T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİLERİNDE OPİOİD BAZLI ANESTEZİ İLE OPİOİD İÇERMEYEN ANESTEZİNİN POSTOPERATİF KOGNİTİF BOZUKLUĞA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gökçe ÇİLE ÖZER

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Uzmanlık Tezi

2025

KOCAELİ

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİLERİNDE OPİOİD BAZLI ANESTEZİ İLE OPİOİD İÇERMEYEN ANESTEZİNİN POSTOPERATİF KOGNİTİF BOZUKLUĞA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gökçe ÇİLE ÖZER

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Arife Dilek İÇLİ

ANABİLİM DALI BAŞKANI

Prof. Dr. Arife Dilek İÇLİ

Etik Kurul Onayı: KÜ KAEK/21.bl.07

KOCAELİ-2025

TEŞEKKÜR

İlk olarak uzmanlık eğitimimiz boyunca her konuda verdiği tavsiyelerle yolumuzu aydınlatan, engin bilgilerini bizimle paylaşan dekanımız Prof. Dr. Alparslan KUŞ'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübesini her zaman sabırla aktaran, bir aile gibi olmamızı sağlayan ana bilim dalı başkanımız, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Arife Dilek İÇLİ'ye;

Tüm eğitim sürem boyunca bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım, emeği geçen değerli hocalarım; Prof. Dr. Zehra Nur BAYKARA'ya, Prof. Dr. Tülay ŞAHİN'e, Prof. Dr. Tülay ÇARDAKÖZÜ'ne, Prof. Dr. Zehra İpek ARSLAN AYDIN'a, Prof. Dr. Murat TEKİN'e, Doç. Dr. Can AKSU'ya, Doç. Dr. Sevim CESUR OKAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk YÖRÜKOĞLU'na ve Dr. Öğr. Üyesi Volkan ALPARSLAN'a;

Asistanlığın bana kattığı canım arkadaşım, eşkıdemim Uzm. Dr. Sare VURAL YÖRÜSÜN'e;

Öğrendiklerini bize aktaran kıdemlilerime, yoğun ve zorlu asistanlık sürecini birlikte yaşadığımız eşkıdemlerime, beraber keyifle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma;

Her zaman omuz omuza olduğumuz anestezi tekniker ve teknisyenlerimize, tüm ameliyathane çalışanlarına ve yoğun bakım ekibine;

Hayatımın her alanında desteğini esirgemeyen, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan babam Arif ÇİLE ve annem Gülten ÇİLE'ye;

Hayatımın her alanını güzelleştiren, asistanlık sürecinde karşılaştığım tüm zorlukları benimle göğüsleyen, her daim yanımda olan sevgili eşim Yasin Burak ÖZER'e;

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR DİZİNİ iv

ŞEKİLLER DİZİNİ vii

TABLOLAR DİZİNİ viii

GRAFİKLER DİZİNİ ix

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1.HİPOFİZ BEZİ 3

2.2.HİPOFİZ ADENOMLARI 4

2.3.TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİSİ 4

2.4.KOGNİTİF (BİLİŞSEL) FONKSİYON 5

2.4.1.KOGNİTİF FONKSİYON TANIMI 5

2.4.2.POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUKLARI 5

2.4.2.1.POSTOPERATİF DELİRYUM 5

2.4.2.2.POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON 6

2.4.2.2.1.ETYOLOJİ 6

2.4.2.2.2.İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ 7

2.4.2.2.3.KLİNİK BULGULAR VE TANI 8

2.4.2.2.4.POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYONUN ETKİLERİ 12

2.4.2.2.5.TEDAVİ 12

2.5.ANESTEZİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİ 13

2.6.OPİOİD İÇERMEYEN ANESTEZİ 13
2.7.DEKSMEDETOMİDİN 15
2.7.1.FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ 16
2.7.2.FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ 17
2.8.REMİFENTANİL 18
2.8.1.FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ 19
2.8.2.FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ 19
2.9.PROPOFOL 20
2.9.1.FARMOKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ 21
2.9.2.FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ 22
2.10. ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜ 23
2.10.1.BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS) 23
3.GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1.İSTATİSTİKSEL ANALİZ 27
4.BULGULAR 28
5.TARTIŞMA 34
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 40
7.ÖZET 41
8. İNGİLİZCE ÖZET / ABSTRACT 42
9.EKLER 44
10.KAYNAKÇA 52

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AKG: Arter kan gazı

ASA: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Derneği)

BIS: Bi-spektral İndeks

BT: Bilgisayarlı tomografi

cm: Santimetre

$CMRO_2$: Serebral metabolik oksijen tüketimi

COX-2: Siklooksijenaz-2

CYP450: Sitokrom P450

dk: Dakika

DM: Diyabetes Mellitus

EEG: Elektroensefalogram

EKG: Elektrokardiyografi

ERAS: Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme

$ETCO_2$: End-tidal Karbondioksit

ETT: Endotrakeal Tüp

FDA: Food and Drug Administration

FSH: Folikül stimüle edici hormon

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

GH: Growth Hormon (Büyüme hormonu)

IL: İnterlökin

ISPOCD: Uluslararası Ameliyat Sonrası Bilişsel Bozukluk Çalışması

im: İntramüsküler

iv: İntravenöz

KAH: Kalp atım hızı

KB: Kan basıncı

kg: Kilogram

LH: Luteinize edici hormon

MAC: Minimum Alveoler Konsantrasyon

mcg: Mikrogram

mg: Miligram

ml: Mililitre

mm: Milimetre

NIBP: Non-invaziv kan basıncı

NMDA: N-metil D-aspartat

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaç

OAB: Ortalama Arter Basıncı

OİA: Opioid içermeyen anestezi

PRL: Prolaktin

POD: Postoperatif deliryum

POKD: Postoperatif kognitif disfonksiyon

SPECT: Tek Foton Emission Bilgisayarlı Tomografi

SS: Standart Sapma

SMMT: Standardize Mini Mental Test

SPO_2: Periferik Oksijen Satürasyonu

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TİVA: Total İntravenöz Anestezi

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

TNF: Tümör nekroz faktör

TSH: Tiroid stimülan hormon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı 15

Şekil 2. Alfa 2 Adrenoreseptörlerin Aracılık Ettiği Yanıtlar 16

Şekil 3.Remifentanilin kimyasal yapısı..... 18

Şekil 4: Propofolün kimyasal yapısı..... 20

TABLOLAR DİZİNİ

TABLO 1: Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Gelişme Riskini Etkileyen Faktörler 8

TABLO 2: Standardize Mini Mental Test (SMMT) 10

TABLO 3: Modifiye Aldrete Skorlaması..... 11

TABLO 4: Hastaların demografik özellikleri 28

TABLO 5: SMMT skorlarının gruplar arası karşılaştırılması..... 29

TABLO 6: SMMT skorlarının grup içi karşılaştırılması 29

TABLO 7: Hastaların perioperatif sürelerine ilişkin değerler..... 30

TABLO 8: Postoperatif komplikasyonların karşılaştırılması..... 30

TABLO 9: Anestezik ilaçlar ve kullanım dozları 31

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Propofol tüketimlerinin karşılaştırılması 31

Grafik 2. Kalp hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması..... 32

Grafik 3. Ortalama kan basıncı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması..... 32

Grafik 4. BİS değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması 33

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD), ameliyat sonrası gelişen kognitif fonksiyonlardaki azalma durumudur. POKD, haftalar ya da aylar boyunca sürebilir. Her cerrahiden sonra görülebilir ve cerrahinin süresinden bağımsız olarak gelişir.[1]

POKD klinikte hafıza kaybı, psikomotor dengesizlik, demans, deliryum veya depresyon, ince motor koordinasyonda zorluk ve üst düzey kognitif fonksiyonlarda bozulma şeklinde görülür. POKD tanısı nöropsikolojik testlerle konulabilmektedir ve POKD bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir.[2] Non-kardiyak cerrahi geçiren 18 yaş ve üzeri hastalarda bir hafta sonra gelişen POKD insidansı %19-41 arasında değişmektedir. POKD'nin ortaya çıkışı artmış mortalite oranı ile ilişkilidir.[3]

POKD'nin kesin patofizyolojik mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, etiyolojisinde çok sayıda faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Yaş, cerrahi girişimin türü, anestezi süresi ve kullanılan anestezik ajanlar başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır.[4] Anestezik ilaçların tüm organ ve sistemler üzerine etkileri olmakla beraber asıl etkileri santral sinir sistemi üzerinedir. Bu durum kognitif fonksiyonların anestezi sonrası değişen derecelerde etkilenmesine neden olmaktadır.[5,6]

Genel anestezide analjezi sağlamak ve postoperatif erken derlenmeyi desteklemek amacıyla kısa etkili opioidler yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu grup içerisinde yer alan remifentanil; lipofilik yapısı sayesinde kan-beyin bariyerini hızla geçebilen, kısa etki başlangıcına sahip ve plazmada, eritrositlerde ve interstisyel dokularda bulunan esterazlar aracılığıyla hızla yıkılan bir opioiddir. İnfüzyonun kesilmesinden yalnızca 5–10 dakika sonra etkisinin sona ermesi, onu çeşitli cerrahi girişimlerde hızlı ve güvenilir doz titrasyonu yapılabilen bir seçenek haline getirmektedir.[7] Ancak bu farmakokinetik avantajlarına rağmen, remifentanil kullanımıyla ilişkili olarak toraks duvarı rijiditesi, postoperatif hiperaljeziye bağlı analjezik gereksinim artışı, bulantı-kusma, ileus gibi önemli yan etkiler bildirilmektedir.[8] Bu bağlamda, opioidlerin neden olabileceği bu istenmeyen etkileri azaltma arayışı, son yıllarda opioid içermeyen anestezi (OİA) yaklaşımlarına olan ilgiyi artırmıştır.

Opioid içermeyen anestezi (OİA), opioidler kullanmadan yapılan intraoperatif anestezi uygulamasıdır.[9] Bu tip anestezi uygulamalarında opioidlerin yerine etkileri bakımından alternatif olabilecek ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında yoğun bakımda sıkça tercih edilen deksmedetomidin ön plana çıkmıştır.

Deksmetedomidin etkisini lokus seruleus, beyin sapı ve spinal korddaki a_2 adrenerjik reseptörler üzerinden gösteren sedatif, analjezik, hipnotik, anksiyolitik ve sempatolitik özelliklere sahip bir non opioid ajandır.[10] Deksmedetomidin intraoperatif uygulandığında anestezik ajan gereksimini azaltır, postoperatif uygulandığında ise birlikte kullanılan analjezik ve sedatif gereksimini azaltır. Böylelikle opioidlere bağlı bulantı, kusma, kaşıntı, hiperaljezi ve solunum depresyonu gibi yan etkilerinden kaçınmada etkilidir.[11]

Deksmedetomidinin santral sempatik çıkışı ve hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseni aracılığıyla cerrahi stres yanıtını azaltan bir anti inflamatuar özelliğe sahip olması intraoperatif kullanımının POKD insidansını azaltabileceğini düşündürmektedir.[12]

Biz de çalışmamızda; postoperatif nörolojik sorunların önemli olduğu transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçirecek hastalara nöropsikolojik testler uygulanarak; perioperatif deksmetedomidin kullanımının opioid içeren yaklaşıma göre POKD gelişimine etkisini araştırmayı amaçladık.

Primer hedefimiz; opioid bazlı anestezi ile opioid içermeyen anestezinin postoperatif kognitif disfonksiyona etkisinin karşılaştırılmasıdır. Sekonder hedefimiz ise, anesteziden sonra göz açma ve ekstübasyon sürelerinin karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HİPOFİZ BEZİ

Hipofiz bezi beyin tabanında bulunan kemik yapının içindeki sella turcica olarak isimlendirilen bir kovuğa yerleşmiş ve hipofiz sapı ile hipotalamusa bağlanmış yaklaşık 1 cm çapında ve 0.5-1 gram ağırlığında bir bezdir. Fizyolojik olarak adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz) olarak iki bölüme ayrılır. Adenohipofiz farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan Rathke kesesinden, nörohipofiz hipotalamusun bir çıkıntısı olarak nöral dokudan köken alır.

Ön hipofizden altı adet peptid yapıda hormon salgılanır. Bu hormonlar bütün vücudun metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynarlar.

1) Büyüme hormonu (GH): Ön hipofizde en fazla bulunan hücre grubu olarak hücrelerin %50'sini oluşturan somatotroplar tarafından sentezlenenir. Doğum sonrası somatik büyüme ve gelişmeyi uyaran, yağsız vücut kitlesinin ve kemik kütlesinin korunmasını sağlayan hormondur. Ayrıca protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasına etkileri vardır.

2) Adrenokortikotropin (ACTH): Ön hipofizden salgılanan, adrenal korteksin büyüme ve steroid hormonlarının salgılanmasını düzenleyen bir polipeptittir. En önemli hedef dokusu adrenal kortekstir.

3) Tiroidstimülan hormon (TSH): İşlevsel adenohipofiz hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluşturan tirotrop hücreler tarafından yapılır. Tiroid bezinin büyümesini, metabolizmasını ve hormon (tiroksin, T4 ve triiyodotironin, T3) salgısını düzenler. Tiroksin de vücuttaki biyokimyasal reaksiyonların çoğunun kontrolünü yapar.

4) Prolaktin (PRL): Tanımlanan ve saflaştırılan ilk hipofiz hormonu olan PRL, insanlarda asıl olarak meme gelişimini ve süt üretimini, ayrıca üreme işlevini ve bağışıklık sistemini kontrol eden bir proteindir. Adenohipofizin %10-25'ini oluşturan laktotrop hücrelerde yapılır.

5) Folikül-stimülan hormon (FSH), Luteinizanhormon (LH): Glikoprotein yapıdaki LH ve FSH, gelişim, büyüme, pubertal olgunlaşma, üreme işlevleri ve her iki cinsiyette gonadlarla seks steroid sentezinin düzenlenmesinden sorumludur. Gonadotropik hormonlar ön hipofizin yaklaşık %15'ini oluşturan gonadotrop hücrelerce sentezlenir.[13]

2.2.HİPOFİZ ADENOMLARI

Hipofiz adenomları, hipofiz bezinin adenohipofiz bölümünden köken alan benign epitelyal tümörlerdir ve tüm intrakranial tümörlerin %10-20'sini oluşturmaktadır.[14]

Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakraniyal tümörlerden farklılık gösterirler. Bu farklılık tümörlerin hormon sentezleyebilmelerine bağlıdır.

10 mm'den küçük tümörler mikroadenom, 10 mm'den büyük tümörler makroadenom, 40 mm'den büyük tümörler dev hipofiz tümörleri olarak tanımlanır. Ön hipofizin bir veya birden fazla hormonunun salgılanmasını artırdığı tümörler işlevsel hipofiz adenomları, hormon salgılamayan ancak potansiyel olarak ön hipofizin çevresindeki bölgeleri sıkıştırarak hormonal eksikliklere yol açabilen tümörler işlevsiz adenomlar olarak adlandırılır. Hipofiz adenomunun kliniği, tümörün boyutuna ve işlevsel durumuna bağlıdır.[15]

2.3.TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİSİ

Fasiyal insizyonlar ile sellar bölgeye ilk yaklaşım 1909 yılında Cushing tarafından önerilmiştir. 1952 yılında endonazal teknik, yöntemi tanımlayan Hirch tarafından ilk kez uygulanmıştır. Transsfenoidal cerrahi için endoskobun ilk olarak kullanılması da Guiot ve arkadaşları tarafından 1963'te gerçekleştirilmiştir. Günümüzde bu teknik, hipofiz cerrahisi için en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir.[16]

Hipofiz adenomları için medikal tedavinin başarılı olmadığı hastalarda cerrahi tedavi düşünülür. Transsfenoidal hipofiz cerrahisi ile adenom dokusu çıkarılarak kitlenin bası etkisi giderilir ve fazla hormon salınımına bağlı metabolik bozuklukların düzelmesi sağlanır. Avantajları düşük mortalite ve morbidite oranları ve normal hipofiz dokusunun korunmasıdır.[17]

Transsfenoidal cerrahi uygulanması zor bir cerrahidir. Tuberculum sellanın derinde yer alması, cerrahi girişim yolunun dar olması, karotid arter ile yakın komşuluk ve skopinin yalnızca iki boyutlu görüntü sağlaması transsfenoidal girişimin dezavantajlarını oluşturmaktadır.[18]

Transsfenoidal cerrahi yaklaşım; tekniğin kolay olması, daha az invaziv olması, düşük morbidite ve mortalite oranlarına sahip olması, araknoid dışı bir yaklaşım olması, iz bırakmaması, beyin retraksiyonunun olmaması, hastanın erken mobilizasyonu ve hastanede kalış süresini kısaltması gibi avantajlarıyla günümüzde hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde popüler bir yöntem haline gelmiştir.

2.4.KOGNİTİF (BİLİŞSEL) FONKSİYON

2.4.1.KOGNİTİF FONKSİYON TANIMI

Kognitif kelimesi kökenini Latince'deki 'Cognita' kelimesinden almaktadır. Bireyin kendini ve çevresini öğrenmesi, anlaması ve uygun tepkiler oluşturabilmesini kapsayan ruhsal bir süreçtir. Kognitif fonksiyonlar; bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi kompleks beyin faaliyetlerini içerir.[19] Bilişsel işlevsellik olarak da adlandırılabilir. Bu fonksiyonlar günlük yaşamın devam ettirilebilmesi için gereklidir.

2.4.2.POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Kognitif fonksiyonların postoperatif değerlendirilmesindeki amaç kullanılan ajanların artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak veya cerrahi işlem ve anestezi kaynaklı değişiklikleri ortaya çıkarmaktır. Anestezi sonrası etkilenme sürelerinin belirlenmesinde solunum ve dolaşım sistemleri gibi sistemler üzerine etkileri kadar kognitif fonksiyonlara etkileri de önemlidir.[6]

Postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor kabiliyetlerde bozulmalar çoğunlukla geçici ve kısa süreli olmaktadır. Bu bulguların kısa süren anestezi uygulamalarını dahi izleyebileceği gösterilmiştir. Anestezi sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir olmakla beraber, geliştiğinde ciddi bir problemdir.[20,21]

Postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları, postoperatif deliryum (POD) ve postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olmak üzere iki başlıkta incelenmektedir.

2.4.2.1.POSTOPERATİF DELİRYUM

Deliryum; belirgin bir dezoryantasyon ve bazen artmış psikomotor aktivite ile karakterize, akut ya da subakut başlangıçlı, geri dönüşümü olabilen sıklıkla günler haftalar içinde sonlanan beyin metabolizma bozukluğu ile karakterize, birden fazla nöropsikiyatrik bozuklukları da içerebilen organik bir beyin sendromudur.[22]

Deliryum yaşlı hastalarda sık görülen bir postoperatif komplikasyondur. Artmış mortalite ve morbidite, gecikmiş iyileşme uzun hastanede kalış süresi ve maliyet artışıyla ilişkilidir. İleri yaş, operasyon süresi ve büyüklüğü, operasyonun aciliyeti, ek hastalıkların varlığı, düşük vücut kitle indeksi, hipotermi, polifarmasi, kırılganlık gibi etkenler postoperatif deliryum sıklığını artırmaktadır. Deliryumun patofizyolojisi karmaşıktır. Hipoksi, hipoglisemi,

metabolik rahatsızlıklar gibi doğrudan beyin hasarına neden olan faktörler ve hipotalamo-hipofizer mediatörler, sempatik sinir sistemi mediatörleri, inflamatuar aracılı mediatörler gibi stres tepkilerinin birleşimi olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Neoplazm ve ilaç toksisitesi de deliryuma neden olan diğer faktörler arasında sayılabilir.[23]

Psikomotor aktivite ve uyanıklık düzeyine göre; hiperaktif (ajite, hiperalert), hipoaktif (letarjik, hipoalert) veya kombine olabilir.[24] Hipoaktif deliryum en sık görülen deliryum tipidir. Postoperatif ikinci ve yedinci gün arasında görülen interval deliryum ameliyat sonrası sık görülen deliryum tipidir.[25]

2.4.2.2.POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON

Postoperatif kognitif disfonsiyon (POKD), ameliyat sonrası gelişen kognitif fonksiyonlardaki azalma durumudur.[1] Demansa benzer ancak gözlenen bulgular demanstaki kadar net değildir. Uluslararası Ameliyat Sonrası Bilişsel Bozukluk Çalışması (ISPOCD) da cerrahi işlem ve anesteziye bağlı, hastanın bilişsel işlevinin beklenen daha uzun süre düşüş göstermesi durumunu postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak tanımlamıştır.

POKD ilk olarak 1800'lerin sonunda belgelenmiştir.[26] 1955 yılında Dr. Bedford genel anestezi altında ameliyat olan ileri yaş hastaların bir kısmında kognitif problemler geliştiğini rapor etmiştir.[27] Bu durum daha sonra yapılan çalışmaların temelini oluşturmuştur.

Hasta popülasyonunun genellikle yaşlı hastalardan oluşması ve bu hastaların kardiyak rezervlerinin sınırlı olması, POKD üzerine yapılan çalışmaların kardiyak cerrahi geçiren hastalar üzerinde yoğunlaşılmasına neden olmuştur.[28] Ancak çok kısa süreli cerrahi girişimlerden sonra bile POKD izlenebileceği gösterildiğinden kardiyak dışı cerrahiler de bu konuda yapılan çalışmaların ilgi odağı haline gelmiştir.[29]

2.4.2.2.1.ETYOLOJİ

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. POKD gelişmesinde önemli olan faktörler; perioperatif stres yanıtı, cerrahi ve anestezinin ortak etkisi ile tetiklenen sistemik inflamatuar cevap, nörotransmitter dengesinde ortaya çıkan bozukluk, anestezik ajanların santral sinir sistemi üzerine olan direk etkileri olarak belirtilmektedir.[30]

Nörotransmitter (asetil kolin ve serotonin) sistemindeki perioperatif dengesizliğin POKD gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. [29] Sitokinler gibi inflamatuvar mediyatörler de POKD gelişiminde rol oynayabilir.[31] Bilinç aktivasyonunun sağlanmasında asetilkolinin

önemli bir yeri vardır. POKD'un antikolinerjik mekanizmalar veya asetilkolin üretimindeki bozulmanın etkisiyle santral kolinerjik eksiklik sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.[32] Serotonerjik fonksiyonların azalması, serebral fenilalanin seviyesinin yükselmesine ve triptofan seviyesinin azalmasına neden olarak POKD gelişimine katkıda bulunabilir. Glutamat, GABA ve dopamin gibi diğer nörotransmitterler ve interlökinleri kapsayan inflamatuar mediatörler de POKD gelişimine etki etmektedir.[33]

Stres yanıtın fazla olması hipokampüste hafızayı baskılayabilmektedir. Preoperatif dönemde stresin fazla olması stres hormon yanıtını artırır ve nörotransmitterlerin salınımı bozulur. Bu durum da sürece katkı sağlar. Anestezi ile nöron membranları, reseptörler, iyon kanalları, nörotransmitterler, SKA ve $CMRO_2$ de dahil olmak üzere beyin fonksiyonlarının her seviyede etkilenmesi, santral sinir sisteminin baskılanması POKD oluşumuna neden olmaktadır.

POKD gelişmesinde önemli olan faktörlerden biri de inflamasyondur. Beyinde oluşan inflamatuar yanıtta mikroglial hücreler ve astrositler rol oynar. Mikroglialar fagositik aktivite göstererek hasarlı hücreleri ortadan kaldırır ancak uzun süre dolaşımda olmaları kronik inflamasyonu gösterir. Astrositler ve/veya mikroglial hücreler beyinde sitokin salınımı yaparak inflamatuar süreci başlatırlar. Patogenezde yer alan en önemli sitokinler TNF-a, IL-1, IL-6 ve IL 8'dir.[30] Bu sitokinlerin kontrolsüz artışı sinaps ve nöronlara zarar vererek POKD oluşumunu hızlandırmaktadır.[34]

Yaş ile beraber oksidan-antioksidan stres dengesi azalmaktadır.[35] Aynı zamanda beynin de yaş ile birlikte metabolizması, nörotransmitter dağılımı, boyutu değişmekte ve olumsuz etkilenmektedir.[36] Yaş ile beraber koruyucu mekanizmalar azalmakta, meydana gelen inflamasyon ve stres beyine daha çok zarar vermektedir.[37] Bu sebeplerden dolayı ileri yaşta yapılan cerrahilerde kognitif fonksiyonlar daha sık etkilenmektedir.

2.4.2.2.2.İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş grubu, cerrahi tipi, kognitif değerlendirme için kullanılan testler, testin anesteziden sonraki uygulanma zamanına göre POKD insidansı değişmektedir.[38] 60 yaş üzeri hastalarda, non-kardiyak cerrahilerde POKD insidansı; postoperatif 1. haftada %26, postoperatif 3. ayda %10 olarak bulunmuştur.[39] Kardiyak cerrahilerde ise POKD insidansı operasyondan birkaç hafta sonra %30-80, 3-6 ay sonra ise %10-60 olarak bulunmuştur.[40] İleri yaş önemli bir risk faktörü olsa da, daha genç hastalarda taburculuk esnasında %36,6'ya kadar POKD insidansı bildirilmiştir.[41] 2010 yılında yapılan bir çalışmada POKD'nin her yaşta ortaya çıkabildiği

ancak ileri yaş hastalarda daha uzun sürdüğü ve günlük yaşantıyı daha çok etkilediği bildirilmiştir.[42]

Postoperatif kognitif disfonksiyonun uzamış yoğun bakım yatışı, artmış mortaliteye katkısı dikkate alındığında, değiştirilebilir risk faktörlerine yapılacak müdahalelerin POKD insidansını düşürebileceği ihtimali göz ardı edilemez. Bu bağlamda, cerrahi, anestezi ve postoperatif yönetim stratejilerinin geliştirilmesinde, yüksek POKD risk faktörleri ile ilişkilendirilebilen hastaların dikkatli bir şekilde saptanması önemlidir. Literatürde, risk faktörlerini saptamak, POKD için önleyici stratejileri belirlemek ve davranışsal değerlendirme metotlarını detaylandırmak için metodik ve ayrıntılı araştırmaların yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.[43]

Yaş, POKD gelişimi için major bir risk faktörüdür. İlerleyen yaş ile birlikte kognitif fonksiyonlardaki bozulmaları kompanse etme yeteneği azalmaktadır. En çok araştırılan POKD risk faktörlerinden biri de anestezinin tipi ve derinliğidir. Uzun vadede POKD ile genel anestezi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.[44]

POKD için tanımlanmış risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

TABLO 1: Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Gelişme Riskini Etkileyen Faktörler

Preoperatif risk faktörleri	İntraoperatif risk faktörleri	Postoperatif risk faktörleri
-Yaş -Eğitim seviyesi -Kontrolsüz DM -Komorbid hastalık sayısı -Demans veya hafif kognitif bozukluk -ASA skoru -Düşük fonksiyonel kapasite -Sıvı-elektrolit bozuklukları -Metabolik sendrom -Sigara kullanımı	-Cerrahi tipi -Anestezi yöntemi, süresi, derinliği -1000 ml'den fazla kanama -Hipotansiyon -Hipoksemi -Hipokapni -Disglisemi	-Yetersiz ağrı kontrolü -Postoperatif enfeksiyonlar -Kronik narkotik, benzodiazepin ve alkol kullanımı -Malnütrisyon -Postoperatif deliryum -Hastane yatış süresi -İmmobilizasyon -Antikolinerjik ilaçlar

DM:Diyabetes mellitus. BİS:Bispectral index. ASA:American Society of Anesthesiology

2.4.2.2.3.KLİNİK BULGULAR VE TANI

Cerrahi sonrası kognitif bozulma yaşayan hastalar klinik olarak aşikar semptomların az bulunması sebebiyle genellikle POKD tanısı alamayabilir ve tanı için nöropsikolojik testlere ihtiyaç duyabilir.[45] Postoperatif kognitif fonksiyonların daha doğru değerlendirilmesi için hastanın preoperatif mental durumunun da değerlendirilmesi önemlidir.

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi nöropsikolojik testler ile olmaktadır. Buna rağmen bu mental hastalıkla cerrahi arasındaki ilişkiyi değerlendirecek ve tanı koyduracak kesinleşmiş bir formal kriter bulunmamaktadır. Ayrıca POKD tanısı koyduracak uluslararası kabul edilmiş ideal bir test bulunmamaktadır.

Standardize Mini Mental Test (SMMT), sıklıkla tercih edilen bir test olup genel kognitif fonksiyonları ölçmek ve demansı saptamak için kullanılan bir tarama aracıdır.[46] SMMT, Folstein tarafından 1975 yılında hastaların kognitif durumunu derecelendirmek için geliştirilmiştir.[47] Oryantasyon, hafıza, dikkat, görsel ve motor becerileri, dil kullanımını ölçer ve 5-10 dakikada yapılabilir. SMMT; zamansal ve mekânsal yönelimi (10 puan), hatırlama ve hafızayı (6 puan), dikkati/konsantrasyonu (5 puan), sözlü ve yazılı şekilde dili (8 puan), görsel ve uzaysal işlevi (1 puan) değerlendiren maddelerden oluşan 30 puanlık bir ölçektir. Skorlama 0'dan 30'a kadar yapılır, alınan daha düşük skorlar kognitif performansta bir azalmayı işaret eder. Kognitif bozukluk tanımında standart olarak 30 üzerinden 23-24 puan eşik değer olarak kabul edilir. Uygulamasının kolay olması ve kognitif alanların çoğunu kapsaması kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için uygun hale getirmektedir.

Yapılan çalışmalar SMMT'nin kognitif fonksiyonlarda kaybı olan hasta ile kaybı olmayan hastayı birbirinden ayırabildiğini, geçerlilik ve güvenliğinin yüksek olduğunu göstermiştir. SMMT ile kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan hastalarda kraniyal BT de saptanan serebral ventrikül hacim anomalilikleri, BİS'de saptanan EEG anomalilikleri ve SPECT'te saptanan serebral perfüzyon defisitleri arasında korelasyon bulunmuştur.[48–50]

TABLO 2: Standardize Mini Mental Test (SMMT)

YÖNELİM (TOPLAM PUAN 10)

1. Hangi yıl içerisindeyiz?
2. Hangi mevsimdeyiz?
3. Hangi aydayız?
4. Bugün ayın kaçı?
5. Hangi gündeyiz?
6. Hangi ülkede yaşıyoruz?
7. Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?
8. Şu an bulunduğunuz semt neresidir?
9. Şu an bulunduğunuz bina neresidir?
10. Şu an bu binanın kaçıncı katındasınız?

KAYIT HAFIZASI (TOPLAM PUAN 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip, ben bitirdikten sonra tekrarlayınız: Masa, bayrak, elbise. (20 sn süre tanınır.) Her doğru isim 1 puan.

DİKKAT VE HESAP YAPMA (TOPLAM PUAN 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidiniz. Dur deyinceye kadar devam ediniz.
100, 93, 86, 79, 72, 65. Her doğru işlem 1 puan.

HATIRLAMA (TOPLAM PUAN 5)

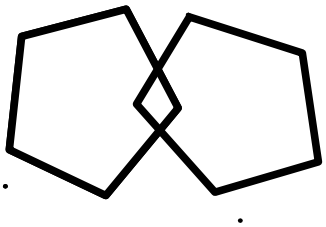
Biraz önce tekrar ettiğiniz isimleri söyleyin.
Masa, bayrak, elbise. Her doğru isim 1 puan.

LİSAN (TOPLAM PUAN 8)

1. Bu gördüğünüz nesneleri isimleri nedir?
   Kol saati, kalem. (20 sn süre tanınır.) Her yanıt 1 puan, toplam 2 puan.
2. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin. Ben bitirdikten sonra tekrar edin.
   Eğer ve fakat istemiyorum. (10 sn süre tanınır.) Doğru yanıt 1 puan.
3. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
   "Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" (20 sn süre tanınır.) Her işlem 1 puan, toplam 3 puan.
4. Şimdi size bir cümle göstereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.
   Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin. Doğru yanıt 1 puan.
5. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. Doğru yanıt 1 puan.

GÖRSEL VE UZAYSAL İŞLEV (TOPLAM PUAN 1)

1. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; (Aşağıdaki şekil arka sayfaya çizilecek.) Doğru yanıt 1 puan.



Aldrete skorlaması (Tablo 3) postoperatif izlem için 1970' de tanımlanmış, 1992' de modifiye edilmiştir. Modifiye Aldrete Skor Sistemi, hastaların derlenme odasından servise gönderilmeye hazır olduklarının belirlenmesinde kullanılan skorlama sistemidir. Aldrete skoru 9 puan olduğunda hastalar derlenme odasından servise gönderilebilir. Modifiye Aldrete skorlamasında ağrı ve bulantı-kusma değerlendirmesi yoktur.[51] Modifiye Aldrete skorlama sistemi, iyileşmeyi belirlemek için hastanın bilincini, aktivitesini, solunumunu, kan basıncını ve oksijen satürasyonunu değerlendirmeyi içeren kriterlerdir. Beş kategorinin her biri için maksimum 10 puan olmak üzere 0-2 arası bir puan verilir.

Postoperatif derlenme, ameliyat ve anestezinin verilmesi durduğunda başlamaktadır ve bunu çoğunlukla bir derlenme odasına veya yoğun bakım ortamına transfer izlemektedir. Tam hasta iyileşmesi çok daha uzun sürmekte, hastanın ameliyat öncesi sağlık durumuna (veya daha iyisine) tam bir dönüşü algılamasıyla tanımlanmaktadır.[52]

TABLO 3: Modifiye Aldrete Skorlaması

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	
4 ekstremite hareketli	2 puan
2 ekstremite hareketli	1 puan
4 ekstremitesini hareket ettiremiyor.	0 puan
Solunum	
Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
Dispne, yüzeyel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
Apneik	0 puan
Dolaşım	
Kan basıncı ± 20 mmHg preanestezik dönem	2 puan
Kan basıncı ± 20 – 50 mmHg preanestezik dönem	1 puan
Kan basıncı ± 50 mmHg preanestezik dönem	0 puan
Şuur	
Tam uyanık	2 puan
Seslenerek uyandırılıyor.	1 puan
Yanıt yok	0 puan
O_2 saturasyonu	
Oda havasında > % 92	2 puan
% 90 SpO_2 için O_2 inhalasyonu gerekli	1 puan
O_2 desteği ile < % 90	0 puan

Anestezi sonrası derlenme ünitelerinde, hastalar, vital değerlerinin monitörizasyonu ile izlenmektedir ve bu ünitelerde eğitilmiş bir ekip ve gereken fiziki donanımlar bulunmaktadır. Ameliyathane, girişimsel radyoloji, endoskopi-kolonoskopi gibi ünitelerin ardından hastaların takiplerinin derlenme ünitelerinde yapılması gerekmektedir. Derlenme ünitesinde kalış süresini belirleyenler; hastada ek hastalık olup olmaması, varsa hastalığın şiddeti, operasyon

süresi, operasyonun zorluk düzeyi ile operasyon sonrası komplikasyon gelişme riskidir. Derlenme ünitelerinde hastaların monitörizasyonu morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Tüm hastalara yetecek sayıda nabız oksimetresinin, elektrokardiyografi ve otomatik arter basıncı monitörünün bulunması gerekmektedir. Aynı zamanda gelişebilecek acil durumlara karşı laringoskop, defibrilatör ve entübasyon tüpü gibi ekipmanların hazır bulundurulması gerekmektedir.[53]

2.4.2.2.4.POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYONUN ETKİLERİ

Ortalama yaşam ömrünün artması ve cerrahi alanlarda görülen ilerlemeler sonucunda, yaşlı bireyler arasında cerrahi müdahale ihtiyacı artış göstermektedir.[54] Postoperatif kognitif bozukluk saptanan hasta sayısının artması, uzamış hastane yatışı ve artmış maliyetle ilişkilidir.[55] Ayrıca POKD, hastaların rehabilitasyon programlarına uyumunu azaltarak erken emeklilik, artmış morbidite ve mortalite oranlarına sebep olmaktadır.[56]

Kognitif fonksiyonlarda azalma, bireyin çeşitli alanlarda performansını etkileyebilir; hastaların yazı yazma, finansal işlerle ilgilenme veya alışveriş listesi yapma gibi günlük bilgileri hatırlama yeteneklerini bozabilir.[57] Bu nedenle, hastaneden taburculuk sonrası günlük yaşam aktivitelerine adaptasyonları üzerinde gözle görülür etkiler oluşturabilir.

2.4.2.2.5.TEDAVİ

POKD etyolojisinde bulunan inflamatuar hipotez üzerinde birçok tedavi planı denenmektedir. Bu hipotez üzerinden geliştirilen tedavideki asıl amaç üç başlıkta toplanmaktadır:

● Anti-inflamatuar ilaç kullanımı ile inflamasyonun önüne geçilmesi hedeflenmektedir.

● Antioksidan ilaç kullanımı ile inflamasyon esnasında oluşan oksidatif ürünlerin etkisiz hale getirilmesi hedeflenmektedir.

● Pro-nöral ilaçların kullanımı, preoperatif, perioperatif ve postoperatif dönemde nöronal yapıların korunması hedeflenmektedir.[58]

Tedavide siklooksijenaz 2 (COX-2) enzim inhibitörleri, kolinerjik ajanlar, deksametazon, minosiklin, statinler, edaravone, deksmetedomidin gibi ilaçlar ile yukarıda bahsedilen mekanizmalar üzerinden POKD gelişiminin önlenebileceği çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir.[58]

2.5.ANESTEZİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİ

Genel anesteziklerin bilinç ve beynin bir işlevi olan kognitif fonksiyonlar üzerine doza ve süreye bağlı olarak etki ettiği bilinmektedir. Kognitif fonksiyonların postoperatif değerlendirilmesindeki amaç; anestezi ve cerrahi girişim sonrası ortaya çıkan mental değişiklikleri saptamak ve anestezi sonrası artık etkileri belirleyerek derlenme düzeyini araştırmaktır. Derlenme düzeyinin belirlenmesinde anestezik ajanların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar hafıza, algı, dikkat, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemlidir.[5,59]

2.6.OPİOİD İÇERMEYEN ANESTEZİ

Opioid içermeyen anestezi (OİA), intraoperatif dönemde anestezi süresince sistemik, nöraksiyal veya intrakaviter opioid uygulanmamasıdır.[60]

Opioidler, hipnotik ajan ihtiyacını azaltması ve etkili bir analjezi sağlaması nedeniyle intraoperatif olarak kullanılmaktadır. 1960'lı yıllarda sentetik morfin piyasaya sürülmüştür. Hipnotik ajanların tüketimini azaltması, kardiyovasküler kollaps veya histamin salınımı olmadan sempatik sistemi inhibe etmesi ile anestezi pratiğini değiştirmiştir. Spontan solunumu baskılayarak mekanik ventilatör uyumunu kolaylaştırmıştır.[61]

İntraoperatif anestezi uygulamaları zaman içinde tek ajandan, opioid bazlıya oradan da multimodal ve dengeli anesteziye değişmiştir. Opioid içermeyen dengeli anestezi hastanın perioperatif dönemine ilişkin sağladığı katkılarla popüler hale gelmiştir.[61]

Opioid içermeyen anestezi, anestezistler arasında giderek popüler hale gelmektedir. OİA, birden çok ilaç ya da tekniğin kullanılarak opioid verilmeden daha kaliteli bir genel anestezi oluşturulması fikrini savunmaktadır.[61]

Bu ilaçlar,

• NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antagonistleri: Ketamin, magnezyum sülfat

• Sodyum kanal blokörleri: Lokal anestezikler

• Antiinflamatuar ilaçlar: NSAİİ (Non-steroid antiinflamatuar ilaç), deksametazon

• Alfa 2 agonistler: Deksmedetomidin ve klonidindir.

Deksmedetomidin ve klonidin künt edici sempatik aktivasyon, intraoperatif anti-nosiseptif etki, postoperatif analjezi, minimal solunum depresyonu ve daha az POKD açısından opioidlerin yerini almaktadır.[62]

OİA kullanımı deliryum, kabızlık, idrar retansiyonu, postoperatif bulantı-kusma ve solunum depresyonu gibi opioidlere bağlı görülen yan etkileri azaltır. OİA kullanımı hızlı iyileşmeyi destekler. Mevcut Geliştirilmiş Ameliyat Sonrası İyileşme (ERAS) protokolleri, komplikasyonsuz ve hızlı bir iyileşme için perioperatif opioid kullanımını azaltmayı önermektedir.[63] Opioid ile ilişkili yan etkiler hastanede kalış süresini uzatır ve tıbbi bakım maliyetini artırır.[64]

Her klinik beceri gibi, opioid içermeyen anestezinin öğrenme ve uygulama eğrisi geliştirmek için zamana ihtiyacı vardır. Klinisyenler, opioidler yerine kullanılan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri hakkında detaylı bilgiye sahip olmalıdır. Anestezi derinliği izlenmelidir.

Opioid içermeyen anestezi için endikasyonlar; obezite, obstruktif uyku apnesi, opiod bağımlılığı ve hiperaljezi yaşayanlar, kronik ağrı öyküsü, Suddeck atrofisi, Raynauds Sendromu ve refleks sempatik distrofi olarak adlandırılan karmaşık bölgesel ağrı sendromlarıdır.[65]

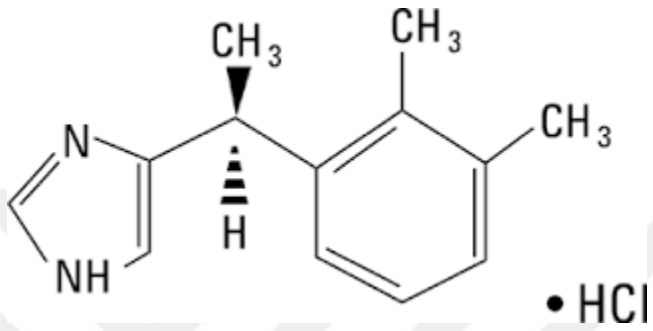
Olası rölatif kontrendikasyonlar ise, nodal blok ve otonomik sistem bozukluklarıdır. (ortostatik hipotansiyon gibi) Kritik koroner darlık veya akut koroner iskemi yaşayanlar günümüz koşullarında opioid içermeyen anestezi için uygun görülmemektedir. Hipovolemik şok ve politravmalı hastalarda opioid içermeyen anesteziden kaçınılmalıdır. OİA periferik vazodilatasyon ile kritik santral organların perfüzyonunu bozabilir, opioidler ise tam tersine kardiyoserebral perfüzyonu idame ettirirken periferik vazokonstriksiyonu tetiklemektedir.[65]

Opioid içermeyen anestezi kullanımını kısıtlayan durum, genellikle kullanılan ilaçların olumsuz etkileridir. Alfa 2 adrenerjik reseptör agonistlerinden dolayı vazopressör gerektiren kardiyovasküler depresyon ve kutanöz vazokonstriksiyon oluşabilir.[65]

Opioid içermeyen anestezide farkındalık riski doğar. Mutlaka hastaların anestezi derinliği monitorize edilmelidir. Ayrıca opioidler kullanılmadan entübasyon şartlarının optimize hale getirilmesi zor olabilir.[66]

2.7.DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, güçlü bir α-2 adrenerjik reseptör agonisti olan bir imidazol bileşiğidir. Analjezik, anksiyolitik, sempatolitik ve solunum baskılamayan özelliklere ve etkilere sahip bir ajandır. Deksmedetomidin ilk olarak 1999 yılında ABD'de kullanılmış ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. α-2 reseptörlere afinitesi klonidine oranla yaklaşık 80 kat daha fazladır. Günümüzde yoğun bakım ünitesi ve ameliyathanede geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır.[67,68]



Şekil 1. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı

Deksmedetomidin, medetomidinin S-enantiyomeridir. Suda çözünen bir ilaçtır. İnfüzyon öncesi %5 dekstroz, salin, mannitol veya ringer laktat solüsyonu eklenerek 4 µg/mL veya 8 µg/mL dozlarda hazırlanır.[67]

Alfa 2 adrenoreseptörler, hücre dışı ligandlarla seçici olarak uyarılabilen G proteinlerinden oluşan transmembran reseptörlerdir.[69]

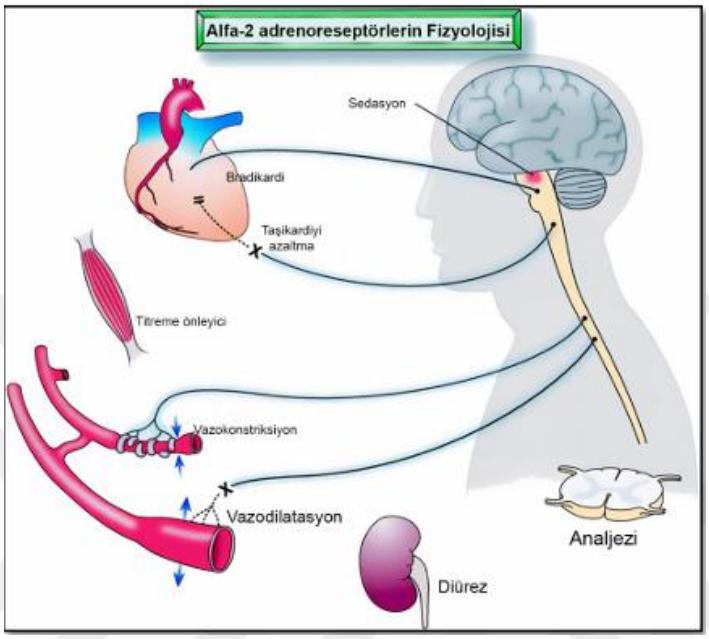
Alfa 2 adrenoreseptörlerin a, b ve c olmak üzere 3 izoreseptörü vardır. Bu izoreseptörler alfa 2 agonist ve antagonistlere benzer afinitelerle bağlanırlar ve yaklaşık %70-75 benzer aminoasit dizilimine sahiplerdir. Alfa 2 reseptörler merkezi ve periferik sinir sisteminde otonomik gangliyonlarda, presinaptik ve postsinaptik alanlarda yer alır.[69,70]

Santral sinir sisteminde postsinaptik alfa 2 adrenoreseptörlerin uyarılması, sempatik aktiviteyi baskılar ve kan basıncı ve kalp hızını düşürür. Bu reseptörlerin kombinasyonu analjezi, sedasyon ve anksiyolitik etki yaratır.[69]

Spinal kordda bulunan alfa 2 adrenoreseptörlerin uyarımı analjezi sağlar. Kan damarlarında yer alan alfa 2 periferik reseptörler, vasküler düz kas kasılmasına eşlik eder. Bu nedenle potent alfa 2 agonistlerin hızlı enjeksiyonu geçici bir hipertansiyonla sonuçlanır. Bu hipertansif etki belirgin bradikardiyle ilişkili olabilir. Bu geçici etkiler sonrasında ısrarlı bir hipotansiyon gelişebilir. Bu yan etkiler uygun hasta ve doz seçimiyle sınırlandırılabilir.[68,69]

Deksmedetomidinin sedatif ve analjezik etkisinden alfa 2 A adrenoreseptör subtipi sorumludur.[69,70]

Sedatif ve hipnotik etkisini lokus sereleus ve ponsta yer alan alfa 2 reseptörler üzerinden gösterir. Antinosiseptif ve opioidlerle sinerjistik etkisi ise spinal kord dorsal boynuzdaki alfa 2 adrenoreseptör uyarılmasına bağlıdır.[70]



Şekil 2. Alfa 2 Adrenoreseptörlerin Aracılık Ettiği Yanıtlar

2.7.1.FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Deksmedetomidin karaciğerde glukuronidasyon ve sitokrom P450 ile biyotransformasyona uğrar. Atılımı %95 oranda böbrekten metabolitler olarak, %4 oranda gaita ile ve %1'i değişmeden gerçekleşir. Kararlı durum dağılım hacmi 118 litredir. Yarılanma ömrü yaklaşık 6 dakikadır ve dağılım fazı hızlıdır. Deksmedetomidin plazmada %94 oranında albümin ve α1-glikoproteine bağlı olarak taşınır. Eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat, klirensi yaklaşık 0,6-0,7 L/dk'dır. Yarılanma süresi infüzyon süresiyle artar.[67]

Deksmedetomidinin α-2/α-1 selektivitesi 1620/1; klonidinin α-2/ α-1 selektivitesi 220/1 oranıyla kıyaslanınca yaklaşık 8 kat özgüllüğe sahiptir.[71]

Deksmedetomidinin dağılım hacmi ve klirensi böbrek yetmezliğinden etkilenmez ancak ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda proteinlere bağlanma oranı düşeceğinden sedatif etkinliği artabilir.[72] Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel doz ayarlaması gerekebilir.[73]

2.7.2.FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Deksmetedomidinin farklı sistemler üzerinde etkileri mevcuttur.

Locus caeruleus üzerinde bulunan α_2 reseptörleri üzerinden sedatif ve hipnotik etkilerini, omurilikteki α_2 reseptörleri üzerinden ise analjezik etkisini gösterir. Deksmedetomidin beyinde lokus seruleusun noradrenerjik nöronal uyarımını engeller. Bu durum doğal uykuya benzer şekilde endojen uyku yolağını aktifler. Hasta uykudan uyanıklığa hızlı ve kolay bir geçiş göstererek kooperasyon kurabilir.[68,73] Yoğun bakım ünitelerinde propofol ve midazolam sedasyonuna oranla deksmedetomidin kullanılan hastalarda deliryum daha az görülmüştür.[74]

Deksmedetomidin doz bağımlı sedasyon etkisi gösterir, daha geniş doz aralıklarında kullanıldığında derin sedasyon oluşturur. Bu durum genel anestezide kullanılabilirliğini sağlamıştır. Ancak kardiyovasküler etkileri nedeniyle kritik hastalarda kullanımı sınırlanmıştır. Bir anestezik adjuvan olarak, deksmedetomidin opioidlere, inhalasyon anesteziklerine ve intravenöz anesteziklere olan ihtiyacı azaltır.[68]

Deksmedetomidin analjezik etkisini spinal kord dorsal boynuzdaki α_{2C} ve α_{2A} reseptörleri üzerinden gösterir. P maddesi ve glutamatın salınımı yoluyla ve internöronların hiperpolarizasyonunu azaltarak ağrı yolaklarını baskılar. Ameliyat esnasında uygulandığında inhalasyon anesteziklerinin minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değerlerinde azalma kaydedilmiş, yoğun bakım ünitelerinde ise ağrısı olan hastaların narkotik ihtiyaçlarında %50 azalma belirtilmiştir.[75]

Spontan solunum sırasında yüksek dozlarda deksmedetomidin verilmesi dakika ventilasyonunu azaltır, CO_2'de hafif bir artışa neden olurken; pH ve arteriyel oksijenasyonda değişikliğe neden olmaz.[76] Yüksek dozlarda kullanıldığında dahi minimum solunum depresyonu yapmaktadır.

Deksmedetomidin infüzyonu trakeal ekstübasyon esnasında güvenli bir şekilde kullanılabilir. Özellikle uyanık nöroşirurjik prosedürler ve uyanık fiberoptik entübasyon gibi özellikli durumlarda solunumu baskılamaması güvenli koşullar sağlar.[68]

Alfa-2 agonistlerin kardiyovasküler sisteme etkileri, kalp hızı yavaşlaması ve sistemik vasküler dirençte azalmadır. Sekonder etki olarak miyokardial kontraktilite, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmadır. Deksmedetomidin kardiyak sistem üzerinde başlangıçta periferik α_{2B} reseptörleri aracılığıyla yaptığı vazokonstriksiyon etkisiyle hipertansiyon ve

buna bağlı refleks bradikardiye neden olurken, idame dozlarda belirgin etkisini santral α_{2B} reseptörleri etkisiyle vazodilatasyona bağlı hipotansiyon olarak gösterir.[69]

Deksmedetomidin ilişkili hipotansiyon ve bradikardi gibi yan etkiler genellikle hızlı şekilde yapılan yükleme infüzyonu esnasında ya da hemen sonrasında meydana gelmektedir. Yan etkiler yavaş bolus yüklemesi yaparak ya da bolus yüklemeyi yapmayarak engellenebilir.[68,70]

Deksmetedomidin böbrekte toplayıcı kanallarda vazopressinin antidiüretik etkisini inhibe eder ve norepinefrinin renal kortikal salınımını azaltarak kortikal kan akımını korur.[68] Bazı çalışmalarda perioperatif deksmedetomidinin infüzyonunun kalp kapak ameliyatı sonrası gelişen akut böbrek hasarının insidansını ve şiddetini azalttığı görülmüştür.[77]

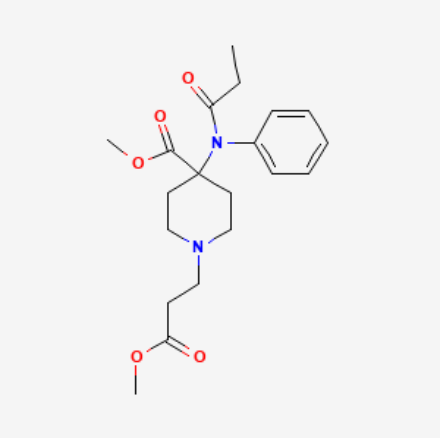
Deksmedetomidinin cerrahi stres, endotrakeal entübasyon, anesteziden uyanma ve erken ayılma sonrası açığa çıkan katekolamin cevaplarını baskılayarak hemodinamik açıdan stabilite sağladığı da yapılan çalışmalar ile ispatlanmıştır.[69]

2.8.REMİFENTANİL

Remifentanil, ultra-kısa etkili, spesifik olmayan esterazlarla metabolize olan, selektif mü opioid reseptör agonistidir. Remifentanil, 1996 yılından beri ABD'de kullanım onayı olan bir ilaçtır. Genel anestezinin bir parçası olarak dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Remifentanil, fentanilin 4-anilidopiperidin derivesidir ve propiyonik asit ile bir ester bağı içerir. İçerdiği ester bağı sayesinde hızlı metabolize olur, bu bağ farmakokinetik açıdan özellikli olmasını sağlar. Uzun süreli veya yüksek dozlarda kullanılmış olsa dahi birikime uğramaz.[78]

Flakonları 1, 2 ve 5 mg'lık şeklinde bulunur. 7,07 pKa değeriyle zayıf bir baz olan solüsyon 3,0 pH değeri ile 24 saat stabil kalabilme özelliğine sahiptir.[79]



Şekil 3.Remifentanilin kimyasal yapısı

2.8.1.FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Remifentanil; lineer, doz bağımlı bir farmakokinetik profil sergiler. Bütün vücuda dağılımı hızlı olur ve küçük bir kararlı durum dağılım hacmine (260-415 ml/kg) sahiptir. Plazma proteinlerine %70 oranında bağlanır. Kan beyin bariyerini hızlıca geçer.[78]

Remifentanil intravenöz infüzyon sonrasında plesental bariyeri hızlıca geçer ve yenidoğanda hızlıca metabolize olur. Yenidoğanlarda herhangi bir klinik etkisi görülmemiştir. Yenidoğanlarda fentanil, sufentanil ve alfentanilin dağılım hacmi artmış, klerensi azalmıştır. Remifentanilde ise hem dağılım hacmi hem de klerensi artmıştır. Sonuçta eliminasyon yarı ömrü değişmemektedir.[78]

Remifentanil spesifik olmayan kan ve doku esterazları tarafından metabolize edilir. Remifentanil butirilkolinesteraz (psodokolinesteraz) substratı değildir bu nedenle kolinesteraz eksikliğinde ve antikolinerjiklerle klerensi etkilenmez. Remifentanil ağırlıklı olarak esterazlar tarafından, GI-90291 asit metabolitine ve daha az ölçüde N-dealkilasyon ile GI-94219 metabolitine dönüşür. Ana metabolik ürünü olan GI-90291, remifentanilden 1/2000-1/4000 oranında daha az potenttir ve remifentanilin klinik dozlarda kullanımında herhangi bir etkisi görülmemektedir. Bu metabolitin %90'ı böbreklerden, az bir kısmı ise feçesle atılır. Remifentanil santral kompartmandan 2,9 l/dk'da temizlenir ve sistemik yarı ömrü ortalama 9-11 dakikadır.[80]

Bağlam duyarlı yarı ömrü, yani infüzyon durdurulduktan sonra etkin ilaç konsantrasyonunun %50'sine düşmesi için gereken süre, diğer mü opioid reseptör agonistlerinden farklı olarak infüzyon süresinden bağımsız olarak yaklaşık ≤ 3 dakikadır. Remifentanil gibi çok kompartmanlı farmakokinetik özellik sergileyen ilaçların eliminasyon hızı için bağlam duyarlı yarı ömür, eliminasyon yarı ömründen daha iyi bir göstergedir.[81]

İleri derece karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi organ yetmezliklerinde yarılanma ömrü değiştirmez ve bu gibi hastalığı olanlarda kullanım güvenliği sağlar. Yaşlı hastalarda ise, etki başlangıcının yavaş, dağılım hacminin ve klirensinin düşük olması nedeniyle bu hasta grubunda başlangıç yükleme dozunun %50 azaltılması ve sonrasında infüzyonun hasta bazlı titre edilmesi önerilmektedir.[79]

Remifentanil glisin içerdiği için, epidural veya intratekal uygulama kontrendikedir.[82]

2.8.2.FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Remifentanil hızlı başlangıç ve kısa etki süresine sahiptir.

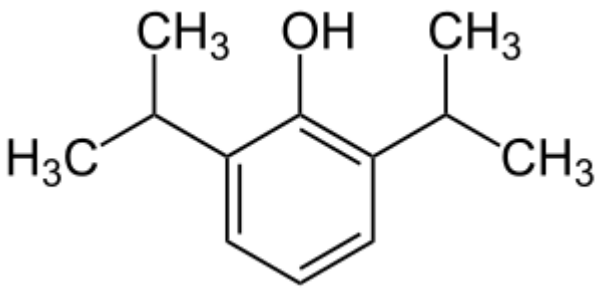
Doz bağımlı analjezi, sedasyon ve solunum depresyonu etkileri bulunmaktadır ve bu etkiler mü opioid reseptör spesifik antagonisti naloksanla geri döndürülebilir. Volatil anesteziklerle beraber kullanıldığında hipnotik dozu azaltıcı etkisi bulunmaktadır.[78] Remifentanilin analjezik etkisi doz bağımlıdır. Alfentanil'e göre 20-30 kat daha potenttir. Hızlı etki başlangıcı, sonlanması ve potensi genel anestezide kolaylık sağlamasına rağmen, analjezik özelliği ilacın kesilmesinden 6-8 dakika sonra sonlandığı için hastalarda remifentanil infüzyonu kesilmeden önce analjezik destek sağlanmalıdır.[78,79]

Remifentanilin hemodinamik etkileri olan hipotansiyon ve bradikardi; santral vagotonik ve sempatolitik etki ile kardiyovasküler ve periferik sinir sistemindeki mü reseptör stimülasyonu sonucu gelişmektedir. Özellikle bolus uygulamalardan sonra göğüs duvarı rijiditesi, kaşıntı, bulantı ve kusma görülebilir.

Remifentanil intrakranial ve intraoküler basınçları etkilememektedir. Bu nedenle sinir ve göz cerrahisinde kullanımı elverişlidir. Ayrıca remifentanilin, serebral kan akımı, serebrovasküler karbondioksit reaktivitesi veya serebral kapasite üzerinde de etkisi görülmemiştir.[78]

2.9.PROPOFOL

Propofol nonopioid, nonbarbitürat, sedatif-hipnotik bir ajandır. Etkisi kısa sürede başlar ve kısa sürede sonlanır. Etkisini GABA reseptörleri üzerinden gösterir.[83] Günübirlik ve ameliyathane dışı anestezi pratiğinde propofol; hızlı etki başlangıcı ve derlenme süresi, psikomotor fonksiyonların hızlı geri dönmesi, ameliyat sonrası yan etkilerinin (baş ağrısı, bulantı, kusma ve huzursuzluk gibi) az olması nedeniyle tercih edilir.[84]



Şekil 4: Propofolün kimyasal yapısı

PH'ı 6-8.5, sudaki pKa'sı 11'dir. ICI 35868, disoprofol ve disoprivan diğer isimleri olup ilk kez Kay ve Rolly tarafından 1997'de çabuk etki gösteren bir intravenöz anestezik olarak tanımlanmıştır.[85]

Kimyasal yapısı; 2.6 diisopropilfenol, 2.6 1-metil-etil fenoldür. Bugün kullanılan formları, %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 yumurta fosfotidlerinden elde edilen aköz emülsiyonun %1 ve %2'lik solüsyonlardır.[86] Propofolün %1 'lik emülsiyonun her bir mililitresinde 12 mg yumurta lesitini, 100 mg soya fasulyesi yağı, 22,5 mg gliserol, 10 mg propofol ve bakteri üremesini geciktiren %0.005'lik disodyum edetat veya %0,025 sodyum metabisülfit içerir. ω-3 ve ω-6 uzun zincirli yağ asitleri, orta zincirli yağ asitleri, trigliseritler, gliserol ve elektrolitler gibi 50'den fazla madde içerir. ω-3 uzun zincirli yağ asidi antiinflamatuar etkilere sahiptir ve sitokin cevaplarını azaltır. ω-6 uzun zincirli yağ asitleri ise proinflamatuar olmaya yatkındır.[87]

Bakteriyel kontaminasyonda iyi bir besi yeri olması ve uzun süreli infüzyonlarda metabolitlerinin etkilerinin kestirilememesi gibi dezavantajları vardır. İlaç 25°C'nin altında, donmayacak şekilde saklanmalıdır. Ampuller kullanmadan önce çalkalanmalıdır.[88]

Kimyasal açıdan barbitürat, steroid imidazol gibi ajanlara benzemeyen, alkil fenol kategorisinden anestezik bir ajandır. Propofol, yüksek derecede lipofiliktir. %98 oranında proteinlere bağlanır. Alkol fenol derivesi olduğundan suda erimez.[88]

2.9.1.FARMOKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Propofol, yüksek oranda lipofiliktir ve intravenöz yoldan verilmesini takiben beyin gibi yüksek perfüzyonlu dokulara hızlı olarak dağılır. Anestezi başlangıcı tiyopental ve metoheksitale benzer biçimde, kol-beyin dolaşımı içinde (yaklaşık 30 saniye) sağlanır.[89] Propofol farmakokinetiği üçlü kompartman modeliyle tanımlanır. Propofolün lipofilitesi kan beyin bariyerini kolayca geçmesini sağlar. Beyin ile plazma arasında hızla dengeye ulaşır ve hızlı bir şekilde periferal dokulara redistrübe olur. Etkisi hızlı başlar ve hızlı biter. Propofolün eliminasyon başlama ve redistrübüsyon yarı ömrü sırasıyla 8 dakika ve 30-70 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü 4-23 saattir. Propofol ile genel anestezi sonrası derlenme zamanı 5-30 dk arasında değişebilir. Propofol konsantrasyona bağımlı olarak CYP450 inhibisyonu yapmaktadır.[84,87]

Yağda yüksek oranda çözünmesi nedeniyle çok kısa bir etki başlangıç süresi vardır (bir kol-beyin mesafesi). Yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle tek bir bolus dozdan sonra

derlenme ve uyanma (2-8 dk) çok hızlı olur. Propofolün bu özelliği günübirlik anestezi pratiğinde tercih sebebidir. Propofolün büyük bir kısmı karaciğer tarafından metabolize edilir. Eliminasyon hızı tiyopentalin 10 katıdır. Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, ağırlık, daha önceki hastalıklar ve aynı anda uygulanan ilaçlar gibi birçok değişkenden etkilenir. Metabolitleri idrarla atılır ancak ilacın klirensi böbrek fonksiyonlarından etkilemez.[90]

2.9.2.FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Propofol kan basıncını, sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktilite ve önyükteki azalmaya bağlı olarak düşürür. Yüksek doz, hızlı enjeksiyon, tekrarlayan dozlar, dehidratasyon ve ileri yaş hipotansiyonu şiddetlendirir. Propofol, hipotansiyona karşı oluşan normal arteriyel barorefleks cevabı bozar. Propofol miyokardiyal oksijen tüketimi ve koroner kan akımını aynı oranlarda azaltır. Bu nedenle miyokardiyal oksijen sunum/ihtiyaç oranı korunur.[90]

Propofol respiratuar depresandır ve bu nedenle indüksiyon dozunu takiben apneye neden olur. Bilinçli sedasyon için kullanıldığında bile propofol, hipoksik ventilasyonu inhibe eder ve hiperkarbiye normal cevabı deprese eder. Apnenin başlangıcında genellikle tidal volümde azalma ve takipne ortaya çıkar.[91] Tek başına veya narkotiklerle birlikte uygulandığında entübasyona olanak sağlayacak düzeyde derin anestezi oluşturarak entübasyona sempatik yanıtı baskılar.[92] Ayrıca propofolün antipruritik özelliği vardır.[93]

Propofol intravenöz hipnotik bir ilaçtır. Etkisini GABA aktivasyonlu Cl- kanallarını arttırmak yoluyla oluşturur ve bu etki geri dönüşümlüdür. Propofolün subhipnotik dozları sedasyon ve amnezi sağlar. İndüksiyonda subkortikal alanda glisin antagonizması yaparak opistotonus, kas seğirmeleri, myoklonik hareketler ve hıçkırık gibi eksitatör fenomenler eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetlere benzemekle beraber, propofolün antiepileptik etkileri status epileptikusun sonlandırılmasında başarıyla kullanılmaktadır. Epilepsi hastalarında güvenle uygulanabilir.[94] Propofol serebral kan akımını, serebral metabolizma hızını, serabral kan hacmini ve kafa içi basıncını azaltır. Günübirlik anestezide tercih edilme nedenlerinden biri de antiemetik olmasıdır. Göz içi basıncını düşürür. Sürekli kullanılmasına bağlı tolerans gelişmez. Genel anestezi indüksiyonunda propofol etkin bir iv ilaçtır. Hızla metabolize olmasına bağlı olarak kan seviyesi çok çabuk düşer.[95]

Propofolün karaciğer üzerine minimal etkisi vardır, böbreklerin fonksiyonunu ise etkilemez.[96] Gastrointestinal motiliteyi etkilemez.[97] Depolarizan ve non-depolarizan kas

gevşeticiler üzerinde bir etkisi yoktur.[97] Malign hipertermi riski olan hastalarda tercih edilen ajandır.[98] Porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilir.[99]

2.10. ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜ

Genel anestezinin amaçlarından biri vücudun cerrahi travma ile başlayan ağrılı uyaranlara karşı duyarsız hale gelmesini sağlamaktır. Bu durum yeterli derin anestezi hali ile sağlanmakla birlikte oldukça kompleks bir konudur. Bazen genel anestezi esnasındaki uyanıklık hali, hasta için psikolojik travmaya neden olabilecek düzeyde korkunç bir deneyim olabilmektedir. Geleneksel olarak anestezi derinliğine kirpik, kornea, konjonktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, kan basıncı, kalp atım hızı, cilt insizyonuna alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıt, terleme, gözyaşı salgılanması, solunumun düzeni ve derinliği gibi klinik belirtilerle karar verilir.[100]

2.10.1.BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

BİS; elektroensefalogram (EEG) sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini yansıtan bir yorum yöntemidir. EEG subkortikal talamik çekirdeklerin kontrol ettiği elektriksel aktivitenin yani doğrudan anestezi derinliğinin göstergesi olarak kullanılabilmektedir. Nörolojik hastalıklar, serebral iskemi ve anestezik etkinliğin izlenmesi gibi çeşitli durumlarda EEG'yi basit ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuştur. BİS 1996 yılında 'Food and Drug Administration' (FDA) tarafından onaylanmıştır.[100] Yüksek frekanslı α ve β dalgaları uyanıklık sırasında baskınken daha yavaş δ ve θ dalgaları uyku veya anestezi sırasında baskındır.[101]

Frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir elektrot sonrası monitörden elde edilen sayıların değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. BİS, inhalasyon ajanlarının ve iv anestezik ajanların doz yanıt ilişkilerini ortaya çıkarır ve bu ilişkiler bilinçlilik derecesinin ölçülmesinde kullanılır.[102]

BİS monitöründeki 0-100 arasındaki numerik değerlere bakılarak yapılmaktadır.

- 100-80 değeri uyanıklık durumunu,

- 80-60 hafif sedasyonu,

- 60-40 orta hipnotik seviyeyi,

- 40-20 derin hipnotik seviyeyi,

- <20 burst supresyonu yansıtmaktadır.

BİS değeri tek bir sayısal değer olup ortalama her 2 ile 5 saniye arasında yeni sonuçlara göre kaydedilmektedir. BİS değerleri ortalama 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Aynı zamanda hipnotik durumdaki hastada ani değişiklikler olduğunda da BİS değeri klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir.[103]

BİS kullanımı ile elde edilen yararlar aşağıda sıralanmıştır;

- Bireysel ölçüm sonuçlarına göre yapıldığı için ihtiyaca göre hipnotik ajan verilmesi böylece gereksiz ya da aşırı doz ilaç verme ihtimalinin azalması,

- Anestezik ilaçların seçiminde yönlendirici olması,

- Uyanma- farkındalık riskinin azalması,

- Gereksiz ilaç kullanımı azalacağı için daha iyi derlenme sağlanması ve derlenme süresinin kısalması

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Hastanesi ameliyathanesinde elektif endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi planlanan hastalarda yapılan çalışmamız prospektif, randomize kontrollü ve iki grup olarak planlandı. Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Onay tarihi: 09.11.2023, Karar numarası: KAEK/21.bl.07), TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, E-85521274-000-2770772) onayı alındı. Ayrıca "ClinicalTrials.gov" platformuna kaydedildi (NCT06793150). Hipofiz adenomu tanısı konularak cerrahi işleme karar verilen 18-65 yaş arası, ASA I-II-III, Glaskow Koma Skalası Skoru 15 olan 48 adet hasta çalışmaya alındı. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilip tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile yazılı onam alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- İşlemleri ve testleri kabul etmeyenler
- Okuma yazma bilmeyenler
- Acil operasyon planlanan hastalar
- Psikometrik testlerin uygulanmasını zorlaştıracak konuşma ve duyusal bozukluk veya psikiyatrik bozuklukları (dil güçlükleri veya psikiyatrik organik işlev bozuklukları) olanlar
- Geçirilmiş serebrovasküler olay, demans, elektrolit bozukluğu ile seyreden ciddi karaciğer ve/veya böbrek hastalığı olanlar
- İşlem sonrası yoğun bakım takibi gerekecek hastalar
- Glaskow Koma Skalası Skoru 15'in altında olan hastalar

Hastalar preoperatif bir gün önce serviste değerlendirildi. Yaşı, cinsiyeti, ASA skoru, medeni durumu, öğrenim durumu kaydedildi ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulanması yapılarak sonuçları kaydedildi. Bu sonuçlara göre kognitif bozukluk tanımında standart olarak 30 üzerinden 24 puan eşik değer olarak kabul edildi.

Çalışma iki grup olarak planlandı. Kapalı zarf sistemi ile randomize edildi.

Grup D: deksmedetomidin ile opioid bağımsız anestezi grubu

Grup R: remifentanil ile opioid bazlı anestezi grubu

Preoperatif tüm hastalara derlenme odasında 20 G kanül ile damar yolu açıldı, % 0,9 NaCl başlandı. Premedikasyon olarak 0,03 mg/kg midazolam (Zolamid® 5 mg/5 ml, Vem İlaç

Sanayi ve Tic. Ltd. Şti.) intravenöz (i.v.) uygulandı. Operasyon odasına alınan hastalara ASA'nın önerdiği standart DII derivasyonunda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), noninvazif kan basıncı (NIBP), periferik oksijen satürasyonu (SpO_2) ve Bispectral İndex monitörize edilerek bazal değerler kaydedildi ve işlem boyunca izlem yapıldı. Hastaların frontal ve temporal bölgeleri alkolle temizlenerek Bispectral İndex (BIS™, Medtronic Medikal, Ümraniye, Türkiye) sensörü yerleştirildi, bazal değerler kaydedildi ve işlem boyunca izlem yapıldı.

Anestezi indüksiyon öncesi yüz maskesi ile en az 3 dakika süre ile %100 oksijen uygulaması ile preoksijenizasyon yapıldı.

İndüksiyonda Grup R'deki hastalara 0,5 µg/kg remifentanil (Ultiva® 2 mg, Glaxo Smith Kline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.), 2 mg/kg propofol (Propofol %1 Fresenius® 500mg/50ml, Fresenius Kabi İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.) ve 0,6 mg/kg roküronyum bromür (Esmeron® 50 mg, Px İlaç San. Tic. A.Ş.) ile anestezi indüksiyonu uygulandı. Grup D'deki hastalara 10 dakikada 1 µg/kg deksmedetomidin (Dekstomid® 200 mcg/2 ml, Polifarma İlaç San. Ve Tic. A.Ş.) yükleme dozu uygulandıktan sonra 2 mg/kg propofol (Propofol %1 Fresenius® 500mg/50ml, Fresenius Kabi İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.) ve 0,6 mg/kg roküronyum bromür (Esmeron® 50 mg, Px İlaç San. Tic. A.Ş.) ile anestezi indüksiyonu uygulandı. Ardından hastalar endotrakeal tüple (ETT) (kadınlar 7,5 no ETT-erkekler 8,0 no ETT) entübe edildi. İdamede Grup R'deki hastalara 0,1 µg/kg/dakika infüzyon ile remifentanil uygulanırken, Grup D'deki hastalara 0,5 µg/kg/saat infüzyon ile deksmedetomidin uygulandı. Endotrakeal entübasyonun ardından tahmini vücut ağırlığına göre 6 ml/kg volüm kontrollü modda, inspiryum/ekspiryum oranı 1:2 olacak şekilde, %40/60 oksijen/hava ile ventile edildi. İki grupta da solunum sayısının 10/dk olarak başlandı ve end-tidal karbondioksit ($EtCO_2$) değeri 30-35 mmHg olacak şekilde takip edildi. Tüm hastalara invazif kan basıncı takibi ve arteriyel kan gazı (AKG) analizi için indüksiyonu takiben 20 G kateter ile radiyal arter kateterizasyonu uygulaması yapıldı. Anestezi idamesine 100 µg/kg/dk propofolle başlanıp, BİS 40-60 arasında olacak şekilde titre edildi.

Postoperatif analjezi, cerrahi bitiminde 1 gr parasetamol (Parol® 10 mg/ml, Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş.) ile sağlandı. Postoperatif bulantı kusmayı önlenmek için intravenöz 0,15 mg/kg ondansetron (Ondaren® Vem İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.) uygulandı.

Hastaların intraoperatif dönemde sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), KAH ve BİS değerleri; hastalar entübe edilmeden önce, entübe edildikten sonra ve takip eden 15. dk, 30. Dk ve 1. saatte kayıt altına alındı.

Grup R'de remifentanil infüzyonu ve Grup D'de deksmedetomidin infüzyonu hipofizektomi sonrası kavite kapanması sırasında sonlandırıldı. Propofol infüzyonu her iki grupta vaka bitiminde sonlandırıldı.

Her iki grupta da ilaç tüketim miktarları, geri döndürücü ajanların uygulanmasından göz açılmasına kadar ve geri döndürücü ajanların uygulanmasından trakeal ekstübasyona kadar olan süreler kaydedildi. Derlenme ünitesine alınan hastalar postoperatif komplikasyonlar açısından takip edildi ve gelişen komplikasyonlar kaydedildi. Extübasyondan sonra 15. Dakikada Aldrete derlenme skorları hesaplanarak kaydedildi. Modifiye Aldrete Skoru (Tablo 3) ≥9 olan hastalar servise transfer edildi. Ekstübasyondan sonra hastayla kooperasyon kurulduğunda postoperatif 24. Saat ve 3. Haftada (telefon ile) yeniden SMMT uygulandı.

3.1.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

"Analysis of postoperative cognitive dysfunction and influencing factors of dexmedetomidine anesthesia in elderly patients with colorectal cancer" başlıklı çalışmadan elde edilen sonuçlar kullanılarak $\alpha = 0.05$, Power $(1-\beta) = 0.95$ için G*Power 3.1.9.4 programı ile güç analizi yapıldığında örneklem büyüklüğü toplam 48 ($n_1 = 24$, $n_2 = 24$) olarak hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında Friedman iki-yönlü varyans analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile belirlendi. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 18-65 yaş arasında olup, genel anestezi altında transsfenoidal hipofiz cerrahisi yapılan 25 kadın (%52,1), 23 erkek (%47,9) olmak üzere toplamda 48 kişi dahil edilmiştir. Katılımcılar grup D (opioid bağımsız anestezi alan) ve grup R (opioid anestezi alan) olarak incelenmiştir.

Grup R'nin yaş ortalaması 44,17 ± 10,22 iken, Grup R'nin yaş ortalaması 42,75± 12,26 'dır. Grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05, Tablo 4) Grupların cinsiyet, ASA skorları, medeni durum ve öğrenim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05, Tablo 4).

TABLO 4: Hastaların demografik özellikleri

	Toplam (*N*=48)	Grup R (*n*=24)	Grup D (*n*=24)	p*
Yaş, ortalama±SS	43,46 ± 11,19	44,17 ± 10,22	42,75 ± 12,26	0,666
Cinsiyet				1,000
Kadın, n, (%)	25 (52,1)	13 (54,2)	12 (50,0)	
Erkek, n, (%)	23 (47,9)	11 (45,8)	12 (50,0)	
ASA				NA
1, n, (%)	7 (14,6)	5 (20,8)	2 (8,3)	
2, n, (%)	38 (79,2)	16 (66,7)	22 (91,7)	
3, n, (%)	3 (6,3)	3 (12,5)	0 (0)	
Medeni Durum				0,701
Bekar, n, (%)	8 (16,7)	5 (20,8)	3 (12,5)	
Evli, n, (%)	40 (83,3)	19 (79,2)	21 (87,5)	
Öğrenim Durumu				0,933
İlköğretim, n, (%)	18 (37,5)	8 (33,3)	10 (41,7)	
Lise, n, (%)	14 (29,2)	7 (29,2)	7 (29,2)	
Üniversite, n, (%)	16 (33,3)	9 (37,5)	7 (29,2)	

SS: Standart sapma

NA: Not applicable (Varsayımları sağlanamadığı için ki-kare testi uygulanamadı.)

*p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar arası SMMT skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P>0,05, Tablo 5). Grup içi SMMT skorlarının karşılaştırılmasında her iki grupta da postoperatif 3. haftada, preoperatif döneme kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (p<0,05, Tablo 6).

TABLO 5: SMMT skorlarının gruplar arası karşılaştırılması

	Toplam (*N*=48)	Grup R (*n*=24)	Grup D (*n*=24)	p*
Preoperatif	29 [26,25-29]	29 [27-29]	29 [26-29,75]	0,882
Postoperatif 24. Saat	29 [28-30]	29 [28-30]	29,5 [27,25-30]	0,631
Postoperatif 3. Hafta	30 [29-30]	30 [29-30]	30 [28-30]	0,534

SMMT değerleri medyan [IQR] olarak verilmiştir.

*p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TABLO 6: SMMT skorlarının grup içi karşılaştırılması

	Preoperatif (1)	Postoperatif 24. Saat (2)	Postoperatif 3. Hafta (3)	p*	Çoklu Karşılaştırma**
Grup R	29 [27-29]	29 [28-30]	30 [29-30]	0,002*	1<3 (p=0,012**)
Grup D	29 [26-29,75]	29,5 [27,25-30]	30 [28-30]	0,001*	1<3 (p=0,007**)

SMMT değerleri medyan [IQR] olarak verilmiştir.

*Friedman iki-yönlü varyans analizi

**Dunn testi

Grup R'nin göz açma süresi ortalaması 6,63 ± 3,49 dakika iken Grup D'nin göz açma süresi ortalaması 14,25 ± 8,00 dakikadır. Göz açma süresi, Grup D'de Grup R'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulunmuştur (p<0,001, Tablo 7).

Grup R'nin ekstübasyon süresi ortanca değeri 6,50 [4,25-8,75] dk iken Grup D'nin ortanca değeri 10 [7-16,5] dakikadır. Ekstübasyon süresi, Grup D'de Grup R'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulunmuştur (p<0,05, Tablo 7).

Grup R'in anestezi süresi ortanca değeri 70 [50-80,75] dakika iken, grup D'nin anestezi süresi ortanca değeri 73,5 [50-91,5] dakikadır. Grup R'nin anestezi süre ortanca değeri daha kısa olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05, Tablo 7).

TABLO 7: Hastaların perioperatif sürelerine ilişkin değerler

	Toplam (*N*=48)	Grup R (*n*=24)	Grup D (*n*=24)	p*
Anestezi süresi (dk), medyan [IQR]	70 [50-88,75]	70 [50-80,75]	73,5 [50-91,5]	0,391
Ekstübasyon süresi (dk), medyan [IQR]	8 [5,25-12]	6,50 [4,25-8,75]	10 [7-16,5]	0,004*
Göz açma süresi (dk), ortalama ± SS	10,44 ± 7,22	6,63 ± 3,49	14,25 ± 8,00	0,001*

SS: Standart sapma

IQR: interquartile range

*p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Komplikasyon gelişimi açısından gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (p>0,05, Tablo 8). Değerlendirilen komplikasyonlar arasında laringospazm, hipotansiyon, bulantı-kusma ve baş ağrısı yer almaktadır. Hipotansiyon ve bulantı-kusma vakaları Grup D'de, baş ağrısı ise daha çok Grup R'de gözlemlenmiştir. Komplikasyon oranları Tablo 8'de detaylandırılmıştır.

TABLO 8: Postoperatif komplikasyonların karşılaştırılması

	Toplam (*N*=48)	Grup R (*n*=24)	Grup D (*n*=24)	p*
Komplikasyon, n (%)				1,000
Yok	29 (60,4)	15 (62,5)	14 (58,3)	
Laringospazm	2 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	
Hipotansiyon	5 (10,4)	2 (8,3)	3 (12,5)	
Bulantı-kusma	4 (8,3)	1 (4,2)	3 (12,5)	
Baş ağrısı	8 (16,7)	5 (20,8)	3 (12,5)	

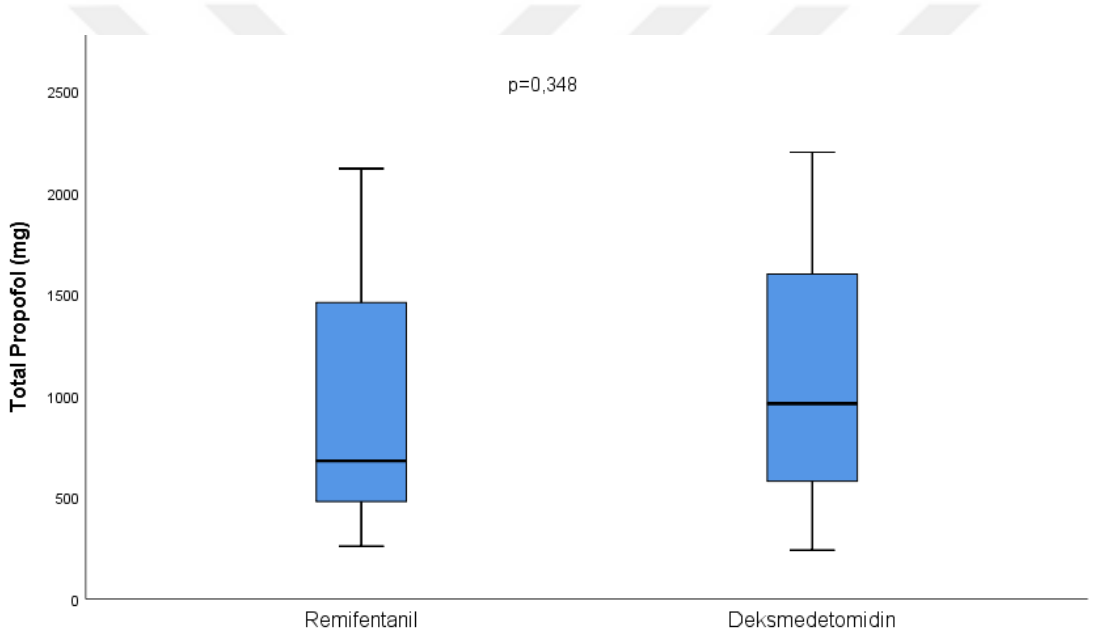
Grup R'de propofol ortanca dozu 680 [470-1530] mg iken Grup D'de propofol ortanca dozu 962 [570-1600] mg olup iki grubun total propofol tüketim miktarı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05, Grafik 1). Grup R'de remifentanil için ortanca doz 820 [615-1100] µg iken Grup D'de deksmetedomidin için ortanca doz 125 [98-152] µg olarak tespit edilmiştir. Gruplara ait anestezik ilaçların tüketim miktarları Tablo 9'da detaylandırılmıştır.

TABLO 9: Anestezik ilaçlar ve kullanım dozları

	Toplam (*N*=48)	Grup R (*n*=24)	Grup D (*n*=24)	p*
Anestezik ilaçlar				
Propofol (mg), medyan [IQR]	807 [515-1600]	680 [470-1530]	962 [570-1600]	0,348
Remifentanil (µg), medyan [IQR]	-	820 [615-1100]	-	-
Deksmetedomidin (µg), medyan [IQR]	-	-	125 [98-152]	-

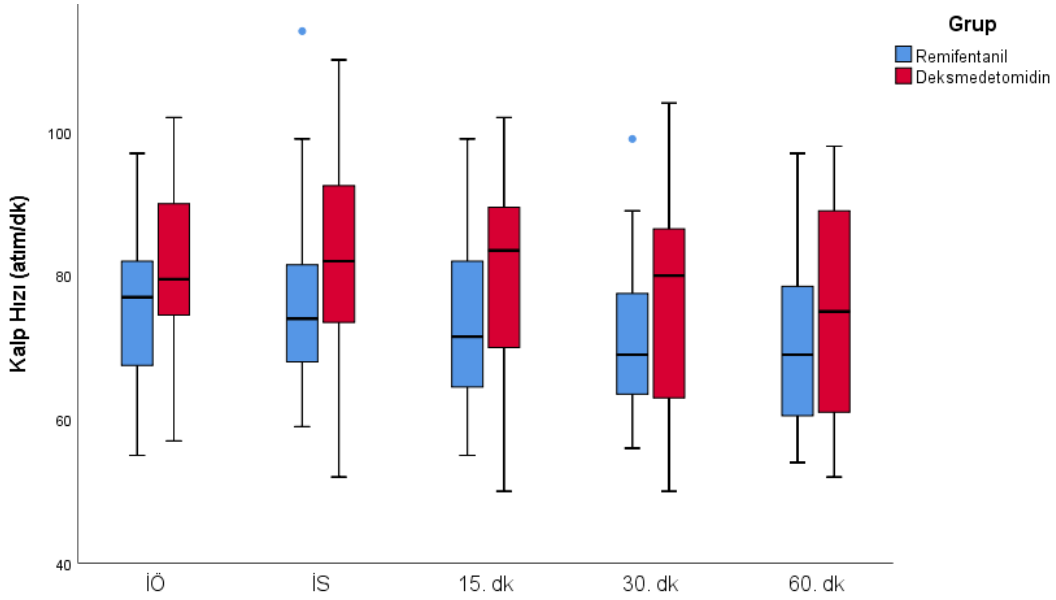
IQR: interquartile range

*p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

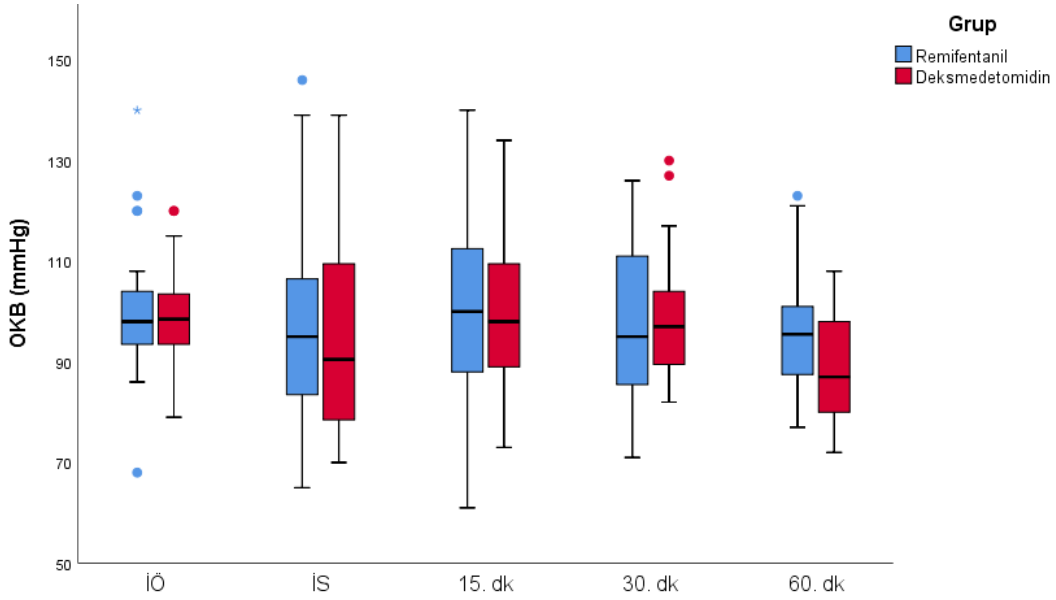


Grafik 1. Propofol tüketimlerinin karşılaştırılması

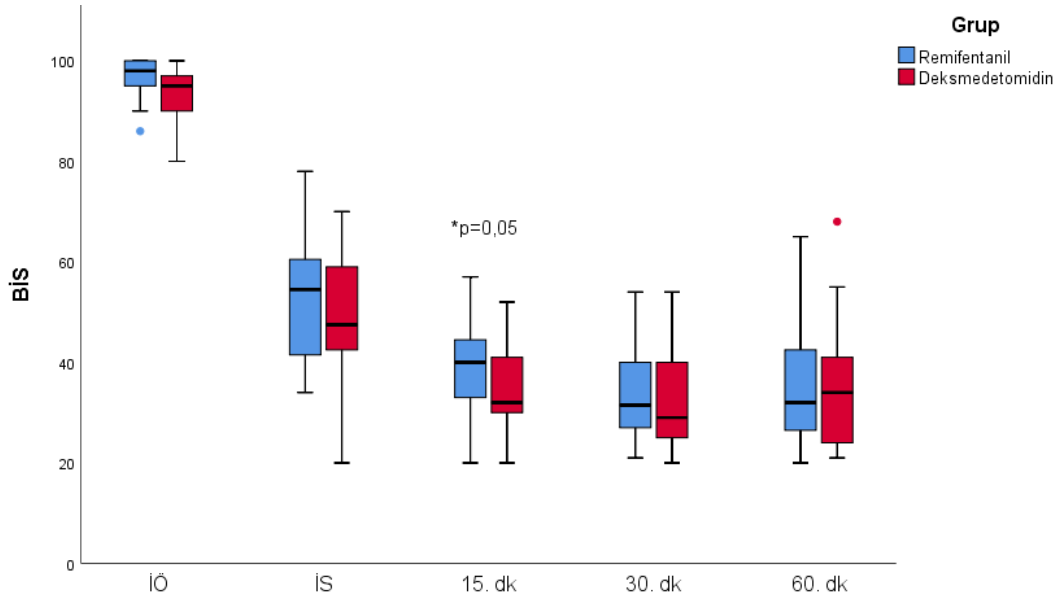
Farklı zamanlardaki kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı değerleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05, Grafik 2-3) Farklı zamanlardaki bispektral indeks (BİS) değerleri açısından yalnızca entübasyonu takiben 15. dakikada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,05, Grafik 4)



Grafik 2. Kalp hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması



Grafik 3. Ortalama kan basıncı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması



Grafik 4. BİS değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Ameliyat sonrası kognitif fonksiyonların iyileşmesinde deksmedetomidinin etkili olabileceği görüşünün yaygınlaşması, cerrahi geçiren hastalarda perioperatif deksmedetomidin kullanımının detaylı incelenmesini gerektirmektedir.[104] Opioidlerin solunum depresyonu, bulantı-kusma, idrar retansiyonu, opioid ilişkili hiperaljezi ve kognitif fonksiyon bozukluğu gibi istenmeyen etkileri göz önüne alındığında, alternatif stratejilerin önemi artmaktadır. Literatürde, opioid kullanımıyla ilişkili postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) riskinin artabileceğine dair bulgular yer almaktadır.[105] Bu bağlamda, opioid içermeyen anestezi yaklaşımları giderek daha fazla ilgi görmekte ve özellikle yüksek riskli hasta gruplarında değerlendirilmeye başlanmaktadır.

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda, transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçiren hastalarda, deksmedetomidin ile uygulanan opioid içermeyen anestezinin, remifentanil ile uygulanan opioid bazlı anesteziyle kıyasla postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Mevcut literatürün bir kısmı, deksmedetomidin kullanımının postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) riskini azalttığını öne sürerken; bazı çalışmalar da deksmedetomidinin POKD üzerindeki etkisinin sınırlı veya istatistiksel olarak anlamsız olduğunu bildirmektedir. Bu durum, elde edilen bulguların cerrahi tipine, hasta özelliklerine ve kullanılan değerlendirme yöntemlerine göre değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Bulgularımıza göre, gruplar arasında SMMT skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, kullanılan intravenöz ajanların kognitif fonksiyonları koruma açısından belirgin bir üstünlük sağlamadığını göstermektedir. Bununla birlikte, literatürde benzer hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda deksmedetomidin kullanımının postoperatif kognitif iyileşmeye katkı sağladığı rapor edilmiştir. Örneğin, transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, deksmedetomidin ile uygulanan opioid içermeyen anestezinin, opioid bazlı anesteziye kıyasla daha iyi kognitif iyileşme sağladığı rapor edilmiştir.[105] Benzer şekilde, beyin tümörü nedeniyle kraniyotomi uygulanan hastalarda yapılan bir başka çalışmada, deksmedetomidin uygulanan grupta postoperatif kognitif fonksiyonların daha iyi korunduğu belirtilmiştir.[106] Bu bulgular, deksmedetomidinin potansiyel nöroprotektif etkilerini destekler niteliktedir. Öte yandan, majör non-kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada ise deksmedetomidin kullanımının postoperatif kognitif disfonksiyon üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.[107] Bu farklı sonuçların, hasta popülasyonlarındaki

farklılıklar, cerrahi türü, kullanılan opioidlerin farklılığı ve kognitif değerlendirme yöntemlerinin farklılık göstermesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Grup içi değerlendirmelerde hem deksmedetomidin grubunda hem de opioid grubunda preoperatif ve postoperatif 3. hafta SMMT skorları arasında anlamlı artış gözlenmiştir. Bu durum, POKD'nin zaman içerisinde gerileyebileceğini ve geç dönemde ortaya çıkan kognitif iyileşmelerin erken dönem değerlendirmelerle sınırlı değerlendirilemeyeceğini düşündürmektedir. İntrakranial girişimsel embolizasyon uygulanan intrakranial anevrizma hastalarında yapılan bir çalışmada postoperatif 3. günde her iki grupta da SMMT skorları düşerken; deksmedetomidin grubunda bu düşüş daha az belirgin olmuştur.[108] Bu bulgu, deksmedetomidinin postoperatif kognitif fonksiyonların korunmasında potansiyel bir avantaj sağlayabileceğini ve nöroprotektif etkileri sayesinde kognitif iyileşmeyi destekleyebileceğini düşündürmektedir. Meta-analiz verileri de bu sonuçları desteklemektedir. Örneğin, bir meta analizde deksmedetomidin uygulanan hastalarda postoperatif ilk günde POKD oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve mini mental test skorlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[109] Yaşlı hasta grubunda yapılan çalışmalarin derlendiği bir başka meta analizde, deksmedetomidin uygulanan gruplarda postoperatif 1., 3. ve 7. günlerde kognitif performansın kontrol gruplarına göre daha iyi olduğu; ayrıca deksmedetomidin grubunda postoperatif deliryum insidansının da anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir.[110] Başka bir meta-analizde ise 7 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş ve postoperatif 1. günde mini mental test skorlarının deksmedetomidin verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu; 7. günde ise POKD insidansının kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde düşük olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada, postoperatif kognitif fonksiyonların korunmasına yönelik önleyici stratejiler geliştirilmesi gerektiği de vurgulanmıştır.[111] Bu veriler, erken dönem değerlendirmelerin yanında geç dönem takiplerin de önemine işaret etmektedir. Özellikle 3 hafta ve sonrası yapılan değerlendirmeler, erken dönemde gözlenmeyen kognitif iyileşmeleri ya da bozulmaları ortaya koyabilmektedir. Çalışmamızda hem deksmetedomidin verilen grupta hem de opioid verilen grupta postoperatif 3. haftada preoperatif döneme kıyasla anlamlı bir kognitif iyileşme saptanması, POKD'nin zaman içinde azalabileceğini ve geç ortaya çıkan iyileşme sürecinin erken dönem bulgularla sınırlı değerlendirilemeyeceğini göstermektedir. İlerleyen çalışmalarda 1 hafta, 1 ay ve 3 ay gibi uzun dönem kognitif takiplerin yapılması ve daha geniş bir hasta popülasyonunda çalışlması deksmedetomidin gibi ajanların nöroprotektif etkilerinin daha doğru değerlendirilmesini sağlayabilir.

Kolorektal kanserli 140 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hem kontrol grubunda hem de deksmedetomidin grubunda postoperatif 1. ve 3. günlerde SMMT skorları, preoperatif değerlere göre anlamlı şekilde düşmüştür. Ancak bu düşüş kontrol grubunda daha belirgin düzeyde saptanmıştır. Bu bulgular, deksmedetomidin kullanımının postoperatif kognitif disfonksiyon riskini azaltabileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, çalışmada kognitif işlev bozukluğunun yalnızca kullanılan anestezik ajanlara bağlı olmadığı; yaş, cerrahi tipi, anestezi süresi, intraoperatif kan kaybı ve inflamatuar belirteç düzeyleri gibi multifaktöriyel değişkenlerin de sürece etki ettiği vurgulanmıştır.[112] Bu çalışma mini mental test puanlarının ameliyat sonrası her iki grupta da ameliyat öncesi duruma göre daha düşük olması yönüyle bizim çalışmamızın verileriyle farklılık göstermektedir.

Anestezi sonrası ekstübasyon süresinin, ilaçların farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında remifentanil grubunda deksmedetomidin grubuna kıyasla daha uzun olması beklenebilir.[113,114] Çalışmamızda, ekstübasyon süresi ve göz açma süresi deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. Bu bulgu, bazı literatür verileriyle paralellik göstermektedir. Örneğin, remifentanil ve deksmedetomidinin intraoperatif kullanımına ilişkin yapılan bir meta-analiz ve laringeal mikrocerrahi operasyonlarını inceleyen bir çalışmada, deksmedetomidin uygulanan hastalarda ekstübasyon ve göz açma sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir.[113,115] Benzer şekilde supratentorial kraniotomi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada da, deksmedetomidin grubunda ekstübasyon ve oryantasyon sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır.[116] Öte yandan, bazı çalışmalarda bu bulguların aksine sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, endoskopik sinüs cerrahisi ve rinoplasti geçiren hastalarda yapılan iki farklı çalışmada, remifentanil grubunda ekstübasyon süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir.[117,118] Ayrıca supratentorial kraniotomilerde yapılan bir başka çalışmada, ekstübasyon ve göz açma süreleri deksmedetomidin uygulanan hastalarda daha kısa bulunmuştur.[119] Bu farklılığın, deksmedetomidinin bilinçli sedatif etkisinin değişkenliği, kullanılan doz protokolleri ve hasta profiline göre yanıt farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Literatürde opioid içermeyen anestezinin sedasyon derinliği ve uyanma süresi üzerindeki etkilerine ilişkin sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalar ekstübasyon süresinin uzadığını belirtirken, diğerleri bu sürenin kısaldığını göstermektedir. Bu nedenle, elde edilen bulguların değerlendirilmesinde hasta yaşı, uygulanan cerrahi girişimin tipi ve süresi, kullanılan anestezik ajanların dozları gibi parametrelerin dikkate alınması gerekmektedir. Özellikle nörocerrahi gibi hassas cerrahi gruplarda, deksmedetomidinin oluşturduğu derin fakat bilinçli

sedasyonun, uyanma sürecini yavaşlatmakla birlikte postoperatif hemodinamik stabilite sağlaması ve nörolojik değerlendirme için kontrollü bir uyanma süreci sunması klinik olarak avantaj sağlayabilir. Bu bağlamda, uyanma süresindeki uzama her durumda olumsuz bir durum olarak değerlendirilmemelidir. Transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, deksmedetomidin uygulanan grupta ekstübasyon ve göz açma sürelerinin daha kısa olduğu belirtilmiştir.[105] Aynı cerrahi grubunda yapılan başka bir çalışmada ise, intraoperatif ve postoperatif erken dönemde hemodinamik parametrelerin stabil seyrettiği ve ekstübasyon sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir.[120] Tüm bu veriler ışığında, deksmedetomidin ile uygulanan opioid içermeyen anestezi protokollerinin, özellikle transsfenoidal hipofiz cerrahisi gibi seçilmiş hasta gruplarında, anestezi yönetimini optimize etmede potansiyel bir fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Opioid içermeyen anestezi (OİA), opioid kullanımına bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltma potansiyeli nedeniyle son yıllarda giderek daha fazla tercih edilmektedir. Çalışmamızda komplikasyon gelişimi açısından gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, literatürde opioid içermeyen anestezi (OİA) uygulamalarının özellikle postoperatif bulantı-kusma, solunum depresyonu, idrar retansiyonu ve opioid ilişkili hiperaljezi gibi komplikasyonların görülme sıklığını azalttığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu sonuç, çalışmamızda elde edilen bulgularla doğrudan örtüşmese de, OİA'nın potansiyel avantajları göz ardı edilmemelidir. Komplikasyon oranlarındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, örneklem büyüklüğünün sınırlılığı veya düşük komplikasyon insidansı ile açıklanabilir. Laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada opioid içermeyen anestezi grubunda postoperatif bulantı-kusma insidansı opioid grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.[121] Kraniotomilerde yapılan bir çalışmada ise opioid içermeyen anestezi ve opioid bazlı anestezi grubu arasında komplikasyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.[122] Bu çelişkili bulgular, hasta popülasyonu, uygulanan protokollerin farklılığı, eşlik eden hastalıklar ve anestezi süresi gibi birçok değişkenle ilişkili olabilir. Deksmedetomidin gibi ajanların OİA rejimlerinde kullanımı hemodinamik yan etkiler açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Bradikardi ve hipotansiyon gibi etkiler, özellikle yaşlı ve kardiyak riski olan hastalarda dikkatle izlenmelidir. Bu nedenle, OİA uygulamaları her ne kadar belirli komplikasyonları azaltma potansiyeline sahip olsa da, bireyselleştirilmiş hasta değerlendirmesi temelinde planlanmalıdır.

Çalışmamızda bispektral indeks (BİS) değerleri açısından yalnızca entübasyonu takiben 15. dakikada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu farkın, entübasyona verilen sempatik yanıtın ve kullanılan ajanların başlangıç etkilerinin farklılığına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, her iki grubun anestezi süresi benzer bulunmuş ve anestezi idamesi için kullanılan toplam propofol dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu bulgu, remifentanil ve deksmedetomidin ile uygulanan anestezi protokollerinin propofol gereksinimi açısından benzer etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, literatürde farklı sonuçlar da bildirilmektedir. Örneğin, jinekolojik videolaparoskopik cerrahilerde total intravenöz anestezi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada, anestezi süresi gruplar arasında benzer olmasına rağmen, deksmedetomidin grubunda remifentanile göre daha yüksek propofol tüketimi saptanmıştır.[123] Bu farklılığın, uygulanan deksmedetomidin dozlarının değişkenliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İntrakranial anevrizma nedeniyle embolizasyon uygulanan hastalarda yapılan bir başka çalışmada, intraoperatif deksmedetomidin kullanımının postoperatif kognitif disfonksiyon insidansını azalttığı ve nöroprotektif etkiler sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, BİS monitörizasyonunun anestezik gereksinimin daha hassas şekilde yönetilmesini sağladığı ve daha hızlı uyanmaya katkı sunduğu vurgulanmıştır.[124] Tüm bu bulgular, intraoperatif anestezi derinliğinin objektif olarak BİS gibi nörofizyolojik monitörizasyon araçlarıyla değerlendirilmesinin yalnızca güvenli anestezi sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda ilaç tüketimini optimize edebileceğini ve postoperatif kognitif iyilik hali üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, anestezi yönetiminde sadece hemodinamik parametrelerin değil, eş zamanlı beyin monitörizasyonunun da sistematik olarak değerlendirilmesi klinik uygulamalar açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, gruplar arasında ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, remifentanil ve deksmedetomidin ajanlarının hemodinamik stabilite sağlama ve normotansiyonu koruma açısından birbirine üstün olmadığını ortaya koymaktadır. Supratentorial tümör cerrahisi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada ekstübasyon süresi hariç olmak üzere OAB ve KAH değerleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.[125] Yine genel anestezi altında kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla remifentanil ve deksmedetomidin kullanımını karşılaştıran bir meta-analizde de, OAB ve KAH değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.[126] Bu durum bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Ancak diğer bazı çalışmalarda farklı sonuçlara rastlanmıştır. Supratentorial tümör cerrahisi geçiren hasta

grubunda yapılan bir başka çalışmada ise, KAH ve OAB değerlerinin deksmedetomidin grubunda anlamlı düzeyde daha düşük olduğu rapor edilmiştir.[127] Özellikle transsfenoidal hipofiz cerrahisi gibi sınırlı kanama alanı olan ve beyin perfüzyonunun korunmasının kritik olduğu operasyonlarda, hemodinamik parametrelerin stabil seyretmesi cerrahi başarı kadar postoperatif nörolojik sonuçlar açısından da önemlidir. Bu nedenle, ajan seçimi yapılırken hedefe yönelik hemodinamik kontrol göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamıza göre transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçiren hastalarda deksmedetomidin ile opioid içermeyen anestezi uygulamasının remifentanil ile opioid içeren anesteziye göre perioperatif hemodinamik stabilite ve postoperatif kognitif disfonksiyon açısından anlamlı bir üstünlük göstermemektedir. Bununla birlikte, OİA'nın potansiyel avantajlarını destekleyen literatür verileri ve belirli hasta gruplarında gözlemlenen olumlu eğilimler, bu yaklaşımın dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızın bazı sınırlılıkları da dikkate alınmalıdır. Kognitif değerlendirmelerin uzman bir psikiyatrist tarafından gerçekleştirilmemiş olması, kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde standardizasyonun ve sonuçların geçerliliğinin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca, POKD tanısında kullanılan testlerin subjektif etkilenebilirliğe açık olması ve kognitif fonksiyonları çok boyutlu değerlendirememesi başka bir sınırlamadır. Bunun yanı sıra, örneklem büyüklüğünün görece küçük olması, elde edilen bulguların literatürle tam uyumlu olmamasına neden olmuş olabilir. İlerleyen süreçte yapılacak çalışmalara ışık tutması, intraoperatif deksmedetomidin kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerine katkı sağlaması ve cerrahi hastaların perioperatif yönetiminden postoperatif sürecine kadar daha özenli ve farklı bir bakış açısıyla yaklaşılmasına olanak tanıması açısından benzer nitelikteki çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Özellikle yaşlı hasta grubunda opioidlerin azaltılması, kognitif iyilik halinin korunması açısından klinik olarak anlamlı bir fark yaratabilir. Bu nedenle, transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçiren hastalarda bireyselleştirilmiş anestezi stratejilerinin planlanması; yaş, komorbiditeler ve kognitif rezerv gibi bireysel değişkenlerin dikkate alınarak anestezi protokolünün belirlenmesi, postoperatif kognitif sonuçları iyileştirmek adına önemli görünmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçirecek hastalarda deksmetedomidin ile opioid içermeyen anestezi uygulamasının opioid içeren anestezi uygulamasına göre postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini karşılaştırdık.

1. İki grup arasında SMMT skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, her iki anestezi yönteminin postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisinin benzer olabileceğini düşündürmektedir.
2. Grup içi SMMT skorları karşılaştırıldığında her iki grupta da postoperatif 3. haftada ölçülen SMMT skorları preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
3. Deksmedetomidin verilen grupta ekstübasyon ve göz açma süresi istatistiksel olarak anlamlı uzun saptanmıştır. Bu durum, doz ayarlamaları veya infüzyon süresinin optimize edilmesiyle iyileştirilebilir.
4. Komplikasyon oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, baş ağrısı insidansı opioid kullanılan grupta daha yüksek bulunmuştur.
5. İntraoperatif propofol tüketimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
6. Kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı ölçümleri istatistiksel olarak benzerdi. BİS ölçümleri açısından yalnızca entübasyonu takiben 15. dakikada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.
7. Sonuç olarak, transsfenoidal hipofiz cerrahisinde deksmedetomidin kullanılarak opioid içermeyen anestezi uygulamasının remifentanil ile opioid içeren anesteziye göre postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileri benzerdir. Her iki anestezi uygulaması da postoperatif dönemde kognitif fonksiyonları iyileştirebilir. Kognitif fonksiyonların çok faktörlü bir yapıya sahip olması ve değerlendirmenin sınırlı zaman diliminde yapılmış olması, bu bulgunun genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Gelecekte daha geniş hasta popülasyonları üzerinde, farklı doz ve infüzyon stratejileri ile uzun süreli takip içeren çalışmalar yapılabilir.

7.ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçirecek hastalarda deksmetedomidin ile opioid içermeyen anestezi uygulamasının opioid içeren anestezi uygulamasına göre postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif, randomize kontrollü olarak iki grup şeklinde planlandı. 18-65 yaş aralığındaki ASA I, II ve III olan, okuma yazma bilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara preoperatif dönemde standardize mini mental test (SMMT) uygulandı ve sonuçları kaydedildi. İndüksiyonda propofol ve remifentanil / deksmedetomidin uygulandı. Anestezi idamesinde propofol ve remifentanil kullanılan hastalar Grup R, propofol ve deksmedetomidin kullanılan hastalar Grup D olarak sınıflandırıldı. BİS değerlerinin 40-60 aralığında tutulması hedeflendi. İntraoperatif SKB, DKB, KAH ve BİS değerleri; anestezi indüksiyonundan önce, entübe edildikten sonra ve takip eden 15. dk, 30. dk ve 1. saatte kayıt altına alındı. Hastaların toplam anestezi, ekstübasyon ve göz açma süreleri kaydedildi. Postoperatif 24. saat ve 3. haftada SMMT tekrarlandı ve sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların demografik verileri istatistiksel olarak benzerdi. Postoperatif SMMT skorları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p>0,05$). Grup içi SMMT skorlarının karşılaştırılmasında her iki grupta da postoperatif 3. haftada, preoperatif döneme kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlendi ($p<0,05$) Ortalama anestezi süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ekstübasyon ve göz açma süresi, Grup D'de Grup R'ye göre anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p<0,001$). Komplikasyon gelişimi açısından gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0,05$) KAH ve OAB ölçümleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$) BİS ölçümleri açısından yalnızca entübasyonu takiben 15. dakikada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları transsfenoidal hipofiz cerrahisinde deksmedetomidin kullanılarak opioid içermeyen anestezi uygulamasının remifentanil ile opioid içeren anesteziye göre postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin benzer olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz cerrahisi, opioid içermeyen anestezi, deksmedetomidin, postoperatif kognitif disfonksiyon

8. İNGİLİZCE ÖZET / ABSTRACT

Introduction: This study aims to compare the effects of opioid-free anesthesia using dexmedetomidine versus opioid-based anesthesia on postoperative cognitive functions in patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery.

Materials and Methods: The study was designed as a prospective, randomized controlled trial with two groups. Patients aged between 18 and 65 years, classified as ASA I, II, or III, and who were literate were included in the study. All patients underwent a standardized Mini-Mental State Examination (MMSE) in the preoperative period, and the results were recorded. During induction, propofol was administered in combination with either remifentanil or dexmedetomidine. Patients who received propofol and remifentanil for anesthesia maintenance were assigned to Group R, while those who received propofol and dexmedetomidine were assigned to Group D. The BIS values were targeted to be maintained within the range of 40–60. Intraoperative measurements of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), and BIS values were recorded before anesthesia induction, after endotracheal intubation, and at the 15th minute, 30th minute, and 1st hour following intubation. Total anesthesia duration, extubation time, and eye-opening time were also recorded. The MMSE was repeated at postoperative 24 hours and at the 3rd week, and the results were documented.

Results: The demographic characteristics of the patients were statistically comparable between groups. No statistically significant difference was observed in postoperative MMSE scores between the groups ($p>0.05$). In the within-group comparison of MMSE scores, a statistically significant increase was observed in both groups at postoperative week 3 compared to the preoperative period ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of mean duration of anesthesia ($p>0.05$). Extubation and eye-opening times were significantly longer in Group D compared to Group R ($p<0.001$). When complication rates were compared between the groups, no statistically significant difference was observed ($p>0.05$). Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) measurements were statistically similar between the groups ($p>0.05$). Regarding BIS values, a statistically significant difference was observed only at the 15th minute following intubation ($p<0.05$).

Conclusion: The findings of this study demonstrated that opioid-free anesthesia using dexmedetomidine had similar effects on postoperative cognitive functions compared to opioid-based anesthesia with remifentanil in transsphenoidal pituitary surgery.

Keywords: Pituitary surgery, opioid-free anesthesia, dexmedetomidine, postoperative cognitive dysfunction

9.EKLER

9.1.HASTA ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Hasta;

Sizi, Dr. Arife Dilek İÇLİ ve Dr. Gökçe ÇİLE tarafından yürütülen ‘‘TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİLERİNDE OPİOİD BAZLI ANESTEZİ İLE OPİOİD İÇERMEYEN ANESTEZİNİN POSTOPERATİF KOGNİTİF BOZUKLUĞA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI ’’isimli bilimsel araştırmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almadan önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir.

Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız noktalar olursa lütfen iletişim numaralarımızdan bizi arayınız.

Bu çalışmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırmaya katılmama ve katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz için hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz çocuğunuzun tam sağlık halinin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini eksiksiz yapacaklardır. Bu çalışmaya katılma hususunda kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız. Karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, isterseniz başkalarıyla tartışın. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız lütfen bizi arayınız. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

1. Çalışmanın adı:

TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİLERİNDE OPİOİD BAZLI ANESTEZİ İLE OPİOİD İÇERMEYEN ANESTEZİNİN POSTOPERATİF KOGNİTİF BOZUKLUĞA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

2.Çalışmanın yapılış amacı:

Bu çalışma anestezi amacıyla kullanılan iki farklı ilacın ameliyat sonrası zihinsel bozukluklar,değişiklikler üzerine etkisini karşılaştırmak amacıyla yapılmaktadır.

3.Araştırmanın amacı:

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, isterseniz başkalarıyla tartışın. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız lütfen bizi arayın. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Kliniğimizde size yapılacak hipofiz ameliyatlarında uygulanan farklı iki ilacın ameliyat sonrası bellek ve konsantrasyondaki yetersizlik, zihinsel bozukluklar, değişiklikler üzerine etkisi araştırılacaktır. Elde edilen veriler karşılaştırılacaktır.

4.Gönüllü olarak araştırma süresi ne kadar olacaktır:

Araştırmaya ameliyat öncesi dönemde yapılacak ve ortalama 10 dakika sürecek standardize mini mental test ile başlanacaktır. 24 saat sonra yüz yüze ve ameliyat sonrası 3. haftada aynı test telefon ile tekrarlanacaktır.

5. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı:

Hipofiz ameliyatı için anestezi uygulanacak gönüllülerle yürütülecek bu araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 48 kişidir.

6.Araştırmada uygulanacak tedaviler:

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz; ameliyat masasına alınmadan bir gün önce, hasta odasında standardize mini mental test uygulaması yapılacak. Bu test içerisinde oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan ile ilgili sorular bulunmaktadır. Bu test ile zihinsel fonksiyonlar değerlendirilecektir. Ertesi gün ameliyat masasına alındığınızda genel anestezi ile uyutulduktan sonra ameliyatınız başlayacaktır.Anestezinin sürdürülmesinde rutinde kullandığımız iki ilaçtan biri rasgele uygulanacaktır. Çalışma kapsamında rutinde uygulanan anestezi uygulamaları dışında yapılacak işlemler sadece veri toplanması olacaktır. Uygun olan anestezi tekniği uygulandıktan sonra araştırmamız kapsamında toplayacağımız kalp hızı, tansiyon, kandaki oksijen değerleri gibi verileri kullanacağız. Ameliyat sonrasında araştırmamızın amacı olan her iki anestezi türünden hangisinin hastalara daha faydalı olacağını toplayacağımız verilerle değerlendirmektir. Ameliyattan sonra ameliyathane

odasında uyandırılacak ve sonrasında uyanma odasına alınacaksınız. Ameliyat sonrası 24. saat hasta odasında ve 3. haftada telefon ile yapılacak ziyaret ile standardize mini mental test uygulaması tekrar edilecektir. Elde edilen veriler toplandıktan sonra karşılaştırılacaktır.

7.Araştırmada gruplar nasıl seçilecek?

Araştırmada 2 grup olacaktır.Bu gruplar anestezi sürdürülmesinde hangi ilacın kullanıldığına göre ayrılacaktır. Bu işlemler anestezi sürdürülmesinde tüm dünyada ve kliniğimizde kullanılmaktadır. Hangi ilacın uygulanacağı yazı/tura atar gibi rasgele belirlenecektir. Bunun için bir bilgisayar programı kullanılacaktır. (www.randomize.net)

Bu bilgisayar sistemi ile dahil olacağınız grubu siz de biz de bilmemiş olacağız.Ameliyattan sonra zihinsel işlevlerinizi değerlendirecek görevli uygulanan anestezi yöntemini bilmediği için objektif şekilde değerlendirecektir.

8.Araştırma sürecinde ameliyat sürecinde hangi aşamalar vardır?

Araştırma süresince rutinde anestezi amacıyla kullanılan iki farklı ilaç kullanılacaktır. Bunun dışında ameliyat sürecinde rutin dışı herhangi bir uygulama bulunmamaktadır.

9.Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Bu ilaçlar genel anestezide rutin olarak kullandığımız ilaçlardır ve aşağıda anlattığımız riskler dışında bir risk bulunmamaktadır.

10.Araştırmada kullanılacak deksmetedomidinin kullanım alanları ve oluşabilecek yan etkiler nelerdir?

Deksmedetomidin diğer hipnotikler ve sedatifler (uyku vericiler ve sakinleştiriciler) olarak adlandırılan bir ilaç grubuna aittir. Deksmedetomidin hastanelerin yoğun bakım bölümlerinde rahat soluk almaları için solunum yoluna boru yerleştirilmiş olan hastaları sakinleştirmek için kullanılmaktadır.

Bu ilaca ya da bileşimindeki maddelere alerjiniz varsa, kalp atımlarınızda düzensizlik (2. ve 3. derece kalp bloğu) varsa,tedaviye cevap vermeyen düşük kan basıncınız varsa, yakın zamanda inme veya beyninize kan sağlanmasını engelleyen diğer ciddi bir rahatsızlık geçirdiyseniz, eğer bazı ilaçlardan özellikle anestezi yapan ilaçlardan sonra ateşiniz çok yükseliyorsa,bu durumlarda kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir.

Olası yan etkileri; kalp atımının yavaşlaması, düşük ya da yüksek kan basıncı,dolaşan kan hacminin azalması (hipovolemi),kan şeker düzeyinde artış,kan potasyum düzeyinde azalma, kalp atımının hızlanması, kalp krizi,göğüs boşluğunda sıvı toplanması, kan ve dokularda oksijen eksikliği, akciğerlerin su toplaması, vücut ısısının 40°C'nin üstüne çıkması gibi yan etkilerle karşılaşabiliriz.

Araştırmada kullanılacak remifentanilin kullanım alanları ve oluşabilecek yan etkileri
Ameliyat sonrası dönemde hastanın erken dönemde hareket etmesine yardımcı olur. Solunum sistemini ve sinir sistemini baskılayarak, uyku hali, sersemlik, solunum hızında azalma solunumun durması gibi yan etkiler görülebilir, bu nedenle hastanın solunum ve dolaşım takibi gerekir.

Remifentanil, genel anestezinin indüksiyonu ve/veya devamı sırasında yakın gözetim altında, analjezik ajan olarak kullanılır.

Olası yan etkileri; kalp atımının yavaşlaması, düşük kan basıncı,bulantı, kusma, kabızlık gibi yan etkilerle karşılaşabiliriz.

11.Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Araştırmaya katılmanın size hemen dönecek bir faydası bulunmamakla beraber, araştırma sonuçlarımızın gelecekte hipofiz cerrahisi olacak olan hastalarda uygulanacak anestezi tekniği ile operasyon sonrası zihinsel bozukluk gelişimini azaltmak umulmaktadır.

12.Bu çalışma dışında başka tedavi yöntemleri var mı?

Hipofiz cerrahisi için başka bir anestezi türü bulunmamaktadır.

13.Araştırmada gönüllüye ekstra masraf olacak mıdır?

Size bu araştırmadan dolayı ek masraf çıkmayacaktır. 3 hafta sonraki görüşme telefonla olacaktır. Araştırma amaçlı kullanılan ilaçların ücreti üniversitenin araştırma fonu tarafından karşılanacaktır.

14.Gönüllülerin araştırmada ek sorumlulukları var mıdır?

Araştırmada gönüllü olarak çalışma açısından ek sorumluluğunuz bulunmamaktadır.Sadece 10 dakikalık testi yanıtlamanız istenmektedir.

15.Araştırmaya katılmak/bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek

zorunda mıyım?

Araştırmaya katılım tamamen isteğe bağlı olmaktadır. Gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilecek veya araştırmadan çekilebilecektir. Bu durumda hiçbir hak kaybı yaşamadan ve cezai yaptırım olmaksızın tedaviye devam edebilirsiniz.

16.Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabilecek, ancak bu bilgilerin gizli tutulacak, bu formu (Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu) imzalayarak söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

17.Araştırma sürecinde değişiklik olması durumunda bilgi sahibi olacak mıyım?

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir

18.Gönüllünün; araştırma, kendi hakları, veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay (yan etki veya ters giden bir durum) hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları;

Prof. Dr. Arife Dilek İÇLİ Anesteziyoloji ve Reanimasyon -

Dr. Gökçe ÇİLE Anesteziyoloji ve Reanimasyon -

19.Araştırmaya katılımınızı sonlandıracak durumlar;

Araştırmaya katılım tamamen isteğe bağlı olmaktadır. Gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilecek veya araştırmadan çekilebilecektir. Ameliyat için bu ilaçlardan başka seçenek yoktur.

20.Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Eğer isterseniz araştırmamızın sonucunu bizden öğrenebilir, yayının bir kopyasını bizden alabilirsiniz.

21.Araştırma sürecinde değişiklik olması durumunda bilgi sahibi olacak mıyım?

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirilecektir.

22.Bilgilendirmiş Gönüllü Onam formu imzalamanız yasal haklarınızı etkiler mi?

Bilgilendirmiş gönüllü onam formunu imzalamanız yasal haklarınızı ortadan kaldıracak hüküm niteliğinde değildir.

23.Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Ulusal veya uluslararası bilim dergilerinde yayınlanacaktır.

ONAM FORMU:

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	☐	☐
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	☐	☐
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	☐	☐
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	☐	☐
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	☐	☐
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	☐	☐
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	☐	☐
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

" Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya

gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Adı Soyadı:	Araştırmacı Adı Soyadı:
Tarih: İmza:	Tarih: İmza:

9.2.OLGU RAPOR FORMU

TRANSSFENOİDAL HİPOFİZ CERRAHİLERİNDE OPİOİD BAZLI ANESTEZİ İLE OPİOİD İÇERMEYEN ANESTEZİNİN POSTOPERATİF KOGNİTİF BOZUKLUĞA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TARİH:
GÖNÜLLÜ KODU:
GRUP: REMİFENTANİL / DEKSMETEDOMİDİN
ASA: I/II/III
YAŞ:
CİNSİYET: E/K
MEDENİ DURUM:
ÖĞRENİM DURUMU:
PREOP SMMT SKORU:
EMERGENCE TİME (GERİ DÖNDÜRÜCÜ AJANLARIN UYGULANMASINDAN GÖZ AÇILMASINA KADAR OLAN SÜRE):
EKSTÜBASYON SÜRESİ (GERİ DÖNDÜRÜCÜ AJANLARIN UYGULANMASINDAN TRAKEAL EKSTÜBASYONA KADAR OLAN SÜRE):
İNTRAOPERATİF TOTAL REMİFENTANİL/DEKSMETEDOMİDİN MİKTARI:
İNTRAOPERATİF TOTAL PROPOFOL MİKTARI:
ANESTEZİ SÜRESİ:

	İNDÜKSİYON ÖNCESİ	İNDÜKSİYON SONRASI	15.DK	30.DK	1.SAAT	2.SAAT	EXTÜBASYON SONRASI
KALP HIZI Atım/Dk							
KAN BASINCI. (Sistolik-diyastolik/Ortalama arter basıncı) mmHg							
BİS							

POSTOPERATİF KOMPLİKASYON:
POSTOP 24. SAAT SMMT SKORU:
POSTOP 3. HAFTA SMMT SKORU:
POSTOP ALDRETE DERLENME SKORU:

10.KAYNAKÇA

1. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006;20(2):315-330. doi:10.1016/j.bpa.2005.10.011
2. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. Adv Anesth. 2010;28(1):269-284. doi:10.1016/j.aan.2010.09.003
3. Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis. Anaesthesist. 2010;59(2):177-184; quiz 185. doi:10.1007/s00101-009-1657-2
4. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative Cognitive Dysfunction Is Independent of Type of Surgery and Anesthetic. Anesth Analg. 2011;112(5):1179-1185. doi:10.1213/ANE.0b013e318215217e
5. Hope AT, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar K. A system for psychomotor evaluation; design, implementation and practice effects in volunteers. Anaesthesia. 1998;53(6):545-550. doi:10.1046/j.1365-2044.1998.00434.x
6. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 2005;95(1):82-87. doi:10.1093/bja/aei062
7. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. Clin Pharmacokinet. 1995;29(2):80-94. doi:10.2165/00003088-199529020-00003
8. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. Anaesthesia. 2007;62(12):1266-1280. doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05221.x
9. Chia PA, Cannesson M, Myo Bui CC. Opioid free anesthesia: feasible? Curr Opin Anaesthesiol. 2020;33(4):512-517. doi:10.1097/ACO.0000000000000878
10. Tasbihgou SR, Barends CRM, Absalom AR. The role of dexmedetomidine in neurosurgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2021;35(2):221-229. doi:10.1016/j.bpa.2020.10.002
11. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. Eur J Pharmacol. 1988;150(1-2):9-14. doi:10.1016/0014-2999(88)90744-3
12. Deiner S, Luo X, Lin HM, et al. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients

Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery. JAMA Surg. 2017;152(8):e171505. doi:10.1001/jamasurg.2017.1505

13. Halász B, Pupp L. Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophysiotrophic area. Endocrinology. 1965;77(3):553-562. doi:10.1210/endo-77-3-553
14. Kovacs K, Horvath E, Ezrin C. Pituitary adenomas. Pathol Annu. 1977;12 Pt 2:341-382.
15. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER, Randall RV. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. J Neurosurg. 1986;65(6):733-744. doi:10.3171/jns.1986.65.6.0733
16. Rudnik A, Zawadzki T, Wojtacha M, et al. Endoscopic transnasal transsphenoidal treatment of pathology of the sellar region. Minim Invasive Neurosurg MIN. 2005;48(2):101-107. doi:10.1055/s-2004-830185
17. Wilson CB. Surgical Management of Pituitary Tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(8):2381-2385. doi:10.1210/jcem.82.8.4188
18. Fukushima T, Maroon JC. Repair of carotid artery perforations during transsphenoidal surgery. Surg Neurol. 1998;50(2):174-177. doi:10.1016/s0090-3019(96)00416-8
19. Köknel Ç, Özuğurlu K, Bahadır GA. Davranış Bilimleri, İstanbul: Bayrak Matbacılık 1989: 60-63.
20. Moller JT, Svennild I, Johannessen NW, et al. Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 1993;71(3):340-347. doi:10.1093/bja/71.3.340
21. Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ. Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. Br J Anaesth. 1992;69(3):255-258. doi:10.1093/bja/69.3.255
22. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. Can J Anaesth J Can Anesth. 2006;53(7):669-677. doi:10.1007/BF03021625
23. Swarbrick CJ, Partridge JSL. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review. Anaesthesia. 2022;77(S1):92-101. doi:10.1111/anae.15607
24. Spiller JA, Keen JC. Hypoactive delirium: assessing the extent of the problem for inpatient specialist palliative care. Palliat Med. 2006;20(1):17-23. doi:10.1191/0269216306pm1097oa

25. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, et al. Delirium. Nat Rev Dis Primer. 2020;6(1):90. doi:10.1038/s41572-020-00223-4
26. Urits I, Orhurhu V, Jones M, Hoyt D, Seats A, Viswanath O. Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing Population. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2019;47(6):439-447. doi:10.5152/TJAR.2019.75299
27. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. Lancet Lond Engl. 1955;269(6884):259-263. doi:10.1016/s0140-6736(55)92689-1
28. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45(3):275-289. doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x
29. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. Reg Anesth Pain Med. 2004;29(3):257-268. doi:10.1016/j.rapm.2003.11.007
30. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. Chest. 2005;128(5):3664-3670. doi:10.1378/chest.128.5.3664
31. Rasmussen LS. Perioperative cognitive decline: the extent of the problem. Acta Anaesthesiol Belg. 1999;50(4):199-204.
32. Flacker JM, Lipsitz LA. Serum anticholinergic activity changes with acute illness in elderly medical patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999;54(1):M12-16. doi:10.1093/gerona/54.1.m12
33. Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999;54(6):B239-246. doi:10.1093/gerona/54.6.b239
34. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. Ann Neurol. 2011;70(6):986-995. doi:10.1002/ana.22664
35. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Casadesus G, Fisher D. Oxidative stress and inflammation in brain aging: nutritional considerations. Neurochem Res. 2005;30(6-7):927-935. doi:10.1007/s11064-005-6967-4
36. Brown EN, Purdon PL. The aging brain and anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2013;26(4):414-419. doi:10.1097/ACO.0b013e328362d183
37. Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. Neurobiol Aging. 2002;23(5):795-807. doi:10.1016/s0197-4580(02)00019-2

38. Wang W, Wang Y, Wu H, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2014;20:1908-1912. doi:10.12659/MSM.892485
39. Kapoor I, Prabhakar H, Mahajan C. Postoperative Cognitive Dysfunction. Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med. 2019;23(Suppl 2):S162-S164. doi:10.5005/jp-journals-10071-23196
40. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. Clin Interv Aging. 2018;13:2267-2273. doi:10.2147/CIA.S133896
41. Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction. Dtsch Ärztebl Int. 2014;111(8):119-125. doi:10.3238/arztebl.2014.0119
42. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54(8):951-956. doi:10.1111/j.1399-6576.2010.02268.x
43. Sun Y, Feng H, Zou T, et al. Assessment of risk factors for postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a single-center retrospective cohort study. Biosci Rep. 2021;41(2):BSR20190719. doi:10.1042/BSR20190719
44. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology. 2008;108(1):18-30. doi:10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e
45. Roussel J KS. Postoperative Cognitive Dysfunction: An Updated Review. J Neurol Neurophysiol. 2015;06(03). doi:10.4172/2155-9562.1000290
46. US Preventive Services Task Force. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2020;323(8):757-763. doi:10.1001/jama.2020.0435
47. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
48. Jiang Z yan, Zheng L lei. Inter- and intra-hemispheric EEG coherence in patients with mild cognitive impairment at rest and during working memory task. J Zhejiang Univ Sci B. 2006;7(5):357-364. doi:10.1631/jzus.2006.B0357
49. Lampl Y, Sadeh M, Laker O, Lorberboym M. Correlation of neuropsychological evaluation and SPECT imaging in patients with Alzheimer’s disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18(4):288-291. doi:10.1002/gps.827

50. Nobili F, Brugnolo A, Calvini P, et al. Resting SPECT-neuropsychology correlation in very mild Alzheimer's disease. Clin Neurophysiol. 2005;116(2):364-375. doi:10.1016/j.clinph.2004.09.001
51. Aldrete JA. Modifications to the postanesthesia score for use in ambulatory surgery. J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses. 1998;13(3):148-155. doi:10.1016/s1089-9472(98)80044-0
52. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. Lancet Lond Engl. 2019;393(10180):1537-1546. doi:10.1016/S0140-6736(19)30352-6
53. Gangakhedkar GR, Monteiro JN. A prospective randomized double-blind study to compare the early recovery profiles of desflurane and sevoflurane in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2019;35(1):53-57. doi:10.4103/joacp.JOACP_375_17
54. Jablonski SG, Urman RD. The Growing Challenge of the Older Surgical Population. Anesthesiol Clin. 2019;37(3):401-409. doi:10.1016/j.anclin.2019.04.001
55. Boone MD, Sites B, von Recklinghausen FM, Mueller A, Taenzer AH, Shaefi S. Economic Burden of Postoperative Neurocognitive Disorders Among US Medicare Patients. JAMA Netw Open. 2020;3(7):e208931. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8931
56. Vu T, Smith JA. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery. Front Psychiatry. 2022;13:884907. doi:10.3389/fpsyt.2022.884907
57. Brodier EA, Cibelli M. Postoperative cognitive dysfunction in clinical practice. BJA Educ. 2021;21(2):75-82. doi:10.1016/j.bjae.2020.10.004
58. Safavynia SA, Goldstein PA. The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. Front Psychiatry. 2018;9:752. doi:10.3389/fpsyt.2018.00752
59. Deren S, Ün C, Temur İ, et al. Postoperatif Erken Dönemdeki Deliryuma Yaklaşım. J Turk Anaesthesiol Intensive Care Soc-JTAICSTürk Anestezi Ve Reanimasyon Derg. 2010;38(5). Accessed November 13, 2024.
60. Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31(4):547-560. doi:10.1016/j.bpa.2017.11.002

61. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019;33(3):353-360. doi:10.1016/j.bpa.2019.09.002
62. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. Anesth Analg. 2004;98(1):153-158. doi:10.1213/01.ANE.0000093225.39866.75
63. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. World J Surg. 2016;40(9):2065-2083. doi:10.1007/s00268-016-3492-3
64. Tan M, Law LSC, Gan TJ. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways. Can J Anaesth J Can Anesth. 2015;62(2):203-218. doi:10.1007/s12630-014-0275-x
65. Mulier J. Opioid free general anesthesia: A paradigm shift? Rev Esp Anestesiol Reanim. 2017;64(8):427-430. doi:10.1016/j.redar.2017.03.004
66. Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. Curr Opin Anesthesiol. 2018;31(5):556. doi:10.1097/ACO.0000000000000632
67. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. 23 - Intravenous Anesthetics . Ninth Edit. Miller's Anesthesia. Elsevier; 2023. 638–679.e10 p.
68. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. Korean J Anesthesiol. 2019;72(4):323-330. doi:10.4097/kja.19259
69. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. Proc Bayl Univ Med Cent. 2001;14(1):13-21. doi:10.1080/08998280.2001.11927725
70. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. Curr Opin Crit Care. 2001;7(4):221-226. doi:10.1097/00075198-200108000-00002
71. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review. J Clin Diagn Res JCDR. 2014;8(10):GE01-04. doi:10.7860/JCDR/2014/9624.4946
72. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. Anesth Analg. 2001;93(5):1205-1209. doi:10.1097/00000539-200111000-00031
73. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. Drugs. 2000;59(2):263-268; discussion 269-270. doi:10.2165/00003495-200059020-00012
74. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA. 2009;301(5):489-499. doi:10.1001/jama.2009.56

75. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. Anaesthesia. 1999;54(12):1136-1142. doi:10.1046/j.1365-2044.1999.01114.x
76. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers. Anesthesiology. 2004;101(5):1066-1076. doi:10.1097/00000542-200411000-00005
77. Cho JS, Shim JK, Soh S, Kim MK, Kwak YL. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. Kidney Int. 2016;89(3):693-700. doi:10.1038/ki.2015.306
78. Scott LJ, Perry CM. Remifentanil: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. Drugs. 2005;65(13):1793-1823. doi:10.2165/00003495-200565130-00007
79. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesth Analg. 1999;89(4 Suppl):7. doi:10.1097/00000539-199910001-00003
80. Keçik Y. Temel Anestezi 2. Baskı. İstanbul. Güneş Tıp Kitabevi. 2016;8; 89-97.
81. Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid. Anesth Analg. 1996;83(3):646-651. doi:10.1097/00000539-199609000-00038
82. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. CNS Drugs. 2004;18(15):1085-1104. doi:10.2165/00023210-200418150-00004
83. Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. Ann Emerg Med. 2007;49(1):23-30. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.08.002
84. Steinbacher DM. Propofol: a sedative-hypnotic anesthetic agent for use in ambulatory procedures. Anesth Prog. 2001;48(2):66-71.
85. Phlippa Newfield. Handbook of Neuroanesthesia 3nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 116–118.
86. Morgan M. Total Intravenous anaesthesia. Anaesthesia (suppl) 1983; 38
87. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. Curr Pharm Des. 2004;10(29):3639-3649. doi:10.2174/1381612043382846
88. Clarke RSJ: Intravenous anaesthetic drugs: Anaesthetic Physiology and Pharmacology. 1st edi. McCaughey W, Clarke RSJ, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, New York 1997, S: 177-90

89. de Grood PM, Mitsukuri S, van Egmond J, Rutten JM, Crul JF. Comparison of etomidate and propofol for anaesthesia in microlaryngeal surgery. Anaesthesia. 1987;42(4):366-372. doi:10.1111/j.1365-2044.1987.tb03976.x
90. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA,et al. Intravenous Nonopioid Anesthetics. Miller RD (edd). Miller Anesthesia (6th ed).USA,2005;pp-317-378.
91. Oklü E, Bulutcu FS, Yalçin Y, Ozbek U, Cakali E, Bayindir O. Which anesthetic agent alters the hemodynamic status during pediatric catheterization? Comparison of propofol versus ketamine. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2003;17(6):686-690. doi:10.1053/j.jvca.2003.09.009
92. Esener Z. İntravenöz Anestezikler. Kayhan Z (Editör). Klinik Anestezi (3. Baskı), Logos, İstanbul, 2004:120-123.
93. Brown RH, Greenberg RS, Wagner EM. Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: effects of preservative. Anesthesiology. 2001;94(5):851-855; discussion 6A. doi:10.1097/00000542-200105000-00024
94. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Anesthetics. In: Miller R.D (ed), Miller‘s Anesthesia. (6 th ed). Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, pp 318-326.
95. Girard F, Moumdjian R, Boudreault D, Chouinard P, Bouthilier A, Ruel M. The effect of sedation on intracranial pressure in patients with an intracranial space-occupying lesion: remifentanil versus propofol. Anesth Analg. 2009;109(1):194-198. doi:10.1213/ane.0b013e3181a3ea3a
96. Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan’) compared in normal and renal failure patients. Postgrad Med J. 1985;61 Suppl 3:62-63.
97. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. Anesthesiology. 1989;71(2):260-277.
98. Esener Z. Klinik anestezi. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 1991;177-192.,378-38.
99. Mitterschiffthaler G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC. Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. Br J Anaesth. 1988;60(1):109-111. doi:10.1093/bja/60.1.109
100. Kreuer S, Bruhn J, Stracke C, et al. Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: a comparison with a standard practice protocol. Anesth Analg. 2005;101(2):427-434. doi:10.1213/01.ANE.0000157565.00359.E2
101. Bennett C, Voss LJ, Barnard JPM, Sleigh JW. Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: the art and science. Anesth Analg. 2009;109(2):539-550. doi:10.1213/ane.0b013e3181a9fc38

102. Tempe DK. In search of a reliable awareness monitor. Anesth Analg. 2001;92(4):801-804. doi:10.1097/00000539-200104000-00001
103. Goto T, Nakata Y, Saito H, et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. Br J Anaesth. 2000;85(3):359-363. doi:10.1093/bja/85.3.359
104. Zhao W, Zhang H, Li J. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing orthopaedic surgery: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2023;24(1):62. doi:10.1186/s13063-023-07110-9
105. Ayyawar H, Bharti N, Panda N, Chhabra R. A Comparative Study of Opioid-free Anesthesia With Opioid-base Anesthesia for Recovery Characteristics and Postoperative Cognitive Dysfunction After Trans-sphenoidal Resection of Pituitary Tumors. J Neurosurg Anesthesiol. 2023;35(1):91-92. doi:10.1097/ANA.0000000000000839
106. Li S, Li R, Li M, et al. Dexmedetomidine administration during brain tumour resection for prevention of postoperative delirium: a randomised trial. Br J Anaesth. 2023;130(2):e307-e316. doi:10.1016/j.bja.2022.10.041
107. Deiner S, Luo X, Lin HM, et al. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2017;152(8):e171505. doi:10.1001/jamasurg.2017.1505
108. Li Z, Liu Q, Yao J, Zhang X. Effects of Supplemental Dexmedetomidine Anesthesia on Intracranial Aneurysm Patients Undergoing Intracranial Interventional Embolization. World Neurosurg. 2022;168:e570-e577. doi:10.1016/j.wneu.2022.10.041
109. Zhou C, Zhu Y, Liu Z, Ruan L. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis. J Int Med Res. 2016;44(6):1182-1190. doi:10.1177/0300060516671623
110. Zeng T, Lv J, Cui Y, Li XF, Zhang Q. Effectiveness of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with fracture: A systematic review. Medicine (Baltimore). 2023;102(11):e31749. doi:10.1097/MD.0000000000031749
111. Yang W, Kong LS, Zhu XX, Wang RX, Liu Y, Chen LR. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia. Medicine (Baltimore). 2019;98(18):e15383. doi:10.1097/MD.0000000000015383

112. Zhang J, Liu G, Zhang F, et al. Analysis of postoperative cognitive dysfunction and influencing factors of dexmedetomidine anesthesia in elderly patients with colorectal cancer. Oncol Lett. 2019;18(3):3058-3064. doi:10.3892/ol.2019.10611
113. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanil vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Anaesthesia. 2019;74(6):793-800. doi:10.1111/anae.14657
114. Venn RM, Hell J, Michael Grounds R. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care. 2000;4(5):302-308.
115. Kim YS, Chang HW, Kim H, Park JS, Won YJ. Comparison of the effects of dexmedetomidine and remifentanil on perioperative hemodynamics and recovery profile of patients undergoing laryngeal microsurgery. Medicine (Baltimore). 2021;100(34):e27045. doi:10.1097/MD.0000000000027045
116. Turgut N, Turkmen A, Ali A, Altan A. Remifentanil-propofol vs dexmedetomidine-propofol--anesthesia for supratentorial craniotomy. Middle East J Anaesthesiol. 2009;20(1):63-70.
117. Huh H, Park JJ, Seong HY, Lee SH, Yoon SZ, Cho JE. Effectiveness Comparison of Dexmedetomidine and Remifentanil for Perioperative Management in Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery. Am J Rhinol Allergy. 2020;34(6):751-758. doi:10.1177/1945892420927291
118. Jouybar R, Nemati M, Asmarian N. Comparison of the effects of remifentanil and dexmedetomidine on surgeon satisfaction with surgical field visualization and intraoperative bleeding during rhinoplasty. BMC Anesthesiol. 2022;22:24. doi:10.1186/s12871-021-01546-9
119. Ilhan O, Koruk S, Serin G, Erkutlu I, Oner U. Dexmedetomidine in the Supratentorial Craniotomy. Eurasian J Med. 2010;42(2):61-65. doi:10.5152/eajm.2010.19
120. Gopalakrishna KN, Dash PK, Chatterjee N, Easwer HV, Ganesamoorthi A. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvant in Patients Undergoing Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumor. J Neurosurg Anesthesiol. 2015;27(3):209. doi:10.1097/ANA.0000000000000144
121. R VK, Singh K, Sahay N, Sinha C, Kumar A, Kumar N. Opioid-free anesthesia using a combination of ketamine and dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. Anesth Pain Med. 2024;19(2):109-116. doi:10.17085/apm.23097

122. McCullough IL, Shteamer JW, Erwood AM, et al. Opioid-Free Anesthesia for Craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol. 2023;35(1):80-85. doi:10.1097/ANA.0000000000000797
123. Bulow NMH, Barbosa NV, Rocha JBT. Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanil in gynecologic videolaparoscopic surgery. J Clin Anesth. 2007;19(4):280-285. doi:10.1016/j.jclinane.2007.01.004
124. Tang C liang, Li J, Zhang Z tao, et al. Neuroprotective effect of bispectral index-guided fast-track anesthesia using sevoflurane combined with dexmedetomidine for intracranial aneurysm embolization. Neural Regen Res. 2018;13(2):280. doi:10.4103/1673-5374.226399
125. Batra A, Verma R, Bhatia VK, Chandra G, Bhushan S. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvant in Intracranial Surgery. Anesth Essays Res. 2017;11(2):309-313. doi:10.4103/0259-1162.194555
126. Xu N, Chen L, Liu L, Rong W. Dexmedetomidine versus remifentanil for controlled hypotension under general anesthesia: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2023;18(1):e0278846. doi:10.1371/journal.pone.0278846
127. Soliman RN, Hassan AR, Rashwan AM, Omar AM. Prospective, randomized study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anaesthesia. Middle East J Anaesthesiol. 2011;21(3):325-334.