz AL, Correale JD, Couldwell WT, De Giorgio CM. CSF neuron-specific enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology* 1994; 44: 1167-1169.
189. Johnson DH, Marangos PJ, Forbes JT, Hainsworth JD, Van Welch R, Hande KR et al. Potential Utility of Serum Neuron-Specific Enolase Levels in Small Cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Res* 1984; 44(11):5409-14.

190. Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF. *Experimental brain ischemia: Neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. J Neurochem* 1984; 43: 19-24.
191. Cunningham RT, Watt M, Winder J. *Serum neuronespecific enolase as an indicator of stroke volume. Eur J Clin Invest* 1996; 26: 298-303.
192. Cunningham RT, Young IS, Winder J. *Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. Eur J Clin Invest* 1991; 21: 497-500.
193. Martens P, Raabe A, Johnsson P. *Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. Stroke* 1998; 29: 2363-2366.
194. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. *S-100 Protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. Stroke* 1997; 28: 1956-1960.
195. Stevens H, Jakobs C, de Jager AE, Cunningham RT, Korf J. *Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischemic stroke. Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1 6-11.
196. Marangos PJ, Schmechel DE. *Neuron-specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. Ann Rev Neurosci* 1987; 10: 269-295.
197. Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. *Clinical biochemistry of neuron-specific enolase. Clin Chim Acta* 1989; 183: 13-31.
198. Royds JA, Davies-Jones GA, Lewtas NA, Timperley WR, Taylor CB. *Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983,46:1031-1036.

199. *Cunnigham RT, Morrow JI, Johnston CF, Buchanan KD. Neuron-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. Clin Chim Acta 1994; 230: 117-124.*
200. *De Giorgio CM, Correale JD, Gott PS. Serum neuron specific enolase in human status epilepticus. Neurology 1995; 45: 1134-1137.*
201. *Bulut S, Berilgen MS, Dolu Y, Müngen B. Akut iskemik strokta serum nöron-spesifik enolaz'ın prognostik değeri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2003;34 (2): 81-85.*
202. *Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E. Serum neuron specific enolase early predictor of outcome after cardiac arrest. Crit Care Med 1997; 25: 1133-1138.*
203. *Ozkisacik EA, Altun C, Discigil B, Gürcün U, Boga M, Badak I, Karul A. Does cardiopulmonary bypass change serum neuron-specific enolase levels? Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 411-4.*
204. *FK Enneking, V Chan, J Greger, A Hadzic, SA. Lang, TT Horlocker. Lower-Extremity Peripheral Nerve Blockade: Essentials of Our Current Understanding. Reg Anesth and Pain Med 2005; 30 (1): 4-35.*
205. *Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth 1995; 7: 89-91.*
206. *Culley DJ, Baxter M, Yukhananov R, Crosby G. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. Anesth Analg. 2003; 96: 1004-9.*
207. *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: 428-436.*

208. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: A randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49: 516-22.
209. Gustafson Y, Brannstorm B, Berggren D et al. A geriatric anesthesiologic program to reduce acute confusional states in elderly patients treated for femur neck fracture. *J Am Geriatr Soc* 1991;39: 655-62.
210. Williams-Russo P, Urquat BL, Sharrock NE, Charlson ME. Postoperative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40: 759-67
211. Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E-4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *Can Med Assoc J* 2004; 171: 863-86.
212. Sulek CA, Davies LK, Enneking FK, Gearen PA, Lobato EB. Cerebral microembolism diagnosed by transcranial Doppler during total knee arthroplasty: Correlation with transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 1999; 91(3): 672-676.
213. Jacobson DM, Terrence CF, Reinmuth OM. The neurologic manifestations of fat embolism. *Neurology* 1986; 36: 847 -51.
214. Rodriguez RA, Tellier A, Grabowski J, Fazekas A, Turek M, Miller D, Wherrett C, Villeneuve PJ, Giachino A. Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty: Effects of intraoperative cerebral embolization and postoperative complications. *The Journal of Arthroplasty*. 2005; 20(6): 763-77.
215. Butterfield NN, Graf P, Ries CR, MacLeod BA. The effect of repeated isoflurane anesthesia on spatial and psychomotor performance in young and aged mice. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1305–11.

216. Franks NP, Lieb WR. *Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. Nature* 1994; 351: 857-61.
217. Belluardo N, Mudo G, Blum M, et al. *Neurotrophic effects of central nicotinic reseptor activation. J Neural Transm Suppl.* 2000;60: 227-45.
218. Narahashi T. *Neuroreceptors and ion chanelns as the basis for drug action: past, present and future. J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 294:1-26.
219. Riis J, Lomholt B, Haxholdt O, Kehlet H, Valentin N, Danielsen U et al. *Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients. Acta Anaesthesiol Scand.* 1983; 27: 44-9.
220. Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B, Bucht G, Hansson LI, Reiz S, Winblad B. *Postoperative confusion after anaesthesia in elderly patients with femoral fractures. Anesth Analg.* 1987; 66(6): 497-504.
221. Ghoneim MM, Hinrichs JV, O'Hara MW, Mehta MP, Pathak D, Kumar V, Clark CR. *Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anaesthesia. Anesthesiology.* 1988; 69: 507-15.
222. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. *Postoperative cognitive function as outcome of regional anesthesia and analgesia. Reg Anesth Pain Med* 2004; 29 (3): 257 -68.
223. Bigler D, Adelhof B, Petring OU, Pederson NO, Busch P, Kalhke P. *Mental function and morbidity after acute hip surgery during spinal and general anaesthesia. Anaesthesia.* 1985; 40(7): 672-6.
224. Campbell DNC, Lim M, Kerr Muir M, O'Sullivan G, Falcon M, Fison P, Woods R. *A prospective randomized study of local versus general anaesthesia for cataract surgery. Anaesthesia.* 1993; 48: 422-8.

225. Rasmussen L. *Regional Anesthesia in the Geriatric Patient: postoperative Cognitive Decline-Is Regional Anesthesia Better. Highlights in Regional Anaesthesia and Pain Therapy XVIII.* Raval N, Ivani G. (Editors). XXVIII Annual ESRA Congress. Austria. 2009; 74-5.
226. Newman MF, Kirschner JL, Phillips B. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Eng J Med.* 2001;344:395-402.
227. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Liguori GA, Mancuso C, Peterson MG et al. Randomized Trial of Hypotensive Epidural Anesthesia in Older Adults. *Anesthesiology* 1999; 91: 926–35.
228. Rosenberg J, Kehlet H. Postoperative mental confusion- association with postoperative hypoxemia. *Surgery.* 1993; 114: 76-8.
229. Postoperative hypoxemia [editorial] *Lancet* 1992; 340: 580-1.
230. Moller JT, Sennild I, Johannessen NW. Association between intraoperative pulseoximetry monitoring and postoperative cognitive function. *Br J Anaesth.* 1993; 71: 340-7.
231. Symes E, Maruff P, Ajani A, Currie J. Issues associated with the identification of cognitive change following coronary artery bypass grafting. *Aust NZ J Psychiatry* 2000;34(5):770–84.
232. Silbert BS, Scott DA, Doyle TJ, Blyth C, Borton MC, O'Brien JL, Horne DJD. Neuropsychologic testing within 18 hours after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(1):20–4.
233. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001;32: 2874–81.

234. Karakaş S, Başar E. Nöropsikolojik testlerin Türk örneklemini üzerinde değişik yaş ve eğitim düzeylerine göre standardizasyonu. *Kriz Dergisi* 1995;3: 159-166.
235. (Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S. Time course of neuron-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999; 82: 266-7.
236. Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet MC, Maquart FX. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1215-7.
237. Fazio V, Bhudia SK, Marchi N, Aumayr B, Janigro D. Peripheral detection of S100beta during cardiothoracic surgery: what are we really measuring? *Ann Thorac Surg.* 2004 Jul;78(1):46-52; discussion 52-3.
238. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z. S-100 and neuron specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989; 71: 727-731.
239. Hatfield RH, Mckernan RM. CSF neuron specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in rat stroke model. *Brain Res* 1992; 577: 249-252.
240. Bambrick L, Kristian T and Fiskum G. Astrocyte mitochondrial mechanisms of ischemic brain injury and neuroprotection. *Neurochem. Res* 2004;29: 601-608
241. Kirchhoff F, Dringen R and Giaume C. Pathways of neuron-astrocyte interactions and their possible role in neuroprotection. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251: 159-169.
242. Wang Y, Lin SZ, Chiou AL, Williams LR and Hoffer BJ. Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against ischemia-induced injury in the cerebral cortex. *J Neurosci* 1997;17: 4341-4348.

243. Serrano J, Uttenthal LO, Martinez A, Fernandez AP, Martinez de Velasco J, Alonso D et al. Distribution of adrenomedullin-like immunoreactivity in the rat central nervous system by light and electron microscopy. *Brain Res* 2000;853:245-268.
244. Ilg EC, Shafer BW, Heizmann CW. Expression pattern of S100 calcium-binding protein in human tumors. *Int J Cancer* 1996; 68: 325-332.
245. Kahn HJ, Baurdal R, Van Eldik LJ, Dunn RJ, Marks A. Immunoreactivity of S100B in heart, skeletal muscle and kidney in chronic lung disease: possible induction by cAMP. *Mod Pathol*. 1991; 4: 698-701.
246. Shafer BW, Heizmann CW, The S100 Family of EF-hand calcium-binding proteins, functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 1996; 21: 134-140.
247. Hu J, Ferreira A, Van Eldik LJ. S100 beta induces neuronal death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem* 1997; 69: 2294-2301.
248. McAdory BS, Van Eldik LJ, Norden JJ. S100B a neurotrophic protein that modulates neuronal protein phosphorylation is upregulated during lesion-induced collateral sprouting and reactive synaptogenesis. *Brain Res* 1998; 813: 211-217.
249. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190–1195.
250. Herrmann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, Synowitz H, Wallesch CW. Protein S-100 and Neuron Specific Enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci* 1999; 14: 109–114.

251. McKeating EG, Andrews PJD, Mascia L. Relationship of neuron specific enolase and protein S-100 concentrations in systemic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 1998; 71(Suppl.): 117–119.
252. Anderson RE, Hansson LO, Vaage J. Release of S100B during coronary artery bypass grafting is reduced by off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1721–1725.
253. Blomquist S, Johnsson P, Lührs C et al. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 699–703.
254. Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, Whitte WD, Kirchner JL, Newman MF. Cerebral emboli and serum S100b during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1645– 1650.
255. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 120–126.
256. Johnsson P, Lundquist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1995; 9: 694–699.
257. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W et al. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Critical Care Medicine* 2002; 30(12): 2669-2674.
258. Hermann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn DHMM, Lamers KJB. Release of glial tissue – specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum

concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000;31(11): 2670-2677.

259. Bertsch T.,Cassarini W. Kretechmar M, Zimmer W.,Walter S, Sommer C et al.. *Protein S100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue*. *Clin Chem Lab. 2001 Med*; 39: 319-323.
260. Perrson L, Hardemark HG, Gustaffasson J. Rundstrom G, Mendel – Hartuig I, Esscher T, Pahlmonn J. *S100 Protein and NSE in cerebrospinal fluid and serum markers of cell damage in human central nervous system*. *Stroke*, 1997; 18: 911-918.
261. Kim JS.,Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. *Serial measurement of Interleukin-6, Transforming Growth Factor- β and S100 Protein in patients with acute stroke*. *Stroke* 1996; 27: 1553-57.
262. Abraha HD, Butterworth J. Both PMW, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA, *Serum S100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke*. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 546-550.
263. Weglewski A, Ryglewicz D, Mular A, Jugnczyk J. *Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion*. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39 (4): 310-7.
264. Delgada P, Alvarez Sabin J, Santamarina E, Molina CA, Quintana M, Rosell A, Montaner J. *Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage*. *Stroke* 2006; 37 (11): 2837-9.
265. Linstedt U, Kropp P, Möller C, Zenz M. *Diagnostischer Wert des S-100-proteins und der Neuronenspezifischen Enolase als Serummarker zerebraler Störungen nach Allgemeinnarkosen*. *Der Anaesthesist* 2000; 49: 887-892.

266. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1996;61: 88-92.
267. İriz E, Kolbakir F, Akar H, Adam B, Keceligil HT. Comparison of hydroxyethyl starch and ringer lactate as a prime solution regarding S-100 β protein levels and informative cognitive tests in cerebral injury. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 666-671.
268. 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(2):137-142.
269. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anest Analg* 2006; 102: 1255-66.

8. ÖZET

LUMBOSAKRAL PLEKSUS BLOKLARININ ERKEN DÖNEM POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) özellikle major cerrahi geçiren yaşlı hastalarda oldukça sık görülen bir durumdur. Gelişimi üzerine anestezi tekniklerinin etkili olup olmadığı konusunda yapılan çalışmalar genel anestezi ve santral bloklar üzerine yoğunlaşmıştır. Periferik sinir ve pleksus blokları ile POKD arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya literatür taramasında raslanmamış olması nedeni planlanan çalışmamızda; diz protezi cerrahisi geçirecek hastalarda genel anestezi, spinal anestezi ile periferik sinir ve pleksus bloğu tekniklerinin erken dönem POKD gelişimi üzerine etkilerini, mini mental durum testi (MMDT) ve beyin hasarının biyokimyasal göstergeleri olan nöron spesifik enolaz (NSE) ve S 100 β proteinin kan seviyelerinin tespiti ile araştırmayı amaçladık.

Araştırma; unilateral total diz artroplastisi uygulanan, 50-85 yaş arası, ASA risk grubu I-III olan ve araştırmada yer almayı kabul eden 62 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olgular uygulanan anestezi tekniğine göre üç gruba ayrıldı, Grup I' e genel anestezi, Grup II' ye spinal anestezi ve Grup III' e lomber pleksus ve siyatik sinir bloğu uygulandı. Olgulara preoperatif dönemde ve postoperatif 24. saatte MMDT uygulandı ve NSE ile S100 β protein seviyeleri ölçüldü. Operasyon

sırasında kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), SpO2 monitörizasyonu yapıldı.

Gruplar arası preoperatif MMDT skorlarında farklılık gözlenmezken, postoperatif MMDT skorları genel anestezi grubunda diğer iki gruba kıyasla belirgin olarak düşük bulundu. Postoperatif MMDT skoru 23 ve altında olan 5 (% 8,1) olgunun tamamının genel anestezi grubunda olduğu gözlemlendi. Postoperatif MMDT skorlarında azalma olması ve postoperatif MMDT skorlarının 23 ve altında olmasının, genel anestezi altında opere olunması ile pozitif korele olduğu bulundu. Preoperatif ve postoperatif ortalama NSE ve S100 β protein değerlerinde gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Her üç grupta da postoperatif NSE ve S100 β protein değerlerinin, preoperatif değerlere göre belirgin yüksek olduğu, ancak gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Çalışmamız sonucunda; seçilen anestezi yönteminin POKD gelişimi üzerine etkisi olduğunu, genel anesteziye göre rejyonal anestezi yöntemlerinin kognitif fonksiyonlar üzerinde daha olumlu postoperatif gelişme sağladığını saptadık. Rejyonel anestezi teknikleri arasında ise; MMDT skorlarının değişimlerini kullanarak değerlendirdiğimiz POKD gelişimi açısından fark olmadığı belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif kognitif disfonksiyon, lumbosakral pleksus blokları, diz artroplastisi, MMDT, S100 β proteini, NSE.

9. SUMMARY

THE EFFECT OF LUMBOSACRAL PLEXUS BLOCKS ON EARLY POSTOPERATIVE COGNITIVE FUNCTIONS

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a fairly common situation especially in elderly patients undergoing major surgery. Whether the effectiveness of anesthesia techniques on the development of POCD, studies conducted are focused on general anesthesia and central blocks. There have been no study found on investigating the relationship between peripheral nerve and plexus blocks with POCD in the literature search which made us aimed to research the effects of general anesthesia, spinal anesthesia and peripheral nerve and plexus blocks on the development of the early POCD with mini mental status examination (MMSE) and also the detection of blood levels of biochemical indicators of brain damage; neuron specific enolase (NSE) and S 100 β protein.

Our research was carried out on 62 unilateral total knee arthroplasty patients, between the ages of 50-85, ASA I-III risk group and who agreed to take part in the study. Applied to cases were divided into three groups according to the technique of anesthesia. General anesthesia was performed on Group I (n=21), spinal anesthesia on Group II (n=21) and lumbar plexus - sciatic nerve block was performed on Group III (n= 20). MMSE had been applied and NSE and S 100 β protein levels were measured preoperatively and on 24th hour postoperatively. During the operation, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and SpO₂ monitoring was performed.

However there have been no intergroup differences observed in preoperative MMSE scores, postoperative MMSE scores were significantly lower in general anesthesia group compared to the other two groups. All 5 (8.1 %) cases whose postoperative MMSE scores under 23, were observed in the general anesthesia group. Have shown a reduction in postoperative scores MMSE and the postoperative scores of MMSE being under 23 have been found to be positively correlated with to be operated under general anesthesia. Preoperative and postoperative mean value of NSE and S100 protein β was not differ between the groups. All in three groups postoperative values for NSE and S100 β protein, is significantly higher than preoperative values, but no significant difference between groups has been indicated.

As a result of our study; the selected method of anesthesia has an effect on the development of POCD. Regional anesthesia methods have been found more positively related with postoperative improvement on the cognitive functions compared to general anesthesia. A significant difference was not determined among the regional anesthesia techniques in terms of development POCD that we evaluate using change in the MMSE scores.

Keywords: Postoperative cognitive dysfunction, lumbar plexus and sciatic nerve blocks, knee arthroplasty, MMSE, S100 β protein, NSE.

10. EKLER

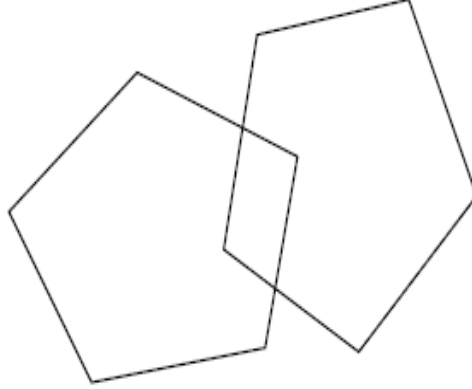
10.1.

EK 1-A: Çalışmamızda kullandığımız Standardize MMDT örneği

Standardize Mini Mental Test (Lütfen yönergeye uygun olarak uygulayınız.)		
Adı, Soyadı:	Eğitim:	Tarih: .../.../.....
Yaş:	Aktif Kullanılan El:	
Meslek:		Preop ()
Toplam skor:	Grup: GA() SA() LSS()	Postop ()
Oryantasyon (Toplam puan 10)		
Hangi yıl içindeyiz		()
Hangi mevsimdeyiz.....		()
Hangi aydayız.....		()
Bu gün ayın kaç.....		()
Hangi gündeysiniz.....		()
Hangi ülkede yaşıyoruz.....		()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız.....		()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir.....		()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir.....		()
Şu an bu binada kaçınca kattasınız.....		()
Kayıt hafızası (toplam puan 3)		
Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (Masa, Bayrak, Elbise- 20 sn süre tut)		
Her doğru kelime 1 puan		()
Dikkat ve hesap yapma (toplam puan 5)		
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.		
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)		()
Hatırlatma (toplam puan 3)		
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)		
()		
Lisan testleri (toplam puan 9)		
a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir?(saat, kalem) 2 puan (20 sn tut).....		
()		
b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut)		
()		
c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyip ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan.		
()		
d. Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)		
e. Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın.		
()		
f. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 puan).....		
()		

EK 1-B: Çalışmamızda kullandığımız Standardize MMDT örneği (Devam)

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



Ek 1-C: Standardize Mini Mental Durum Test (MMDT) Uygulama Kılavuzu

SMMT'nin toplam skoru 30'dur. Oryantasyon soruları 10 puan, kayıt hafızası ve hatırlama 6 puan, dikkat ve hesap yapma 5 puan, isimlendirme 2 puan, tekrarlama 1 puan, komutlar 3 puan, okuma 1 puan, yazı yazma 1 puan, yapılandırma becerisi 1 puan'dır.

Uygulama süresi 5-10 dakika kadardır. SMMT'i uygulamak ve puanlamak oldukça kolaydır. Uygulamaya geçmeden önce en son olaylarla ilgili konuşmak ve kendisiyle ilgili otobiyografik ayrıntıları sormak, test öncesi hastanın rahatlamasına yardımcı olacaktır.

Uygulama Kılavuzu

Başlangıç

Doğru kişinin test edildiğinden emin olmak üzere, kişinin isim ve soyadı sorulur.

Görme ve işitme için yardımcı cihazı varsa test esnasında bunların kullanılması sağlanılır.

Testin uygulanacağı kişilere, bazı sorular sorulacağı söylenerek bilgilendirilir ve testin yapılması için izin alınır.

Sorular anlaşılmadığı veya cevap vermeye teşebbüs edilmediği görüldüğünde en fazla üç kez tekrar edilir ve yine cevap alınamazsa sözel veya fiziksel hiçbir ipucu vermeden sonraki soruya geçilir.

Test uygulanırken, bazı sorularda kullanılmak üzere, bir yüzünde büyük harflerle ve rahat okunabilecek biçimde yazılmış "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazısı diğer yüzünde dört yanlı bir figür oluşturacak biçimde iç içe geçmiş iki beşgenin çizgili olduğu bir kağıt bulundurulmalıdır.

Uygulama

SMMT "size bazı sorular sormak ve çözeniz için bazı problemler göstermek istiyorum, lütfen elinizden gelen en iyi cevabı vermeye çalışın" diyerek başlar.

Her bir sorunun klinik tecrübeye dayanan ve kolay anlaşılır kendi özel talimatı vardır.

Soruların soruluş şekli görüşmeciye bırakılmamış olup, önceden belirlenmiştir. Soruların tamamen belirlenen şekilde sorulması gereklidir.

Soruların yanlarında cevapların yazılabileceği ve puanlandırılabilmesi boşluklar bırakılmıştır. Böylelikle toplam puan test bittikten sonra sağlanabilir.

Zaman sınırlanması verilen sorularda, görüşmeci talimat bitiminden itibaren süre tutar. Hızlı cevaplama telaşına kapılmayı önlemek için testin uygulandığı kişiye süre tutulduğu bildirilmez. Müsaade edilen süre aşıldığında, görüşmeci "Teşekkürler, bu kadarı yeterli" diyerek bir sonraki soruya geçer. Zaman sınırlaması, değişkenliği azaltmak, güvenilirliği artırmak, hastanın yetersiz kaldığı sorular karşısında katastrofik reaksiyonlar gelişmesini önleyerek sükunetini muhafaza etmesi için konulmuştur. Zor bir soru üzerinde çalışıldığında; örneğin beş kenarlı figürlerin kopyasında, zaman dolduğu halde işlem sürmekteyse tamamlanması beklenilir.

Oryantasyon bölümü

Hangi günde bulunduğunuz sorulduğunda, bulunulan günün bir gün öncesi ve bir gün sonrası doğru kabul edilir. Ay sorulduğunda ayın son günü ise yeni ay ve yeni ayın ilk günü ise eski ay doğru kabul edilir. Mevsimlerde hava şartlarına göre görüşmeci cevabın doğruluğunu değerlendirmelidir.

Bulunulan memleket, şehir, semt, bina ve kat sorulur.

Kayıt hafızası

Görüşmeci hastadan 1 sn ara ile söyleyeceği 3 kelimeyi tekrar etmesini ister. 20 sn süre verilip, her doğru

kelimeye 1 puan verilir, sıra ile tekrarı gerekmez.

Cevap verildikten sonra puanlandırılır. Yanlış veya eksik cevap verilmişse en fazla beş kez olmak üzere kelimeler tekrarlanıp testteki hatırlama bölümü için öğrenilmesi sağlanılır.

Dikkat ve hesap

100' den geriye doğru 7 çıkartılarak sayılır. Her bir doğru çıkarma işlemi için 1 puan verilir. Yanlış yapılan

işlemlerde puan düşüldükten sonra hastaya doğru rakam söylenerek devam edilmesi istenir. Hastanın 5 basamak söylemesi yeterli sayılır.

Hatırlatma

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

Lisan testleri

Kalem ve saat gösterilerek ne olduğu sorulur. Her bir cevap için 10 sn verilir (2 puan). Yandaki cümlelerin

tekrarı istenir. "Eğer ve fakat istemiyorum" 10 sn süre verilerek kelimesi kelimesine tekrara puan verilir.

Cümleyi uygun biçimde telaffuz etmek için dikkat göstermek gerekir. Zira yaşlılarda görülen yüksek frekanslardaki işitme kayıplarında cümlelerin anlaşılması zor olabilir. Doğru cevap 1 puandır. Hastanın birazdan söylenecek 3 basamaklı işlemi uygulaması istenir. Öncelikle hastanın dominant olarak kullandığı elini öğrenmek gerekir. "Masada duran kağıdı (non dominant, sağ eli ise sol, sol eli ise sağ) elinizle alın iki elinizle ikiye katlayın ve kağıdı yere bırakın lütfen." 30 sn süre ve her bir doğru işlem için 1 puan verilir. Bu işlem öncesinde (talimat okunmadan) kağıdın hasta tarafından alınmasına izin verilmez. Görüşmeci kağıdı hastanın uzanamayacağı bir mesafede ve kendi vücuduna göre orta hatta tutmalı, talimat verildikten sonra kağıdı hastanın ulaşabileceği alana doğru itmeli.

10.2. Etik Kurul Kararı



T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, YEREL ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, GAZİ UNIVERSTY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI
GÖZLEM- TEK MERKEZ

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU					
	PROTOKOL ADI		"Lumbosakral Pleksus Bloğunun Diz Protezi Cerrahisinde Erken Postoperatif Kongnitif Fonksiyonlara Etkisi"			
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI		Prof.Dr.Kadir Kaya			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		G.Ü.T.F			
	DESTEKLEYİCİ FIRMA					
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	FAZİ: Gözlem Çalışması					
	Belge Adı	Tarihi / değişiklik No.su	Dili: Türkçe			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ					
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU					
KARAR BİLGİLERİ	OLGU RAPOR FORMU					
	Karar No : 005		Tarih : 21 Ocak 2008			
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya incelenmiş, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler yönünden uygun olduğuna karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU, İA YÖNETMELİĞİ, HELSINKİ BELGESİ, BİYOEĞİTİK SÖZLEŞMESİ				
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ. ve Hast.A.D.	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Leyla MEMİŞ ÜYE	Patoloji	G.Ü.T.F Patoloji A.D.	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Onkoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ. ve Hast.A.D.	K	x	E H x H	Katılmadı
Prof. Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Ayla GÜLEKON ÜYE	Dermatoloji	G.Ü.T.F Dermatoloji A.D.	K	x	E H x H	Katılmadı
Prof.Dr.Fatma AKAR ÜYE	Ecz.Fak. Farmakoloji	G.Ü.E.F Ecz.Fak. Farmakoloji	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Candan TUNCER ÜYE	Gastroenteroloji	G.Ü.T.F İç Hast. A.D.	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Reha KURUOĞLU ÜYE	Nöroloji	G.Ü.T.F Nöroloji A.D.	E	x	E H xx E	
Prof.Dr.E.Ferda PERÇİN ÜYE	Tıbbi Genetik	G.Ü.T.F Tıbbi Genetik A.D.	K	x	E H xx E	
Doç.Dr.Canan ULUOĞLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	x	E H xx E	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp tarihi A.D.	K	x	E H xx E	
Doç.Dr.Kenan HİZEL ÜYE	Enfeksiyon	G.Ü.T.F Enfeksiyon Hast. A.D.	E	x	E H xx E	
Yrd.Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x	E H xx E	
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşaviri	G.Ü.Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	x	E H xx E	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : G. Gülşah
Soyadı : Polat
Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara – 10.11.1979
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitimi:

GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr. 2005 –
halen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997-2004

Yıldırım Bayezit Anadolu Lisesi ortaokul-lise eğitimi, 1990-1997

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Yok

Bilimsel Etkinlikler:

- Lumbosakral Pleksus Bloklarının Erken Dönem Postoperatif Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi. Tez Çalışması.
- B. Günaydın, H. Celebi, **G. Alp**, Ç. Çifter, A. Erdem. Son Trimestr'deki Gebede Meme Kanseri: Mastektomi ve Sezaryen İçin Anestezi Uygulaması. Türk Anest Rean Der dergisi 2008; 36 (5): 324-28
- L. Karabıyık, İ. Güngör, **G. G. Alp**, K. Kaya. Anesthetic management of epidermolysis bullosa: a review and report of two cases. Acta Anaesth Belg. 2009; 60: 51-54. (TARK 2007' de poster olarak sunulmuştur.)

- The European Anesthesiology Congress, Euroanaesthesia 2009- poster bildirii özetleri:
- L. Karabıyık, **G. Alp**, E. Inal. Tubeless superimposed high-frequency jet ventilation in microlaryngeal surgery. EJA 2009; 26(supp 45):221/19AP4-8.
- L. Karabıyık, **G. Alp**. Anaesthetic management in patients with epidermolysis bullosa dystrophica. EJA 2009; 26(supp 45):227/19AP6-9.
- Kathryn J. Alexander, William Camann. Kolay Doğum - Daha Az Ağrılı ve Daha Keyifli Bir Doğum İçin Her Kadının Rehberi; 1. Baskı. Çeviri ed: B. Günaydın, Çevirenler: Ece Dumanlar Tan, **G. Gülşah Alp**, Gözde İnan, Hakan Dayanır. İlke Yayıncılık : Ankara, 2008.
- B. Günaydın, N. Camgöz, **Gülşah Alp Polat**. Sezaryen Operasyonlarında Spinal Anestezi Öncesi Sabit Volümde Kristalloid veya Kolloid Önyüklemesinin Maternal ve Neonatal Etkilerinin Karşılaştırılması. Anestezi Dergisi 2009; 17 (4): 205-210

Katıldığı kongre ve sempozyumlar

- 13. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi, 2006, Antalya.
- TARD 40. Ulusal Kongresi, 2006, İstanbul.
- GÜDAM Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu IV, 2007, Ankara.
- I. GÜTF “Periferik Sinir Blokları Kursu”, 2008, Ankara.
- 10. Ulusal Rejyonel Anestezi Kongresi, 2009, İstanbul.
- 10. Ulusal Rejyonel Anestezi Kongresi Geliştirme Kursları, “Kadavrada Pleksus Blokları” Kursu, 2009, İstanbul.
- II. GÜTF “Periferik Sinir Blokları Kursu”, 2009, Ankara.