



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI ve GÖĞÜS CERRAHİSİ E.A.H

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON KLİNİĞİ

Eğitim sorumlusu: Doç. Dr. Fatma Ulus

**ORAL PREGABALİNİN ANKSİYETİYİ BASKILAYICI ETKİSİNİN
SEDASYON ALTINDA YAPILAN ENDOBRONŞİYAL ULTRASONOGRAFİ
İLE TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPİRASYONU SIRASINDA SEDASYON
HEMODİNAMİK YANIT VE DERLENME ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Semih Aydemir

ANKARA 2013



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI ve GÖĞÜS CERRAHİSİ E.A.H

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON KLİNİĞİ

Eğitim sorumlusu: Doç. Dr. Fatma Ulus

**ORAL PREGABALİNİN ANKSİYETİYİ BASKILAYICI ETKİSİNİN
SEDASYON ALTINDA YAPILAN ENDOBRONŞİYAL ULTRASONOGRAFİ
İLE TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPİRASYONU SIRASINDA SEDASYON
HEMODİNAMİK YANIT VE DERLENME ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Semih Aydemir

Tez Danışmanı : Uzm.Dr .Ali Alagöz

ANKARA 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinimden yararlandığım "Benim asistanım herşeyi yapmakta özgürdür" ifadesi ile daima arkamızda olan Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinden sayın hocam Doç. Dr. Gülten ÖZGÜN'e yine bir dönem hocalığımızı yapan bize değerli vakitlerini ayıran Prof. Dr. Onur ÖZLÜ'ye, hastanemizin kapanmasından sonra asistanlıkta final yapmamızı sağlayan, her konuda titiz olmayı öğreten sayın hocam Doç. Dr. Fatma ULUS'a

Tez çalışması süresince ilgi ve yardımlarını eksik etmeyen danışmanım Ali ALAGÖZ'e

Tezimin hazırlanmasında katkıda bulunan Ankara Eitim ve Araştırma hastanesi Acil Tıp İdari ve Eğitim Sorumlusu bacanağım Yavuz KATIRCI'ya

Gösterdikleri yoğun ilgi, verdiği büyük emekler nedeniyle Etlik İhtisas'tan uzman doktorlarımız, Avni DİNÇ, Nazım ELMASLI, Kadriye KAHVECİ, İlhami DEMİRKAPU, Leyla ÖZARSLAN, Dilşen ÖRNEK, Cihan DÖGER ve Gözde BUMİN AYDIN'a

Sanatoryum Hastanesinden uzman doktorlarımız Hilal GÜN SAZAK, Mehtap TUNÇ , Fatma YALÇIN, Polat PEHLEVANOĞLU VE Gülay ÜLGER'e

Birlikte yola çıkıp, ayrılmak zorunda kaldığımız can dostlarım Ali Ümit EŞBAH, Emre KISA ve Metin KILINÇ'a

Birlikte çalıştığımız tüm teknisyen, hemşire ve sağlık personeline,

Sonsuz sevgileriyle, yaşamıma ve eğitimime değer katan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme

Tanıdığım günden beri hayatıma çok şey katan, sabrı, ilgisi, sevgisi ile bana her zaman destek olan sevgili eşim Derya AYDEMİR'e

Ama ille de evin neşesi oğlum Semih Arda'ya

Sonsuz, saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Semih AYDEMİR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER... ..	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ii
ŞEKİL DİZİNİ	iii
TABLO DİZİNİ	
ÖZET.....	ii
GİRİŞVE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	36
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	41
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA.	57
SONUÇ	64
KAYNAKLAR... ..	65

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ASA : American Society of Anesthesiologist

BT : Bilgisayarlı Tomografi

cm : Sanrimetre

dk : Dakika

DAB : Diastolik arter basıncı

EBUS : Endobronşiyal ultrasonografi

EKG : Elektrokardiyografik

FOB : Fiberoptikbronkoskopi

GABA : Gama-Aminobutirik Asit

REM : Hızlı Göz Hareketi

NREM : Hızlı Olmayan Göz Hareketi

iv : İntravenöz

im : İntramusküler

KAH : Kalp Atım hızı

CO2 : Karbondioksit

kg : Kilogram

lt : litre

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

µg : Mikrogram

mg : Miligram

ml : Milimetre

MAS : Modifiye Aldrete Skorlaması

MAB : Monitorize anestezi bakımı

NE : Norepinefrin

OAA/S: Observer's Assessment of Alertness/Sedation

p.o : Oral Yoldan

O2 : Oksijen

OAB : Ortalama Arter Basıncı

OSS : Otonom Sinir Sistemi

Ort : Ortalama değer

PSS : Parasempatik Sinir Sistemi

SpO2 : Periferik Oksijen Satürasyonu

RSS : Ramsey Sedasyon Skalası

RSS : Retikuler Aktive Edici Sistem

sn : Saniye

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

5HT : Serotonin

SAB : Sistolik arter basıncı

SS : Solunum Sayısı

Ss : Standart Sapma

TBİA :Trans Bronşial İğne Aspirasyonu

VAS : Visual Analog Skala

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: Propofolün Kimyasal Yapısı	19
Şekil 2	: Ketaminin Kimyasal Yapısı	22
Şekil 3	: Midazolamın Kimyasal Yapısı	26
Şekil 4	: Pregabalinin Kimyasal Yapısı	29
Şekil 5	: Visual Analog Skalası	35
Şekil 6	: Grupların Zamana Göre Solunum Sayısı (SS) Değerleri Değişimi	43
Şekil 7	: Oksijen Saturasyonunun Gruplara Göre Değişim Grafiği	45
Şekil 8	: Sistolik Arteriyel Basıncın Gruplara Göre Değişim Grafiği	46
Şekil 9	: Diastolik Arteriyel Basıncın Gruplara Göre Değişim Grafiği	48
Şekil 10	: Ortalama Arteriyel Basıncın Gruplara Göre Değişim Grafiği	49
Şekil 11	: Kalp Atım Hızının Gruplara Göre Değişim Grafiği	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: American Society of Anesthesiologist (ASA) Sedasyon Derecelendirmesi	11
Tablo 2: Ramsey sedasyon skalası (RSS)	15
Tablo 3: Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S)	16
Tablo 4: Modifiye Aldrete Skorlaması	40
Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri	42
Tablo 6: Grupların Solunum Sayısına(SS) Göre Dağılımı	43
Tablo 7: SpO2 Karşılaştırması	44
Tablo 8: Gruplar arasında Sistolik Arteriyel Basınç Ölçümlerinin Karşılaştırması	46
Tablo 9: Gruplar arasında Diastolik Arteriyel Basınç Ölçümlerinin Karşılaştırması	47
Tablo 10: Gruplar arasında Ortalama Arteriyel Basınç Ölçümlerinin Karşılaştırması	49
Tablo 11: Gruplar arasında Kalp Atım Hızı Ölçümlerinin Karşılaştırması	50
Tablo 12: Öksürük Skoru Değerlendirilmesi	52
Tablo 13: Grupların Servis ve İşlem Odası Anksiyete Skorları	52
Tablo 14: Ramsey Sedasyon Skoru Karşılaştırmaları	53
Tablo 15: İşlem Süresi, İlaç Dozu ve Komplikasyon Değerlendirilmesi	54
Tablo 16: Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi	55
Tablo 17: Hekim Memnuniyetinin Değerlendirilmesi	56

ÖZET

Çalışmamızda, Oral pregabalinin anksiyeteyi baskılayıcı etkisinin sedasyon altında yapılan EBUS ile TBİA sırasında sedasyon, hemodinamik yanıt ve derlenme üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçladık. Ayrıca solunumsal ve hemodinamik etkiler, yan etkiler, derlenme süreleri ve ilaç tüketimi açısından karşılaştırmayı amaçladık. EBUS işlemi sonrasında hekim ve hasta memnuniyetini de değerlendirdik.

EBUS planlanan ASA I-III risk grubundan, 18-60 yaş arası toplam 60 hasta bilgilendirilmiş onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. İşlemden bir saat önce gruplarına göre plasebo kapsül (Grup 1) veya 150 mg pregabalin kapsül (Grup 2) oral olarak çok az bir suyla verilerek rastgele iki eşit gruba ayrıldı, anksiyete skoru, KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂, SS ölçülerek kaydedildi. Bekleme odasında hastalar monitörize edilerek SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, RSS, SS, öksürük skoru ve anksiyete skoru kaydedildi ve premedikasyon amacıyla 0.01mg/kg atropin ve 0.03 mg/kg midazolam im olarak uygulandı. Tüm hastalara 18 gauge iv kanül yerleştirildi Premedikasyondan yarım saat sonra hastalar ameliyathaneye alınıp monitörize edilerek her hastaya 0.03 mg/kg midazolam iv bolus uygulandı. Tüm gruplarda hastalara işlem boyunca %0.9 NaCl iv infüzyon uygulandı ve indüksiyonda 0.2-0.5 mg/kg propofol ve 0.2-0.5 mg/kg ketamin iv 30 sn'de verildi. Sedasyon düzeyi RSS'na göre 4 olduğunda yeterli sedasyon düzeyine ulaşıldığı kabul edilerek EBUS işlemi başlatıldı. Uygulanan bolus doz kaydedildi. 2 dk. sonra SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, RSS, öksürük skoru, SS değerleri ölçülüp kaydedildi. İşlem devam ettiği sürece her 3 dakikada bir; RSS, SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, SS, öksürük derecesi ve yapılan ilaçların ek dozları kaydedildi. Hastanın anksiyete düzeyi VAS ile değerlendirildi. Hastanın işlem sırasındaki öksürük derecesi visüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Derlenme özellikleri Modifiye Aldrete Skoru ile değerlendirildi. İşlemin hemen ardından işlemi yapan hekim tarafından hastanın EBUS' a toleransı değerlendirilerek bronkoscopistin memnuniyeti kaydedildi. İşlemden 2 saat sonra hasta memnuniyeti sorgulandı. İşlem süresince yapılan ilaçların dozları kaydedildi.

Gruplar arasında; Sedasyon amaçlı ketofol uygulaması her iki grupta da etkin solunumsal ve hemodinamik kontrol sağlamakla birlikte pregabalin alan grupta daha stabil bir hemodinami gözlemledik. RSS, hasta ve bronkoscopist memnuniyeti ile değerlendirilen sedasyon düzeyi ve kalitesi pregabalin alan grupta plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksekti VAS ile değerlendirilen anksiyete skoru pregabalin alan grupta bariz daha düşüktü. Bu durum hasta ve hekim memnuniyetinin daha iyi olmasına da katkıda bulunmuştur. Toplam anestezi ilaç tüketimi pregabalin alan grupta daha azdı ve derlenme süresi daha kısaydı. Bu sonuçtan yola çıkarak pregabalinin anksiyete üzerine olan olumlu etkisinin anestezi tüketimini azaltmak açısından pozitif etki yapabileceğini düşündük. Aynı zamanda hızlı derlenme sürelerinin işlem sonrası taburculuğu hızlandırabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak EBUS işlemlerinde ketofol ile yapılan sedasyon hasta ve uygulayıcı konforunu arttırmaktadır ve komplikasyon oranı da oldukça düşüktür. Ayrıca sedasyon işlemine eklenen oral pregabalinin hastalarda anksiyeteyi belirgin oranda azaltarak daha stabil bir sedasyon sağlamakla birlikte anestezi ajan tüketimini de önemli oranda azalttığını gözlemledik.

Abstract

Aim: In this study we aimed to evaluate the effect of oral pregabalin on anxiety, sedation, hemodynamic response, and recovery in patients who underwent transbronchial needle aspiration (TBNA) by using endobronchial ultrasonography (EBUS).

Materials and Methods: American Society of Anesthesiologist (ASA) physical status 1-3, age between 18 to 60 years sixty patients were included to the study. After informed consents were obtained from all patients, they were divided into two groups as placebo (Group 1, n=30) and pregabalin 150 mg (Group 2, n=30). Oral placebo or 150 mg pregabalin were given randomly one hour prior to procedure with small amount of water. Hemodynamic parameters, peripheral oxygen saturation (SpO₂), Ramsay sedation scores (RSS), respiratory rate (RR), coughing scores, and anxiety scores were recorded for all patients in premedication room. Intramuscular (im) 0.01 mg/kg atropine and 0.03 mg/kg midazolam was administered for premedication. 18 gauge iv canula was inserted. Patients were transferred to the operating room 30 min after premedication. 0.2-0.5 mg/kg propofol and 0.2-0.5 mg/kg ketamine mixture (ketofol) was given in 30 seconds for induction. RSS 4 was accepted as adequate sedation level, and EBUS was started. Induction dose of ketofol was recorded for all patients. Hemodynamic parameters, SpO₂, RSS, RR, coughing score, and additional anesthetic doses were recorded after 2 min of bolus and every 3 min during procedure. Visual analog scale (VAS) was used for coughing and anxiety scores. Modified Aldrete Score was use to evaluate recovery. Satisfaction of bronchoscopist and patients were evaluated end of the procedure.

Results: There was no difference between the groups in terms of demographic data ($p > 0.05$). SpO₂ level was significantly higher in Group 2 at T1, T4, T6, T7, and T8 time periods ($p < 0.05$). MAP values were significantly higher in Group 1 at T4, T5, T6, T7, and T8 time periods ($p < 0.05$). Increasing in HR was significantly higher in Group 1 at T4, T7, and T8 compared to Group 2 ($p < 0.05$). Coughing scores were found significantly lower at T4, T5, T6, T7, and T8 time periods in Group 2 ($p < 0.05$). While ward anxiety scores were comparable between the groups ($p > 0.05$), operating room anxiety scores were significantly lower in Groups 2 ($p < 0.05$). The number of patients who had RSS 4 was significantly higher in Goup 2 ($p < 0.05$). The total anesthetic doses were significantly higher in Group 1 ($p < 0.05$). The number of high blood pressure attacks were significantly higher in Group 1 ($p < 0.05$). Tachycardia and coughing attacks were significantly lower in Group 2 ($p < 0.05$). Recovery time was significantly shorter in Group 2 ($p < 0.05$). There was no difference between the groups in terms of amnesia, permissibility of procedure and acceptance of repetead precedure ($p > 0.05$). The satisfaction of bronchoscopist, particularly excellent satisfaction was significantly higher in Group 2 (Table 6), ($p < 0.05$).

Conclusion: In conclusion ketofol is a good combination to provide better patient and bronchoscopist comfort and complication rate is quite low during EBUS sedation. Pregabalin also provided low anxiety scores with low anesthetic agents' consumption rate.

GİRİŞ VE AMAÇ

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS); hava yollarına komşu ya da duvarındaki yapıları görüntülemek için geliştirilmiş yeni bir ultrasonografi yöntemidir. EBUS en sık olarak, mediastinal ve/veya hiler lenf bezlerinin tanısında ya da akciğer kanseri evrelemesinde transtrakeal ve Trans Bronşial İğne Aspirasyonu (TBİA)'na rehberlik etmektedir. Bununla birlikte, mediastinal yapıları veya hava yoluna komşu lezyonları tanımlamak, tümörün bronş duvarı invazyonunun derinliğini belirlemek ya da biyopsi için akciğerdeki kitleleri lokalize etmek içinde kullanılmaktadır (1).

EBUS işlemi hastalarda anksiyeteye neden olmaktadır. Anksiyeteye bağlı olarak hastaların hemodinamik parametreleri bozulabilmekte aynı zamanda bronkoskopist ve hasta konforunu da negatif yönde etkilemektedir. Sedasyonun amacı hastaların anksiyetelerini gidermek ve işlem anında koruyucu reflekslerini koruyarak sözlü komutlara uyum göstermelerini sağlamaktır. Ayrıca işlemi yapan bronkoskopiste de rahat bir çalışma olanağı sunmaktır (2).

Sedasyon uygulamalarında belirlenmiş bir protokol veya ideal bir ajan yoktur. Değişik cerrahi prosedürler ve tanısal girişimlerde farklı ajanlar farklı dozlarda etkin olabilmektedir (3).

İdeal bir sedatif teknikte; etkinin başlangıcı hızlı ve yumuşak olmalı, sedasyonun süre ve seviyesi kolayca kontrol edilebilmelidir. Minimal kardiyorespiratuar depresyon ile geniş bir terapötik alanı olmalıdır. Kullanılan ajanın metabolitleri inaktif olmalı ve metabolizması hepatik ve renal fonksiyonları azaltıcı yönde etkilememelidir. Strese endokrin yanıtı baskılamalı, dozu kolay ayarlanabilmelidir. Ciddi yan etkileri olmaksızın hızlı derlenme sağlamalı ve hastaların derlenme odasından ayrılma sürelerini uzatmamalıdır (4,5).

Tanı ve tedavi amaçlı lokal girişimlerde, anksiyeteye bağlı olarak olgularda korku, hatta panik atağa kadar değişebilen ruhsal durumlar ortaya çıkabilmektedir. Ağrıdan daha fazla sempatik sistem uyarısına yol açan anksiyete; olgularda hipertansiyon, aritmi ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa yol açabilmektedir. Lokal ve rejyonel anestezi altında yapılan girişimlerde bu olumsuz etkileri ortadan

kaldırmak amacıyla anksiyolitikler ve opiyoid analjezik ajanlar kullanılmaktadır (6).

Artan anksiyete ve korku, ağrı şiddetinin artmasına, peroperatif dönemde daha fazla anestezi tüketimine ve ameliyat sonrasında daha fazla opioid gereksinimine sebep olur. Anksiyöz hastalar anestezi indüksiyonu sırasında daha yüksek doz anestezi ilaca ihtiyaç duyarlar (7).

Pregabalin oral yolla iyi absorbe ve tolere edilir. Alındıktan bir saat sonra plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır. Pregabalinin; entübasyon yanıtını, postoperatif ağrıyı ve analjezik gereksinimi azaltma konusunda etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8-12).

Bu çalışmada; Oral pregabalinin anksiyeteyi baskılayıcı etkisinin sedasyon altında yapılan EBUS ile TBİA sırasında sedasyon, hemodinamik yanıt ve derlenme üzerine etkisinin değerlendirilmesini ve de solunumsal etkiler, yan etkiler, derlenme süreleri ile ilaç tüketimi açısından karşılaştırmayı amaçladık. EBUS işlemi sonrasında hekim ve hasta memnuniyetini de değerlendirdik.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOBRONŞİYAL ULTRASONOGRAFİ (EBUS)

Bronş duvarı mukoza, submukoza, kartilaj tabakalarından oluştuğu halde endoskopistin bronkoskoptan gördüğü, havayollarının lümeni ve iç yüzeyi ile sınırlıdır. Havayolu duvarının içindeki veya havayollarının dışındaki olaylar sadece renk değişikliği ve mukoza şişmesi, patolojik damarlanma, kartilajda belirginleşme, raylanma, havayolu duvarının yer değiştirmesi veya harabiyeti gibi indirek bulgular ile kendini gösterir. Bunun yanında hava yolunun birçok hastalığı parabronşial yapıları da içerir. Bu nedenle endoskopistin görüş alanının havayolunun dışının da içine alacak şekilde, artırılması gereklidir. Bu konuda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik tanısal yöntemlerin özellikle akciğer kanseri evrelemesinde yetersiz kalması sonucu ve de endoskopistin görüş

alanının artırılması düşüncesiyle endobronşiyal ultrasonografi geliştirilmiştir (13).

Genelde EBUS, BT' de görünen 1 santimetre (cm)' in üzerinde lenfadenopatilerin örneklenmesinde kullanılan bir yöntemdir (14).

Bronkoscopist, bronkoskopi yaparken hava yollarının lumeni ve iç yüzeyini gözlemler. EBUS; bronkoskop cihazı ile havayollarına girildikten sonra bronkoscopun çalışma kanalından gönderilen bir prob ile gerek hava yolları duvarı gerekse havayolunun dışındaki yapıların ve akciğerin incelenmesi işlemidir. İnvaziv girişimler arasında kabul edilmektedir. Bu teknoloji ile önceden bronkoskopi yalnızca havayolu patolojilerinin ve havayolu duvarının iç yüzünün direkt ve indirekt görülmesi olanaklı iken, havayolu duvarı, duvar dışındaki patolojiler ve mediastinal lenf nodlarının incelenmesi sağlanmıştır. Ayrıca mediastinal tümörler, kalp özefagus, büyük damarlar da değerlendirilebilir. EBUS'nin radyolojik görüntüleme yöntemlerinden üstünlüğü kanıtlanmıştır (13). Sistem temelde 3 parçadan oluşmaktadır:

- Fiberbronkoskop, bronkoskop 2-2.2 mm bir biopsi kanalına sahiptir. Distal ucunda 1 cm uzunluğunda konveks olarak yerleştirilmiş 7.5 megahertz ultrason probu bulunmaktadır. Prob bronş uzun aksına paralel yönde ve 500

derecelik açı ile tarama yapmaktadır. Penetrasyon derinliği 5 cm dir. Bronş duvarı ile probun temasını sağlamak için özel üretilmiş bir balon probun ucuna özel penseti ile takılır. Bronkoskopun optiği ise probun proksimalindedir ve 35 derecelik ön oblik görüş sağlar.

- İğne seti, özel olarak tasarımı kılıfı olan, ekojenik yani ultrasonografi esnasında görüntü veren tek kullanımlık 22 gauge iğne, iğnenin proksimalinde üç kilitleme mekanizmasına sahip bir kumanda ünitesi bulunmaktadır. Kilit mekanizmaları iğneyi bronkoskopa kilitlemeyi, iç kılıfı çıkartmayı ve iğnenin kaç cm batırılacak ise o noktada kilitlemeyi sağlar. Lenf noduna girildiğinde ucun tıkanmasını önlemek için ileri doğru itilen iğne kanalının içinde bir çelik tel (stile) vardır.
- İşlemci, Olympus® EU-ME1, EU-C60, Aloka ProSound Alpha 5, Aloka ProSound Alpha 10, Pentax® EPK-i veya EPK-1000 Video Processor Hitachi® HI Vision™ 5500 sistemleri bulunmaktadır (15,16).

2.1.1. EBUS Endikasyonları

- Akciğer kanser evrelemesi
- Mediastinal lenfodanapatinin ayrımsal teşhisi

EBUS ile ince iğne aspirasyonu; sağ alt paratrakeal, subkarinal ve paraözafajeal lenf düğümü istasyonlarına girilebilir. Böylece tek bir teşhis işleminde maximal örnekleme esnekliği sağlar. EBUS; erken kanser teşhisinde, ileri kanser trakeobronşial duvar bası ile tümör invazyonunun ayırımında, periferik lezyonların örneklenmesinde, lenf nodu evrelemesi ve ileri evre akciğer kanserinde tedavi yönlendirici olarak klinik kullanımda yer bulmuştur (17).

2.1.2. EBUS' un Kontraendikasyonları

Hastanın işlemi istememesi, tecrübeli personelin olmaması, yeterli donanımın mevcut olmaması, unstabil angina, kontrol edilemeyen aritmi, oksijene cevapsız refrakter hipoksemi, ciddi hiperkarbi, ciddi astım, ciddi koagulasyon bozukluğu, ciddi trakea obstrüksiyonu, yüksek pozitif ekspiryum sonu basıncı, ciddi sistemik hastalık (18).

2.1.3. EBUS' un Komplikasyonları

EBUS değerli bir tanı ve tedavi yöntemi olmasına rağmen risksiz değildir. Bronkoskopiye bağlı gelişen iki majör komplikasyon kanama ve pnömotoraks genellikle işlem sırasında uygulanan invaziv tekniklere bağlı olmakla birlikte üremik ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha sıktır (19).

Majör Komplikasyonlar: Solunum depresyonu (hipoksemi, hiperkapni), akut myokard enfarktüsü, pnömotoraks, hava yolu obstrüksiyonu, hemoraji, pnömoni pulmoner ödem (17,20).

Minör Komplikasyonlar: Ateş, kardiyak aritmiler, pnömotoraks, hava yolu obstrüksiyonu, hemoraji, vazovagal reaksiyonları, bulantı ve kusma.

Komplikasyon oranları seçilen işlemlerle ilgili olarak artış gösterebilir. Hayatı tehdit eden majör komplikasyonların yaklaşık yarısı sedatif rejimlerle ilgilidir (17,20).

2.1.4. Hasta Toleransı

İşlem hastaların çoğunda iyi tolere edilir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ciddi yan etki gözlenmemiştir. Scherer ve Falcone tarafından küçük bir hasta grubunda öksürük ve hipoksemi tanımlanmıştır (21-23).

Öksürük: Öksürük probun bronşial duvar ile olan temasını bozacağından EBUS incelemesini etkiler (21).

Hipoksemi: Oksijen desaturasyonu ana bronş veya trakeanın tamamen tıkanması sırasında oluşabilir. Ana bronşlarda balonun şişirilmesi %90' ın altına inmeyen desaturasyonlara neden olabildiği halde aralıklı olarak şişirilmesi durumunda tolere edilebilir (21).

2.2. ANKSİYETE KAVRAMI

Anksiyete kelimesinin sözlük anlamı iç sıkıntısı, endişe, korku veya kuruntunun

oluşturduğu psişik gerilimle belirgin huzursuzluk halidir (24). Rubin ise anksiyeteyi; yoğun, tam formüle edilemeyen bir huzursuzluk, iç organlarda bozukluğa neden olan ciddi düzeyde bir endişe olarak tanımlamıştır (25).

Anksiyete hem psikolojik hem de fizyolojik değişikliklere neden olan bir durumdur. Kişiliğin yapısında ve gelişmesinde önemli bir etken olan duygulanım ve coşku durumlarıyla birlikte ortaya çıkan ve onlara eşlik eden fizyolojik belirtiler olduğundan söz edilmiştir. Kişi belli bir tehlike algıladığında ya da öngördüğünde beyin sinir sisteminin otonom sinir sistemi (OSS) denilen kısmına mesaj yollar. OSS sempatik sinir sistemi (SSS) ve parasempatik sinir sistemi (PSS) olarak iki alt bölümden oluşur. Sinir sisteminin bu iki kısmı vücudun genel enerji düzeyinden ve harekete hazırlanmasından sorumludur. SSS vücudun enerjisini arttıran ve harekete hazırlayan kaçma-savaşma tepkisinden sorumludur; PSS' de vücudu tekrar normal haline geri döndüren ve dinlenme haline geçiren sinir sistemidir. OSS uyarılması ile kan basıncı, kalp atışı, solunum sayısı, kan şekeri, mide- barsak hareketleri, derinin direnci, çizgili kasların gerginliği artar. Tükürük salgısı azalır, ağız kuruluğu gelişir. Gözbebekleri genişler, dişler ve yumruklar sıkılır. Titreme ve terleme olur. Bütün bu değişimler, merkezi sinir sisteminde (MSS) adrenalin ve ona benzer başka kimyasal ileticilerin kan düzeyinin arttığını gösterir. Bu yükselişin oluşturduğu değişimlerin kişi tarafından hissedilmesi kaygı yaratır (26).

Hayvan çalışmaları ve ilaç tedavisine yanıt esas alındığında anksiyete ile ilişkili bulunan üç ana nörotransmitter norepinefrin (NE), serotonin (5HT) ve gama-aminobutirik asit (GABA)'tir (27).

2.2.1. Anksiyetenin Bulgu ve Belirtileri

Anksiyete çok hafif tedirginlik ve gerginlik duygusundan, panik derecesine kadar varabilen yoğunlukta olabilir. Anksiyetenin belirti ve bulguları, psikolojik, somatik ve fiziksel bulgular olmak üzere üç başlık altında toplanabilir (28).

Psikolojik Belirtiler: Kuruntu, kaygı, korku ve kötü bir şeyler olacaktı endişesi, panik ve yok olma duygusu, aşırı uyanıklık, irritabilite, yorgunluk, bitkinlik, uykusuzluk, kazalara eğilim, derealizasyon (dünya bambaşka ve gerçek dışı görünür) ve depersonalizasyon (hasta kendini değişmiş ve gerçektışı hisseder)

konsantrasyon olmada güçlük (28).

Somatik Yakınmalar: Baş ağrısı, baş dönmesi ve sersemlik, çarpıntı ve göğüs ağrısı, mide sıkıntısı ve diyare, sık idrar yapma, yutkunma güçlüğü hissi, motor gerginlik ve huzursuzluk, nefes darlığı, paresteziler, ağız kuruluğu (28).

Fiziksel Bulgular: Terleme, soğuk ve nemli deri, taşikardi ve aritmi, yüzde kızarıklık ve solgunluk, reflekslerde canlılık, titreme, kolay ürkme ve yerinde duramama (28).

Anksiyete bulgularının nedeni kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner bozukluklar, endokrin sistem ve metabolizma bozuklukları, tümörler, nörolojik bozukluklar, enfeksiyonlar ve ilaçlara ilgili bozukluklar gibi bazı organik hastalıklarda da olabilir (28).

2.2.2 Anksiyetenin Etiyolojisine Göre Sınıflandırılması

Anksiyete etiyolojisine göre içsel ve dışsal olarak ikiye ayrılır.

Dışsal Anksiyete: Dış çevreden kaynaklanan bir etkene bağlı olarak gelişen bu anksiyete türü, stres veya tehdit altındaki her normal bireyde görülebilecek bir tepkidir. Her zaman özgün bir dış stresör ve psikolojik çatışma ile açılabilir. Anksiyeteye yol açan dış stresör başka bir anlatımla etiyolojik ajan birey tarafından net olarak tanımlanabilir. Dışsal anksiyetede, spontan anksiyete ve panik atak oluşmaz (28). Bireyin gösterdiği korku ve anksiyete semptomları hissettiği korku veya anksiyete düzeyi ile orantılıdır. Karın ağrısı, kalp çarpıntısı, ateş basması ellerde hafif titreme vb. beklenen normal semptomlar gözlenir (29).

İçsel Anksiyete: Etiyolojisi santral sinir sistemindeki Metabolik/kimyasal bozukluklara bağlıdır. Ayrıca genetik bir yatkınlıkta mevcuttur. İçsel anksiyete streskarşısında verilen normal bir yanıt değildir. Dışsal anksiyeteden ayrıldığı en önemli nokta herhangi bir uyarın olmaksızın yada çok az bir provakasyonla bireyin kendi içinden, beklenmedik bir şekilde gelen anksiyete-panik atakların varlığıdır (29). İki anksiyete arasındaki bir diğer fark, dışsal anksiyetenin, içsel

anksiyeteye göre daha ciddi, bir dizi semptomla karakterize olmasıdır. Nefes almada zorluk uyuyamama, parestezi, hiperventilasyon, yutma güçlüğü hissi, göğüste ağrı hissetme, kontrolünü kabetme korkusu, değişen düzeyde sürekli sinirlilik gibi semptomlar olabilir (28,29).

2.2.3. Preoperatif Anksiyete

Cerrahi girişimler ciddi psikiyatrik ve psikososyal sorunlara yol açma potansiyelindedir. Hastada, hastalığından kurtulma umut ve beklentisi yanında psikolojik açıdan kendi bedenini, yaşantısını denetleyemeyeceği endişesine, organ ve doku kaybı korkusuna neden olabilir. Bu kaygı, alttaki hastalığın niteliğine kaybedilecek organa, kişi için bu durumun anlam ve önemine göre değişik düzeyde olur (30,31).

Cerrahi girişim uygulanacak hastalarda genel olarak anestezi kaygısı, ölüm riskine ilişkin endişeler, özürlü olacağı, ağrıdan korkma, bedeni üzerinde denetimini kaybedeceği, cinsel yeterliliğin kaybı korkusu, çalışabilirliğini kaybedeceği endişeleri gelişir (30,31).

Hastanın kaygı ve endişelerinin dinlenmesi kaygı ile başa çıkma yeteneğini güçlendirmektedir. Peroperatif dönemde hastanın eğitimi ve bilgilendirilmesi psikolojik açıdan ameliyata hazırlamada ilk basamaktır. Bilgilendirmenin kaygı korku ve depresyon gelişimini, ameliyat sonrası analjezik gereksinimini azalttığı hastanede yatış süresini kısalttığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (32). Ayrıca bilgilendirme ve psikolojik olarak ameliyata hazırlama, bulantı-kusma gibi postoperatif komplikasyonları da azaltmaktadır (32,33). Psikolojik hazırlamada hastanın emosyonel yaşantısı, içsel endişe, korku ve çatışmalarını ifade edebilmesinin sağlanması, bilgilendirme ve gerçekçi güvence verilmesi önemlidir. Hasta için önemli olan kaygı kaynakları araştırılmalı ve endişeleri giderilmelidir. Preoperatif dönemde hastaların %60-80'inin anksiyöz olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (30,31). Anksiyete düzeyi hastaneye yatış ile operasyona kadar geçen sürede ve operasyonu takip eden ilk iki günde daha yüksektir. Arellano ve ark preoperatif vizitin zamanlamasını belirlemek amacı ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların bir hafta önce, bir gün önce ve ameliyattan hemen önceki anksiyete düzeyleri arasında fark bulamamışlar, ancak ameliyattan hemen önce anestezi

tarafından görülen hastanın anksiyete derecesinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (34).

Anksiyöz hastalar anestezi indüksiyonu sırasında daha yüksek doz anestezi ilacı ihtiyacı duyarlar (33). Bazı çalışmalarda preoperatif dönemde detaylı bilgilendirilen hastaların preoperatif anksiyete düzeylerinin daha düşük olduğu ve postoperatif dönemde bu hastalarda aşırı ve anksiyete düzeylerinin daha düşük olduğu iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir (35).

Anksiyete çeşitli metabolik ve hormonal değişime neden olur. Pituiterhipotalamik ve adrenal-kortikal sistemi olduğu kadar, sempto-adrenal yolu da aktive eder. Bunun sonucu olarak da mukus ve tükürük gibi sekresyonlarda, gastrik asiditede gastrointestinal tonus ve motilitede ve katekolamin salınımında artışlar görülür. Anestezi indüksiyonu öncesi adrenal miktarı % 40 artar ve bu anksiyetenin artışı ile orantılıdır. Operasyondan önceki gece rahat uyuyan hastalarda plazma kortizol düzeyi 16 µg/ 100 ml iken rahat uyumayan hastalarda 20 µg/ 100 ml civarındadır (36), (µg ; mikrogram, ml ; mililitre).

Preoperatif anksiyete laringoskopi ve entübasyon sırasında refleks sempatik aktivasyon artışı ile taşikardi, aritmi ve hipertansiyona neden olur (37).

2.2.4. Anestezi İle İlgili Endişe Nedenleri

Preoperatif dönemde hastada mevcut olan anksiyete nedenleri arasında anesteziye bağlı endişeler önemli yer tutar. Bu endişeler anestezi uzmanları ve anestezi uygulamalarından, personelin problem çıkarmasına, ölüm korkusundan, iğne korkusuna kadar pek çok nedene bağlıdır. Literatürde değişik oranlarda olmak üzere bu endişeler; ameliyat sonrası uyanamamak, ameliyat sonrası aşırı, ameliyat sırasında uyanmak, ameliyat sonrası bulantı-kusma, yoğun bakımda kalmak, anestezi uzmanının bilgi ve deneyim eksikliği, anestezi uzmanının ameliyat odasında bulunmaması, anestezi uzmanının tavırları, iğne korkusu, ölmek, anestezi sırasında anlamsız konuşmak, ameliyat sırasında ağrı duymak olarak bildirilmiştir (38,39).

2.3. EBUS' DA SEDASYON VE ANESTEZİ UYGULAMALARI

2.3.1. Premedikasyon

İşlem öncesi premedikasyon temelde iki amaca yöneliktir:

- Sekresyonların azaltılması
- Anksiyolitik ve sedatif etkinlik sağlanması

Sekresyonların azaltılması için en sık kullanılan iki ilaç; atropin ve glikopirolattır. Atropin ve glikopirolat bronşial sekresyonları azaltan etkinlikleri yanında vazovagal yan etkilerden (hipotansiyon, bradikardi) korunma olanağı sağlanmaktadır (40,41).

2.3.2. Sedasyon

Mental ve fiziksel gerginliği rahatlatmak amacıyla, kullanılan farmakolojik ajanın dozuna bağlı olarak ilgili merkezlerin depresyonu, uyanıklıktan tamamen şuursuzluk hali ve genel anesteziye kadar varabilen bir tablodur.

Şuur ve uyanıklık retikuler aktive edici sistem (RAS) olarak adlandırılan beyin sapı ve hipotalamik bölgelerden santral hemisfere uzanan kısımlardan çıkan impuls akımına bağlıdır. Korteks, RAS ve subkortikal merkezler sedasyon ve anesteziden etkilenen kısımlar olarak gösterilmiştir. MSS'nin değişik derecelerde etkilenişine bağlı olarak, hafif sedasyon, derin sedasyon ve genel anestezi durumları ortaya çıkar. Hafif sedasyonda hastanın hava yolu desteğine gereksinim duymaksızın sözlü emirlere ve fiziksel uyaranlara yanıt verebilecek şekilde şuurunun minimal düzeyde depresyonu söz konusudur. Derin sedasyonda ise sözlü emirlere yanıt bozulmuş koruyucu refleksler kısmen kaybolmuştur. Genel anestezide ise fiziksel ve sözlü uyanlara yanıt alınamayan, hava yolu desteği gerektiren, koruyucu reflekslerin kısmen veya tamamen kaybolduğu bir şuursuzluk hali söz konusudur (42) .

Monitorize Anestezi Bakımı (MAB): Bir anesteziist tarafından sürekli olarak izlenmemesi halinde ileri derecede rahatsızlık veren veya tehlikeli koşullar yaratan terapötik ya da diyagnostik girişimlere tabi tutulacak, bilinci açık hastalara uygulanır. MAB çoğunlukla anksiyolitik, hipnotik, analjezik ve amnezik özellikli ilaçların tek başlarına ya da lokal veya rejyonel anesteziye ek olarak intravenöz (iv)

yolla uygulanmasını içerir (43).

Sedasyon ve analjezi, American Society of Anesthesiologist (ASA) tarafından onaylanan şekilde Tablo 1' de gösterilmiştir (44).

Tablo 1: American Society of Anesthesiologist (ASA) Sedasyon Derecelendirmesi

	Minimal sedasyon (Anksiyoliz)	Hafif sedasyon/ Analjezi	Derin Sedasyon/ Analjezi	Genel Anestezi
Tepkiler	Sözel uyarılara normal tepki	Sözlü veya dokunmalı uyarılara anlamlı tepki	Ağrılı uyarılara anlamlı tepki	Ağrılı uyaranlar a tepkisiz
Solunum	Etkilenmemiş	Müdahale gerektirmeye n	Müdahale gerekebilir	Müdahale e gerekli
S.Solunum	Etkilenmemiş	Yeterli	Yetersiz olabilir	Genelde yetersiz
KVF	Etkilenmemiş	Genellikle devam eden	Genellikle devam eden	Bozulabilir

S.Solunum: Spontan solunum, KVF: Kardiyovasküler Fonksiyon

Bazı hastalar için sadece analjezi gerekirken, bazı hastalar için de sadece sedasyon gereklidir. Hem sedasyon hem de analjezi gerektiren hastalarda ajanların birlikte kullanımı komplikasyon riskini artırır. Hafif sedasyon ve analjeziden genel anesteziye kadar olan aşamaları çok kesin hatlarla birbirlerinden ayırmak kolay değildir. Düşük dozda verilen opioidler hafif analjezi, düşük dozda verilen sedatifler hafif sedasyon yaparlar ve yan etki riski düşüktür. İlaç dozu artırılınca ilacın MSS'ndeki düzeyi yükselecek, bilinçte azalma olacak ve kardiyorespiratuar depresyon riski yükselecektir. Dolayısıyla, sistemik sedasyon ve analjezi uygulanırken kurallara uymak gerekir (45,46).

Yetersiz sedasyon/analjezi hastanın huzursuz olmasına hatta fizyolojik ve psikolojik yönden zarar görmesine yol açabilir. Diğer taraftan sedasyon sırasında ciddi kardiyak ve solunumsal depresyon gelişebilir. Hastaya ait bazı faktörler sedasyona bağlı komplikasyon riskini artırabilir. Yüksek sedasyon riskinin belirlenmesinde sedasyon risk değerlendirme kriterlerinin kullanımı yararlı olacaktır (44).

Sedasyon Risk Değerlendirme Kriterleri: (44)

- Horlama, stridor veya uyku apnesi
- Kraniyofasiyal malformasyonlar
- Güç havayolu öyküsü ve/veya bulguları
- Kusma, barsak obstrüksiyonu
- Gastro-özofageal reflü
- Restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıkları
- Reaktif havayolu hastalığı
- Hipovolemi, kardiyak hastalık
- Metabolik hastalıklar
- Sepsis
- Mental durum değişikliği
- Yetersiz sedasyon öyküsü
- Uygun olmayan açlık süresi
- Bilinmeyen risk faktörleri

Sedasyon ve Analjezinin Amaçları: Anksiyete, korku ve huzursuzluğu gidermek, ağrı veren ya da hasta için korkutucu olan girişimlerde istenmeyen psikolojik cevapları en aza indirmek, istenmeyen motor davranışı kontrol etmek, ağrı eşiğini artırmak, hastanın pozisyonundan duyduğu rahatsızlığı azaltmak, amnezi oluşturmak, hastanın hareketsiz kalmasını ya da hareket kontrolünü sağlamaktır. Gerektiğinde, hasta ile koopere olabilmek, OSS'nin aktivasyonuna bağlı hemodinamik değişiklikleri minimize etmektir (47,48).

Sedasyonda Beklenen Komplikasyonlar (47,48):

- Hipotermi-Hipertermi
- Gastrik içeriğin aspirasyonu, regürjitasyon
- Hipovolemi
- Solunum ve dolaşım depresyonu
- Alerji ve anaflaktik şok
- Bulantı-kusma
- Çevresel tehlikeler: (kablolarla takılma vs), elektromanyetik dalgalara maruz kalma, ortam aydınlatmasının yetersiz olması, radyasyondan korunma amaçlı giysilerin, ağır kurşun yeleklerin yarattığı hareket kısıtlılığı, anestezi gazlarına maruz kalınması.

Sedasyon ve Analjezi Uygularken Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar:

Uygulanan sedasyon ve analjezide hastanın uygun kardiyopulmoner fonksiyonları sağlaması, sözle ve dokunmayla yapılan uyarılara istenen cevabı verebilmesi uygulanan hoş olmayan girişimi tolere edebilmesi gerekir. Bunun için, ASA' nın anesteziistlere yönelik kılavuz kuralları başta olmak üzere, bazı akademik kurumlarca, sistemik analjezi ve sedasyonda uyulması gereken kurallar saptanmıştır (49,50).

Sistemik Sedasyon ve Analjezinin Kontraendikasyonları: Hemodinamik ya da respiratuvar instabilite gibi acil müdahale gerektirebilecek ciddi bir klinik durum olması, tedavinin hasta tarafından reddedilmesi, havayolu yönetimi veya ileri yaşam desteği deneyimi olan personelin olmaması veya sedatif ve analjezik ilaçlar konusunda tecrübesizliği ve bilgisizliği, girişim ve uyanma-derlenme döneminde hastayı monitorize etme imkanının olmaması, kullanılan ilaçlara karşı allerji ve sensitivite mutlak kontrendikasyonlardır (45,48).

Trakeal entübasyonu güçleştirecek fasial ya da dental bir anormallik ya da bir havayolu anormallığı, kusma ve aspirasyon riski yüksek olan hastalar, hemodinamik

ya da nörolojik yönden instabilitesi olan hastalar rölatif kontrendikasyonlardır (48).

Sedasyonun Değerlendirilmesi: Sedasyonun uygun düzeylerinin değerlendirilmesinde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Ancak bunlara rağmen sedasyonu en uygun düzeyde tutabilmek ve sürdürebilmek oldukça zordur ve genel kabul görmüş altın bir standart yoktur (51,52).

Sedasyonun Değerlendirilmesinde Yöntemler:

- **Objektif Yöntemler:** Anestezi uygulamalarında ortaya çıkan teknolojik gelişmeler ile paralel olarak gelişmiştir. Bu yöntemler rutin olarak kullanılmamaktadır (51).
- **Plazma sedatif konsantrasyonu:** Ancak sınırlı hasta gruplarına uygulanmıştır. Rutin kullanımı yoktur.
- **Frontal elektromyogram.**
- **Alt özafagial kontraktilite:** Anestezi derinliği ile peristaltik kontraktilite arasında bir ilişkinin varlığından yola çıkılarak uygulanmıştır, hastalar arası oldukça büyük değişimler gösterdiği için önerilmemektedir (53).
- **Bispektral İndeks Monitörizasyonu:** Sedasyon düzeyinin ölçümünde yatak başında kullanılabilen ve yoğun bakım üniteleri ile ameliyathanelerde günümüzde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Rutin olarak uygulamaya girmemiştir (53).
- **İşitsel uyarılmış potansiyeller:** En basit olarak uygulanabilen uyarılmış potansiyel türüdür. Derin sedasyon ile uyarılmış potansiyeller arasında ilişkinin zayıfladığı bildirilmiştir (56).

Subjektif Yöntemler: Bu amaçla geliştirilmiş sedasyon skalaları mevcuttur. En sık kullanılan birkaç tanesi aşağıdakilerdir.

Ramsey Sedasyon Skalası (RSS): Ramsey ve ark tarafından 1974'de tanımlanmıştır (Tablo 2). Günümüzde en sık kullanılan, değerlendirilmesi basit bir

skorlama sistemidir. Bazı araştırmacılar tarafından sedasyondan ziyade bilinci



değerlendirdiği düşünülmüştür (55). Ancak bazıları ise sedasyon uygulamalarında başarılı olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (56).

Tablo 2: Ramsey sedasyon skalası (RSS)

Düzy	Özellik
2	Uyanık, koopere, oryante ve sakın hasta
3	Sadece emirlere yanıt veren hasta
4	Uyuyan, glabellaya vurmakla hızla yanıt veren hasta
5	Uyuyan, uyarılara yavaş yanıt veren hasta
6	Ağrılı uyarana yanıtsız hasta

Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) sedasyon skalası: Uyanıklığın ölçümünde sıklıkla kullanılan bir skaladır (Tablo 3). Primer olarak cerrahi işlemlerde uygulanan sedasyonun izleminde kullanılır (55,56).

Tablo 3: Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S)

Düzy	Özellik
1	Normal ses tonu ile sorulan sorulara hemen cevap (uyanık)
2	Normal ses tonu ile sorulan sorulara laterjik cevap (uykuya
3	meyl) Yalnızca yüksek ses ile ve/veya tekrarlayan sorulara
4	cevap Yalnızca hafif sarsma veya dürtmeye cevap
5	Hafif sarsma veya drtme ile cevap yok

Sedasyon Sırasında Hastanın İzlemi: Her ne kadar bilinçli sedasyon sırasında hastaların şuuru açık kalmakta ve dolayısıyla birçok koruyucu reflekslerini muhafaza etmekteyseler de, kullanılan sedatif ajanlar ile merkezi sinir sistemi baskılanmakta ve solunum depresyonu gelişebilmektedir. Dahası, hastanın belirli bir prosedüre vereceği bireysel yanıtın kesin olarak bilinmemesi, o hasta için selektif

bir izleme yönteminin saptanamamasına neden olmaktadır. Bu nedenle bilinçli sedasyon uygulanan tüm hastalarda dikkatli bir takip temel teşkil eder. Bilinçlilik düzeyi pulmoner ventilasyon, oksijenasyon ve hemodinami dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (45).

Sözlü cevaplar hastaların bilinç durumunun yanında solunumlarının da bir göstergesidir. Gerek bilinçli sedasyon gerekse derin sedasyon için, bilinçlilik seviyesinin gözlenmesi olası riskleri azaltır (45).

Ventilasyon fonksiyonunu izlemi veya oskültasyon ile gözlemi, sedasyon/analjezi ile oluşacak istenmeyen sonuçlar riskini azaltmaktadır. Bilinçli sedasyon sırasında kapnografi imkânının riskleri azalttığı konusunda iki yönlü görüşleri bulunurken derin sedasyon için riski azaltabileceği konusunda görüş birliği vardır. Sedatif/analjezik uygulanan hastalarda, oksimetre ile oksijen desatürasyonu ve hipoksemi etkili bir şekilde izlenebilmektedir. Sedasyon/analjezi sırasında oksimetre ile hipokseminin erken tespit edilmesi, kalp durması ve ölüm gibi komplikasyon ihtimallerini azaltır (45).

Hastanın kalp atışı ve kan basıncındaki değişikliklerin erken gözlenmesi uygulayıcıların, problemleri zamanında gözleyip müdahale etmelerini sağlayabilir ve bu komplikasyon riskini azaltabilir. Vital işaretlerin düzenli izlenmesi, gerek bilinçli sedasyon gerekse derin sedasyonda istenmeyen sonuç ihtimalini azaltır. ASA, önemli kardiyovasküler hastalığı olanlar veya ritim bozukluğu olan hastaların elektrokardiyografik (EKG) gözlemini, bilinçli sedasyon sırasında önermektedir (45).

2.3.3. EBUS' da Sedasyon

EBUS' da sedasyonun amacı hastaların anksiyetelerini gidermek, işlem anında koruyucu reflekslerini kaybetmelerine neden olmadan sözlü komutlara uyum göstermelerini sağlamak ve işlemi yapan ekibe rahat bir çalışma olanağı sunulmasıdır. Genel anlamda endoskopik girişimlerde sedasyonun yeri üzerinde fikir birliğine varılamamıştır (2).

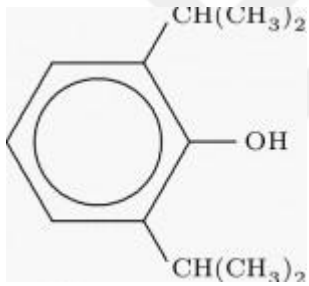
EBUS Sedasyonunda Kullanılan İlaçlar: Sedasyon uygulamalarında belirlenmiş bir protokol veya ideal bir ajan yoktur. Bu grupta kullanılan ajanlar geniş bir spektrumda yer alır. Benzodiazepinler, opioidler, iv anestezi ajanlar, α_2 -adrenoseptör agonistleri (klonidin, deksmedetomidin) içerir. Ancak bu amaçla en sık kullanılan ajanlar midazolam ve propofoldür (51).

Propofol: Propofol, çok kısa etkili sedatif, hipnotik, amnezik ve minimal analjezik özelliklere sahip günümüzde sık kullanılan nonbarbitürat türevi bir iv anesteziiktir. Propofolün, sistemik vasküler direnci azaltılarak hipotansiyona ve solunum merkezinin karbondioksit (CO₂) duyarlılığını azaltarak apneye yol açtığı bilinmesine karşın; etkisinin çok çabuk başlaması, kullanımının kolay olması, etkili ve güvenli profili, çabuk ayılma sağlaması ve antiemetik aktivite göstermesi gibi avantajları nedeniyle sedasyon uygulamalarındaki kullanımı giderek artmaktadır (57).

İlk kez 1977'de kullanılmıştır. Başlangıçta kullanılan Cremophor El solüsyonu, alerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için terkedilmiş ve %10 soya yağı içindeki %1 'lik emülsiyonu hazırlanmıştır (58).

Etki Mekanizması: Tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte etki mekanizmasının klor kanallarının aktivasyonu ile GABA etkilerinin artması şeklinde olduğu düşünülmektedir (59). Yapılan çalışmalarda MSS' ndeki GABA A klorid kompleks reseptörleriyle etkileştiği gösterilmiştir. Bu reseptörler üzerinde bağlandığı bölge barbitürat ve benzodiazepinlerden farklıdır. Muhtemelen etkisini göstermek için çeşitli hedef bölgelere sahiptir. Etkisini nikotinik kolinerjik reseptör kanallarının açılmasını azaltarak göstermektedir. İnsan serebral korteksinde sodyum kanallarını bloke ederek bu kanalların açılma sürelerini azaltmaktadır. Aynı zamanda lipofilik özelliği olan propofol, lipofilik lipofosfatid reseptörleriyle etkileşerek lipofosfatidat sinyallerini önlemektedir. Bu durum propofolün vazodilatasyon özelliğini açıklamaktadır. Çünkü lipofosfatidat vazokonstriktör etkiye sahiptir (60).

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri: Kimyasal adı 2,6 diisopropilofenol (Şekil 1) olan propofol (ICI35868) hipnotik etkili alkil fenoller grubundandır. Molekül ağırlığı 178, pH'sı 7 olan süt beyazı renğinde bir maddedir. Günümüzde kullanılan formülü %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi içerir. Oda ısısında stabildir, ışığa duyarlı değildir. Dilue edilmesi gerekirse % 5 dekstrozun sudaki solüsyonu kullanılmalıdır. En fazla 1/5 oranında dilue edilir. Antibakteriyel içermeyen emülsiyonda steriliteye dikkat edilmesi ve ampul açıldıktan sonra 8 saat içinde kullanılması gerekir (59).



Şekil 1: Propofolün Kimyasal Yapısı

Metabolizması: Yüksek lipid çözünürlüğü nedeniyle etkisi hızlı başlar ve kısa sürede sonlanır. Propofol karaciğerde glukuronid ve sülfatla konjuge edilerek hızla metabolize edilir. Suda eriyen bu metabolitler böbreklerden atılır. %1'den azı idrarla ve %2'si feçesle değişmeden atılır. Metabolitleri aktif değildir. Klirensi, karaciğer kan akımından fazla olduğundan ekstrahepatik metabolizması veya ekstrarenal eliminasyonu olduğu düşünülmektedir. Karaciğer hastalıklarında klirensi değişmez ancak eliminasyon yarı ömrü uzar (59).

Farmakokinetik Özellikleri: Propofolün eliminasyon farmakokinetiği için iki

ve üç kompartmanlı modeller tanımlanmıştır. Propofolün kan konsantrasyonu tek bolus enjeksiyonunu takiben redistribisyon ve eliminasyon nedeniyle hızlıca düşer. İlk distribisyon yarı ömrü 2-8 dakikadır (59).



Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, kilo, yandaş hastalıklar ve kullanılan ek ilaçlarla değişebilir. Böbrek hastalıkları propofolün farmakokinetikini değiştirmez. Propofolün dağılım hacmi ve klirens hızı kadınlarda daha fazla iken eliminasyon yarı ömrü her iki cins için de benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır. Çocuklar ise daha geniş santral kompartman volumüne (%50) ve çok hızlı klirens (%25) sahiptir (59).

Propofolün 2-2,5 miligram/kilogram (mg/kg)'lık dozunda tek bolus enjeksiyonunu takiben bir kol beyin dolaşım süresindedir (10-20 saniye(sn)). Bu sırada propofolün kan seviyesi 1 µg/ml'dir. Tam oryantasyon için 0,51 µg/ml kan konsantrasyonu gerekir. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında propofolün sürekli infüzyonla kullanımı ideal bir uygulamadır. Bu şekilde kan beyin konsantrasyonundaki değişiklikler en aza indirilmiş olur (59).

Farmakodinamik Etkileri: Üst solunum yolu reflekslerini deprese eder ve kas gevşemesi olmadan entübasyon ve laringeal maske yerleştirilmesine olanak verir (59).

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: Propofol direkt olarak kardiyovasküler sistemi deprese eder. En belirgin etkisi, anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncındaki azalmadır. 2-2,5 mg/kg indüksiyon dozunda sistolik arter %25-40 azalır. Bu arteriyel basınç değişiklikleri kardiyak outputun, stroke volüm indeksinin ve sistemik vasküler rezistanın azalmasıyla ilgilidir. Ortalama ve diastolik kan basınçlarında da benzer değişiklikler olur. Bu etkiler doza ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Sempatik aktiviteyi azaltması ve intrasellüler düz kas kalsiyum mobilizasyonu yapması vazodilatatör etkisini belirginleştirir (59).

Propofol infüzyonu, hem miyokardiyal kan akımını hem de miyokardiyal oksijen (O₂) tüketimini belirgin olarak azaltır. Bu durum oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunmasına sağlar (59).

MSS'ne Etkileri: Propofol 2,5 mg/kg indüksiyon dozunu takiben bir kol-beyin dolaşım süresinde hipnoz oluşturur, pik etki süresi 90-100 sn'dir. MSS'ni doza

bağımlı olarak baskılar. Bu dozda etki süresi yaklaşık 5-10 dakikadır (dk). Düşük dozlarda sedasyon ve amnezi oluştururken, doz yükseldikçe hipnoz gelişir (59).

Solunum Sistemine Etkileri: Propofol bir indüksiyon dozunu takiben apne oluşur. Apne sıklığı ve süresi doza, veriliş hızına ve eşzamanlı kullanılan ilaçlara bağlı görünmektedir. İndüksiyon dozunda propofolden sonra apne görülme sıklığı, % 25-30' dur. Apne öncesinde belirgin tidal volüm azalması ve takipne görülmesi olağandır. 2,5 mg/kg indüksiyon dozundan sonra solunum hızı 2 dk için belirgin olarak azalır. Propofol infüzyonunun sürdürülmesi (100 µg/kg/dk) tidal volumde %40 azalma, solunum hızında %20 artmayla sonuçlanır. Karbondioksite solunumsal yanıt, infüzyon süresince azalır. Bilinçli sedasyon amaçlı subanestezik dozlarda dahi hipoksiye solunumsal yanıtı inhibe eder ve hiperkapniye normal reaksiyonu azaltır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde bronkodilatasyon oluşabilir. Propofol aynı zamanda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun boyutunu da azaltır (59).

Diğer Etkileri: Propofol emülsiyon formunda hepatik ve fibrinolitik fonksiyonları etkilememektedir. Invitro olarak platelet agregasyonunu azalttığı bulunmuştur. Nötrofil polarizasyonunu, anestezik dozlarda %50 inhibe eder (61).

Propofole karşı anafilaktoid reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar lipid emülsiyonuna değil, direkt propofole karşıdır. Genelde allerji öyküsü olanlarda görülmüştür. Subhipnotik dozlarının anlamlı olarak antiemetik etkisi görülmüş, postoperatif dönemde 10 mg, kemoterapi sonrası 1 mg/kg/saat dozunda infüzyonla çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir. İndüksiyon esnasında göz içi basıncını %30-40 düşürür (59).

Yan etkiler; Enjeksiyon sırasında ağrı, miyoklonus, apne, arteryel kan basıncında düşme ve nadiren propofolün uygulandığı vende tromboflebite neden olabilir. Propofolün ilginç olan iki yan etkisi antiemetik özelliği ve uygulandıktan sonra olan "iyilik hali" hissidir (59).

Anestezi İndüksiyonu ve İdamesi: İndüksiyon dozu 1.0-2.5 mg/kg arasında

değişmektedir ve ED95 premedikasyon yapılmamış erişkinlerde 2.25-2.5 mg/kg'dır. Premedikasyon uygulananlarda doz belirgin olarak azaltılır. 60 yaş üstü olgular için doz 1.0 mg/kg (premedikasyonlu) ile 1.75 mg/kg (premedikasyonsuz) arasında değişir. Özellikle yaşlılarda indüksiyon yavaşça yapılırsa respiratuar ve kardiyovasküler komplikasyon insidansı da azalır. Çocuklarda ise indüksiyon dozu 2.8 mg/kg, premedikasyon sonrası 2 mg/kg'dır (59).

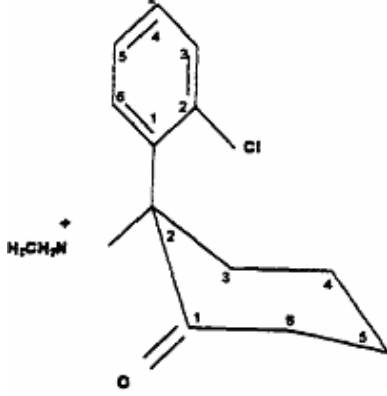
Yeterli indüksiyondan sonra anestezinin idamesi için 10 ile 30 mg arasında bolus dozlarına ihtiyaç vardır. Ancak infüzyonla verilmesi daha stabil kan düzeyi sağlamak ve doz ihtiyacını ayarlamak açısından avantajlıdır. İnfüzyon dozu 100-200 µg/kg/dk aralığında verilir kişisel ihtiyaç ve cerrahi stimulasyona göre ayarlanır. Fentanil alfentanil, morfin gibi opioidler veya benzodiazepinlere kombine edilince propofol ihtiyacı azalır hem de farkında olma riski ortadan kalkar (59).

Sedasyon amaçlı kullanımı: Propofol yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyondaki olgularda cerrahi işlemler sırasında sedasyon amacıyla kullanılabilir. Devamlı infüzyonla propofol sedasyonunun derecesi kolayca titre edilebilir ve infüzyonun süresine bakmaksızın infüzyon sonlandığında hızlı bir derlenme sağlar (59).

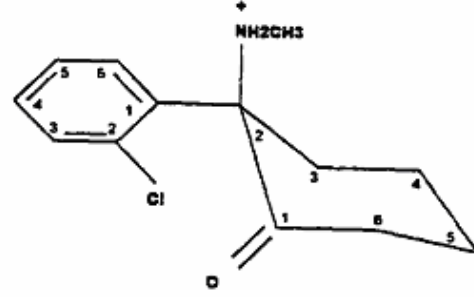
Genel Anestezi uygulanan dozun yarısı yani 30-60 µg/kg/dk infüzyon dozunda rejyonel anesteziye destek olmak için kullanılır (59).

Ketamin: Ketamin nonbarbitürat fensiklidin derivativesidir. Analjezi ve uyku hali ile karakterize dissosiyatif anestezi oluşturur. Stevens 1964 yılında ketamini sentezlemiş ve 1965 yılında Domino ve Corssen tarafından klinikte kullanılmaya başlanmıştır (62).

Kimyasal Adı ve Formülü: Cl-581, Cl-369, CN-52-372-2-(2-chlorophenyl)-2-methyl-aminocyclohexanonhydrochlorid (62,63). Kimyasal formülü Şekil 2' de gösterilmiştir.



S,(+)-Ketamin hidroklorid



R,(-)- Ketamin

hidroklo Şekil 2: Ketaminin Kimyasal Yapısı

Farmakokinetiği: Ketamin suda ve yağda eriyen bir madde olup, kan–beyin bariyerini ve plesantayı hızla geçer, yayılımı dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır . MSS’ndeki etkileri dağılım sonunda kalkar. Karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılır ve idrarla atılır. Yıkım ürünlerinden biri olan norketamin hipnotik etkili olup, ketaminin 1/3-1/5’i etkinliğindedir. Norketaminin bu etkinliği, bilincin dönmesinden sonra görülen uzun süreli sersemlik ve tam uyanamamayı açıklar. Ketaminin %4’ ü idrarla değişmeden atılır. Barbitüratlara benzer şekilde karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerde indüksiyonu yapar. Kısa aralıklarla uygulandığında gelişen kronik toleransdan bu etkinin sorumlu olduğu kabul edilir (64).

Dissosiyatif Anestezi: Ketamin, talamoneokortikal ve limbik sistemler arasında fonksiyonel ve elektrofizyolojik bir dissosiyasyon meydana getirmektedir. İlk önce talamoneokortikal daha sonra retiküler ve limbik sistemde depresyona neden olur. Burada bir çeşit katalepsi söz konusudur. İlacın verilmesinden sonra, olgunun gözleri açılır, horizontal veya vertikal nistagmus görülür. Daha sonra göz küreleri sabitleşir ve orta hatta kalır. Bu sırada hasta çevreden izoledir. Hastada amnezi ve analjezi hakimdir. Beyin afferent uyarıları değerlendirip, uygun cevabı veremez.. Psikolojik olarak hastada uzayda uçuş hissi ile ağırlıksızlık vardır. Oldukça

kuvvetli analjezik etkisi vardır. Santral etki yanında , spinal kord arka boynuz nöronları üzerinede etki yapar. Opioid reseptörlerine bağlandığına ait bilgiler vardır. Bu etkileri nedeniyle intratekal veya epidural olarak da analjezik amaçla kullanılmıştır. Henüz rutin uygulama yoktur (64).

Farmakodinamik Etkileri:

- **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:** Kan basıncı ve kalp hızında 3-5 dk içinde ortaya çıkan ve 10-20 dk sonra geçen geçici bir artış olur. Bu etkiler SSS'nin santral sitümülasyonu sonucu oluşur. Kan basıncını yükseltici etkisi kardiyak dekompanzasyonu olan olgularda zararlı olabilir. Tersine genel durumu bozuk, yüksek riskli kardiyak olgularda depresyon durumu hakim olarak hipotansiyonda gelişebilir. Aritmi yapmaz (64).
- **Solunum Sistemine Etkileri:** Alışılmış indüksiyon dozunda ketaminin solunuma etkileri minimaldir. Hızlı iv bolus uygulanması veya öncesinde opioid verilmesi sonucu nadir de olsa apne gelişebilir. Etkin bir bronkodilatatördür. Potansiyel respiratuar problem aşırı tükürük sekresyonudur. Antikolinerjik ajanlarla premedikasyon uygulanarak azaltılmalıdır. Üst hava yolu refleksleri korunur (64).
- **MSS Etkileri:** Beyin kan akımı, metabolizma hızı, oksijen tüketimi ve beyin omirilik sıvısı (BOS) basıncını artırır . Elektroensefalografi (EEG) de orta ve yüksek amplitüdlü yavaş teta aktivitesine neden olur ki bu aktivite analjezik etki ile paralellik gösterir (64).
- **Diğer Sistemlere Etkileri:** Birçok olguda gözyaşı salgılanması ve terleme olur. Göz reaksiyonlarını ilginç bir sıra izler. İndüksiyonun hemen ardından gözler kapanır fakat 1 dk sonra açılır ve nistagmus görülür. Gözlerin kapanması analjezinin hafiflediğinin işareti olabilir. Göz içi basıncında hafif yükselme ve postoperatif dönemde diplopi görülebilir. Ketamin kas tonusunu artırır. İstemsiz kas hareketleri ile ekstremitelerde tonik klonik hareketler oluşabilir. İmmün sistemi deprese etmez. Olguların 1/5'inde

kendiliğinden geçen eritematöz döküntü olur. Bu nedenle yanıklı
kemoterapi almakta olan



hastalarda tercih edilir. Kan şekerinde ilk 15 dk'da en fazla olmak üzere 2 saat içinde düzelen yükselme görülür. Böbrekler üzerine bilinen etkisi yoktur. Penis üzerine mekanizması bilinmeyen gevşetici bir etkisi vardır.

İntravenöz

2.2 mg/kg ketamin peniste yapılan operasyon sırasında ortaya çıkabilecek ereksiyonu önleyebilir. Analjezik dozda (0.2-0.5 mg/ kg) doğum ağrılarının giderir ve yenidoğanda depresyon yapmaz (64).

- **Yan Etkileri:** Ketamin katekolamin salgılanmasını, arteriyel kan basıncını kalp hızını, miyokard oksijen tüketimini, intrakraniyal ve intraoküler göz içi basıncını, sekresyonları, kas tonusu ve uterus kontraksiyonlarını artırır. Hızlı enjeksiyonlarında apne görülebilir. Uyanma döneminde rahatsızlık veren rüya, halüsinasyon ve ajitasyona neden olabilir. Bulantı ve kusma sıklığı tiyopentalden fazladır. Uykuya meyil, görme bulanıklığı olabilir. Hasta rahat bırakılmak ister (64).

Uygulama ve Dozaj: İv, İntramusküler (im), oral (p.o), rektal ve intranazal yollarla kullanılabilir. İv ve im biyoyararlanımı % 93'ün üzerinde iken, oral biyoyararlanımı % 16 civarındadır. Analjezik, sedatif, indüksiyon amacıyla kullanılabilir. İndüksiyon için iv olarak %1' lik solüsyondan büyük çocuklarda 1.5-2 mg/kg verilir. Etkisi 30-60 saniye içinde başlar, 5-10 dk sürer. Analjezik etkisi 40 dk amnezik etkisi ise 2 saat sürer. İm uygulamada %5'lik solüsyondan, 8-12 mg/kg deltoid, gluteus veya lateral vastus kası içine derin olarak verilir. Etkisi 3-5 dk sonra başlar. 10-20 dk sürer. Nistagmus veya şaşılık, indüksiyonun yeterliliğini gösterir. Gerektiğinde başlangıç dozunun 1/3-1/2'si kadar tekrarlanabilir. Uzun girişimlerde azotprotoksit ve kas gevşetici ile birlikte, %0.1'lik solüsyonu 30-50 mg/saat hızla infüze edilebilir. Tekrarlanan dozlar veya infüzyon şeklinde verilmesi birikici etki yapabilir. Dozun giderek azaltılması gerekir. Öte yandan kısa aralıklarla ve çok sayıda uygulandığı durumlarda (radyoterapi, kemoterapi) kronik tolerans gelişebilir. Bu durumda dozu arttırmak gerekir (64).

Ketamin, subanestezi yani 0.5-1 mg/kg'dan az dozda veya düşük yoğunlukta

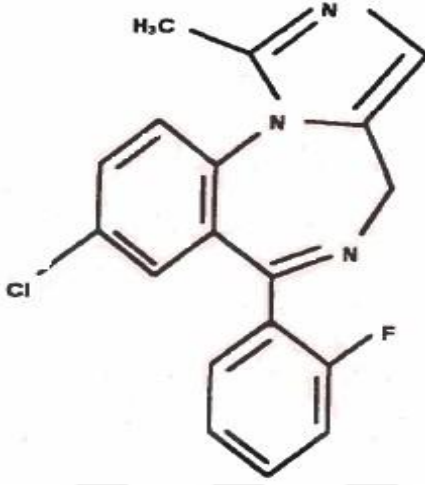
infüzyon şeklinde uygulandığında, bilinç kaybı olmaksızın analjezi sağlar. Kısa ağrılı işlemlerde (kapalı redüksiyon, pansuman) ve postoperatif ağrı kontrolünde tek başına veya diğer ilaçlarla kontrol edilebilir. Oral (5-10 mg/kg), rektal (6mg/kg) ve nazal (3mg/kg) premedikasyon amacıyla kullanılmaktadır (64).

Endikasyonları: Minör operasyonlarda tek ilaç olarak, genel anestezide indüksiyon ilacı olarak, hava yolu kontrolünün güç olduğu durumda, bebek ve çocuklarda, terapötik, diagnostik girişimlerde çok değerlidir. Boyun ve ekstremitelerde yapılacak girişimler, sık pozisyon değişimi gerektiren işlemlerde, ciddi yanıklı hastalar ve ortostatik hipotansiyon gelişen olgularda rahatlıkla kullanılabilir. Sempatik stimülasyon ve plazmada artmış serbest noradrenalin sayesinde, akut veya kronik bronşiyal hastalığı olmalarda, bronkospazmı ve akut astmanın pekçok semptomlarını önler (64).

Kontrendikasyonları: Psikiyatrik bozukluklar, Epilepsi, Üst solunum yolu enfeksiyonu, Göz içi ameliyatları, intraoküler veya intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır (64).

Midazolam: Midazolam kısa etkili ve suda eriyen bir benzodiazepin grubu ilaçtır. Walser tarafından 1975 yılında sentezlenmiştir. Diğer benzodiazepinlerden farkı imidazol halkası içermesi ve suda erimesidir. Bu nedenle enjeksiyonu ağrı ve irritasyona neden olmaz. Diazepamdan 1-2 kat daha potenttir. Amnezik etkisi daha fazladır (65,66).

Kimyasal Adı ve Formülü: 8-kloro-6-(2-fluorfenil)-1-metil-4-hidro-imidazol [1,5a][1,4], (66). Kimyasal formülü Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3: Midazolamın Kimyasal Yapısı

Farmakokinetiği: Molekül ağırlığı 362, pKa'sı 6.15, pH' sı 3.5'tur. Bu pH'da imidazol halkası açık olup fizyolojik pH'da (7.4) imidazol halkası kapanır. Plazma proteinlerine %94 oranında bağlanır. Eliminasyonu hemen hemen tamamen metabolizma hızına bağlıdır. Tamamına yakını karaciğerde metabolize olur. Hepatik mikrozomal oksidasyon ile hidroksilasyona uğrar. İmidazol halkası hızlıca okside olur. Ana metaboliti α -4-dihidroksimetilmidazolamdır. Diğer inaktif metabolitleri 4-hidroksimidazolam ve α -4-dihidroksimidazolamdır. %1'den azı böbrekler tarafından değişmeden vücuttan atılır. Primer atılım ürünü α -hidroksimetilmidazolam glukuronittir (65,66).

Etki Mekanizması: Kortekste en çok olmak üzere MSS'nin birçok yerinde ve medulla spinaliste, major inhibitör nörotransmitteri olan gama GABA'in etkilerini artırır. Midazolam diğer benzodizepinler gibi sık olmasa da paradoksal veya disinhibitör reaksiyonlara neden olabilir. Bazen yeterli dozda verildiği halde eksitasyon, ajitasyon ve diğer davranış bozuklukları şeklinde ve reaksiyonlara neden olabilir. Bu reaksiyonların nedeni bilinmemektedir. Kişilik özellikleri ya da genetik özelliklerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Midazolamın, GABA reseptörleri kompleksinin bir parçası olan benzodiazepin reseptörlerinin yanısıra asetilkolin, serotonin ve katekolaminlerin gibi mediatörlerin fonksiyonunu etkilemesinden

kaynaklanabilir (65).

Farmakodinamik Etkileri: Serebral metabolik hızı, O₂ tüketimini ve serebral kan akımını doza bağımlı olarak düşürür. Konvülsiyon eşiğini yükseltir. Solunum merkezini doza bağımlı deprese eder. CO₂' ye solunumsal cevabı baskılar. Midazolam uygulaması ne kadar hızlı olursa solunum depresyonu etkisi o kadar çabuk ortaya çıkar. Tek başına kullanıldıklarında hemodinamik etkileri ılımlıdır. Kardiyovasküler sistemde minimal depresyona yol açar (67).

Strese bağlı epinefrin salınımını çok hafif azaltır ve plazma kortizol seviyesini düşürür. Plasentayı geçer ve fetal sirkülasyona girer. İskelet kaslarında santral gevşeme yapar. Renal kan akımını azaltır, hepatik kan akımını değiştirmez (66).

Endikasyonlar: Preoperatif sedasyon, kısa süreli girişimlerde bilinçli sedasyon ve anterograd amnezi sağlamak, anestezi indüksiyonu, yoğun bakımda sedasyonu sağlamak amacıyla kullanılabilir (67).

Uygulama ve Doz: Premedikasyon için 0,07 mg/kg im bazal sedasyon için 0,15 mg/kg iv indüksiyon için 0,2-0,3 mg/kg iv dozda kullanılır. Etkisi kısadır. Hasta, tek doz midazolamdan sonra 4-5 dk sonra uyanır; yaklaşık 4 saat sonra da yürüyerek evine gidebilir (65).

Yan Etkileri: Laringospazm, bronkospazm, dispne, takipne, hiperventilasyon hava yolu obstrüksiyonu, prematür ventriküler kontraksiyon, bradikardi, taşikardi asidik tad, bulantı kusma, artmış sekresyon, öfori, konfüzyon, halisünasyon anksiyete, gece kâbusu, ataksi, baş dönmesi, konuşma bozukluğu, hipersensitivite alerjik reaksiyon, kaşıntı, döküntü, görme bulanıklığı, denge kaybıdır (68).

Kontrendikasyonları: Aşırı duyarlılık, dar açılı glokom, konjestif kalp yetmezliği kronik obstrüktif akciğer hastalarında ve yaşlılarda doz azaltılmalıdır.

Aşırı doz reaksiyonu: Somnolans, konfüzyon, koma, hipotansiyon ve solunum depresyonudur (68).

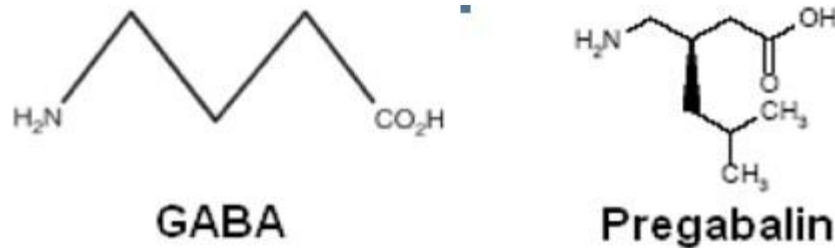
Ketafol: Ketaminle propofol birlikte 1:1 oranında aynı enjektör içinde "ketafol" olarak adlandırılarak da kullanılmaktadır. Bu bileşim her bir ilacın birbirine zıt

gelen hemodinamik ve solunumsal etkilerinden dolayı desteklenmektedir. Ketaminin propofolle birlikte verilmesi sedasyon sağlamak için gereken dozun miktarını düşürmekte ve bu bileşimin yan etkiyi azaltıp her bir ilacın gereken dozunu azaltarak tamamlayıcı etkisinin olduğuna inanılmaktadır (69).

Pregabalin: Pregabalin, santral nöral ağ içinde epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi durumlarda aktivite gösteren, yeni tanımlanmış etki mekanizması olan bir bileşiktir (70). Pregabalin pek çok ülkede periferik nöropatik ağrı durumlarında ve parsiyel başlangıçlı epilepsisi olan yetişkinlerde ek tedavi olarak ve aynı zamanda Avrupa ülkelerinde santral nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir (71,72). Pregabalin GABA'nın yapısal bir analogudur (73).

Hayvan modellerinde antikonvülzan, analjezik ve anksiyolitik etki gösteren “voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının”, “alfa-2-delta” alt üniteleri için yüksek potentli bir liganddır (74). Hipereksite nöronların kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine güçlü şekilde bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını ve bu şekilde glutamat, noradrenalin ve substans P'yi de içerecek şekilde pek çok eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır (70).

Kimyasal adı ve formülü: 3-isobutil δ -aminobutirik asidin (GABA) S-(+)-izomeri olan pregabalin (Şekil 4), kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olarak tanımlanmaktadır.



Şelik 4: Pregabalinin Kimyasal Yapısı

Farmakokinetik veriler: Pregabalinin kararlı durum farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde, antiepileptik ilaç alan epilepsi hastalarında ve kronik ağrısı olan hastalarda benzerdir. Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman süratle emilip, hem tek hem de çoklu doz uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin emilim hızı gıdalarla birlikte alındığında düşer ve ilacın doruk konsantrasyonunda yaklaşık %25-30 bir azalmaya, doruk konsantrasyona ulaşma süresinde ise yaklaşık 2.5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de pregabalinin gıdalarla birlikte alınmasının emilen pregabalin miktarı üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır (75,76).

Preklinik çalışmalarda, pregabalinin fareler, sıçanlar ve maymunlarda kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir. Pregabalinin sıçanlarda plasentayı geçtiği ve laktasyon dönemindeki sıçanların sütünde var olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda, pregabalinin oral uygulama sonrasındaki görünen dağılım hacmi yaklaşık 0.56 lt/kg'dır (lt; litre). Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz (75,76).

Pregabalin insanlarda göz ardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalindir. Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi, dozun %0.9'unu oluşturur. Preklinik çalışmalarda, pregabalin (S-enantiomer) rasemizasyon ile R-enantiomere dönüşmemiştir. Pregabalin sistemik dolaşımdan esas olarak renal eliminasyon yoluyla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Pregabalinin plazma klerensi ve renal klerensi kreatinin klerensi ile doğru orantılıdır. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir (75,76).

Pregabalinin farmakokinetiği, tavsiye edilen günlük doz aralığında doğrusaldır. Pregabalinin gönüllüler arasındaki farmakokinetik değişkenliği düşüktür (<20%). Çoklu doz farmakokinetiği tek doz verilerinden tahmin edilebilir. Dolayısıyla

pregabalinin plazma konsantrasyonlarının rutin kontrolüne gerek yoktur (75,76).

Farmakodinamik Veriler:

- **Antikonvülsan olarak pregabalin:** Pregabalin, maksimal elektroşok tarafından indüklenen nöbetlerde, kimyasal konvülsanların indüklediği nöbetlerde (Pentilenetetrazol [PTZ], bikukulin, pikrotoksin ve sitrikinin) sıçanlarda kindling nöbetleri ve genetik olarak duyarlı hayvanlardaki nöbetler dahil olmak üzere pek çok hayvan modelinde antikonvülsan aktivite göstermektedir (73,77).
- **Analjezik olarak pregabalin:** Pregabalinin, sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immün antijen, herpes enfeksiyonu, artrit, diabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrı dahil nöropatik ve inflamatuvar ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif davranışları azalttığı gösterilmiştir. Ancak, duyuşal olarak akut nosisepsiyonu etkilememiştir (78). Pregabalinin antiallodinik ve antihiperalezik etkisi gabapentinden 2 ila 4 kat daha düşük dozda gözlenmiştir (79,80).
- **Anksiyolitik olarak pregabalin:** Pregabalinin potansiyel anksiyolitik etkilerinin öncü kanıtları, yükseltilmiş artı labirent sıçan testi ve zıtlasma testi gibi anksiyete test modelleri kullanan çalışmalardan sağlanmıştır. Bu preklinik çalışmalar pregabalinin iki modelde de doza bağımlı olarak anksiyolitiğe benzer etkileri indüklediğini göstermiştir. Pregabalin hem zıtlasma testinde (MED(minimum etkili doz)=3 mg/kg) hem de yükseltilmiş artı labirent testinde (MED=10 mg/kg) anksiyolitik benzeri etkileri indüklemiştir (81). Vogel Çeliski Anksiyete Modelini kullanan diğer çalışmalar da pregabalinin anksiyete tedavisinde etkili bir ajan olabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu modelde, sıçanlar ilk olarak su şişesinden su içmek için eğitilirler. Bunu takiben, sıçanlar bir süre sudan yoksun bırakılırlar ve ne zaman tekrar su verilse onları içmeden vazgeçiren bir şişe vasıtasıyla

hafif ve aralıklı elektrik şoku alırlar. Pregabalinle 3-100 mg/kg ön tedavi, içmede doza bağımlı artış oluşturmuştur (70).

- **Diğer farmakodinamik etkiler:** Pregabalinin uykuya etkisi olduğu gözlenmiştir. Hayvan modellerinde, karanlık ya da aydınlık uygulamasından sonra hızlı olmayan göz hareketi (NREM) uyku süresinde artış ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunda azalma göstermiştir. Triazolam tedavisi REM olmayan uyku süresini uzatırken aynı test şartlarında REM uykusu süresine etkisi görülmemiştir. Her iki ajan da devamlı olarak uyku başlangıcındaki gecikmeyi değiştirmemiştir. Pregabalin NREM epizodlarının sayısını da arttırmıştır. Elektroensefalografik (EEG) veriler iki ajan arasında belirgin farklılık göstermiştir. Bu sonuçlarla pregabalinin potansiyel olarak uykuyu modüle edici özelliği olduğu öne sürülmüştür (82).

Etki mekanizması: Yapılan in vitro çalışmalar, pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine (α2-8 proteini) bağlanarak [³H] gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan aktivite için pregabalinin α2-d bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır. Bu etkilerin pregabalinin klinik farmakolojisi açısından önemi bilinmemektedir. Pregabalin reseptör bölgelerine afinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan birçok yaygın ilacın etkisine bağlı yanıtlarda değişikliğe yol açmaz. Pregabalin GABA A veya GABA B reseptörleriyle etkileşime girmez; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir (83).

Endikasyonları:

- **Nöropatik Ağrı:** Pregabalin yetişkinlerde, periferik sinirlerin hasar görmesinden kaynaklanan uzun süreli ağrılarda kullanılır. Şeker hastalığı ve

zona gibi bir çok hastalık sinirlerinize zarar vererek sinir hasarına bağlı
ağrıya



sebebe olabilir. Bu ağrı hissi, sıcaklık, yanma, batma, vurma, zonklama sızlama, uyuşma, karıncalanma şeklinde ya da elektrik çarpması, iğne batması gibi, delici, keskin veya kramp tarzında bir ağrı şeklinde tanımlanabilir. Nöropatik ağrı, duygudurumunuzda değişikliklere, uyuma sorunlarına ve yorgunluğa neden olup fiziksel ve sosyal yaşamınızı ve genel yaşam kalitenizi etkileyebilir (83).

- **Epilepsi:** Pregabalin yetişkinlerde, parsiyel başlangıçlı epilepside konvülsiyonları kontrol altında tutmak için diğer ilaçlarla birlikte kullanılır. Epilepsi tedavisinde tek başına kullanım için değildir (83).
- **Yaygın Anksiyete Bozukluğu:** Yetişkinlerde, yaygın anksiyete (kaygı) bozukluğunu tedavi etmek için kullanılır. Kaygı bozukluğunun belirtileri kontrol etmesi zor olan, uzun süreli aşırı kaygı ve endişedir. Kaygı bozukluğu aynı zamanda huzursuzluk, ani ve şiddetli heyecan, köşeye sıkıştırılmışlık hissi, kolaylıkla bitkin düşme, konsantrasyon güçlüğü, ani unutkanlık alınganlık hissi, kas sertliği veya uyku sorunları gibi durumlara yol açabilir. Avrupa ülkelerinde santral nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir (71,72).

Yan Etkiler: Pregabalin ile görülen advers etkiler arasında baş dönmesi sersemlik, bulanık görme, uyku hali, bulantı kusma, hipotansiyon, baş ağrısı halsizlik, halüsinasyon ve ekstremitelerde ödem yer almaktadır. En sık görülen yan etkiler ise baş dönmesi (%37.5) sersemlik (%12.5) ve kabızlık (%8.3)'tır. Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda, en sık görülen yan etkiler arasında baş dönmesi, uyku hali, diplopi ve kilo alma yer almaktadır. Ancak bu tip yan etkilerin epilepsi tedavisi gibi özellikle yüksek dozlarda (150 ve 600 mg) ve uzun süreli pregabalin kullanımında ortaya çıktığı görülmektedir (84,85). Beydoun ve ark ise parsiyel epilepsi tedavisi sırasında 600 mg dozunda pregabalin verildiğinde, baş dönmesi yan etkisinin (%38) olduğunu bildirmişlerdir (72). Kamel ve ark pregabalin dozuyla ilişkili olarak %7.5 oranında kabızlık olduğunu ve buna bağlı olarak hastaların %6.3'ünün ilacı kullanmayı kestiğini bildirilmiştir (86). Freynhagen ve

ark pregabalin'in nöropatik ağrıda etkililik ve güvenilirlik çalışmasında en sık yorgunluk (%81), uyuşukluk (%79), huysuzluk (%71) ve dikkat eksikliği (%71) gibi yan etkiler saptamışlardır (87).

Kontrendikasyonlar: Etken maddeye veya içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık. Kalıtsal galaktoz intolaransı, laktaz eksikliği veya glukoz galaktoz malabsorbsiyon şikayeti olan hastalar kullanmamalıdır. Klinik deneyimlere bağlı olarak, pregabalin tedavisi nedeniyle kilo artışı görülen diyabet hastalarında hipoglisemik ilaçların dozu tekrar gözden geçirilmelidir. Pregabalin tedavisi somnolans (uyku hali) ve baş dönmesine neden olabileceğinden, yaşlı hastalarda kaza sonucu yaralanmaların oranını artırabilir. Dolayısıyla hastalar, ilacın tüm yan etkileri konusunda yeterli deneyime sahip oluncuya kadar dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır (88,89).

Uygulama ve Doz: Günlük dozu 150- 600 mg aç veya tok karınına alınabilir.

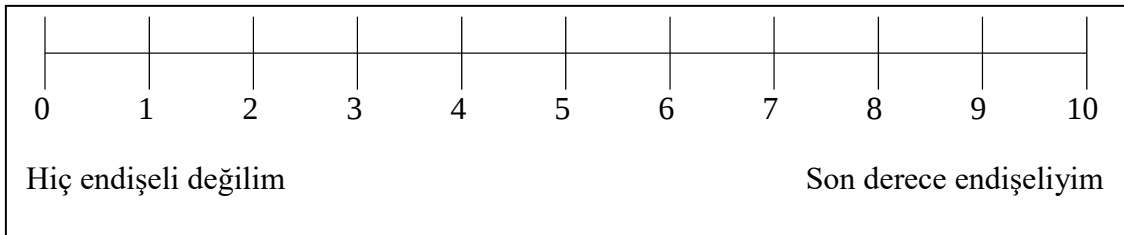
- **Nöropatik Ağrı ve Epilepside;** pregabalin tedavisinin önerilen başlangıç dozu aç ya da tok karnına günde iki kez 75 mg'dır (150 mg/gün). Klinik çalışmalarda 150 ila 600 mg/gün dozunda pregabalin alan hastalarda etkinlik kanıtlanmıştır. Hastaların çoğunluğu için en uygun doz günde iki kez 75 mg'dır.
- **Yaygın Anksiyete Bozukluğu;** Doz aralığı ikiye bölünmüş dozlar halinde, günlük 150 – 600 mg'dır. Tedaviye devam edilmesinin gerekliliği düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir. Pregabalin tedavisi günlük 150 mg dozunda baslatılabilir. Hastaların tedaviye bireysel yanıtına ve tolere edebilirliklerine göre 1 hafta sonra doz günlük 300 mg'a çıkartılabilir. Bu haftayı takip eden, ilave 1 hafta sonrasında günlük doz 450 mg'a artırılabilir ve ek 1 haftadan sonra 600 mg'lık maksimum günlük doza ulaşılabilir.
- **Pregabalin tedavisine son verilmesi;** Nöropatik ağrı, epilepsi veya yaygın anksiyete bozukluğu için uygulanan pregabalin tedavisinin sona erdirilmesi

gerekirse, en az bir haftaya yayılarak, kademeli sekilde sonlandırılması önerilmektedir (90,91).

2.4. VİSUAL ANALOG SKALA

Visual Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımını yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir (Şekil 5). Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Testin kısa süre aralıkları ile tekrarı sonrası verilen cevaplarda anlamlı fark bulunmamıştır (93).

İlk olarak Luyk ve ark tarafından dental anksiyetenin ölçümünde kullanılmıştır. Facco ve ark yaptığı bir çalışmada, VAS'nın anksiyete değerlendirmede basit, hassas, hızlı ve güvenilir bir araç olduğunu bildirmişlerdir (92,93).



Şekil 5: Visual Analog Skalası

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma da oral pregabalinin sedasyon altında yapılan endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile trans bronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) sırasında; sedasyon, hemodinamik yanıt ve derlenme üzerine etkilerini değerlendirmeyi planladık.

Çalışmamız, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu ve hastanemiz Eğitim Planlama Kurulu'nun onayı alınarak yürütüldü. Bilgilendirilmiş onamları alınan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Örneklem genişliği hesaplamasında; Gruplardan arasında ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı ortalamaları yönünden en az %15'lik bir farkın %90 güç ve %5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için grupların her birine en az 28'şer denek alınması gerekmektedir.

Elektif EBUS girişimi planlanan, sedasyon açısından kontrendikasyonu bulunmayan, ASA-I-III risk grubunda 18-60 yaş arası toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

Genel anestezik maddelere allerjisi öyküsü bulunan, 18 yaş altı, 60 yaş üstü olanlar, işlemden önceki periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değeri %90'nın altında olup ciddi oksijenasyon bozukluğu olanlar, sistolik arter basıncı (SAB) 90 mmHg'nın altında ve 160 mmHg'nın üstünde olanlar, kalp atım hızı (KAH) 50 atım/dk'nın altında veya 100 atım/dk'nın üzerinde olanlar karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yüksek, mental bozukluğu, beyin metastazı, iskemik kalp hastalığı, depresyon demans, psikotik hastalığı, elektrolit dengesizliği, merkezi sinir sistemi hastalığı hava yolunda ciddi anatomik bozukluğu, ilaç ya da alkol bağımlılığı bulunan, üst hava yolu enfeksiyonu, akut astım atağı, glokomu, porfiri ve tiroid hastalıkları gibi ek hastalığı olup da ilgili branşla konsülte edilip sedasyon için onay verilmemiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Hastalar işlemden yaklaşık 24 saat önce bilgilendirilerek yazılı ve sözlü onamları alındı. Tüm hastaların adı, soyadı, yaşı, boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), cinsiyeti, protokolleri, ön tanıları, ASA değeri, işlem tarihi ve planlanan girişim kaydedildi. İşlemden bir saat önce gruplarına göre plasebo kapsül (Grup 1) veya 150 mg pregabalin kapsül (Grup 2) oral olarak çok az bir suyla verilerek rastgele iki eşit gruba ayrıldı, anksiyete skoru, KAH, SAB, diyastolik ater basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), SpO₂ ve solunum sayısı (SS) ölçülerek kaydedildi. Bekleme odasında hastalar mönitörize edilerek SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, Ramsey Sedasyon Skoru (RSS), SS, öksürük skoru ve anksiyete skoru kaydedildi ve premedikasyon amacıyla 0.01mg/kg atropin ve 0.03 mg/kg midazolam im olarak uygulandı. Tüm hastalara 18 gauge iv kanül yerleştirildi. Premedikasyondan yarım saat sonra hastalar ameliyathaneye alınıp monitörize edilerek her hastaya 0.03 mg/kg midazolam iv bolus uygulandı. İki dakika sonra tekrar SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, RSS, SS, öksürük skoru kaydedildi.

EBUS öncesi oksijen, aspirasyon kaynakları ve gerektiğinde müdahale edilebilecek resüstasyon donanımı ve ilaçları hazır bulunduruldu.

Tüm hastalara EBUS sırasında nazal kanülle 4 lt/dk oksijen verilerek desaturasyon durumunda da (SpO₂'nin %90'nın altına düşmesi) oksijen 6 lt/dk'ya yükseltilmesi planlandı.

Ketafol' ün hazırlanması; 10 ml' lik (50mg/ml) ketaminden; 1 ml (50 mg), 10 ml' lik enjektöre çekilir. % 0.9 luk serum fizyolojikle sulandırılıp 5 ml' ye tamamlanarak ml' de 10 mg ketamin elde edilir. Aynı enjektöre ml' de 10 mg olacak şekilde propofolden 5 ml çekilip 10 ml' ye tamamlanır. Böylece 10 ml'lik enjektörün ml' sinde 10 mg ketamin ve 10 mg propofol olacak şekilde ketafol karışımı hazırlanmış olur

Tüm gruplarda hastalara işlem boyunca %0.9 NaCl iv infüzyon uygulandı ve indüksiyonda 0.2-0.5 mg/kg propofol ve 0.2-0.5 mg/kg ketamin iv 30 sn'de verildi. Sedasyon düzeyi RSS'na göre 4 olduğunda yeterli sedasyon düzeyine ulaşıldığı kabul edilerek EBUS işlemi başlatıldı. Uygulanan bolus doz kaydedildi. 2 dk sonra SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, RSS, öksürük skoru, SS değerleri ölçülüp kaydedildi. Sedasyonun idamesi için propofol ve ketaminde 0.1-0.2 mg/kg ek dozlar

yapılması planlandı. İndüksiyondan önce tüm hastalara şimdi işleme başlıyoruz denildikten sonra SAB, DAB, OAB, KAH, RSS, SS, öksürük skoru kaydedildi.

Uygulama; Bronkoscopist tarafından hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken Olympus® veya Pentax® bronkoskop transoral olarak yapıldı. Bronkoskopik değerlendirme havayollarının dikkatli incelenmesi ile başladı. 20 Mhz radial mekanik tip ultrasonografi probu, ultrason ünitesine (Çalışma Ünitesi: MH-240 ve Prosesör EU-M30, Olympus®) bağlanmış balon fiberoptik bronkoskob (FOB)’un (Pentax®, Olympus®) çalışma kanalının içinden fiberoptik bronkoskobun ucundan uç kısmı çıkacak şekilde uygulandı. İncelenmek istenen alanlar direk gözlem altında değerlendirildi. İşlemler fleksibl 20 MHz prob, (UM-BS 20-26R) kullanıcı ünitesi (MH-240) ve balon aplikatör (MAJ-564; Olympus®, Tokyo, Japan) ile uygulandı.

Ayrıca %2 lidokain solusyonu bronkoskopla vokal korddan, karinadan geçerken ve bronşlara temas sırasında bronkoscopist tarafından uygulandı. Total lidokain dozu 200 mg ile sınırlandırıldı.

Parametrelerin ölçüm zamanları aşağıdaki gibi tanımlandı:

- T0: Serviste pregabalin veya plasebo kapsül almadan önce ölçülen değer.
- T1: Hastanın ameliyathanede bekleme odasında ölçülen değer.
- T2: Hastanın işlem odasında alınan değer.
- T3: Hastaya işleme şimdi başlıyoruz denildikten sonra ölçülen değer.
- T4: İndüksiyondan sonra ölçülen değer.
- T5: İndüksiyondan sonra 3.dakikada ölçülen değer.
- T6: İndüksiyondan sonra 6.dakikada ölçülen değer.
- T7: İndüksiyondan sonra 9.dakikada ölçülen değer.
- T8: İndüksiyondan sonra 12.dakikada ölçülen değer.
- T9: İndüksiyondan sonra 15.dakikada ölçülen değer.
- T10: İndüksiyondan sonra 18.dakikada ölçülen değer.
- T11: İndüksiyondan sonra 21.dakikada ölçülen değer.
- T12: İndüksiyondan sonra 24.dakikada ölçülen değer.

İşlem devam ettiği sürece her 3 dakikada bir; RSS, SAB, DAB, OAB, KAH, SpO2, SS, öksürük derecesi ve yapılan ilaçların ek dozları kaydedildi. Hastanın anksiyete düzeyi "Anksiyete-VAS" ile değerlendirildi. Hastaya 0-100 mm'lik skalada kendisini nerde hissettiğini işaretlemesi istendi. VAS skorlamasında 0: hiç endişeli değilim 100 mm: son derece endişeliyim şeklinde sınıflandırıldı. Hastanın sedasyon düzeyi RSS ile değerlendirildi. Hastanın işlem sırasında öksürük derecesi "Öksürük-VAS" ile değerlendirildi. 0-10 arasındaki VAS skorlamasında 0: hiç öksürük yok, 10: işlemi engelleyecek derecede öksürük var şeklinde sınıflandırıldı. 1: az (0-1-2), 2: orta (3-4-5), 3: çok (6-7-8), 4: işlemin durmasına neden oldu (9,10) şeklinde düzenlendi. İşlem sırasında görülen komplikasyon ve yan etkiler kaydedildi. Operasyon odasında ölçülen OAB değerinden %20 düşüş hipotansiyon, % 20 artış hipertansiyon kabul edildi. İşlemden kalp atım hızının herhangi bir zamanda dakikada atımın 50'nin altında olması bradikardi, 120'nin üzerinde olması taşikardi kabul edildi. Herhangi bir ölçüm döneminde 30 sn'den uzun süre SpO2 <%90 olması desatürasyon kabul edildi. Derlenme özelliklerinin değerlendirilmesi için Modifiye Aldrete Skoru (MAS) kullanıldı (Tablo 4), (94). Kullanılan ajanların kesilmesinden sonra MAS 9-10 olana kadar geçen süre "derlenme süresi" olarak kaydedildi. OAB'nda bazal değerlere göre; %20 azalma olduğunda iv efedrin, %20 yükselme olduğunda iv nitrogliserin, KAH'da 1 dk'dan uzun süre 120'nin üzerinde takip ettiğinde metaprolol iv, 50'nin altına düşme olduğunda iv atropin uygulanması planlandı.

Hastaların protokolleri, EBUS girişimini yapan bronkoscopist ve hastaya söylenmedi. İşlem sonrasında girişimi yapan hekime sorular sorularak bronkoscopistin memnuniyeti" değerlendirildi. MAS 10 olunca işlemi yapan hekimin değerlendirmesi istendi. Bu değerlendirme:

- Anestezi yöntemi hiç tatmin edici değildi
- Orta derecede tatmin edici
- İyi derecede tatmin edici
- Anestezi yöntemi mükemmel derecede tatmin edici şeklinde yapıldı.

İşlemden 2 saat sonra hastaya aşağıdaki sorular sorularak "hasta

memnuniyeti" yeterli ya da yeterli değil olarak değerlendirildi.

Hastaların EBUS işlemini hatırlayıp hatırlamadığı aşığıdaki cevaplar ile değerlendirildi:

- İşlemlle ilgili hiçbirşey hatırlamıyorum.
- Çok net hatırlamıyorum, sadece işlemin bazı anlarını hatırlıyorum.
- İşlemi çok net hatırlıyorum.

Hastaların İşlemin genel kabul edilebilirliğini nasıl bulduğı aşığıdaki cevaplar ile değerlendirildi:

- Hiç rahatsızlık duymadım.
- Çok az rahatsızlık hissettim ama işlem kabul edilebilirdi.
- İşlem rahatsızlık vericiydi ama yine de dayanılabilirdi.
- İşlem dayanılmazdı.

Hastaların İlerde aynı işlemi yapmak gerekirse tekrar bu yöntemi kabul edip etmeyeceğı aşığıdaki cevaplar ile değerlendirildi:

- Evet
- Mutlaka gerekliyse ve hekim işlem için ısrar ederse
- Hayır

Tablo 4: Modifiye Aldrete Skorlaması

Bilinç Durumu	
Tamamen uyanık ve oryante (isim, yer, zaman)	2
Sesli uyarana yanıt mevcut	1
Yanıt yok	0
Aktivite	
Tüm ekstremitelerini istemli olarak ve emirlere uygun hareket ettiriyor	2
Sadece iki ekstremiteyi hareket ettiriyor	1
Hareket yok	0
Solunum	
Derin soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2
Dispne, kısıtlı solunum veya takipne	1
Apneik veya mekanik ventilasyon desteğinde	0
Dolaşım	
Kan basıncının preanestezi ölçümün $\pm$ %20'si seviyesinde olanlar	2
Kan basıncının preanestezi ölçümün $\pm$ %20-49'u seviyesinde olanlar	1
Kan basıncının preanestezi ölçümün $\pm$ %50'si seviyesinde olanlar	0
Oksijen Saturasyonu	
Oda havasında SpO ₂ > % 92	2
SpO ₂ > %90 düzeyinde tutmak için O ₂ desteğine ihtiyaç duyanlar	1
O ₂ desteğine rağmen SpO ₂ < %90 olması	0
Toplam Skor	

3.1 İSTATİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve median [min-maks] değerler ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk's testi ile araştırıldı. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Bu varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığına ise ki kare testi ile bakıldı. Kan basıncı, KAH ve SPO2 değişimleri bakımından gruplar arasında ve gruplar içinde farklılık olup olmadığı tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Farklılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni testi kullanıldı. VAS ve sedasyon skorunun grup içi değişimleri Friedman testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya yaşları 18 ile 60 arasında değişen ve EBUS işlemi planlanan Grup 1 (n= 30) ve Grup 2 (n= 30) olmak üzere toplam 60 hasta alındı.

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Gruplar Arası p
Cinsiyet (E/K) %	23/7 (%76.7/%23.3)	21/9 (%70/%30)	0.770
ASA (1/2/3) %	2/15/13 (%6.7/%50/%43.3/0)	2/18/10 (%6.7/%60/%33.3)	0.495
Yaş/yıl (Ort±ss)	48.1±9.8	49.9±11.6	0.535
Ağırlık/kg (Ort±ss)	71.3±10.5	73.9±14.4	0.434
Boy/cm (Ort±ss)	168.2±8.2	167.5±7.5	0.720
VKİ /kg/m ² (Ort±ss)	25.1±3.0	25.9±4.5	0.418

(Ort; Ortalama değer ss; Standart sapma)

Gruplar arasında cinsiyet, ASA, yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05), (Tablo 5).

EBUS işlemi süresince; sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu, ramsey sedasyon skoru, öksürük skoru değerleri, T9 zamanından sonra ölçümleri tüm olgularda yapılamadığı için değerlendirmeler T8 zamanına kadar alınmıştır.

Gruplar SS açısından karşılaştırıldığında Grup 1'deki T1, T2, T5, T6, T7 ve T8 ölçüm zamanlarındaki artış Grup 2' ye göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0,05). Grup içi karşılaştırmada SS değerleri Grup 1'de; T0 değerine göre T4 hariç tüm

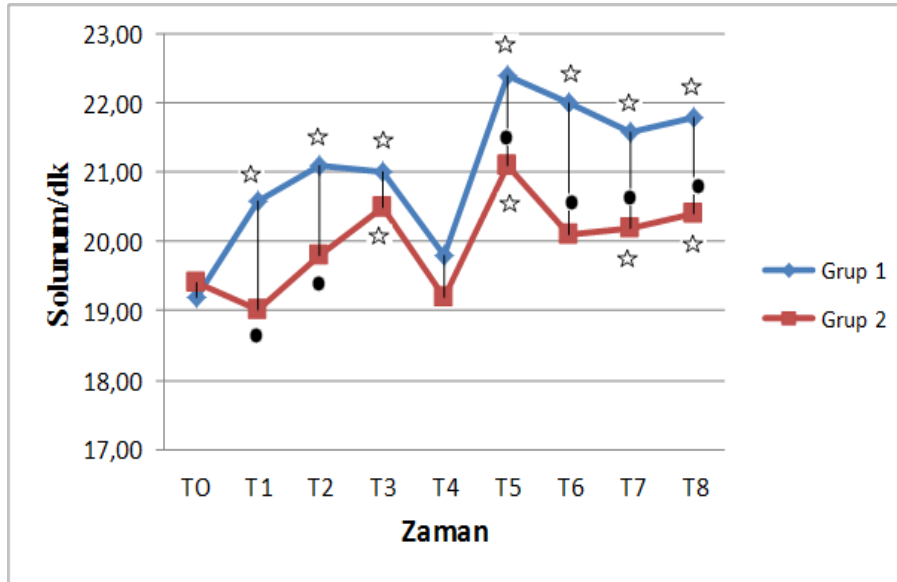
zamanlardaki artış istatistiksel olarak anlamlı iken, Grup 2’de ise T3, T5, T7 ve T8 zamanlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 6),(Şekil 6),($p<0.05$)



Tablo 6: Grupların Solunum Sayısına (SS) Göre Dağılımı (Ort±ss)

SS/dk	Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=30)		Gruplar Arası p
Ölçüm Zamanı	Ort± ss	T0' a göre p	Ort± ss	T0'a göre p	
T0	19.2±1.8	-	19.4±1.6	-	0,649
T1	20.6±2.1	<0,001 ^{¶¶}	19.0±1.50	0.197	0,001 ^(R)
T2	21.1±1.5	<0,001 ^{¶¶}	19.8±1.2	0,222	<0,001 ^(R)
T3	21.0±1.6	<0,001 ^{¶¶}	20.5±1.5	0,011 ^{¶¶}	0,217
T4	19.8±2.0	0,140	19.2±1.5	0,620	0,242
T5	22.4±2.2	<0,001 ^{¶¶}	21.1±1.5	<0,001 ^{¶¶}	0,010 ^(R)
T6	22.0±2.0	<0,001 ^{¶¶}	20.1±1.8	0,104	<0,001 ^(R)
T7	21.6±1.9	<0,001 ^{¶¶}	20.2±1.7	0,016 ^{¶¶}	0,006 ^(R)
T8	21.8±2.0	<0,001 ^{¶¶}	20.4±1.4	0,016 ^{¶¶}	0,006 ^(R)

¶¶ p <0.05: Grup içi değerlendirilmede (R) p <0.05: Gruplar arası değerlendirmede



Şekil 6: Grupların zamana göre solunum sayısı (SS) değerleri değişimi

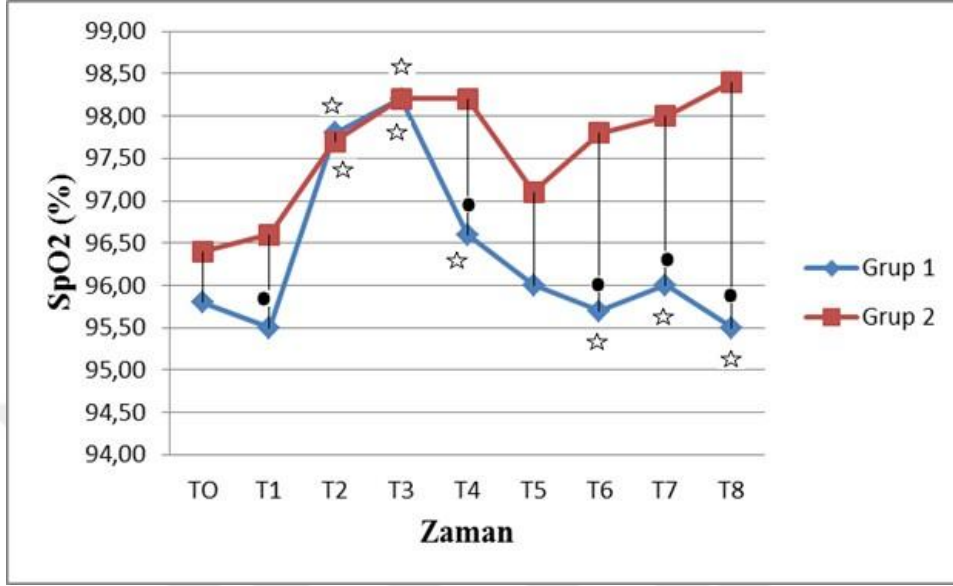


Gruplar SpO₂ açısından karşılaştırıldığında Grup 2'deki T1, T4, T6, T7 ve T8 ölçüm zamanlarındaki artış Grup 1' e göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0,05). SpO₂ değerlerinin grup içi karşılaştırmasında, bazal değerlere göre Grup 1'de T2, T3' deki ve Grup 2' deki T2, T3, T4, T6, T7 ve T8'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 7), (Şekil 7), (p<0,05).

Tablo 7: Grupların SpO₂ Karşılaştırması (Ort±ss)

SpO ₂ (%) Ölçüm Zaman ı	Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=30)		Gruplar Arası p
	Ort±S.D	T0' a göre p	Ort±S. D	T0' a göre p	
T0	95.8±1.6	-	96.4±1.5	-	0,138
T1	95.5±2.0	0.363	96.6±1.4	0.110	0,025 ^(R)
T2	97.8±1.7	<0,001 ^{¶¶}	97.7±1.8	<0,001 ^{¶¶}	0,768
T3	98.2±1.8	<0,001 ^{¶¶}	98.2±1.8	<0,001 ^{¶¶}	0,885
T4	96.6±3.5	0.242	98.2±2.2	0,001 ^{¶¶}	0,043 ^(R)
T5	96.0±2.8	0.676	97.1±2.8	0.137	0.132
T6	95.7±2.3	0.703	97.8±1.8	<0,001 ^{¶¶}	0,001 ^(R)
T7	96.0±3.0	0.729	98±1.6	<0,001 ^{¶¶}	0,003 ^(R)
T8	95.5±2.6	0.771	98.4±1.5	<0,001 ^{¶¶}	<0,001 ^(R)

¶¶ p <0.05: Grup içi değerlendirilmede ^(R) p <0.05: Gruplararası değerlendirilmede



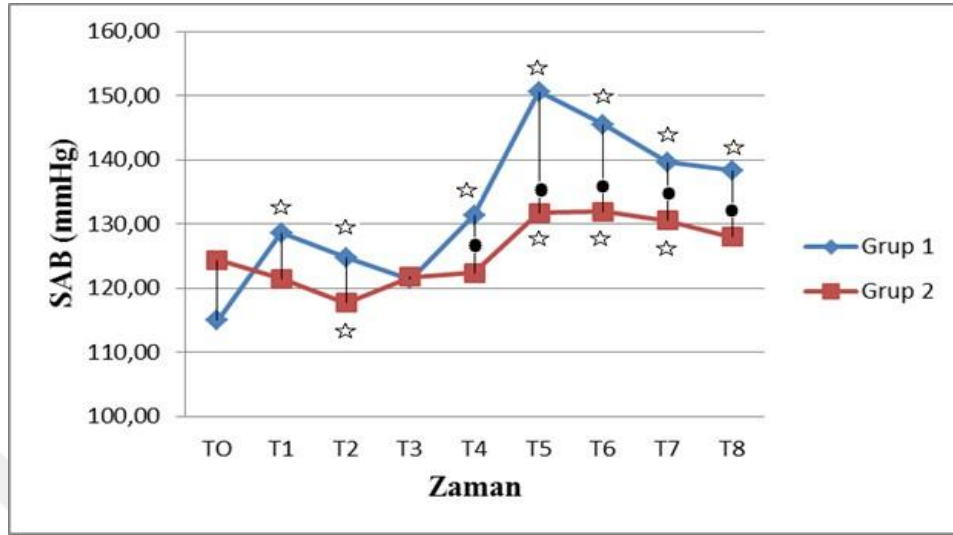
Şekil 7: Oksijen Saturasyonunun Gruplara Göre Değişim Grafiği

Gruplar SAB açısından değerlendirildiğinde başlangıç değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). SAB değerleri gruplar arasında Grup 1’de T4, T5, T6, T7 ve T8 zamanlarındaki fark Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup içi değerlendirmede ise, Grup 1’de T0 değerine göre T3 hariç tüm zamanlarda ki artış, Grup 2’de T0 değerine göre T2’deki düşüş ve T5, T6, T7’deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 8), (Şekil 8), ($p<0,05$).

Tablo 8: Gruplar arasında Sistolik Arteriyel Basınç Ölçümlerinin Karşılaştırması (Ort±ss)

SAB (mmHg) Ölçüm Zaman ı	Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=30)		Grupla r Arası p
	Ort ± ss	T0' a göre p	Ort ± ss	T0' a göre p	
T0	117,1±10,9	-	121,9±10,2	-	0,078
T1	126,2±17,5	<0,001 ^{¶¶}	119,8±11,4	0,262	0,100
T2	122,0±17,1	0,047 ^{¶¶}	115,8±10,6	0,006 ^{¶¶}	0,099
T3	119,7±15,4	0,253	118,5±10,8	0,091	0,743
T4	132,9±19,6	<0,001 ^{¶¶}	122,5±13,4	0,861	0,019 [®]
T5	146,9±26,1	<0,001 ^{¶¶}	132,8±15,4	0,001 ^{¶¶}	0,013 [®]
T6	142,3±22,4	<0,001 ^{¶¶}	130,1±13,2	0,007 ^{¶¶}	0,013 [®]
T7	137,7±16,2	<0,001 ^{¶¶}	127,8±14,6	0,044 ^{¶¶}	0,015 [®]
T8	138,3±19,2	<0,001 ^{¶¶}	126,4±10,0	0,106	0,009 [®]

¶¶ p < 0.05: Grup içi değerlendirilmede ® p < 0.05: Gruplararası değerlendirilmede



Şekil 8: Sistolik Arteriyel Basıncın Graplara Göre Değişim Grafiği

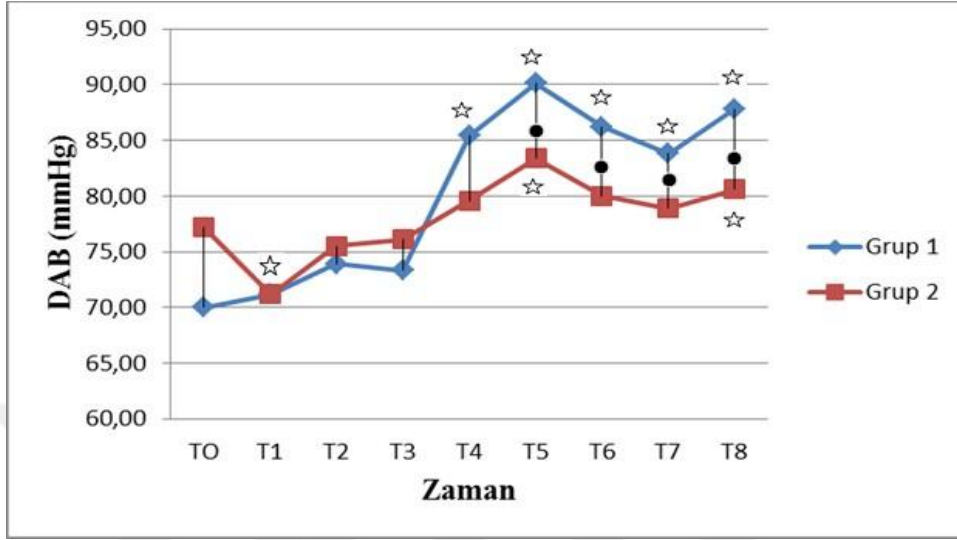
,

Gruplar DAB açısından değerlendirildiğinde başlangıç değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında ise Grup 1’de T5, T6, T7 ve T8 zamanlarında Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup içi karşılaştırmada, Grup 1’de T0 değerine göre T4, T5, T6, T7, T8 zamanlarında ki artış Grup 2’de ise T0 değerine göre T1’deki düşüş, T5ve T8’deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 9), (Şekil 9), ($p<0,05$).

Tablo 9: Gruplar arasında Diastolik Arteriyel Basınc Ölçümlerinin Karşılaştırması (Ort±ss)

DAB (mmHg) Ölçüm Zamanı	Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=30)		Gruplar Arası p
	Ort± ss	T0’ a göre p	Ort± ss	T0’ a göre p	
T0	73,5±7,5	-	76,0±8,6	-	0,222
T1	71,5±11,8	0,301	71,8±10,0	0,021 ^{¶¶}	0,925
T2	74,5±9,1	0,624	74,9±7,3	0,497	0,826
T3	73,6±9,8	0,960	75,9±8,8	0,916	0,347
T4	85,4±14,0	<0,001 ^{¶¶}	79,1±10,2	0,143	0,051
T5	90,1±14,6	<0,001 ^{¶¶}	82,8±11,1	0,008 ^{¶¶}	0,031 [®]
T6	86,2±12,5	<0,001 ^{¶¶}	79,5±8,9	0,171	0,018 [®]
T7	83,8±7,5	<0,001 ^{¶¶}	78,1±10,2	0,333	0,019 [®]
T8	87,8±12,1	<0,001 ^{¶¶}	79,8±8,3	0,012 ^{¶¶}	0,010 [®]

^{¶¶} p < 0,05: Grup içi değerlendirmede [®] p < 0,05: Gruplar arası değerlendirmede



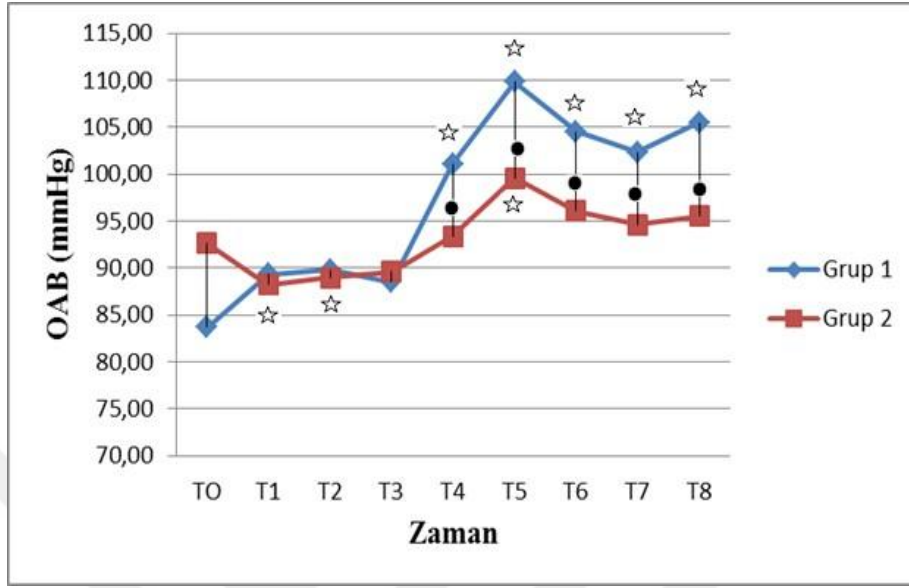
Şekil 9: Diastolik Arteriyel Basıncın Gruplara Göre Değişim Grafiği

Gruplar OAB açısından değerlendirildiğinde başlangıç değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). OAB değerleri gruplar arasında Grup 1’de T4, T5, T6, T7 ve T8 zamanlarındaki artış Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup içi karşılaştırmada Grup 1’de T0 değerine göre T4, T5, T6, T7 ve T8 zamanlarındaki artış, Grup 2’de ise T0 değerine göre T1 ve T2’deki düşüş ve T5’deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 10),(Şekil 10), ($p<0,05$).

Tablo 10: Gruplar arasında Ortalama Arteriyel Basınç Ölçümlerinin Karşılaştırması (Ort±ss)

OAB (mmHg)	Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=30)		Gruplar Arası p
Ölçüm Zamanı	Ort± ss	T0' a göre p	Ort± ss	T0' a göre p	
T0	88,5±7,9	-	91,1±8,4	-	0.222
T1	89,8±13.0	0,447	87,4±10.0	0,009 ^{¶¶}	0.406
T2	90,4±11,3	0,323	88,0±6,9	0,034 ^{¶¶}	0.325
T3	88,9±11,1	0,960	89,1±9,0	0,208	0.959
T4	101,2±16,5	<0.001 ^{¶¶}	92,6±11,7	0,493	0.023 [®]
T5	109,7±16,5	<0.001 ^{¶¶}	98,5±11,5	0,002 ^{¶¶}	0.003 [®]
T6	104,4±13,6	<0.001 ^{¶¶}	95,4±8,6	0,061	0.003 [®]
T7	102,2±9,8	<0.001 ^{¶¶}	93,7±10,7	0,206	0.002 [®]
T8	105,4±13,3	<0.001 ^{¶¶}	93,8±7,9	0,076	0.001 [®]

¶¶ p < 0.05: Grup içi değerlendirilmede ® p < 0.05: Gruplar arası değerlendirilmede



Şekil 10: Ortalama Arteriyel Basıncın Gruplara Göre Değişim Grafiği

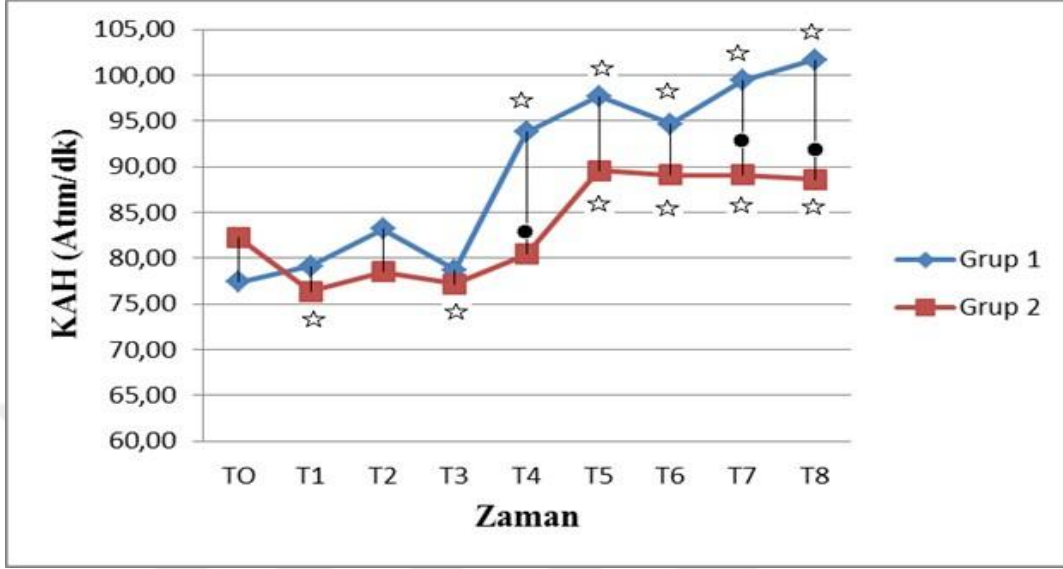
Gruplar KAH açısından değerlendirildiğinde başlangıç değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında Grup 1’de T4, T7 ve T8 zamanlarındaki yükselme Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). KAH değerleri grup içi karşılaştırıldığında, Grup 1’de T0 değerine göre T4, T5, T6, T7 ve T8 zamanlarındaki artış, Grup 2’de ise T0 değerine göre T1 ve T3’ deki azalma, T5, T6, T7, T8 zamanlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 11), (Şekil 11), ($p<0,05$).

Tablo 11: Gruplar arasında Kalp Atım Hızı Ölçümlerinin Karşılaştırması (Ort±ss)

KAH Atım/d k	Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=30)		Gruplar Arası p
	Ort± ss	T0’ a göre p	Ort± ss	T0’a göre p	
T0	77,9±7,7	-	81,5±9,1	-	0.099
T1	79,1±12,1	0,471	76,5±12,1	0,006 ^{¶¶}	0.398
T2	83,2±16,6	0,177	78,5±14,9	0,110	0.390
T3	82,7±18,1	0,126	77,2±13,8	0,029 ^{¶¶}	0.187
T4	93,7±21,8	<0,001 ^{¶¶}	80,4±15,6	0,637	0.009 [®]
T5	97,6±19,1	<0,001 ^{¶¶}	89,7±14,4	0,003 ^{¶¶}	0.073
T6	94,6±18,9	<0,001 ^{¶¶}	89,1±13,8	0,004 ^{¶¶}	0.177
T7	99,3±19,3	<0,001 ^{¶¶}	89,9±13,1	0,001 ^{¶¶}	0.032 [®]
T8	101,3±19,2	<0,001 ^{¶¶}	88,6±14,2	0,012 ^{¶¶}	0.014 [®]

¶ p<0.05: Grup içi değerlendirilmede ® p<0.05: Gruplar arası değerlendirilmede





Şekil 11: Kalp Atım Hızının Gruplara Göre Değişim Grafiği

Hastalarda işlem süresince meydana gelen öksürükleri VAS skorlaması ile değerlendirilmiştir. İndüksiyondan sonra işlemin başladığı zaman başlangıç zamanı olarak değerlendirilerek her üç dakikada bir öksürük değeri kaydedilmiştir. Grup 1'in başlangıç zamanı ortalama değeri 1.5 ± 0.9 iken Grup 2'de 0.9 ± 0.8 dir. Gruplar arasında öksürük skorları T4, T5, T6, T7, T8 zamanlarında Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Öksürük skorunda Grup 1'de T4' göre T6, T9 ve T10 zamanlarındaki ve Grup 2'de T5, T6, T8, T9 ve T10 zamanlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 12), ($p < 0,05$).

Tablo 12: Öksürük Skoru Değerlendirilmesi

Ölçüm Zamanı	Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=30)		Gruplar Arası p
	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	T4'e göre p	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	T4'e göre p	
T4	1.5±0.9/2 [0 – 3]	-	0.9±0.8/1 [0 – 2]	-	0.011 (R)
T5	1.0±0.9/1 [0 – 2]	0.422	0.3±0.6/0 [0 – 2]	0.036 ^{¶¶}	0.001 (R)
T6	0.8±0.9/1 [0 – 2]	0.047 ^{¶¶}	0.2±0.5/0 [0 – 2]	0.014 ^{¶¶}	0.002 (R)
T7	0.8±0.8/1 [0 – 3]	0.033	0.3±0.6/0 [0 – 2]	0.082	0.003 (R)
T8	0.9±0.8/1 [0 – 2]	0.108	0.1±0.3/0 [0 – 1]	0.009 ^{¶¶}	<0.001 (R)

■ p <0.05: Gruplar arası değerlendirmede ^{¶¶}p <0.05: Grup içi değerlendirmede

Her iki grubun servis anksiyete skorları benzerdi (p>0,05). İşlem odasındaki anksiyete skorları değerleri ise Grup 2' de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 13), (p< 0,05).

Tablo 13: Grupların Servis ve İşlem Odası Anksiyete Skorları

Anksiyete skoru(VAS)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Gruplar Arası p
	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	
Servis	47.4±10.1/45 [27 – 65]	51.5±9.9/48.5 [31 – 68]	0.102

İşlem odası	$55.8 \pm 15,4 / 53.5$ [33 – 95]	$39.6 \pm 7 / 39.5$ [29 – 55]	$<0,001$ 
-------------	----------------------------------	-------------------------------	---



Gruplar karşılaştırdığında Grup 2’ de T6 zamanındaki RSS 4 olan hasta sayısı Grup 1’ e göre daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). RSS değerleri açısından diğer ölçüm zamanlarında gruplar arasında fark yoktu ($p > 0,05$), (Tablo 14).

Tablo 14: Ramsey Sedasyon Skoru Karşılaştırmaları

Ölçüm Zamanı	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Gruplar Arası p
	Ort±ss/Median [Min – Maks]	Ort±ss/Median [Min– Maks]	
T4	4.0±0.2/4 [3 – 4]	3.9±0.3/4 [3 – 4]	0.165
T5	3.9±0.3/4 [3 – 4]	4.0±0.2/4 [3 – 4]	0.165
T6	3.7±0.6/4 [1 – 4]	4.0±0.2/4 [3 – 4]	0.045 ^(R)
T7	3.9±0.3/4 [3 – 4]	3.9±0.3/4 [3 – 4]	0.643
T8	3.7±0.5/4 [3 – 4]	3.8±0.4/4 [3 – 4]	0.163

* $p < 0,05$: Gruplar arası değerlendirmede

Tablo 15: İşlem Süresi, İlaç Dozu ve Komplikasyon Değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Gruplar Arası p
	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	
İşlem süresi/dakika	16.6±4.4/17 [11 – 26]	16.5±4.0/17 [11 – 26]	0.928
Ek doz ihtiyacı/sayı	2.8±1.8/2 [0 – 6]	1.7±1.0/2 [0 – 3]	0.022 (R)
Toplam Propofol/mg	47.5±18.2/50[20-90]	37.8±10.1/40[20-60]	0.014 (R)
Toplam Ketamin/mg	47.5±18.2/50[20-90]	37.8±10.1/40[20-60]	0.014 (R)
HT atak sayısı	3.7±2.4/4 [0 – 9]	0.4±0.8/0 [0 – 3]	<0,001 (R)
Taşikardi atak sayısı	0.8±1.5/0 [0 – 5]	0.3±1.3/0 [0 – 5]	0.033 (R)
Öksürük atak sayısı	1.7±1.5/1 [0 – 5]	0.4±0.7/0 [0 – 2]	0.001 (R)
Derlenme süresi	13.5±3.7/15 [10 – 25]	10.8±1.9/10 [10 – 15]	0.001 (R)
Hastanın ağrı değ.	0.1±0.6/0 [0 – 3]	-	-
Hastanın öksürük değ.	0.7±1.9/0 [0 – 8]	-	-
Hastanın asfiksi değ.	0.7±1.9/0 [0 – 8]	-	-
Hipotansiyon atak	-	-	-
Bradikardi	-	-	-
Laringospazm	1 (%3,3)	-	-
Desaturasyon	1 (%3,3)	-	-
Asfiksi	1 (%3,3)	-	-

Her iki grupta toplam işlem süreleri benzer bulundu ($p>0.05$). Grup 1’de, Grup 2’ye göre ek doz anestezi ilaç kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Gruplar arasında Grup 2’ye göre Grup 1’de toplam anestezi ilaç

tüketimi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$). Grup 2'ye göre Grup 1'e göre daha fazla hipertansif atak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Grup 2'de daha az taşikardi ($p < 0,05$) ve öksürük atağı ($p < 0,05$) görülmüştür. Gruplar arasında Grup 1'e göre Grup 2'deki derlenme süresi istatistiksel olarak anlamlı kısa tesbit edildi ($p < 0,05$). Her iki grupta da hipotansif atak ve bradikardi gelişmemiştir. Laringospazm, asfiksi, desatürasyon Grup 1'de sadece bir hastada (%3.3) görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 16: Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi

Hastaların İşlemi	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Gruplar Arası p
	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	
Hatırlayıp Hatırlamadığı			
Hatırlamıyorum	27 (%90)	30 (%100)	
Kısmen	2 (%6.7)	-	
Hatırlıyorum	1 (%3.3)	-	
İşlemin genel kabul edilebilirliği			
Yakınma yok	27 (%90)	30 (%100)	0.116
Çok az yakınma	2 (%6.7)	-	
Katlanılabilir	1 (%3.3)	-	
Dayanılmaz	-	-	
İşlem tekrarı			
Evet	27 (%90)	30 (%100)	0.237
Doktor ısrar ederse	3 (%10)	-	
Hayır	-	-	

Gruplar arasında hastalarda amnezi gelişimi, işlemin kabul edilebilirliği ve işlem tekrarı açısından istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$), (Tablo 16).

Tablo 17: Bronkoskopist Memnuniyetinin Değerlendirilmesi

Hekim memnuniyeti	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Gruplar Arası p
	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	Ort.±ss/Median [Min – Maks]	0.001 (χ^2)
Orta	8 (%26.7)	-	
İyi	18 (%60)	20 (%66.7)	
Mükemmel	4 (%13.3)	10 (%33.3)	

Gruplar bronkoskopist memnuniyeti açısından karşılaştırıldığında; bronkoskopistin konforu "mükemmel" olarak değerlendirdiği hasta sayısı Grup 2’de daha çoktu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 17), ($p < 0,05$).

Çalışma boyunca hiçbir hastada pregabalın ve anestezi ajanlarına bağlı ait bir yan etki ile karşılaşılmadı.

5-TARTIŞMA

Çalışmamızda, bir gabapentinoid olan pregabalinin anksiyeteyi baskılayıcı etkisinin sedasyon altında yapılan EBUS ile TBİA sırasında sedasyon, hemodinamik yanıt ve derlenme üzerine etkileri araştırılmaktadır. Premedikasyonda verilen pregabalin, ketafol ile yapılan sedasyon işleminde hasta ve bronkospist konforunu arttırdığını, komplikasyon oranını düşürdüğünü ve anksiyeteyi belirgin oranda baskılayarak iv anestezi ajan tüketimini azalttığını, daha stabil bir hemodinami sağladığını gözlemledik.

Preoperatif anksiyete hastanede girişim uygulanan pekçok hastada görülen ana problemlerden biridir. Tanı ve tedavi amaçlı girişimlerde anksiyete değişik kademelerde yer alan duygu durum bozukluklarına neden olabilmektedir. Anksiyete; hastalarda hipertansiyon, aritmi ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa yol açabilmektedir (41,95,96).

EBUS uygulamalarında kullanılacak sedatif ajandan beklenen özellikler; hastada koruyucu reflekslerin kaybolmaması ve uygulayıcı ile kooperasyona izin vermesidir. Bunun yanı sıra anksiyolitik, amnestik, analjezik özelliklerinin olması, hemodinamik stabilite sağlaması ve özellikle gününbirlik hastalarda etkisinin erken başlayıp kısa sürmesi ayrıca resedasyona neden olmamasıdır. Günümüzde bu özelliklerin tamamını taşıyan ideal bir sedatif ajan bulunmadığından, kullanılacak ajanın seçimi, yapılacak işlemin türüne, hastanın yaşına, genel sağlık durumuna, bronkospist ve anesteziyoloğun deneyimine göre yapılmalıdır (97). Çalışmamızda; her iki gruptaki bütün hastalarda sedasyon boyunca koruyucu refleksler tamdı. Ayrıca hiçbir hastada resedasyonlada karşılaşılmadı.

Propofol, hızlı ve kısa etkili, hipnotik, antiemetik, amnestik ve güvenli sedasyon sağlayan bir ajandır. Yan etkileri; doza bağlı olarak solunum arresti, bradikardi ve hipotansiyondur (98,99). Ketamin, hızlı başlangıç ve kısa etki süresine sahip, amnezi ve analjezi sağlayan bir anestezi ajanıdır. Larengeal refleksler korunur ve solunum sıkıntısı nadir görülür. Kalp atım hızında artışa, hipertansiyona, bulantı, kusma, halisünasyon, anksiyete ve sayıklamalara neden olması yetişkinlerde

kullanımını sınırlamaktadır (100). Ancak ketaminin değişik anestezi ajanlarla kombine edilmesi yan etkilerini ve dozunu azalttığından sedasyon işlemlerinde kullanımı son yıllarda popüler olmuştur.

Aynı enjektörle verilen ketamin ve propofol birçok işlemde sedasyon için başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bileşim herbir ilacın birbirine zıt gelen hemodinamik ve solunum etkilerinden dolayı desteklenmektedir. Friedberg (101) ketamin ve propofol ile yapılan sedasyon işlemi ile ilgili çalışmasında bu bileşimin güvenli ve etkili olduğu sonucuna varmıştır. Ketaminin propofol ile birlikte verilmesi, sedasyon için gereken dozun miktarını ve herbir ilacın yan etkisini azaltmaktadır.

Sedatif ajanlar ile bilinçli sedasyon uygulaması yapılırken dikkat edilmesi gereken sorunlardan biri solunum depresyonudur. Midazolam ve propofolun solunum depresyonu etkisi belirgindir. Ketaminin ise solunum reflekslerini koruyucu özelliği mevcuttur. Solunum depresyonunu gösteren parametreler SpO₂ ve solunum sayısıdır. Elaine ve ark. (102) acil kliniğine başvuran 110 ortopedi hastasında yaptıkları çalışmada ketamin kullanmışlar, çalışmalarında 3 hastada hipoksi görülürken hiçbir hastada entübasyona gereksinim duyulmamıştır. Drummond (103) 27-74 yaş arası 33 erkek hasta üzerinde ketamin ve midazolamla yaptığı çalışmada bu ajanların solunum işine ve kas aktivitesine yaptığı etkiyi karşılaştırmıştır. Midazolam verilen 12 hastadan 10'unda solunum sıkıntısı ve kas aktivitesinde zayıflama görülürken, ketamin verilen 11 hastanın hiçbirinde solunum sıkıntısı gözlenmemiştir. Biz çalışmamızda her iki gruba da ketamin-propofol karışımını aynı protokolle uyguladık. Özellikle EBUS işlemi yapılan hastalarda altta yatan akciğer patolojisine bağlı solunum sistemi komplikasyonunun artma riskinden dolayı ketamin-propofol kombinasyonu bizim için de tercih sebebi olmuştur. Çalışmamızda entübasyon ile sonuçlanan solunum depresyonu ile karşılaşmadık. Ketamin-propofol kombinasyonuna premedikasyonda pregabalin eklenmesi, alınan genel anestezi miktarını azaltmasından dolayı, sedasyon işlemlerinde hasta ve uygulayıcı konforunu arttırdığı kanaatindeyiz.

Girişimler sırasında anksiyetenin giderilmesi, minör tremor, beklenmeyen öksürük, hipertansiyon ve taşikardinin baskılanması için

uygulanabilecek bilinçli sedasyon sırasında hastanın dikkatli bir monitorizasyon gereksinimi vardır (104). Çünkü hem lokal anestezi, hem de sedasyonun kardiyovasküler ve respiratuar yan etkileri oluşabilir. Bu nedenle hastaların noninvazif kan basınçları, EKG, SpO₂ ve SS monitörize edilmelidir. Stanopoulus ve ark. (105) yaptığı bir çalışmada toplam 167 FOB işleminin 83'ünde hastalar pulse oksimetre ile incelenmiş ve 83 hastanın 17'inde işlemin türüne ve işlemin süresinin uzamasına bağlı olarak anlamlı desatürasyon gözlenmiştir. Çalışmamızda; pregabalin almayan grupta bir hastada desatürasyon gelişmiştir ve klinik olarak anlamlı olmamakla birlikte SS'daki artış SpO₂'deki düşme diğer gruba göre daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda hastalarımız, noninvazif kan basıncı, EKG, SpO₂ ve solunum sayısı bakımından işlem sırasında ve derlenme odasında monitörize edilmiştir. Monitorizasyonun işlem sırası ve sonrasında oluşan hemodinamik yan etkilerin erken tanısında önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Preoperatif dönemde anksiyetenin azaltılması, işlemin hemodinamik sistem üzerindeki olumsuz etkilerini de azaltacağı düşünülür. Pregabalin veya gabapentin grubu ilaçların anksiyeteyi ve/veya ağrıyı azaltmasının hemodinamik sistemin regüle edilmesindeki etkisini inceleyen araştırmalar vardır. Bhawna ve ark. (12) 24-56 yaşlar arası ASA 1,2 olan her iki cinsten normotansif 30'ar kişilik üç grubu randomize ederek entübasyon işleminin neden olduğu olumsuz hemodinamik yanıtı azaltmaya yönelik bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada hastalar genel anestezi uygulanmadan önce bir gruba plasebo, ikinci gruba 75 mg, üçüncü gruba ise 150 mg oral pregabalin vermişlerdir. Preoperatif dönemde pregabalin alan grupların daha sedatif oldukları, entübasyon işlemi sırasında kalp hızı ve OAB artışının 150 mg pregabalin alan grupta diğer gruplara göre daha az olduğu gösterilmiştir. Fassoulaki ve ark. (106) abdominal histerektomi uygulanacak 22 hastaya operasyondan altı saat önce 1600 mg gabapentin, 22 hastaya ise plasebo verdikten sonra propofol ve sisatrakuyum ile entübe etmişler ve entübasyon sonrası 0., 1., 3., 5., 10. dakikalarda SAB, DAB, KAH değerlerini kaydederek karşılaştırmışlardır. Karşılaştırma sonucu SAB'da tüm zamanlarda DAB'de ise 0., 1., 3. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur. KAH değerleri ise her iki grupta benzer bulunmuştur. Memiş ve ark. (107) elektif entübasyon işlemi uygulanan ASA 1 normotansif 90

hastayı 3 gruba ayırmışlardır. Grup 1 oral plasebo, Grup 2 400 mg gabapentin, Grup 3 800 mg gabapentin premedikasyon sırasında oral verilmiştir. Entübasyon gerçekleştirildikten ve sonrasında 1., 3., 5., 10. ve 15. dakikalarda KAH ve OAB değerleri kaydedilmiştir. Plasebo ve 400 mg gabapentin alanlarda bazal KAH ve OAB değerlerinde, 800 mg gabapentin alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedilmiştir. 800 mg gabapentin alan grup, 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda plasebo ve 400 mg gabapentin alan gruplara kıyasla KAH ve OAB değerleri istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Gupta ve ark. (108) laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan 35-52 yaş arası, ASA 1 ve 2, her iki cinsiyetten 180 sağlıklı hastanın entübasyon işlemi ile oluşan hemodinamik olumsuz etkileri baskılamak için klonidini pregabalin ile karşılaştırmışlardır. Hastaları üç gruba ayırarak plasebo grubu, 150 mg oral pregabalin grubu ve 200 µg oral klonidin grubu oluşturmuşlardır. Plaseboya göre her iki ilacında KAH ve OAB değerininin daha düşük olduğu gösterilmiştir. KAH ve OAB değerleri üzerinde klonidin daha etkili bulunmuştur. Fakat klonidinin bradikardi yan etkisi bildirmişlerdir.

Literatürde premedikasyonda veya bilinçli sedasyonda pregabalin veya gabapentinin SPO2 ve SS üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda; işlem öncesi pregabalin alan ve almayan grupta vital bulgular karşılaştırılmıştır. İşlem öncesi solunum değerleri benzer olan iki gruptan pregabalin alan grupta işlemin başlangıç ve işlemin bitiş zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Pregabalin almayan grupta SS daha yüksek bulundu. Yine pregabalin alan grupta işlemin sonuna doğru SPO2 değerleri daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda hemodinamik parametreler işlem sırasında ve işlemin bitiş zamanlarında pregabalin alan grupta pregabalin almayan gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur. Her iki grupta da işlemin başlangıcından sonra bu parametrelerde artış gözlenmiştir. Ancak bu artış pregabalin alan grupta istatistiksel olarak daha düşük ve de bazal değere göre diğer ölçüm zamanlarındaki yükselme sınırlı kalmıştır. Çalışmamızda EBUS işlemi öncesi oral pregabalinin kullanılmasının refleks kan basıncı artışına ve taşikardiye karşı etkili olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar literatürle uyumludur.

Pregabalin eksitator nörotransmitterleri inhibe ettiği düşünülerek

anksiyete ve ağrının azalmasına neden olan antiepileptik etkiye de sahip olduğu iddia edilen bir gabapentin analogudur (109). Pregabalin nöropatik ağrı tedavisinde rutin kullanılmakta olup, öncü çalışmalar perioperatif dönemde kullanılabileceğini göstermektedir (8,110). Hill ve ark. (110) postoperatif dental ağrı tedavisi için pregabalin, plasebo ve ibuprofen verilen hastaları karşılaştırmış ve pregabalinin postoperatif dental girişimlerden sonra ağrı düzeyini anlamlı bir şekilde azalttığını rapor etmişlerdir. Ho ve ark. (111) gabapentinin preoperatif dönemde 1200 mg ve daha az tek dozlarda kullanıldığı durumlarda opioid kullanımını azalttığı, opioid ile ilişkili kusma ve kaşıntı gibi semptomların azaldığını rapor etmişlerdir.

Menigaux ve ark. (112) premedikasyon yapılan hastalarda anksiyete değerlerini karşılaştırmak için gabapentin ile plasebo ile karşılaştırmışlar, gabapentin alan grubun anksiyete VAS skorlarının anlamlı bir şekilde daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Rorarius ve ark. (113) da benzer bir çalışma yapmışlar, premedikasyonda 1200 mg gabapentin alan hastaları, 15 mg oxazepam alan grupla karşılaştırmışlar ve oxazepam alan grubun anksiyete skorlarını daha düşük bulmuşlardır. Gonano ve ark. (114) minor ortopedik cerrahi geçiren hastalarda yaptığı bir çalışmada preoperatif verilen 300 mg pregabalin postoperatif anksiyeteyi azalttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, yaş, cinsiyet, ASA skorları, kilo, boy, VKİ, sedasyon düzeyleri ve işlem öncesi anksiyete düzeyleri arasında istatistiksel olarak hiçbir fark olmayan pregabalin alan grup ile almayan grubun EBUS işlemi sırasındaki anksiyete düzeyleri karşılaştırılmıştır. Pregabalin alan grubun anksiyete düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Sonuçlarımız tıbbi girişimler öncesi verilen pregabalinin anksiyeteyi azalttığını gösteren literatür çalışmaları ile benzerdir.

EBUS işleminde bilinçli sedasyon sırasında ketamine bağlı öksürük ve sekresyon artışı olabilmektedir. Literatürde EBUS ya da FOB gibi solunum yolları girişimlerinin yanında genel anestezi veya bilinçli sedasyon gerektiren tüm girişimlerde pregabalin veya gabapentinin öksürük üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda pregabalin alan grupta işlemin son zamanları hariç tüm zamanlarda istatistiksel olarak daha az öksürük görüldüğü tespit

edilmiştir. Bu durum pregabalinin işlem sırasında gelişen öksürüğü baskılayabileceğini düşündürmektedir. Ancak mekanizması konusunda daha ileri çalışmaların gerekliliği olacağını düşünmekteyiz.

EBUS işlemi sırasında sedasyon uygulanmasının hastaların işlemi daha kolay tolere etmesini sağladığı ve işlemi gerçekleştiren operatörler için de işlem kolaylığı sağladığı düşünülmektedir. Marcus ve ark. (115) EBUS yapılması sırasında uygulanan genel anestezi ve sedasyon yöntemlerini karşılaştırmışlar. Sedasyonla yapılan işlemin genel anestezi altında yapılan kadar konforlu olduğu ve hasta derlenmesi, taburculuğu açısından daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır. Steinfert ve ark. (116) EBUS-TBİA işlemi için uygulanan bilinçli sedasyon işleminin iyi tolere edildiğini ve güvenli olduğunu bildirmiştir. Prosedürlerin benzer olduğu bronkoskopi işlemlerinde de sedasyon uygulamaları güvenlidir. Buna rağmen anksiyolitik kullanımı ve sedasyon işleminin gereksiz olduğunu idda eden çalışmalar da mevcuttur. Colt ve ark. (117) 281 bronkoskopi işleminin 91'ine premedikasyon ve sedasyon uygulamamışlar; sedasyon uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında işlemin seyri ve hastanın rahatlığı açısından fark bulunmadığını rapor etmişleridir. Sedasyon için ilaç kullanımının gerekli olmadığını savunanlar; çeşitli ilaçların kombinasyonu ile solunum sistemi depresyonunun görüldüğünü, hastanın işlem sırasında kooperasyonunun azaldığını, işlem sonrasında hastanede gözlem süresinin ve maliyetinin arttığını bildirmektedirler (118,119). Çalışmamızda hastanın işlemi tolere etmesi sorgulandığı zaman pregabalin alan grupta hiçbir yakınma olmamasına rağmen aradaki fark anlamsız bulunmuştur. Hekim memnuniyeti sorgulandığı zaman pregabalin alan grubun hekimler üzerinde daha fazla memnuniyet bıraktığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bu durum pregabalinin daha konforlu bir uygulama sağladığını desteklemektedir.

Akın ve ark. (120) kardiyak kateterizasyon işlemi yapılan 1 ay-13 yaş arası, 60 hastada propofol ve ketafol kombinasyonlarını karşılaştırmış ve propofole düşük doz ketaminin eklenmesinin derlenme süresini uzatmadığı sonucuna varmışlardır. Gabapentin ve pregabalinin preoperatif dönemde kullanılmasının postoperatif opioid gereksinimini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Jokela ve ark. (121) jinekolojik operasyon olan vakalarda 91 hasta ile yaptıkları bir çalışmada,

preoperatif 600 mg kullanılan grupta; diazepam 10 mg uygulanan gruba göre indüksiyonda kullanılan propofol miktarının daha az olduğunu saptamışlardır. Çelebi ve ark. (122) Jinekolojik laparotomi geçiren 90 hastada, preemptif 600 mg gabapentin ve insizyondan 5 dk önce 0,3 mg/kg, cilt kapatılırken 0,2 mg/kg uygulana ketaminin volatil ajan tüketimi, postoperatif analjezik tüketimi ve kronik ağrı gelişimi üzerine etkilerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve gabapentin grubundaki hastaların daha hızlı uyandığını, bununla beraber preemptif uygulanan ketamin ve gabapentinin intraoperatif volatil ajan tüketimini, postoperatif analjezik ihtiyacının azaltmadığını ve kronik ağrı gelişimini önlemede etkilerinin olmadığını gözlemlemişlerdir. Belirtilen çalışmalar pregabalinin cerrahi öncesi kullanımı ile ilgilidir ve girişimsel bronkoskopi ve benzeri işlemler öncesi pregabalin kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Ancak bizim çalışmamızda görüldüğü gibi pregabalinin girişimsel bronkoskopi öncesi premedikasyonda kullanımının hastalarda total iv anestezi ajan gereksinimini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığı ve böylelikle hastanın daha kısa sürede derlenmesine neden olduğu kanaatindeyiz.

EBUS veya FOB işlemi sırasında sedasyona bağlı yan etkiler bildirilmiştir. Dang ve ark. (123) 558 hastaya sedasyon ile birlikte bronkoskopi uygulamışlar ve sedasyon işlemi nedeni ile gelişmiş hiçbir komplikasyon bildirmemişlerdir. Genel anlamda endoskopik girişimlerde araştırmacıların çoğu majör komplikasyon oranının sedasyon altında %0.08-%5 arasında olduğunu ve bunların yarısının sedatif ajan kullanımına bağlı olduğunu belirtmesine rağmen, sedasyon uygulamasının gerekliliği kanaatindedirler (41,124). Çalışmamızda sedasyona bağlı komplikasyon oranı oldukça azdı ve pregabalin almayan grupta sadece bir hastada EBUS sırasında desatürasyon gözlemlendi. Bu durum sedasyon altında EBUS işleminin uygun anestezi ajan seçimi ve titrasyonu ile güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Oral pregabalinin anksiyeteyi baskılayıcı etkisinin sedasyon altında yapılan EBUS ile TBİA sırasında sedasyon, hemodinamik yanıt ve derlenme üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçladığımız çalışmamızda;

Sedasyon amaçlı ketofol uygulaması her iki grupta da etkin solunumsal ve hemodinamik kontrol sağlamakla birlikte pregabalin alan grupta daha stabil bir hemodinami gözlemledik.

Her iki grupta; RSS, hasta ve bronkospist memnuniyeti ile değerlendirilen sedasyon düzeyi ve kalitesi pregabalin alan grupta plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

VAS ile değerlendirilen anksiyete skoru pregabalin alan grupta bariz daha düşüktü. Bu durum hasta ve hekim memnuniyetinin daha iyi olmasına da katkıda bulunmuştur.

Toplam anestezi ilaç tüketimi pregabalin alan grupta daha azdı ve derlenme süresi daha kısaydı. Bu sonuçtan yola çıkarak pregabalinin anksiyete üzerine olan olumlu etkisinin anestezi tüketimini azaltmak açısından pozitif etki yapabileceğini düşündük. Aynı zamanda hızlı derlenme sürelerinin işlem sonrası taburculuğu hızlandırabileceğini düşünmekteyiz.

Pregabalin almayan grupta bir hastada desatürasyon dışında önemli bir yan etki ve komplikasyon ile karşılaşmadık. Sonuç olarak her iki grupta da komplikasyon oranları düşük seyretmekle birlikte pregabalin grubunun daha konforlu bir sedasyon sağladığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak EBUS işlemlerinde ketofol ile yapılan sedasyon hasta ve uygulayıcı konforunu arttırmaktadır ve komplikasyon oranı da oldukça düşüktür. Ayrıca sedasyon işlemine eklenen oral pregabalinin hastalarda anksiyeteyi belirgin oranda azaltarak daha stabil bir sedasyon sağlamakla birlikte anestezi ajan

tüketimini de önemli oranda azalttığını gözlemledik.



Kaynaklar

- 1- Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Cook D, Troyan S, Griffith L, King D, Zylak C, Hickey N, Carrier G. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical. J Clin Oncol, 2005;23:8357-8361.
- 2- Öztürk T, Çakan A, Dereli Ş. Fiberoptik bronkoskopide Propofol ve Propofol-Alfentanil'in karşılaştırılması. Anestezi Dergisi, 2005; 13(1):25-30.
- 3- Whitwam JG, McCloy RF. Principles and Practice of Sedation.; Blackwell Science ; London 1998: 1-54.
- 4- Atkinson R.S., Rushman G.B., Davies N.J.H.. Lee's Synopsis of Anaesthesia. 11th Edition. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1993, 680-681.
- 5- Mackenzie N. Sedation During Regional Anaesthesia, Indications, Advantages and Methods. European Society of Regional Anaesthesia. 1995,226-227.
- 6- Hadimioğlu N, Karlı B, Ertem Ş, Fişenk F, Trakya A. Septoplasti yapılan olgularda bilinçli sedasyon. Anestezi Dergisi 2003;11:126-30.
- 7- Goldman L, Ogg TW, Levey AB. Hypnosis and day case anaesthesia: a study to reduce preoperative anaesthetic requirement. Anaesthesia. 1988; 43: 466- 469.
- 8- Tiippana E M, Hamunen K, Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety, Anesth Analg 2007;104:1545-1556.
- 9- Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 48 2004; (9): 1130-1136
- 10- Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murray

G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001;5:119–24.

- 11- Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusionsurgery. *Pain Med* 2006;103:1271–6.
- 12- Bhawna R, Gupta K, Gupta PK, Agarwali S, Jain M, Chauhan H. " Oral pregabalin premedication for attenuation of haemodynamic pressor response of airway instrumentation during general anaesthesia: A dose response study" *Indian Journal of Anaesthesia*, 2012;56: 49-54.
- 13- Becker HD, Herth F. Endobronchial Ultrasound of the Airwaysand Mediastinum. In *Interventional Bronchoscopy*. Bolliger CT, Mathur PN (Eds). *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2000; 30: 80-93.
 - 14- Herth F, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*. 2006; 28: 910-914.
- 15- Herth F, Ernt A, Schulz M, Becker H. Endobronchial Ultrasound Reliably Differentiates Between Airway Infiltration and Compression by Tumor. *Chest*; 2003; 123: 458-62.
- 16- Herth F, Becker HD, LoCicero J 3rd, Ernst A. Endobronchial ultrasound in therapeutic bronchoscopy. *Eur Respir J*.2002; 20: 118-21.
 - 17- Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K,Dohi K. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest* 1999; 115: 1500-6.
- 18- Utz JP, Prakash UBS. Indications and contrindications to bronchoscopy. Prakash UBS (cd); *Bronchoscopy* NewYork. Raven Press, 1994; 81-89.
- 19- Polatlı M, İnci İ, Karadağ F. Prebronkoskopik Solunum Fonksiyon Testleri ve Fiberoptik Bronkoskopideki Oksijen Desatürasyonunun İlişkisi. *Toraks*, 2001; 2: 27-30.

- 20- Honeybourne D, Babb J, Bowie P. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*, 2001; 56: 1-21.
- 21- Scherer T, Klinger K, Barandun J, Inderbitzi R. Initial experience in the application of endobronchial ultrasound. ERS-Olympus Satellite Symposium on "Bronchoscopic disease management of lung cancer" Proceedings of the ERS-Congress, Madrid. 1999; P.6-8.
- 22- Scherer T, Klinger K, Barandun J, Inderbitzi R. Endobronchial ultrasound-Swiss experience. Proceedings of the Olympus symposium on "Focus Group Meeting EBUS". Florence. 2000; P.10-12
- 23- Falcone F, Patelli M, Fios F, Grosso D, Poletti V, Tosto L, Lazzari L, (2000): Endobronchial ultrasound-Italian experience. Proceedings of the Olympus symposium "Focus Group Meeting EBUS". Florence. p.5-8
- 24- Kocatürk U, Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1989
- 25- Rubin J.G, Slovin M, Krochak M, "The Psychodynamics of Dental Anxiety and Dental Phobia", *Dental Clinics of North America*; 1988 32,4;647- 655.
- 26- Snell SR. *Clinical Neuroanatomy* Çev ed: Mehmet Yıldırım Lippincott-Williams 2000:342-380.
- 27- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı, Ankara: Güne Kitabevi, 2007.
- 28- Schully J.H. *Psikiyatri*. Second edition, printed in the United States of America, 1989, Çev ed. Saygılı R. Ege Üniversitesi Basımevi, No:136,1990, Bornova İzmir.
- 29- Weinar A.A.,Sheehan D.V., "Differentiating Anxiety-Panic Disorders From Psychologic Dental Anxiety", *Dental Clinics of North America*, 1988;32,4:823-839.
- 30- Badner NH, Nielson WR, Munk S et al. Preoperative anxiety detection and contributing factors. *Can Anaesth*. 1990; 37: 444- 447.
- 31- Lichtor LJ, Johanson CE, Mhoon D et al. Preoperative anxiety, does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery? *Anesthesiology* ,1987; 67: 595-599.

- 32- Boeke S, Jeletic M, Bonke B. Preoperative anxiety variables as possible predictors of postoperative stay in hospital. *Br J Clin Psychol.* 1992; 31: 366-368.
- 33- Goldman L, Ogg TW, Levey AB. Hypnosis and day case anaesthesia: a study to reduce preoperative anaesthetic requirement. *Anaesthesia.* 1988; 43: 466- 469.
- 34- Arellano R, Cruise C, Chung F. Timing of the anesthetist's preoperative outpatient interview. *Anesth Analg.* 1989; 68: 645-648.
- 35- Weis OF, Sriwatanakul K, Weintraub M et al. Reduction of anxiety and postoperative analgesic requirements by audiovisual instruction. *Lancet.* 1983; 1: 43-44.
- 36- Domar AD, Everett LL, Keller. Preoperative anxiety: Is predictable entity? *Anesth Analg.* 1989; 69: 763-770.
- 37- Carabine UA, Milligan KR, Moore JA. Adrenergic modulation of preoperative anxiety. *Anesth Analg.* 1991; 73: 633-640.
- 38- Hume MA, Kennedy B, Asbury AJ. Patient knowledge of anaesthesia and perioperative care. *Anaesthesia.* 1994; 49: 715- 718.
- 39- Şekerci S, Akpek E, Göktuğ A ve ark. Hasta ve yakınları ile toplumun farklı kesimlerinin anestezi ve uygulamaları konusundaki bilgi ve davranışları. *Anestezi Dergisi.* 2001; 9(1): 48-51.
- 40- Booliger CT, Mathur Pn (eds). *Interventional Bronchoscopy.* Prog. Respir. Res. Basel, Karger, 2000; 30: 44-54.
- 41- Rees PJ, Hay JG, Webb JR. Premedication for fiberoptic bronchoscopy. *Thorax,* 1983;38: 624-627.
- 42- Erol E. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopilerinde İntravenöz Şuurlu Sedasyon Amacıyla Kullanılan Midazolamın Diazepam ve Plasebo ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 1996, 1-5.
- 43- Hillier SC. Monitored anesthesia care. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Eds.). *Clinical anesthesia.* 3th ed. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1997: 1159-1171.

- 44- Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi uygulama klavuzları, ameliyathane dışı anestezi uygulamaları.2005:1-20.
- 45- Ward KR , Yealy DM. Systemic Sedation and Analgesia for Procedures. In Roberts JR, Hedges JR (eds): Clinical Procedures in Emergency Medicine. 3rd ed.Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 516-531
- 46- Krauss B, Green SM: Sedation and Analgesia for Procedures in Children. N Eng J Med. 2000;13: 938-945
- 47- Oktay C: Girişimsel Sedasyon ve Analjezi. II. Acil Tıp Sempozyumu Kitapçığı, İzmir, 1999:123-145.
- 48- Innes G, Murphy M, Nijssen-Jordan C, et al: Procedural Sedation and Analgesia in The Emergency Department. Canadian Consensus Guidelines. J Emerg Med, 1999:145-156.
- 49- Daniel AM: Conscious and Deep Sedation. Harwood-Nuss AL, Linden CH, Luten RC (eds): The Clinical Practice of Emergency Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers,1996: 1548-1551.
- 50- The American Society of Anesthesiologists: Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Anesthesiology 1996; 84: 459-471.
- 51- Whitwam JG, McCloy RF. Principles and Practice of Sedation. Blackwell Science; London, 1998; 1-54
- 52- Prakash UBS. Bronchoscopy. In:Textbook of Respiratory Medicine. Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA (eds). Philadelphia: W.B Sanders Company, 2005; 617-650.
- 53- Jacobi J, Fraser GL , Coursin DB. Clinical Practice guidelenes for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med. 2002;30(1): 119-141.
- 54- Jonghe B, COok D, Griffith L. Adaptation to the intensive care environment (ATICE): Development and validation of a new sedation assessment instrumen. Crit Care Med. 2003; 31: 2344-2354.

- 55- Kol İÖ, Aslan B, Gürsoy S ve ark. Hasta kontrollü sedasyonda Propofol ve Propofol_Alfentanil 'in karşılaştırılması. Anestezi Dergisi, 2005;13(1): 25-30
- 56- Peruzzi WT. Approach to sedation in the ICU; Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain, 2006; 24: 27-33.
- 57- Korkmaz T, Ateş Y. Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları. Öztamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük D. (Editörler). Anestezi güncel konular. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2002; 372-391.
- 58- Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler. Bölüm 19. Klinik Anestezi. 3. baskı. İstanbul, Logos yayıncılık, 2004:120.
- 59- Aydın D. (Çeviri Ed). İntravenöz Opioid Olmayan Anestezikler. Miller Anestezi. İzmir Güven Kitabevi. 6. Baskı. 2010; 318-26.
- 60- Rossi MA , Chan CK, Chirstensen JD. Interactions between propofol and lipid mediatör receptors: Inhibition of lysophosphatidate ignaling. Anesth Analg, 1996;83: 1090-1096
- 61- O' Donnel NG, Mc Sharry CP, Wilkinson PC. Comprasion of the inhibitory effect of propofol , thiopentane and midozolam on neutrophil polarization in vitro in the presence or human serum albümin. Br J Anaesth, 1992; 69: 70-74.
- 62- Atkinson RS, Rushman GB , Lee JA .Synopsis of anesthesiology. 10th. Edition, IOP Pub Ltf Bristol, Chapter 4, 84-85.
- 63- Aydın D. (Çeviri Ed). İntravenöz Opioid Olmayan Anestezikler. Miller Anestezi. İzmir Güven Kitabevi. 6. Baskı. 2010; 346.
- 64- Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler. Bölüm 19. Klinik Anestezi. 3. baskı. İstanbul, Logos yayıncılık, 2004:115-18.
- 65- Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler. Bölüm 19. Klinik Anestezi. 3. baskı. İstanbul, Logos yayıncılık, 2004:110-14.

- 66- Collins VJ. Intravenous anesthesia: Non barbiturates, non narkotics. Principles of Anesthesiology. 3Th ed, Leaand Febiger.Philadelphia, 1993; 756-772.
- 67- Aydın D. (Çeviri Ed). İntravenöz Opioid Olmayan Anestezikler.Miller Anestezi. İzmir Güven Kitabevi. 6. Baskı. 2010; 341-42.
- 68- Khanderia U, Pandit SK. Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. Clinical pharmacy, 1987; 6: 533-547.
- 69- Willman EV, Andolfatto G, A Prospective Evulation of "Ketafol" (Ketamine/Propofol Combination) for Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department.Ann Emerg Med. 2007;49:23.
- 70- Kavoussi R. From molecule to medicine. European Neuropsychopharmacology 2006; 16: 128-133.
- 71- Cada DJ, Levien T, Baker DE. Pregabalin. Hospital Pharmacy 2006; 41(2): 157-172.
- 72- Montgomery SA: Pregabalin fort he treatment of generalised anxiety disorder.Expert Opin Pharmacother 7; 2139-2154,2006
- 73- Martin L, Rabasseda X, Leeson P, Castaner J. Pregabalin. Drugs of theFuture 1999;24(8):862-870.
- 74- Brodie MJ. Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. Epilepsia 2004; 45(6):19-27.
- 75- Murphy J.E ."Clinical Pharmacokinetics" 5th Edition. ASHP is a service mark of the American Society of Health-System Pharmacists.;registered in the U:S Patent and Trademark Office.2012 ; 147- 148.
- 76- Kozanhan B. "Nöropatik Ağrılı Lumbal Disk Hastalarında PreemptifPregabalininAnestezik Madde TüketimineKatkısı ve Postoperatif Analjeziye Etkisi"Uzmanlık Tez.İstanbul. 2007: 42-43.
- 77- Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and and its relevance to clinicalpractice. Epilepsia 2004;45 (Suppl 6):13-18.
- 78- Guay DRP. Pregabalin in Neuropathic Pain: A More "Pharmaceutically Elegant" Gabapentin? Am Geriatr Pharmacother. 2005;3:274-287.

- 79- Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin In the Treatment of Painful DiabeticPeripheral Neuropathy. *Drugs* 2004;64 (24): 2813-2820.
- 80- Bryans JS, Wustrow DJ. 3-Substituted GABA Analogs with Central NervousSystem Activity: A Review. *Med Res Rev* 1999;19:149-177.
- 81- Field MJ, Oles RJ, Singh L. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br J Pharmacol.* 2001;132(1):1-4.
- 82- Kubota T, Fang J, Meltzer LT, Krueger JM. Pregabalin enhances nonrapid eyemovement sleep. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:1095-1105.
- 83- Welty, D, Wang, Y, Busch, JA, Taylor, CP, Vartanian, MG, Radulovic, LLPharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of CI- 1008 (pregabalin) and gabapentin in rats with maximal electroshock. *Epilepsia* 1997; 38(8): Abst 1,110.
- 84- Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channelalpha2delta-1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injuryinducedtactile allodynia. *J Neurosci* 2004;24: 8494-8499.
- 85- Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig.Drugs* 2003;12(4):663-672.
- 86- Kamel JT, D'Souza WJ, Cook MJ. Severe and disabling constipation:an adverse effect of pregabalin. *Epilepsia* 2010; 51(6):1094- 1096.
- 87- Freynhagen R, Grond S, Schupfer G, Hagebeuker A, Schmelz M, Ziegler D, et al. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract* 2007; 61(12):1989-1996.
- 88- French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA.Doseresponse trial of pregabalin adjunctive therapy in patients withpartial seizures. *Neurology* 2003; 60(10):1631-1637.
- 89- Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Lloyd E, Knapp LE, et al.Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind,

- placebocontrolled,dose-response study in adults with partial seizures.Epilepsia 2004; 45(1): 20-27.
- 90- Schatzberg AF, M.D,Jonathan O.Cole ,M:D, Charles DeBattista, D.M.H.,M.D. "Manual of Clinical Psychopharmacology"7th edition.British Library Cataloguing in Publication Data. 2010;347-348.
 - 91- Schatzberg AF, M.D, Charles B. Nemeroff,M.D.,Ph.D."The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology"4th edition.2009American Psychiatric Publishing, inc.772-775.
 - 92- Luyk N, Beck F. Weaver J.A visual analogue scale in the assesment of dental anxiety, Anesth Prog1988; 35: 121-123
 - 93- Facco E, Zanette G, Favero L, Bacci C, Sivoilella S, Cavallin F, Manani G.Toward the validation of visual analogue scale for anxiety.Anesth Prog. 2011;58(1):8-13.
 - 94- Aldrete JA. The post anesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth,1995; 7: 89-91.
 - 95- Stolz D, Chhajed PN, Leuppi JD et all. Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone; Thorax 2004;59: 773-776.
 - 96- Smith I, Avramor M, White PF. A comparison of propofol and remifentanil during monitored anesthesia care J Clin Anesth, 1997; 9: 148-54.
 - 97- Arıboğan A, Ünlügenç H, Reyhan E. Lokal anestezi sırasında "Bilinçli Sedasyon" uygulaması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası, 1999; 537-544.
 - 98- Hig CC Jr, Mc Leskey CH, Nahrwold ML, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. Anesth Analg. 1993; 77: 21-29.
 - 99- Bassett KE, Anderson JL Pribble CG, et al. Propofol for procedural sedation in the emergency department. Ann Emerg Med. 2003; 42: 773- 782.
 - 100- Gren SM Krauss B. The semantics of ketamine (editorial). Ann Emerg. Med. 2000; 39: 480-482.
 - 101- Friedberg BL. Propofol-ketamine technigue: dissociative anesthesia for Office surgery (a 5-year review of 1264 cases).Aesthetic Plast Surg. 1999; 92: 1465-1469.

- 102- Elaine Victoria Willman, MD Gary Andolfatto, MD. A Prospective Evaluation of 'Ketafol' (Ketamine/ Propofol Combination) for Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department, 200; 49(1): 23-30.
- 103- G.B. Drummond. Comparison of sedation with midazolam and ketamin: effects on airway muscle activity. British Journal of Anaesthesia, 1996; 76: 663-667.
- 104- Kallio MD, P.H. Rosenberg. Advances in ophthalmic regional anaesthesia. Best Pratise Research Clinical. Anaesthesiology, 1995; 2(19): 215-227.
- 105- Stanopoulus IT, Pickering R, Beamis JF. Oximetric monitoring during routin, oxygen-supplemented flexsible bronchoscopy: What role does it have? Journal of Bronchology, 1995; 2: 5-11.
- 106- A.Fassoulaki, A.Melemen, A.Paraskeva and G. Petropoulos" Gabapentin attenuates the pressor response to direct laryngoscopy and tracheal intubation"British Journal of Anaesthesia 2006;96(6): 769–773.
- 107- Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Seker S, Türe M."Gabapentin reduces cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation."Eur J Anaesthesiol. 2006;23(8): 686-690.
- 108- Kumkum Gupta, Deepak Sharma, and Prashant K. Gupta "Oral premedication with pregabalin or clonidine for hemodynamic stability during laryngoscopy and laparoscopic cholecystectomy: A comparative evaluation"Saudi J Anaesth. 2011 Apr-Jun; 5(2): 179–184
- 109- Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. Eur Neuropsychopharmacol 2006;16:128–133.
- 110- Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, MurayG. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. Eur JPain 2001;5:119–24
- 111- Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain—a systematic review of randomized controlled trials. Pain2006;126: 91–101.
- 112- Menigaux C, Adam F, Guignard B, et al. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. Anesth Analg 2005;100: 1394 –1399.
- 113- Rorarius MG, Mennander S, Suominen P, et al. Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. Pain 2004;110: 175–181.

- 114- Gonono C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M, Kettner SC, Chiaari A, Gustorff B. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J Psychopharmacol* 2011;25(2): 249-253.
- 115- Marcus P, Kennedy, Yousef S, Mona S, Georgie A. Eapen Complete Mediastinal and Hilar Lymph Node Sedation or General Anesthesia? *Endobronchial Ultrasound : Moderate Staging of Primary Lung Cancer by Chest*, 2008; 134: 1350-1351
- 116- Staging of Primary Lung Cancer by Chest, 2008; 134: 1350-1351.
- 117- Daniel P Steinfort MBBS FRACP and Louis B Irving MBBS FRACP "Patient Satisfaction During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Performed Under Conscious Sedation" *Respiratory Care • June 2010 Vol 55 No 6*
- 118- Colt HG, Morris JF. Fiberoptic bronchoscopy without premedication A retrospective study. *Chest*, 1990; 98: 1327-1330.
- 119- Kvale PA. Is sedation necessary for flexible bronchoscopy? *Pro sedation Journal of Bronchology*, 1994; 1: 246.
- 120- Akin A, Esmaoğlu A, Guler G. Propofol and propofol-ketamin in pediatric patients undergoing cardiac catheterization *Pediatr Cardiol*. 2005; 26: 553-557.
- 121- Christophe Ménigaux, M.D., Frédéric Adam, M.D., Bruno Guignard, M.D., Daniel I. Sessler, M.D., and Marcel Chauvin, M.D. "Preoperative Gabapentin Decreases Anxiety and Improves Early Functional Recovery From Knee Surgery" *Anesth Analg*. 2005 May ; 100(5): 1394–contents.
- 122- Jokela R, Ahonen j, Tallgren M, Haanpa M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008; 134: 106-112.
- 123- Çelebi T, Kocamanoğlu İS, Üstün YB, Üstün E, Şahinoğlu H. Preemptif uygulanan ketamine ve gabapentinin volatile ajan tüketimine, postoperative analjezi gereksimine ve kronik ağrıya etkileri. *Türk J Anaesth Reanim* 2013; 41: 38-43.
- 124- D. Dang, P. C. Robinson, S. Winnicki and H. P. A. Jersmann "The safety of flexible fibre-optic bronchoscopy and proceduralist- administered sedation: a

- tertiary referralcentre experience" Internal Madicine Journal.Journal
compilation .2010 Royal Australasian College of Physicians.2010: 300-305.
- 125- Dreison RB, Albert RK, Talley PA. Flexible fiberoptic bronkoscopy in the
theaching hospital: yield and complication. Chest, 1978; 74: 144-149.





