



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SAMSUN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**ANESTEZİ EŞLİĞİNDE ENDOSKOPİ VE KOLONOSKOPİ
BİRLİKTE UYGULANAN HASTALARDA PROPOFOL VE
KETOFOLÜN (1:2 KETAMİN / PROPOFOL KOMBİNASYONU)
HEMODİNAMİ, NONİNVAZİF ETCO₂, IPI, POSTOP DERLENME
VE ANESTEZİST, GASTROENTEROLOG VE HASTA
MEMNUNİYETİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Atakan Aşkın

SAMSUN / 2020



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SAMSUN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**ANESTEZİ EŞLİĞİNDE ENDOSKOPİ VE KOLONOSKOPİ
BİRLİKTE UYGULANAN HASTALARDA PROPOFOL VE
KETOFOLÜN (1:2 KETAMİN / PROPOFOL KOMBİNASYONU)
HEMODİNAMİ, NONİNVAZİF ETCO₂, IPI, POSTOP DERLENME
VE ANESTEZİST, GASTROENTEROLOG VE HASTA
MEMNUNİYETİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Atakan Aşkın

TEZ DANIŞMANI

Başasistan Uz. Dr. Hale KEFELİ ÇELİK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

SAMSUN / 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde büyük katkısı bulunan, verdiği güven ve gösterdiği hoşgörölü yaklaşımı ile desteklerini esirgemeyen eğitim ve idari sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Zahide DOĞANAY' a içtenlikle teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince bilgi, emek ve deneyimleriyle, hoşgörü, sabır ve desteği ile bana yol gösteren, tez çalışmamı başından beri yakından takip eden, deneyimlerini benimle paylaşan tez danışman hocam Sayın Başasistan Uz. Dr. Hale KEFELİ ÇELİK' e teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için mesleki bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, eğitime değerli katkıları bulunan değerli hocalarıma ve değerli uzman doktorlarımıza teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, eğitimim boyunca acı tatlı birçok anıyı paylaştığım anestezi asistanı arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameliyathane ve yoğun bakım hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme, rahmetli babama ve tüm aileme; samimiyetiyle, maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, hayat arkadaşım, canımdan çok sevdiğim eşim Kübra AŞKIN' a ve biricik kızım Asel Beren AŞKIN' a sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Atakan AŞKIN

Samsun, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları	3
2.1.1. Ameliyathane Dışı Anestezide Hasta Değerlendirilmesi	5
2.1.2. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamalarında Monitorizasyon Standart Altyapı ve Ekipmanlar.....	7
2.2. Ameliyathane Dışı Anestezide Sedasyon/Analjezi Uygulaması	9
2.2.1. Sedasyonun Tanımı	9
2.2.2. Sedasyonun Değerlendirilmesi	12
2.2.3 Ameliyathane Dışı Sedasyon ve Anestezide Beklenen Komplikasyonlar	14
2.2.4. Sedasyondan Derlenme ve Taburcu Etme Kriterleri.....	15
2.3. Gastrointestinal Girişimler ve Sedasyon	16
2.3.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi.....	16
2.3.2. Kolonoskopi.....	18
2.3.3. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi ve Kolonoskopide Sedasyon.....	21
2.4. Sedasyonda Kullanılan İlaçlar	22
2.4.1. Midazolam	22
2.4.2 Ketamin	26
2.4.3.Propofol	35
2.4.4 Ketofol.....	42
2.5 Entegre Pulmoner İndeks (IPI)	43
2.5.1. Entegre Pulmoner İndeks (IPI) Tanımı ve Klinik Kullanım Alanları.....	43
2.5.2 Entegre Pulmoner İndeks (IPI) Algoritması	46

3. GEREÇ-YÖNTEM.....	48
3.1. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ	82
KAYNAKLAR.....	83
ÖZGEÇMİŞ.....	94



SİMGELER VE KISALTMALAR

ark.	: Arkadaşları
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
ASD	: Atrial Septal Defekt
CO ₂	: Karbondioksit
dk	: Dakika
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EEG	: Elektroensefalografi
ETCO ₂	: End Tidal Karbondioksit
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GIS	: Gastrointestinal sistem
IPI	: Entegre Pulmoner İndeks
iv	: İntra venöz
im	: İntra musküler
KAH	: Kalp Atım Hızı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Kg	: Kilogram
MAS	: Modifiye Aldrete Skoru
MET	: Metabolik Ekvolan
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
µg	: Mikrogram
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
O ₂	: Oksijen
OKB	: Ortalama Kan Basıncı
OSA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
PDA	: Patent Ductus Arteriosus
po	: Peroral
RSS	: Ramsay Sedasyon Skalası
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SKB	: Sistolik Kan Basıncı

SpO₂ : Periferik Oksijen Satürasyonu
SPSS : Statistical Package For Social Sciences for Windows
SS : Solunum Sayısı
st : Saat
TARD : Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
VSD : Ventriküler Septal Defekt



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Ameliyathane Dışı Girişimler	3
2.2. Ameliyathane Dışı Anesteziye Uygun Olmayan Hastalar	6
2.3. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları İçin Kontrol Listesi.....	8
2.4. ASA'nın Sedasyon Analjezi ve Genel Anestezi Tanımı	10
2.5. Sedasyon Risk Faktörleri	10
2.6. Ramsey Sedasyon Skalası	13
2.7. Modifiye Aldrete Skor Sistemi.....	16
2.8. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Endikasyonları	17
2.9. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Kontrendikasyonları.....	18
2.10. Kolonoskopi Endikasyonları	19
2.11. Kolonoskopi Kesin ve Rölatif Kontrendikasyonları.....	20
2.12. Midazolamın Çeşitli Kullanım Dozları.....	26
2.13. Propofol Molekülünün Yapısı ve Farmakolojik Özellikleri.....	37
2.14. Entegre pulmoner indeks skorlaması.....	46
4.1. Grupların demografik özellikleri	51
4.2. Gruplarda ek hastalık dağılımı	51
4.3. Grupların sistolik kan basıncı (SKB) değerleri	52
4.4. Grupların diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri.....	53
4.5. Grupların ortalama kan basıncı (OKB) değerleri	54
4.6. Gruplarda Ramsey sedasyon düzeyleri.....	55
4.7. Grup ve zamana göre KAH değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları.....	56
4.8. Grup ve zamana göre KAH parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları	57
4.9. Grup K ve Grup P' de işlem sonrası KAH değerleri	58
4.10. Grup ve zamana göre SpO ₂ değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları.	58
4.11. Grup ve zamana göre SpO ₂ parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları.....	59

4.12. Grup K ve Grup P'nin işlem sonrası SpO ₂ Değerleri	60
4.13. Grup ve zamana göre ETCO ₂ değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları	61
4.14. Grup ve zamana göre ETCO ₂ parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları	61
4.15. Grup ve zamana göre solunum sayısı değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları	62
4.16. Grup ve zamana göre solunum sayısı parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları	63
4.17. Grup K ve Grup P'nin işlem sonrası solunum sayısı değerleri	64
4.18. Grup ve zamana göre IPI değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları	65
4.19. Grup ve zamana göre IPI parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları	65
4.20. Grup P ve Grup K'daki hastaların spontan göz açma ve MAS>9 olma zamanları	66
4.21. Hasta, anestezi ve gastroentrolog memnuniyetini gösteren tablo	67
4.22. Grup K ve Grup P' de kullanılan ilaç miktarları	67
4.23. Gruplarda ek doz yapılan hasta sayıları	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Midazolamın Kimyasal Yapısı.	23
2.2. Midazolamın pH Bağımlı Yapısı.....	23
2.3. Ketaminin Kimyasal Formülü	27
2.4. Ketaminin Optik İzomerleri	27
2.5. NMDA Reseptörü Bağlanma Yerleri.....	29
2.6. Propofolün Kimyasal Yapısı	35
2.7. Smart Capnography™, Microstream® Entegre Pulmoner İndeks Cihazı	44
4.1. Grupların işlem sırasındaki ve gözlem odasındaki SKB'nı gösteren grafik	52
4.2. Grupların işlem sırasındaki ve gözlem odasındaki DKB'nı gösteren grafik	53
4.3. Grupların işlem sırasındaki ve gözlem odasındaki OKB'nı gösteren grafik. ...	54
4.4. Grupların işlem sırasındaki Ramsey sedasyon düzeyini gösteren grafik.....	55
4.5. Grupların işlem sırasındaki KAH düzeyini gösteren grafik.....	57
4.6. Gruplara ait işlem sonrasında KAH düzeyini gösteren grafik	58
4.7. Grupların işlem sırasındaki SpO ₂ düzeyini gösteren grafik	60
4.8. Grupların işlem sonrasında SpO ₂ değerlerini gösteren grafik.....	60
4.9. Grupların işlem sırasındaki ETCO ₂ düzeyini gösteren grafik.....	62
4.10. Grupların işlem sırasındaki solunum sayısı düzeyini gösteren grafik	63
4.11. Grupların işlem sonrasında solunum sayısı değerlerini gösteren grafik	64
4.12. Grupların işlem sırasındaki IPI düzeyini gösteren grafik	66

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda anestezi eşliğinde endoskopi ve kolonoskopi birlikte uygulanan hastalarda propofol ve ketofolün (1:2 ketamin ve propofol kombinasyonu) işlem esnasında hemodinamiye, anlık trend veri olarak ölçülecek olan end-tidal karbondioksit (ETCO₂), entegre pulmoner indeks (IPI), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), solunum sayısı ve kalp atım hızına (KAH), hasta, gastroenterolog ve anesteziist memnuniyetine, sedasyon kalitesi ve kullanılan ilaç miktarlarına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastalar zarf yöntemi ile randomizasyon yapılarak ve her grupta 50'şer hasta olacak şekilde toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Çift kör olarak dizayn edilen çalışmamızda hastalara işlemden önce 0,02 mg/kg iv. midazolam ile sedasyon uygulandıktan sonra propofol grubuna (Grup P) 20 cc'lik enjektörde 10 mg/mL %1'lik propofol lipurodan 0,15 mL/kg ilaç uygulandı. Ketofol grubuna (Grup K) ise önceden 20 cc'lik enjektöre hazırlanan ketofol karışımından (10 mg/mL propofol+5 mg/mL ketamin) 0,15 mL/kg ilaç uygulandı. Hastalar Ramsay Sedasyon Skalasına (RSS) göre RSS>4 olacak şekilde takip edildi. RSS<4 olması durumunda 0,05 mL/kg dahil olduğu grubuna göre ek ilaç uygulandı. İşlem sırasında noninvaziv monitörizasyon (Capnostream™ Portable Respiratory Monitor) yapıldı ve ETCO₂, IPI, solunum sayısı, periferik oksijen satürasyonu, kalp atım hızı anlık trend veri olarak, sistolik ve diyastolik kan basınçları ise 5 dakika arayla kaydedildi. Ayrıca anestezi süresi, işlem süresi, derlenme süresi, spontan göz açma süreleri kaydedildi ve işlem sonrasında hasta, gastroenterolog ve anesteziist memnuniyetleri sorgulandı.

Bulgular: Her iki grup arasında demografik veriler açısından fark yoktu. Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı 1.dk, 5.dk,10.dk, 15.dk, 20.dk, girişim sonu ve işlem sonrası 5.dk ortalama değerleri ketofol grubunda propofol grubuna göre yüksek bulundu. Kalp atım hızı, periferik oksijen satürasyonu, ETCO₂ ve IPI değerleri ketofol grubunda propofol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. Spontan göz açma zamanı ketofol grubunda propofol grubuna göre anlamlı düşük seyrederken, modifiye aldrete skoru (MAS) > 9 derlenme süresi her iki grup arasında farklılık görülmedi. İşlem esnasında tüketilen ek doz ve toplam propofol miktarları ketofol

grubunda propofol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Propofol grubunda hastaların hepsine birden fazla ek doz yapılırken, ketofol grubunda sadece 34 hastaya idamede ek doz yapılması gerekti. Yan etki profiline baktığımızda işlem esnasında ketofol grubunda hiçbir hastada komplikasyon gelişmezken, propofol grubunda müdahale gerektiren; hipotansiyon (2 hasta), bradikardi (bir hasta) ve solunum depresyonu (12 hasta) gerçekleşti. İşlem sonrası hasta, gastroenterolog ve anesteziist memnuniyetleri ketofol grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Sonuç: Anestezi eşliğinde yapılan endoskopik işlemlerde hem hemodinamik ve kardiyak stabilitenin daha iyi olması hem de derlenme süresinde bir fark olmaması nedeniyle ketofol propofole göre daha üstün ajan olduğu görülmektedir. Ayrıca ameliyathane dışı anestezi uygulamasında standart altyapı ve ekipmanlar arasında IPI ve noninvaziv ETCO₂ monitörizasyonunun hastalarda görülebilecek komplikasyonları daha erkenden uyarması nedeniyle rutin şekilde kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Ketofol, propofol, entegre pulmoner indeks, sedoanaljezi

COMPARISON OF PROPOFOL AND KETOFOFOL (1/2 KETAMINE / PROPOFOL COMBINATION) ON PATIENTS UNDERGOING COMBINED COLONOSCOPY AND ENDOSCOPY UNDER ANAESTHESIA IN TERMS OF HEMODYNAMICS, NONINVASIVE ETCO₂, IPI, POSTOP RECOVERY AND ANESTHESIOLOGIST, GASTROENTEROLOGIST AND PATIENT SATISFACTION

ABSTRACT

Introduction and Aim: We aimed to compare the effects of propofol and ketofol (1:2 ketamine and propofol combination) on patients undergoing combined colonoscopy and endoscopy and the effects on hemodynamics, end tidal carbondioxide measured as instant trend data (ETCO₂), integrated pulmonary index (IPI), peripheral oxygen saturation (SpO₂), respiratory and heart rate (KAH), the satisfaction of the patient, gastroenterologist and anesthesiologist, sedation quality and amount of medication used during the procedure.

Material and Method: Each group is comprised of 50 patients selected with the randomization by envelope method. A total of 100 patients were included in the study. In our double blind study, patients are sedated using 0.02 mg/kg iv midazolam, and then 0,15 mL/kg of medication from 10 mg/mL 1% propofol lipuro in a 20 cc injector is administered to the propofol group (Group P). Ketofol group (Group K) is administered 0,15 mL/kg of medication from the ketofol mixture (10 mg/mL propofol+5 mg/mL ketamine) prepared in 20 cc injector beforehand. Patients are monitored in accordance with the Ramsay Sedation Scale so as RSS to be higher than 4. 0,05 mL/kg additional medication is administered according to the group including if RSS<4. Non-invasive monitoring was performed during the procedure (Capnostream™ Portable Respiratory Monitor), and ETCO₂, IPI, respiratory rate, peripheral oxygen saturation, and heart rate were recorded as instantaneous trend data, and systolic and diastolic blood pressures were recorded every 5 minutes. Additionally anesthesia duration, procedure duration, recovery duration, spontaneous eye opening durations are recorded and the satisfaction of patient, gastroenterologist and anesthesiologist are evaluated.

Findings: There were no differences between two groups in terms of demographic data. Systolic, diastolic and mean blood pressure at 1, 5, 10, 15, 20th minutes, end of the procedure and after the procedure 5th minute mean values were found to be higher than propofol group in ketofol group. Heart rate, peripheral oxygen saturation, ETCO₂ and IPI values were found to be statistically higher than propofol group in ketofol group. Spontaneous eye opening time was on a significant decline in ketofol group in proportion to propofol, modified Aldrete score (MAS) > 9 recovery duration does not differ in two groups. Additional dose consumed during the procedure and total propofol amounts were determined to be significantly lower in ketofol group than propofol group. While all patients in the propofol group were given more than one additional dose, only 34 patients in the ketofol group required additional doses in maintenance. When we examined the side-effect profile, we observed that no complication developed in the ketofol group, while hypotension (2 patients), bradycardia (one patient), and respiratory depression (12 patients), all requiring intervention, occurred in the propofol group. The satisfaction of patient, gastroenterologist and anesthesiologist were observed to be significantly higher in ketofol group after the procedure.

Conclusion: In endoscopic procedures accompanied by anesthesia, ketofol seems to be superior to propofol due to both better hemodynamic and cardiac stability, and absence of difference in terms of recovery time. In addition, we think that IPI and non-invasive ETCO₂ monitoring should be used routinely among the standard infrastructures and equipment in non-operating room anesthesia, because they provide earlier warning in terms of the complications that may develop in patients.

Key Words: Ketofol, propofol, integrated pulmonary index, sedoanalgesia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir kişinin, hekim gözetiminde güvenli bir şekilde müdahale edilebilecekken, duygusal veya psikolojik zorlanma ya da tedavi edilmemiş ağrı yaşaması kabul edilebilir bir durum değildir(1). Hastanelerde uygulanmakta olan fakat ameliyathane şartlarında gerçekleştirilmeyen bazı işlemler hastalar için ağrı ve strese sebep olmaktadır. Bu durum, ‘Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları’ kavramını oluşturmuş ve anesteziyologlar için yeni bir uygulama alanı oluşturmuştur. Ameliyathane dışı girişimlerde, hasta güvenliğini öncelikli tutarak işlemleri gerçekleştirmek için temel standartların sağlanması gerekmektedir(2).

Prosedürel sedasyon ve analjezi uygulanması, küçük girişimsel işlemlerde hastaların konforunu ve işbirliğini sağlamak için gerekli bilinç seviyesinin ve ağrının azaltılmasının, ilaçlarla sağlanmasıdır(3). Sedoanaljezi uygulamasında, hasta güvenliğinin ön planda olması, ağrı ve anksiyetenin minimal düzeye indirilmesi, işlem sırasında hastanın hareketsiz kalması, kaliteli uyku ve derlenme, yan etkilerin olmaması ve işlem sonrası taburculuk süresinin uzamaması beklenir(4).

Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları kapsamında en sık anestezi uygulanan işlemlerden biri gastrointestinal endoskopik işlemlerdir. Üst GİS endoskopi/kolonoskopisi mide ve kolonun görsel olarak değerlendirilmesinin yanında, girişimsel işlemlerin yapılmasına ve tedavisine olanak sağlayan bir endoskopik yöntemdir. Bu işlemler günübirlik olarak yapıldığından kısa etkili, yan etkisi olmayan anestezi ilaçları tercih edilmelidir. Tek başına bu etkileri sağlayan ilaç olmadığından, diğer ilaçlarla kombine edilerek etkileri artırılmaya ve yan etkileri azaltılmaya çalışılır.

Propofol günümüzde sık kullanılan anestezi indüksiyon ilaçlarından biridir. Hızlı derlenme, çok az rezidüel santral sinir sistemi etkisi, antiemetik özelliklerinin olması nedeniyle tiyopental gibi diğer anestezi ajanlarına üstünlük sağlamış, ameliyathanede ve ameliyathane dışında yaygın olarak kullanıma girmiştir. Propofolü tek ajan olarak kullanmak, yeterli sedasyon sağlanması ve kolonoskopinin kaliteli şekilde yürütülmesi için yüksek dozlarda uygulanmasını gerektirir. Yüksek doz uygulanan propofol, anestezi sebepli yan etkileri artırır. Ketamin ise kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine depresan etkisinin olmaması ve analjezik özelliğinin bulunması nedeniyle diğer anestezi ajanlarından farklı bir ilaçtır(5).

Propofol ve ketaminin birlikte kullanılması sonucu hem ketaminin semptomimetik ve analjezik etkisi ile propofolün etkinliğindeki açık kapılar kapanmış olur, hem de ketamine bağlı gelişen bulantı kusma ve derlenme sırasındaki psikomimetik etkiler, propofolün antiemetik ve güçlü hipnotik etkisiyle baskılanmış olur. Ketamin ve propofolün aynı enjektörde kombinasyonu (ketofol) ile daha stabil hemodinami sağladığı ve olası yan etkileri azalttığı gösterilmiştir(6).

Günümüzde ameliyathane dışı anestezi uygulaması sırasında hasta güvenliğinin sağlanması önemini koruyan konulardan biridir ve uygulama sırasında standart monitörizasyona katkıda bulunacak yeni monitörizasyon yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır.

Entegre pulmoner indeks (IPI) hastanın ventilasyon durumunun basit bir göstergesini sağlamak amacıyla noninvaziv end-tidal karbondioksit monitörizasyonu (Capnostream™ Portable Respiratory Monitor) tarafından ölçülen dört önemli parametreyi bütünleştiren bir sayısal değerdir. Bütünleştirilen parametreler ETCO₂, solunum sayısı, SpO₂ ve KAH'dır. IPI, bilinen klinik verilere bağlı olarak, bu dört parametrenin ve etkileşimlerinin geçerli değerleri kullanılarak hesaplanır ve böylece ventilasyon durumundaki herhangi bir değişikliğin, bu dört parametrenin geçerli değerlerinin tek başına gösteremeyeceği erken bir göstergesini sağlayabilir(7). Ventilasyon durumunun kapnografi ile ek olarak izlenmesi, solunum depresyonu ve hipoksemi insidansını azaltabilir(8). Çünkü hipovekilasyon ve apne hipoksiyle sonuçlanır ve sedatif hastalarda ETCO₂, periferik oksijen saturasyonundan önce etkilenmektedir(9).

Çalışmamızda anestezi eşliğinde endoskopi ve kolonoskopi birlikte uygulanan hastalarda propofol ve ketofolün (1:2 propofol ve ketamin kombinasyonu) işlem esnasında hemodinami, noninvaziv end-tidal karbondioksit monitörizasyonu ile ETCO₂, IPI, solunum sayısı, KAH ve işlem sonrası derlenme, hasta, gastroenterolog ve anesteziist memnuniyeti, sedasyon kalitesi ve kullanılan ilaç miktarlarına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.AMELİYATHANE DIŞI ANESTEZİ UYGULAMALARI

Son yıllarda sağlık alanındaki gelişmelerle beraber ameliyathane dışı ortamlarda, tanı ve tedavi amacıyla girişimsel olmayan işlemler ile, çeşitli girişimsel ve komplike girişimlerin daha fazla yapılır olması işlem sırasında anestezi ve analjezi uygulamalarına olan ihtiyacı arttırmıştır. Ameliyathane dışı anestezi uygulaması, ameliyathanede genel anestezi uygulamasına göre preoperatif, intraoperatif ve postoperatif ilaç tüketimi, postoperatif derlenme, yataklı servis takibi, işlemler için harcanan zaman, daha düşük mortalite, düşük maliyet gibi konularda daha avantajlı hale gelmiştir, bu da elektif cerrahilerin bu yöne doğru kaymasına neden olmuştur ve bu durum anesteziyologlara yeni bir uygulama alanı oluşturmuştur(2) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Ameliyathane Dışı Girişimler(2).

Radyoloji Bölümü	• Manyetik rezonans görüntüleme	• Bilgisayarlı tomografi
Girişimsel Radyoloji	• Kist hidatik aspirasyonu • Karaciğer biyopsisi • Böbrek biyopsisi • Meme biyopsisi • Torakal ve Abdominal Aort anevrizması nedeniyle stent konması	• Karotid arter stenozu nedeni ile stent konması • Transjugular intrahepatik portosistemik şant • Serebral embolizasyon • Tiroid biyopsisi
Gastroenteroloji Bölümü	• Gastroskopi • Perkutan endoskopik gastrostomi • Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi • Manometre ile anal basınç ölçümü • Endoskopik ultrasonografi • Obesite tedavisi (balon yerleştirme)	• Endorektal ultrasonografi • Double balon • Kardiyoözefagiyal bileşke pilikasyonu • Endoskopik psödokist drenajı • Polipektomiler • Kolonoskopi
Üroloji Bölümü	• Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi	• Prostat biyopsisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum	• İn vitro fertilizasyon işlemleri • Jinekolojik muayene	• Histerosalpingografi çekimi

Pediyatrik Kardiyoloji	• Kardiyak kateterizasyon • Transözefajial ekokardiyografi	• ASD, VSD, PDA kapatılması • Elektrofizyolojik çalışma
Erişkin Kardiyoloji	• Pacemaker takılması • İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör takılması • Koroner anjiyografi • ASD, VSD, PDA kapatılması	• Transkateter aortik kapak implantasyonu • Kardiyak kateterizasyon • Transözefajial ekokardiyografi
Nöroloji Bölümü	• Elektroenselofolagrafi	
Radyasyon Onkolojisi	• Çeşitli nedenlerle radyoterapi planlanan olgular (beyin, akciğer, brakiterapi uygulamaları)	
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümleri	• Kemik iliği uygulaması	• İntratekal kemoterapi uygulaması
Psikiyatri Bölümü	•Elektrokonvülsif tedavi	
Göğüs Hastalıkları Bölümü	• Bronkoskopi	• Endobronşiyal ultrasonografi
Yoğun bakım	• Santral ven kateteri uygulaması • Perkütan trakeotomi	• Torakotomi ve toraks tüpü takılması • Bronkoskopi

Ameliyathane dışı ortamlarda, hasta güvenliğini göz ardı etmeden işlemleri uygulamak için temel standartların sağlanması gerekir. 1994 yılında American Society of Anesthesiologists (ASA) tarafından, ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında gerekli donanım standardize edilmiş, 2013 yılında da yeniden düzenlenmiştir(1). Türkiye’de ise 2015 yılında Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) tarafından ameliyathane dışı anestezi uygulamalarına ilişkin kılavuz yayımlanmıştır(2).

Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında preoperatif değerlendirme ve işlem için uygun anestezi tekniğinin planlanması, girişimin başarısını artırırken hasta güvenliğini de artırır. Güvenli uygulama ancak uygun ortam, uygun ekipman ve uygun anestezi tekniğinin belirlenmesi ile sağlanabilir. Anestezinin uygulanabilir standartlarda uygulanması, tamamıyla anesteziistin sorumluluğundadır.

2.1.1.Ameliyathane Dışı Anestezi Hastası Değerlendirilmesi

Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında ameliyathane uygulamasında olduğu gibi preoperatif hasta değerlendirmesi, işlem öncesi ortam değerlendirmesi ve uygulanacak işlem değerlendirmesi anestezi uzmanı tarafından yapılır. Hasta değerlendirmesi için iyi bir anamnez, fizik muayene, kullanılan ilaçlar, laboratuvar tetkikleri, ASA sınıfı, havayolu muayenesi, allerji öyküsü, hastanın sedasyonu tolere edebilme durumu, monitörizasyon ihtiyaç düzeyi göz önünde bulundurulmalı ve her hasta için ayrıntılı olarak yapılmalıdır.

Her yaş grubundan hastaya ameliyathane dışı anestezi uygulaması mümkündür; ancak uygulanacak yöntem ve ajanlar hasta yaşına ve hastalıklarına değerlendirilmelidir. Hastaların onamı alınırken hassas davranılmalı, hasta ve/veya hasta yakınlarına uygulama hakkında bilgi verilmeli, olası riskler, muhtemel komplikasyonlar objektif şekilde anlatılmalıdır. Özellikle pediatrik, geriyatrik, mental retarde, kognitif rahatsızlığı olan, demanslı hastaların anestezi yönetimi ve hasta onamları alınırken daha fazla özen gösterilmelidir.

Anestezi uzmanı, anestezi polikliniğinde ve/veya yatan hasta ise, yatak başı işlem öncesi değerlendirebilir. İşlemi uygulayacak doktorun anestezi uzmanının istemlerinin farkında olması gerekir. Elektif hastalara önceden belirlenmiş girişim günü randevusu verilerek, hazırlıklı gelmeleri sağlanmalıdır. Pediatrik hastalar için ayrı bir günün ayrılması gereklidir. Kalabalık ve yoğun hasta trafiği olan bir günde pediatrik hasta alınması takibinin yetersiz olmasına ve komplikasyonlara yol açabilir(2).

Sağlıklılar dışında, ASA II-III-IV grubu hastalara da gerekli işlemlerde anestezi verilebilir. Özellikle KOAH, amfizem, koroner arter hastalığı, obezite, hipertansiyon ve geçirilmiş miyokard enfarktüsü gibi sedasyona bağlı kardiyopulmoner depresyonu kolaylaştıracak faktörlere dikkat edilmelidir. Bu hastalarda yapılacak işleme göre uygulanacak anestezi yöntemi ve anestezi derinliği belirlenmeli, acil durumlarda müdahale etmek için ekipmanlar hazır veya hemen ulaşılabilir olmalıdır.

Ağır komorbid hastalıkları olanlar, sedoanaljezi uygulaması ve/veya girişimsel işlem için yüksek riskli hastalar ameliyathane dışı anestezi uygulamaları için uygun olmayabilir. Tablo 2.2’de ameliyathane dışı anestezi uygulamaları için uygun olmayan hasta grupları ile ilgili kriterler sunulmuştur(10).

Tablo 2.2. Ameliyathane Dışı Anesteziye Uygun Olmayan Hastalar(10)

Kardiyak Durumlar: ▪ Aktivite düzeyi <4 MET ▪ Stabil olmayan anjina ▪ Miyokard enfarktı: 0-3 ay ▪ Miyokard enfarktı: 3-6 ay (kardiyolog değerlendirmeli) ▪ Şiddetli kardiyomiyopati ▪ İnternal defibrilatör ya da pacemaker bulunması ▪ Kontrolsüz hipertansiyon ▪ Kalp transplant alıcı/adayı	Respiratuvar Durumlar: ▪ Obstrüktif uyku apnesi ▪ Şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı ▪ Hava yolu anomalileri ▪ Zor entübasyon hikayesi ▪ Astım: <6 ay en son acile başvurma/akut alevlenme ▪ Akciğer transplantasyon alıcı/adayı	Santral Sinir Sistemi: ▪ Multiple skleroz ▪ İnme <6 ay ▪ Parapleji/kuadripleji ▪ Nöbet hastalıkları ▪ Psikolojik istikrarsızlık ▪ Oryantasyon kaybı olan demans
Renal Durumlar: ▪ Kreatinin>2 mg/dL ▪ Diyalizde son dönem böbrek hastalığı ▪ Böbrek transplantasyon adayı	Hepatik Durumlar: ▪ Yükselmiş bilirubin ya da transaminazlar ▪ Karaciğer transplantasyonuna aday	Endokrin durumlar: ▪ Morbid obez VKİ>35 ▪ Kontrolsüz diyabet ▪ Hemoglobin A1c >8 ▪ Tip 1 diyabet
Hematolojik Durumlar: ▪ Orak hücreli anemi ▪ Antikoagülan tedavi ▪ Von Willebrand ▪ Hemofili	Kas-İskelet Sistemi: ▪ Malign hipertermi öyküsü ▪ Myastenia Gravis ▪ Musküler distrofi ya da miyopati	Diğer: ▪ Alkol/madde bağımlılığı ▪ Yetişkin refakatçi bulunmaması

Hastaya yapılacak işlem veya verilecek anestezi yöntemi ne kadar önemli ise bulunulan ortamın veya ekipmanların kontrolü ve ilgili personelin deneyimi de o derece önemlidir. Tüm bunlar göz önünde bulundurularak oluşabilecek olası komplikasyonları minimize edebilmek adına ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında bir kontrol listesi ve standart altyapı ve ekipmanlar listesi oluşturulmuştur(2).

2.1.2. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamalarında Monitörizasyon Standart Altyapı ve Ekipmanlar

Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında da tıpkı ameliyathanede olduğu gibi vital fonksiyonları değerlendirmek amacıyla monitörizasyon rutin olarak kullanılmaktadır. ASA tarafından belirlenmiş “Standart Anestezik Monitörizasyonu” ameliyathanede olduğu gibi ameliyathane dışı anestezide de uygulanmalıdır(11).

Ameliyathane dışı anestezi uygulanan alanların standartları (1)

1. Anestezi verilen her ortamda işlem süresi boyunca yeterli olacak güvenli bir oksijen kaynağı olmalıdır. Ayrıca, bir yedekleme ünitesi de olmalıdır.
2. Her ortamda yeterli ve güvenilir bir aspirasyon kaynağı olmalıdır.
3. İnhalasyon anesteziklerinin uygulandığı her ortamda, atık anestezik gazların ortamdaki uzaklaştırılması için yeterli ve güvenilir bir sistem olmalıdır.
4. Her ortamda : (a) pozitif basınçlı ventilasyon sağlama aracı olarak en az %90 oksijen verebilen kendi kendine şişen resusitator el çantası (b) amaçlanan anestezi bakımına uygun yeterli miktarda anestezik ilaç, malzeme ve ekipman (c) "Temel Anestezik İzleme Standartları" na uymaya olanak sağlayacak yeterli izleme ekipmanları olmalıdır. İnhalasyon anestezisi uygulanacak olan her yerde, ameliyathanelerde bulunanların işlevine eşdeğer nitelikte bir anestezi cihazı olmalıdır ve mevcut ameliyathane standartları korunmalıdır.
5. Her ortamda, açıkça işaretlenmiş acil güç kaynağına bağlı prizler de dahil olmak üzere anestezi cihazları ve izlem cihazlarına yetecek miktarda priz olmalıdır. Her ortamda hasta, anestezi cihazı (varsa) ve izlem ekipmanlarının yeterli aydınlatılması sağlanmalıdır. Buna ek olarak, bir laringoskop dışında pille çalışan bir başka aydınlatma biçimi de mevcut olmalıdır.
6. Her ortamda gerekli aletlerin ve personelin yerleştirilebileceği, hastaya, anestezi cihazına (varsa) ve izlem ekipmanına hızlı erişimin sağlanabildiği bir alan olmalıdır.
7. Her ortamda içinde bir defibrilatör, kardiyopulmoner resusitasyon için gereken acil ilaçlar ve diğer ekipmanın mevcut olduğu hemen erişilebilecek bir acil arabası olmalıdır.

8. Her ortamda anestezi hekimini desteklemek üzere eğitim almış yeterli sayıda personel bulunmalıdır. Her ortamda hemen erişilebilecek, yardım isteme de kullanılabilecek iki yönlü bir iletişim sistemi olmalıdır.
9. Her ortam için yürürlükteki tüm bina ve güvenlik kodları ve varsa tesis standartları yerine getirilmelidir.
10. Uygun bir anestezi sonrası bakım yönetimi yapılabilmelidir. Hastayı güvenli bir şekilde anestezi sonrası bakım ünitesi taşımak üzere, anesteziyoloğa ek olarak, yeterli sayıda eğitimli personel bulunmalıdır.

Ameliyathane dışında anestezi verme işlemini gerçekleştirmeden önce, her zaman gözden geçirmek üzere anestezi hekimlerinin bir kontrol listesi hazırlamaları tavsiye edilir(2, 12) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları İçin Kontrol Listesi (2, 12)

1- Oksijen kaynağı ve aspiratör mevcut mu?
2- Bunlar serbest mi duruyorlar yoksa duvardan boruyla mı taşınıyorlar ve eğer böyleyse hastaya kolayca erişebiliyorlar mı?
3- Işık kaynağı yeterli mi?
4- Yeterince priz var mı?
5- Hangi ilaçları ve malzemeyi yanımda götürmeliyim? Hangileri orada olabilir?
6- Monitörler var mı ve çalışıyorlar mı?
7- Acil arabası var mı?
8- Acil arabasından sorumlu personel yerinde mi?
9- Genel anestezi uygulamak için uygun bir yer var mı?
10- Eğer işlemin yapılacağı alandan başka bir yerde anestezi uygulanıyorsa, ilaçlar ve ekipman hasta ile birlikte mi taşınmalı?
11- Anestezinin uygulanacağı yerin personeli anestezi acillerine müdahale etmeyi biliyorlar mı?
12- Acil durumlar için destek planı nedir?
13- Anestezi personeli ve hasta için o yere özel bir tehlike riski var mı?
14- Anestezi ve prosedür sonrasında hasta nerede derlenecek?

2.2.Ameliyathane Dışı Anestezide Sedasyon/Analjezi Uygulaması

2.2.1.Sedasyonun Tanımı

Sedasyon, terapötik bir girişim veya incelemenin yapılmasını kolaylaştırmak için farklı ajanlar ve yöntemler kullanılarak hastanın santral sinir sisteminin (SSS) baskılanması sonucu çevreyle olan ilişkisinin, bilincinin ve anksiyetesinin azaltılması işlemidir(13). Kullanılan farmakolojik ajanın dozuna bağlı olarak mental ve fiziksel gerginliği rahatlatmak amacıyla, ilgili merkezlerin depresyonu ile uyanıklıktan genel anesteziye kadar varabilen bir tablodur(14). Sedasyon, farmakolojik, farmakolojik olmayan yöntemler ve kombinasyonlarıyla uygulanabilir.

Hastalar cerrahi girişim, rejjyonel ve lokal anestezi veya diğer uygulamalara ilişkin anksiyete duymakta, ağrı, rahatsızlık çekme korkusu yaşamakta, tanımadıkları ortamda uyanık iken görsel ve işitsel birçok uyarana karşılaşmaktadır. Hastaların duyduğu korku ve anksiyeteyi azaltmak, rahatsızlığını hafifletmek, işlemle ilgili toleransını ve konforunu artırmak için sedatif ve opiyoidler sıkça kullanılmaktadır(15).

Bilinç ve uyanıklık, retiküler aktive edici sistem olarak adlandırılan ve beyin sapı ve hipotalamik bölgelerden santral hemisfere uzanan kısımlardan çıkan impuls akımına bağlıdır. Korteks, retiküler aktive edici sistem ve subkortikal merkezler sedasyon ve anesteziden etkilenen kısımlar olarak gösterilmiştir. SSS'nin değişik derecelerde etkilenişine bağlı olarak; minimal sedasyon, hafif sedasyon (bilinçli sedasyon), derin sedasyon ve genel anestezi durumları ortaya çıkar.

Sedasyon/analjezi düzeylerinin tanımı ASA tarafından "Continuum of depth in sedation" başlığı altında ilk olarak 1999 yılında yayınlanmıştır ve en son 2014 yılında güncellenmiştir (Tablo 2.4). Ayrıca yüksek sedasyon riskinin belirlenmesinde sedasyon risk değerlendirme kriterlerinin kullanımı yararlı olacaktır (Tablo 2.5).

Tablo 2.4. ASA'nın Sedasyon Analjezi ve Genel Anestezi Tanımı

	Minimal sedasyon (anksiyoliz)	Orta derecede sedasyon/analjezi (bilinçli sedasyon)	Derin sedasyon/analjezi	Genel anestezi
Yanıt verme	Sözlü uyaranlara normal yanıt	Sözlü ve taktil uyaranlara maksatlı* yanıt	Tekrarlayan veya ağrılı uyaranlara maksatlı* yanıt	Ağrılı uyaranlarla bile uyandırılmama
Havayolu	Etkilenmemiş	Müdahale gerektirmiyor	Müdahale gerekebilir	Sıklıkla müdahale gerekir
Spontan solunum	Etkilenmemiş	Yeterli	Yetersiz olabilir	Sıklıkla yetersiz
Kardiyovasküler fonksiyon	Etkilenmemiş	Genellikle korunuyor	Genellikle korunuyor	Bozulmuş olabilir

*Ağrılı uyarana refleks geri çekme maksatlı yanıt kabul edilmemektedir.

Tablo 2.5. Sedasyon Risk Faktörleri

- Horlama, stridor veya uyku apnesi
- Kraniyofasyal 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

Minimal Sedasyon

Hastanın sözel uyarılara normal yanıtlar verebildiği, ilaçlarla bilincin minimal baskılandığı durumdur. Koruyucu refleksler ve havayolu sağlamdır. Kognitif fonksiyonlar ve koordinasyon bozulabilmesine rağmen solunumsal ve kardiyovasküler fonksiyonlar etkilenmez(14).

Hafif Sedasyon (Bilinçli Sedasyon)

Hastanın sözel ve fiziksel uyarılara yanıt verebilecek şekilde ilaçlarla bilincin baskılandığı durumdur. Tüm koruyucu refleksler sağlamdır. Hasta müdahale gerekmeksizin kendi hava yolu açıklığını koruyabilir, spontan solunumu yeterlidir. Kardiyovasküler fonksiyonlar genellikle etkilenmez(2).

Bilinçli sedasyon bilincin tam açık hali ile genel anesteziye ulaşılan bilinçsizlik hali arasındaki bir durum olup, genel anestezi için gerekenden daha düşük dozdaki anestezik ajanlar ile ortaya çıkartılabilir ve sürdürülebilir. Bilinçli sedasyonun, çabuk derlenmenin arzu edildiği durumlarda genel anesteziye göre daha uygun olduğu kabul edilmektedir.

Anksiyeteyi azaltarak ve amnezi oluşturarak hastanın daha rahat olmasını sağlayabilir ve böylece müdahale için gerekli şartları daha olumlu hale getirebilir. Bilinçli sedasyonun amaçları (16);

1. Anksiyeteyi gidermeli ve amnezi oluşturmali
2. Analjezi sağlamali ve ağrıdan kaynakli sıkintiyi yok etmeli
3. Cerrahi isleme toleransi sağlamali
4. Minimal risk teskil etmeli
5. İşlemi yapan ekibe rahat çalışma ortamını sağlamali

Çoğu vakada hastalar birkaç saat içinde eve dönebilecek durumda olurlar. Çabuk kendine gelme yalnızca hastalar için bir avantaj olmayıp, hasta sirkülasyonu yüksek olan hastaneler ve ayaktan hasta üniteleri için de bir avantajdır. Bilinçli sedasyon, bazı prosedürler için temel teşkil eden, hastanın hekim veya cerrah ile işbirliği içinde olmasını mümkün kılmakla da, genel anesteziye göre bir avantaj daha sağlar(17).

Derin Sedasyon

Hastanın kolaylıkla uyandırılmadığı, ancak tekrarlayan veya ağırlı uyarılara tepki verdiği ilaçlarla bilincin baskılandığı durumdur. Sözel ve fiziksel uyarılara yanıt alınamaz. Bilinç deprese veya kısmen kaybolmuştur ancak hasta hipokinetik, kognitif fonksiyonlar iyice bozulmuş ve kooperasyon kurulamaz haldedir. Koruyucu refleksler kısmen veya tamamen kaybolmuştur ve hava yolu açıklığı sürdürülemeyebilir. Hastanın hava yolu açıklığını ve spontan solunumunu sürdürebilmesi için yardım

gerekebilir. Vital bulgular değişkendir. Kardiyovasküler fonksiyonlar genellikle korunmuştur(17, 18).

Derin sedasyondan genel anesteziye geçiş olabilir. Genel anestezi alanlarda rutin ve s¼rekli olarak g¼r¼len reflekslerin kaybı dışında iki durumun ayırımı zordur. Bu nedenle derin sedasyonun risklerinin genel anesteziden daha fazla olabileceğinin farkında olunmalıdır(19).

Genel Anestezi

Ağrılı uyaranlarla bile hastanın uyandırılmadığı ilaçlarla bilinç kaybının olduğu durumdur. Hava yolu açıklığını ve solunumu s¼rd¼rebilmek için sıklıkla yardım gerekir. Genellikle spontan solunum s¼rd¼r¼lemedięi için pozitif basınçlı ventilasyon gerekebilir. Koruyucu refleksler kaybolmuş, kardiyovasküler fonksiyonlar sıklıkla bozulmuştur(17).

2.2.2. Sedasyonun Değerlendirilmesi

Sedasyon uygulamasına ait riskler sedasyonun d¼zeyi ile ilişkilidir ve hedeflenen sedasyon d¼zeyinin yakalanabilmesi için sedasyon seviyesinin takip edilmesi gerekir. Sedasyonun fazla y¼zeyel veya derin olmasının bazı sakıncaları vardır. Sedasyonun y¼zeyel oluşu ağrılı uyaranlara verilen n¼roendokrin ve refleks yanıtları yeterince ¼nleyemedięi için zararlı olabilir. Derin sedasyon da vital fonksiyonları aşırı baskılayarak, hemodinamik dengenin bozulması ile birlikte uyanma d¼neminin uzaması ve bunlara eşlik edebilen birçok problemi beraberinde getirmektedir(2).

Bu nedenle sedatif ajanların ilk kullanımından bu yana sedasyon derinliğinin belirlenmesine y¼nelik g¼venilir klinik belirtiler ve bunların izlenmesine olanak sağlayacak y¼ntemlerin arayışı s¼regelmektedir. Bu y¼ntemler hem sedasyon uygulamasını kolaylaştıracak hem de hastanın g¼venlięini artıracaktır. Sedasyon d¼zeyinin değerlendirilmesi için kullanılan sistemlerin doğru, hızlı, kolay kullanılabilir, tekrarlanabilir ve hasta için konforlu olması gereklidir.

Sedasyonun değerlendirilmesini ya da monitörizasyonunu iki temel yöntemle yapmak mümkündür(20):

1. Subjektif değerlendirmeler: Ramsey Sedasyon Skalası (RSS), Wilson ve arkadaşlarının beş aşamalı Sedasyon Skoru, Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası kullanılan sedasyon değerlendirme skalalarından bazılarıdır. Elde edilen sedasyon seviyesinin girişim süresince ve sonrasında gözlemci tarafından takibi için birçok sedasyon skalaları kullanılmasına rağmen güvenli ve etkili bir sedasyon skalası hala tartışılmaktadır(21).

- **Ramsey Sedasyon Skalası**

Sedasyon düzeyini değerlendirmede geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış çeşitli öznel göstergeler kullanılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın kullanılan Ramsey Sedasyon Skalasıdır.

RSS Ramsey ve arkadaşları tarafından 1974'te tanımlanmıştır (Tablo 2.6). Günümüzde sık kullanılan değerlendirilmesi basit bir skora sistemidir. Bazı kaynaklarda sedasyondan ziyade bilinci değerlendirdiği görüşü olsa da sedasyon uygulamalarında başarılı ve güvenli olarak kullanılabileceği bildirilmiştir(19).

Tablo 2.6. Ramsey Sedasyon Skalası

Puan	Klinik
1 puan	Uyanık, huzursuz ve/veya ağlıyor
2 puan	Uyanık, sakin, çevresini izliyor
3 puan	Uykulu fakat sözlü uyaranlara cevap verir
4 puan	Uykulu fakat glabellar taktil uyaranlara hemen cevap verir
5 puan	Uykulu fakat glabellar taktil uyaranlara yavaş yanıt verir
6 puan	Uyarılara yanıt vermez

2. Objektif ölçümler: Objektif ölçümler bir cihaz aracılığıyla yapılan, değerlendirmeyi yapan kişinin gözlemine dayanmayan kriterlerdir. (Plazma ilaç konsantrasyonu, frontal elektromyografi, KAH ve kan basıncı değişiklikleri, alt özefagus kontraktilesi, elektroensefalografi, BIS, uyarılmış potansiyeller gibi).

2.2.3. Ameliyathane Dışı Sedasyon ve Anestezide Beklenen Komplikasyonlar

1. Ekibin zarar görmesi

- Çevresel tehlikeler (kablolarla takılma vs)
- Elektromanyetik dalgalara maruz kalma
- Ortam aydınlatmasının yetersiz olması
- Radyasyondan korunma amaçlı giysilerin, ağır kurşun yeleklerin yarattığı hareket kısıtlılığı,
- Anestezik gazlara maruz kalınması.

2. Hipotermi veya hipertermi

- Özellikle radyoloji cihazlarının ısınmasını önlemek amacıyla klima ile soğutulması ortam ısının düşmesine, özellikle pediatrik ve geriatrik hasta grubunda hipotermiye bağlı komplikasyonlara yol açabilir.
- Isı monitörizasyonu yapılmalıdır.
- Manyetik alan gücü 1,5 Tesla'dan fazla olan cihazlarda radyo-frekans ısısı önemli problemdir. Aşırı ısı dokuda hasara yol açar.

3. Gastrik içeriğin aspirasyonu, regürjitasyon

- Elektif olguların yeterli süre aç bırakılmaları bu komplikasyonların önlenmesi için gereklidir.

4. Hipovolemi ve hipotansiyon

- Kolonoskopi ya da baryumlu gastrointestinal sistem grafisi çekilecek hastalarda uygulanan diyet ve lavman; vazodilatatör ya da kardiyak depresan ilaç kullanan hastalarda hipotansiyon gelişebilir. Bu nedenle girişim öncesi iyi bir hidrasyon önemlidir.

5. Solunum ve dolaşım depresyonu

6. Alerji ve anaflaktik şok

- Premedikasyon ve sedasyon için kullanılan ilaçlara veya kontrast madde kullanılan görüntüleme yöntemlerinde enjeksiyonu izleyen 5-10 dakika içinde farklı derecelerde alerjik reaksiyon ortaya çıkabilir.

7. Bulantı-kusma

2.2.4. Sedasyondan Derlenme ve Taburcu Etme Kriterleri

Hastalar işlem bittikten sonra hem anestezi uygulaması hem de yapılan işleme bağlı olarak risk altında olabilirler. Bu yüzden hastalar kardiyovasküler ve solunumsal parametreleri ile bilinç düzeylerinin işlemden önceki durum ile aynı düzeye gelinceye kadar, öksürme gibi koruyucu refleksleri, yutkunması ve vital parametreler stabilitesini korur hale gelene kadar içinde acil müdahale şartlarının da hazır bulundurulduğu, deneyimli personel ve oksijen desteğinin bulunduğu bir gözlem odasında yeterli süre takip edilmelidir.

Ameliyat odası dışında genel anestezi, bölgesel anestezi ve monitörize anestezi bakımı verilen hasta girişim odasında yeterli derlenme kriterlerine sahip değilse, güvenli şartlarda derlenme ünitesine taşınarak standartlara uygun bir bakım almalıdır(22). Hastalar, kardiyorespiratuvar depresyon tehlikesi ortadan kalkıncaya ve sedasyon öncesi bilinç düzeyine ulaşıncaya kadar derlenme odasında izlenmelidir. Hastaların mental durum ve sedasyon düzeyleri periyodik olarak en azından her 15 dakikada bir vital bulgularla birlikte kontrol edilmeli, ölçüm sonuçları hasta dosyasına kaydedilmelidir. Hipoksinin önlenmesi için oksijen verilmelidir. Endikasyonu varsa, bulantı/kusmayı önleyici ilaçlar uygulanmalıdır(2). Hastanın taburcu olmasına anesteziist veya ilaçları uygulayan kalifiye personel karar vermelidir(22).

Günübirlik hastalar taburcu edilmeden önce;

1. Tamamen uyanık ve oryante olmalıdır.
2. Bebekler ve mental durumu başlangıçta bozuk olan hastaların, ilk durumlarına dönmeleri beklenmelidir.
3. Vital bulgular stabil ve kabul edilebilir sınırlar içerisinde olmalıdır.
4. Antagonist ilaç (flumazenil, nalokson) verilen hastalarda yeniden sedasyon gelişmeyeceğinden emin olmak için yeterli süre (2 saate kadar) beklenmelidir.
5. Modifiye Aldrete Skoru bakılmalı ve ≥ 9 olanlar taburcu edilmelidir (Tablo 2.7).
6. Günübirlik hastalar taburcu edilirken, yanlarında sorumlu bir erişkin mutlaka bulunmalıdır.
7. Hastaya girişim sonrası uygulanması gereken diyet, ilaç ve aktiviteyle ilgili (varsa) yazılı bilgi verilmelidir.

Tablo 2.7. Modifiye Aldrete Skor Sistemi

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremit	2 puan
	2 ekstremit	1 puan
	0 ekstremit	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı ± 20 mmHg preanestezik dönem	2 puan
	Kan basıncı $\pm 21 - 49$ mmHg preanestezik dönem	1 puan
	Kan basıncı ± 50 mmHg preanestezik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
Oksijen satürasyonu	Oda havasında $> \% 92$	2 puan
	$\% 90$ SpO ₂ için O ₂ inhalasyonu gerekli	1 puan
	O ₂ desteği ile $< \% 90$	0 puan

2.3. Gastrointestinal Girişimler ve Sedasyon

2.3.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Ucunda ışık olan endoskopik bir kamera ile özofagustan mideye, duodenal bulbustan duodenum II. kısıma kadar olan traktusu içine alan optik esasa dayalı direk görüntüleme tekniğidir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, üst gastrointestinal sistemin rahatsızlıklarında tanı ve tedavi amacıyla yapılan oldukça etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Ayrıca işlem esnasında mide içerisinde herhangi bir tümöral oluşum izlenirse, tanıyı kesinleştirmek amacıyla biyopsi alınmasına da olanak sağlamaktadır.

Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği'nin Uygulama Standartları Komitesi'nin 2012 yılında yayınladığı kılavuz kriterlerde üst GİS endoskopi endikasyonları Tablo 2.8'de belirtilmiştir(23).

Tablo 2.8. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Endikasyonları

1- Uygun tedavi verilmesine rağmen devam eden üst gastrointestinal semptomlar
2- Organik hastalıkların bulgu ve semptomları ile ilişkili olabilecek anoreksi ve kilo kaybı gibi üst GİS semptomlar veya 50 yaş üzerindeki hastalarda yeni başlayan semptomlar
3- Disfaji veya odinofaji
4- Uygun tedaviye rağmen devam eden veya tekrarlayan özofagus reflü semptomları
5- Nedeni bilinmeyen persistan kusma
6- Diğer hastalıklara bağlı üst gastrointestinal sistemin etkilendiği durumlarda
7- Ailesel adenomatöz polipozis sendromları
8- Radyolojik olarak saptanmış şüpheli neoplastik lezyonlar, gastrik veya özofagus ülserleri, üst gastrointestinal sistem striktür veya obstrüksiyonlarının doğrulanması ve histolojik tanıları için
9- Gastrointestinal kanama
10- Özofagus varisinin tanısının ve tedavisinin sağlanmasında
11- Kostik madde alımından sonra akut hasarı değerlendirmek için
12- İshali olan ve ince barsak hastalığı düşünülen hastaların değerlendirilmesinde
13- Ülser, tümör veya vasküler anomaliler gibi kanayan hastalıkların tedavisinde
14- Yabancı cisimlerin çıkartılmasında
15- Stenoza neden olan malignitelerin palyatif tedavisinde
16- İntestinal metaplazilerin endoskoik tedavilerinde
17- Beslenme veya drenaj tüpü yerleştirilmesinde
18- Stenotik lezyonların dilatasyonu ve stent yerleştirilmesinde
19- Akalazya tedavisinde (örneğin; botulinum toksini, balon dilatasyon)
20- Modern ince barsak cerrahilerinde intraoperatif anatomik rekonstrüksiyonun değerlendirilmesinde
21- Operatif komplikasyonların yönetiminde

Üst GİS endoskopisi diagnostik, terapötik ve takip amaçlı olarak birçok durumda uygulanabilmesine rağmen bu işlemin kullanımını kısıtlayan bazı durumlar da mevcuttur. Üst GİS endoskopisinin yapılmasının kontrendike olduğu durumlar Tablo 2.9’da belirtilmiştir(23, 24).

Tablo 2.9. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Kontrendikasyonları

1- Hasta kooperasyonunun olmaması
2- Gastrointestinal sistem perforasyon şüphesi
3- Ciddi solunum yetmezliği
4- İleri düzeyde konjestif kalp yetmezliği
5- Akut koroner iskemi şüphesi
6- Faringeal bölgede mukoza-submukoza bütünlüğünün ileri düzeyde bozulmuş olması
7- Şok tablosu

2.3.2.Kolonoskopi

Kolonoskopi, toplam uzunluğu yaklaşık 1,5 metre uzunluğu olan rektum kolon ve terminal ileumun bu iş için yapılmış fiberoptik cihazla tanısal ve tedavi amaçlı incelenmesidir. Kolonoskopi, üst seviyede kognitif ve teknik yetenek gerektirmekteyken ilerleyen teknik gelişmeler ve klinik tecrübeler sonucu deneyimli bir kolonoskopist çekuma %98 oranında ulaşabilmektedir. Başarılı kolonoskopi uygulaması hastaya en az rahatsızlık hissiyle en kısa zamanda çekuma ulaşmak ve çıkış esnasında terminal ileum, çekum ve tüm kolonun tanısal amaçlı incelenmesi ve gerekli tedavi yaklaşımlarının uygulanmasıdır(25).

Kolon kanseri tarama ve takibi, kolon ve terminal ileumla ilgili şikayet ve bulguları olan hastaların görsel değerlendirilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve diğer görüntüleme tekniklerinde gözlenen anormalliklerin değerlendirilmesi, biyopsi alınabilmesi ve histolojik inceleme sağlanması gibi tanısal amaçla kullanıldığı gibi, tedavi amacıyla striktür genişletilmesi, darlıklara stent yerleştirilmesi, kolon dekompresyonu, yabancı madde çıkartılması, polipektomi ve kanama tedavisi

amaçlarıyla kullanılmaktadır(26).Kolonoskopi endikasyonları tablo 2.10’da ve kontrendikasyonları tablo 2.11’de belirtilmiştir(27).

Tablo 2.10. Kolonoskopi Endikasyonları

1- Kolon kanseri taraması ve takibi
2-Alt gastrointestinal sistem kanamaları
3-Alt gastrointestinal sisteme ait yakınmaları bulunanlara tanısal yaklaşım
4-Abdominal görüntüleme
5-Kolon kanseri tanılı hastalarda rezeksiyon sonrası takip
6-Kolorektal kanser saptanmış hastada senkron neoplazi taraması
7-Cerrahi sırasında görüntüleme yöntemlerinde saptanan lezyonların kesin lokalizasyonunun yapılması
8- İnflamatuvar barsak hastalıklarında hastalığın tanısının konması, hastalığın tutulum boyutunun ve şiddetinin saptanması aynı zamanda da tedavi yanıtının değerlendirilmesi
9-Terminal ileumu tutan hastalıkların değerlendirilmesi
10- Yabancı cisim çıkartılması
11-Akut nontoksik megakolon ve sigmoid volvulus dekompresyonu
12-Striktürler için balon dilatasyonu
13-Kanserlerde palyatif stent takılması ve perkütan endoskopik çekostomi tüpü yerleştirilmesi
14- Polipektomi
15- Kitle lokalizasyonu için işaretleme

Tablo 2.11. Kolonoskopi Kesin ve Rölatif Kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar:
1-İşlemi yaptırmak istemeyen hasta
2-Koopere olamayacak ve uygun sedasyon uygulanamayacak olan hasta
3-Periton boşluğu ile temas halinde bulunan bilinen organ perforasyonunun bulunması
4-Toksik megakolon
5-Fulminan kolit
Rölatif Kontrendikasyonlar:
1-Akut divertikülit
2-Hemodinamik instabilite
3-Yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya pulmoner emboli
4-Erken postoperatif dönem
5-Çok büyük ve veya semptomatik abdominal aort anevrizması
6-Gebelik

Hastaların işlem için hazırlanması gerekmektedir. Bu nedenle hastalara üç gün öncesinden başlanarak diyetlerinde lif içeriğini azaltarak şeffaf sıvılar tüketmeleri önerilmektedir. Barsak hazırlığı, tüm kolon mukozasının görüntülenebilmesi ve aynı zamanda manevra kabiliyeti açısından oldukça önemlidir.

Kolonoskopide ciddi komplikasyon görülme sıklığı yaklaşık 3/1000 gibi oldukça azdır. Sedasyon ilişkili komplikasyonlar genellikle kardiyovasküler ve solunum sistemini ilgilendirmektedir. İşlem hazırlığı ile ilgili komplikasyonlar ise sıvı-elektrolit bozuklukları, bulantı, kusma, karın ağrısı, huzursuzluk hissi, aspirasyon ve kusma nedenli özefagus yaralanmaları oluşturmaktadır. Kanama genellikle polipektomi işlemi ile ilişkilidir. Daha büyük poliplerin çıkartılması işlemi ardından daha sık görülmekle birlikte polipektomi sonrası kanama %1-2'dir. Bu durum işlemden günler ya da haftalar sonra hematokezya ya da melena şeklinde kendini gösterebilir. Bu hastalarda yapılan ikinci kolonoskopi işlemi hem kanamayı saptamak hem de tedavi etmek için önemlidir. Tarama kolonoskopileri sırasında perforasyon

riski %0,01-0,1 arasında değişmektedir. Karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, nefes darlığı, göğüs ağrısı, sırt ve boyun ağrısı perforasyon düşündürülebilir. Retroperitoneal perforasyonda klinik bulgular daha belirsiz olabilmektedir(27, 28).

2.3.3.Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi ve Kolonoskopide Sedasyon

Üst GİS endoskopi işlemi çok düşük komplikasyon ve mortalite oranlarına sahiptir. Bu nedenle sedasyon eşliğinde veya sedasyonsuz olarak da yapılabilmektedir(29). Genel olarak baktığımızda endoskopi işlemi için sedasyon uygulaması ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’de tüm kolonoskopi işlemleri sedasyon altında yapılırken; Avrupa ülkelerinde nadiren sedasyon uygulanmaktadır(30).

Endoskopi işleminde uygulanan sedasyonda temel amaç; hasta kooperasyonunu sağlayarak endoskopi işlemini güvenli ve efektif olarak tamamlamaktır. Ancak endoskopik işlemlere bağlı komplikasyonların %50’den fazlası da sedasyona bağlı aspirasyon, hipoventilasyon ve hava yolu tıkanıklığına bağlı gözlenmektedir. Bu nedenle bazı merkezlerde kooperasyon sağlayabilecek seçilmiş hastalarda endoskopik prosedürler sedasyonsuz gerçekleştirilmektedir.

Kolonoskopi uygulamaları hastada aşırı rahatsızlık ve ağrıya neden olduğu için, hastaların ağrı ve anksiyetelerinin giderilmesi ve rahatsızlık hissinin ortadan kaldırılması amacıyla işlem esnasında sedoanaljezi uygulanması daha uygundur(31). Sedoanaljezi uygulamalarında beklenen; hasta güvenliğinin ön planda olması, anksiyetenin minimal seviyede tutulması, işlem esnasında hastanın hareket etmesinin engellenmesi, kaliteli uyku ve derlenme, komplikasyon olmaması ve işlem sonrası taburculuk süresinin uzamamasıdır(32).

Kolonoskopi süresi ve rahatsızlık derecesi anatomik varyasyonlardan etkilendiği kadar hastaların ağrı eşiği, ilaç toleransı, kolon sensitivitesi ve uygulamayı yapan hekimin tekniğine de bağlıdır(33). Kolonoskopi uygulamalarında ağrının belirleyicileri; düşük vücut kitle indeksi, genç yaş, kadın cinsiyet, anksiyete düzeyi, ilk deneyim, çekum entübasyon süresi, hazırlık durumu, geçirilmiş jinekolojik cerrahi olarak saptanmıştır(34).

Bazı merkezlerde kolonoskopi işlemi sadece gastroenterologlar tarafından uygulanan analjezik ajanlarla yapılsa da, kolon kanseri, irritabl barsak hastalıkları,

anksiyete duyan hastalar gibi birçok hasta gruplarında tek başına analjezik ajanlar ve gastroenterologlar yeterli olmamaktadır. Bu yüzden işlem sırasında anestezi eşliğinde derin sedasyon ve minimal analjezi düzeyi sağlanması daha uygundur(35, 36).

Kolonoskopi gibi ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında hastaların birçoğu hospitalize edilmeyeceğinden anestezi ve analjezik ajanların seçimi ve doz ayarı ayrı bir önem arz etmektedir. Genelde birkaç saat içinde hastaların taburculukları planlandığından mümkünse kısa etkili, hızlı ve tam derlenme sağlayan ajanlar seçilmelidir. Kolonoskopide bu kriterleri sağladığı için sıklıkla kullanılan propofol, analjezik etkinliği olmadığından girişim için uygun koşulların sağlanabilmesi amacıyla yüksek dozlarda kullanılır ve hipotansiyon, solunum depresyonu ve koruyucu reflekslerin kaybı gibi komplikasyonlara neden olur(37). Bu sebeple propofol, benzodiazepinler, ketamin, opioidler gibi anestezi ve analjezik ajanlar, oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunarak tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Kolonoskopi pratiğinde bu ajanlardan en sık kullanılan sedatif ve analjezik ilaçlar; propofol, ketamin, midazolam ve opioidlerdir.

2.4. Sedasyonda Kullanılan İlaçlar

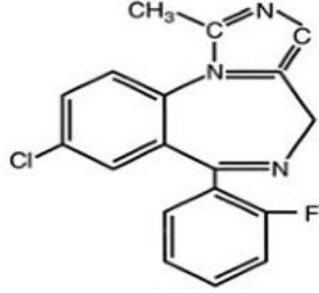
2.4.1. Midazolam

Benzodiazepinler santral sinir sisteminde bulunan δ -amino bütirik asit (GABA) reseptörleri üzerinde etkilidirler ve inhibitör nörotransmitter GABA'nın aktivitesini artırır(38). Bu reseptörler en çok serebral korteks, hipotalamus, serebellum, korpus striatum ve medullada bulunurlar.

Midazolam imidazol halkası içeren bir benzodiazepin türevidir. Klinikte kullanılan ilk suda çözünür benzodiyazepin olan midazolam 1976'da sentezlenmiştir (39). Midazolam kısa etki süreli bir ajan olup uzamış sedatif etki gösteren uzun etkili benzodiyazepinlere (diazepam, klordiyazepoksid, lorezepam) tercih edilmektedir. Klinikte kullanılan benzodiazepin türevi ilaçlar içinde genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk ilaçtır.

❖ Kimyasal Adı ve Formülü

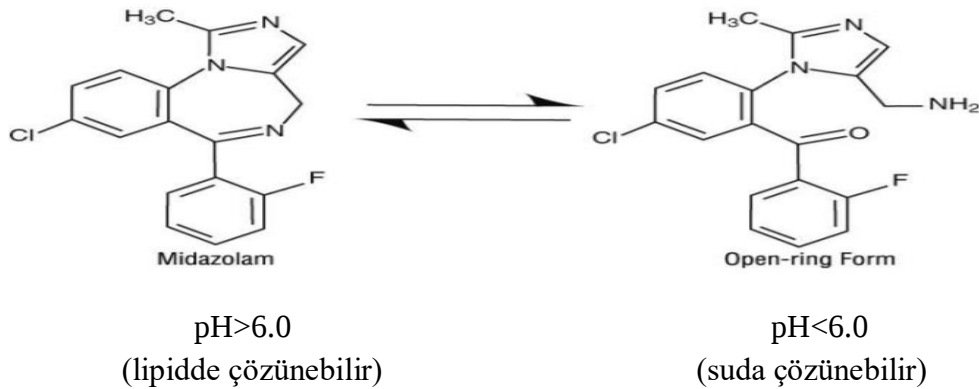
8-kloro-6- (2 - florofenil) - 1 - metil - 4 - hidro - imidazo [1,5-a] [1,4]benzodiyazepin hidroklorid'dir (Şekil 2.1) (38).



Şekil 2.1. Midazolamın Kimyasal Yapısı

❖ Fizikokimyasal Özellikleri

Midazolam, imidobenzodiyazepinler ailesine ait olup diğerlerinden imidazol halkası ile ayrılır. İmidazol halkası, ortam pH'sı 6'dan düşükse açılır ve suda çözünebilir, pH 6'dan büyükse kapanır ve lipid eriyebilirliği yüksek olur (pH bağımlı açılan ve kapanan özel halka sistemi) (Şekil 2.2). Bu durum, midazolama düşük pH'lı sıvılarda çözünürlük, stabilite ve hızlı metabolizasyon; fizyolojik pH'da moleküler yükünü kaybederek lipofilit ve kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilme özelliği sağlar(38).



Şekil 2.2. Midazolamın pH Bağımlı Yapısı

Midazolam kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezi etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra 30-100 saniye içinde başlar. Büyük oranda (% 94) plazma proteinlerine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, midazolamın plazmadaki serbest miktarını artırarak etkinliğini artırır. Karaciğerde hidroksillenme ile metabolize edilir. Metabolit olarak hidroksimetil oluşur ve etkin bir türevidir. Midazolamın ekstrahepatik metabolizması da vardır ve bu metabolizma sonucunda oluşan metabolitlerin önemsiz derecede sedatif özelliği vardır(40).

Midazolam redistribüsyona uğrar ve anestezi etkisinin sona ermesi, redistribüsyon sonucu beyinden çabuk uzaklaşmasına bağlıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1-4 saat) ve bireyler arasında değişiklik gösterir. Anestezi uygulamalarında midazolamla kombine halde kullanılan opioidler, midazolamla additif veya sinerjik etki gösterirler. Birlikte kullanıldıklarında istenen düzeyden daha derin sedasyon oluşabileceğinden midazolam dozu azaltılmalıdır.

❖ Farmakodinamik Etkiler

• Merkezi Sinir Sistemine Etkileri:

Düşük dozlarda anksiyoliz, amnezi (% 80-90 anterograd amnezi) ve sedasyon oluştururken, indüksiyon dozlarında stupor ve bilinç kaybına neden olur. Midazolam doza bağımlı olarak serebral oksijen tüketim hızını ve serebral kan akımını azaltır, kafa içi ve göz içi basıncını düşürür. İzoelektrik bir EEG oluşturma özelliğine sahip değildir. Antikonvülzan etkileri nedeni ile status epileptikusta kullanılabilir. Konvülsiyon eşiğini yükseltir. Direkt analjezik etkileri yoktur(41).

• Solunum Sistemine Etkileri:

Midazolam doza bağımlı olarak (0,1-0,15 mg/kg'dan daha yüksek dozlarda), SSS'nin depresyonu ve CO₂ birikimine karşı solunumsal yanıtı baskılayarak solunum depresyonu oluşturur. Düşük iv. dozlarında bile apne geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli bir titrasyonla kullanılmalıdır(41).

- **Kardiyovasküler Sistem Etkileri:**

Midazolamın hemodinamik etkileri doza bağımlıdır. Tek başına oldukça iyi hemodinamik etki sağlar. Belirgin hemodinamik değişiklik sistemik vasküler rezistanstaki azalmadan kaynaklanan arteriyal kan basıncındaki azalmadır. Midazolam diğer benzodiyazepinlere göre arteriyal kan basıncında hafif azalma yaratır, hipotansif etki minimaldir ve tiyopental ile aynı görünmektedir. Yüksek dozlarda bile kardiyovasküler sistemde minimal depresyona yol açar(42).

- **Diğer Etkileri**

Endotrakeal entübasyon ve cerrahi stres ile ilişkili katekolamin artışına etkisi minimaldir. Kortikotropin ve beta endorfinlerin artışını anlamlı olarak önler, plazma kortizol seviyesini düşürür. Polisinaptik reflekslerde ve nöronlar arası iletimde inhibitör etki gösterir. Yüksek dozlarda iskelet kas-sinir kavşağında iletimi baskılayabilir ancak klinik etkisi saptanamamıştır. GABA üzerinden santral yolla spastik kasları gevşetirler. Midazolam plasentadan geçerek fetal sirkülasyona girer(43). Renal kan akımını azaltır, hepatik kan akımını değiştirmez(44).

- ❖ **Yan Etkileri**

Sedatif dozlarda uzun süreli verildiğinde oluşturduğu en büyük problem solunum depresyonudur. Yan etkileri başlıca; solunum depresyonu, apne, enjeksiyon bölgesinde eritem ve ağrı, kardiyovasküler sistem depresyonu ve kardiyak arrest, asidik tat, bulantı, kusma, konstipasyon, ağız kuruluğu, uzun süreli sedasyon, dikkat azalması, konfüzyon, öfori, halüsinasyon, ajitasyon, istemsiz hareketler, ataksi, baş dönmesi, baş ağrısı, konuşma bozukluğu, hıçkırık, görme bulanıklığı, hipersensitivite, alerjik reaksiyon, kaşıntı, cilt döküntüleridir(43).

- ❖ **Klinik kullanımı ve dozu**

Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonra da sedatif ve hipnotik etkiye sahiptir. Aynı zamanda antikonvülzan olan midazolam histamin salınımına yol açmaz. Midazolamın analjezik etkisi bulunmamaktadır. Düşük dozda sedasyonla birlikte

amnezi yapar(45). Midazolamın, cerrahi sonrası bulantı ve kusma insidansına etkisi yoktur.

Midazolam tiyopental gibi genel anestezi başlangıcında iv. yoldan indüksiyon ve anestezi idamesi amacıyla kullanılabilir. Ayrıca kardioversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde sedasyon amacıyla kullanılmaktadır. Yarı ömrü kısa, plazma eliminasyonu hızlı olduğu için yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amaçlı kullanımı yaygındır.

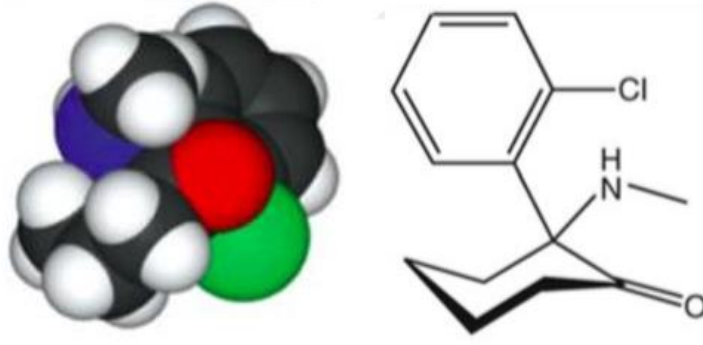
Midazolam preoperatif sedasyonda en çok kullanılan benzodiazepindir (Tablo 2.12). Sedasyon ve anksiyoliz sağlaması, etkisinin çabuk başlaması, diazepamdan daha fazla amnezi sağlaması premedikasyonda tercih edilmesinin sebepleridir. Doz her bireye özgü ayarlanmalı ve hastanın klinik gereksinimi, fiziksel durumu, yaşı ve kullanmakta olduğu ilaçlar göz önünde bulundurularak hedeflenen sedasyon düzeyine erişilmesi için titre edilmelidir.

Tablo 2.12. Midazolamın Çeşitli Kullanım Dozları(41)

Premedikasyon	İntramusküler (im)	0,07- 0,15 mg/kg
	İntranazal	0,2- 0,3 mg/kg
	Oral (po)	0,5 mg/kg
	sublingual	0,1 mg/kg
Sedasyon	İntravenöz (iv)	0,01- 0,1 mg/kg
İndüksiyon	İntravenöz (iv)	0,1-0,4 mg/kg

2.4.2. Ketamin

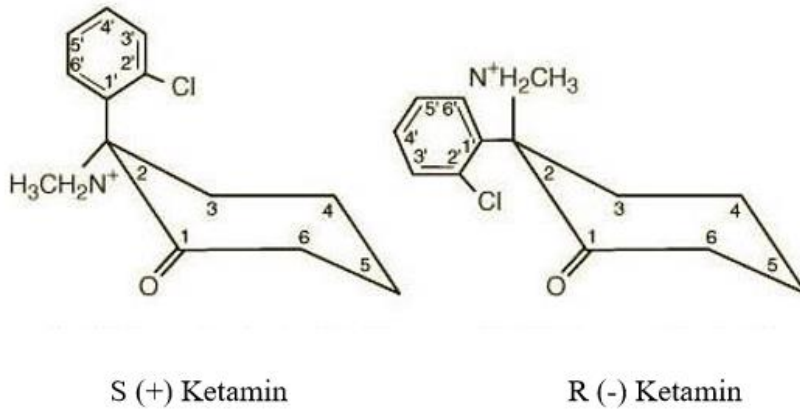
Fiziksel ve kimyasal özellikleri ve klinik etkileri bakımından diğer intravasküler anesteziklerden oldukça farklı bir grup oluşturan ketamin, yapısal olarak fensiklidin analogudur (Şekil 2.3). Ketamin, 2-(O-klorofenil)-2(metilamin) sikloheksanon, bir fensiklidin ve sikloheksamin derivesi olarak 1962’de Dr. Calvin Stevens tarafından sentez edilmiştir(44). İnsanlarda ilk kez Corssen ve ark. tarafından 1966’da uygulanmış olup, bu grubun halen tek ve yaygın olarak kullanılan ilacıdır.



Şekil 2.3. Ketaminin Kimyasal Formülü

❖ Fizikokimyasal Özellikleri

Ketamin; kısmen suda çözünebilen, beyaz tuz oluşturan, moleküler ağırlığı 238 kd ve pKa'sı 7,5 olan ve oda ısısında stabil berrak solüsyon halinde bir bileşiktir(46). S(+) ve R(-) olmak üzere 2 stereoizomeri vardır (Şekil 2.4). Her ikisinin de klinik güçleri ve reseptör afiniteleri farklıdır. Eğer aktif izomerin her iki enantiomeri ortamda eşit miktarda bulunursa bu karışıma rasemik karışım denir ve optikçe aktif değildir. S(+) izomerinin analjezik etkisi rasemik karışımın 2 katı, R(-) izomerinin 4 katıdır. Daha hızlı metabolize olur, daha hızlı derlenme sağlanır, daha az salivasyon ve yan etki görülür.



Şekil 2.4. Ketaminin Optik İzomerleri

❖ Farmakokinetik Özellikleri

Ketaminin yağda erirliği çok fazla olduğu için, beyin ve kanlanması fazla dokulara gider, zarları rahatlıkla geçer, yayılımı dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır. Yüksek lipid çözünürlüğünün olması sebebiyle geniş bir dağılım hacmi bulunmaktadır, klirens de göreceli olarak yüksektir. Eliminasyon yarı ömrü (2-3 saat) kısadır(44). Ketamin, indüksiyonda 2 mg/kg dozunda kullanıldığında, pik etkisi 2-3 dk, dağılım yarı ömrü 8-9 dk., eliminasyon yarı ömrü ise 2,2-2,9 saattir. Vücut klirensi 1,4 l/dk karaciğer kan akımına eşit olduğundan karaciğer kan akımındaki değişiklikler klirensi etkilemektedir. Halotan gibi hepatik kan akımını azaltan ilaçların kullanımı ketamin klirensini azaltmaktadır(46).

Ketamin ağırlıklı olarak karaciğerde sitokrom P450'ye bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar. En önemli metabolit demetilasyon ile ortaya çıkan norketamindir. İkinci metabolit hidroksinorketamindir. Norketamin ve hidroksinorketamin suda çözünen glukronid derivelerine konjuge edilir ve idrarla atılırlar(47).

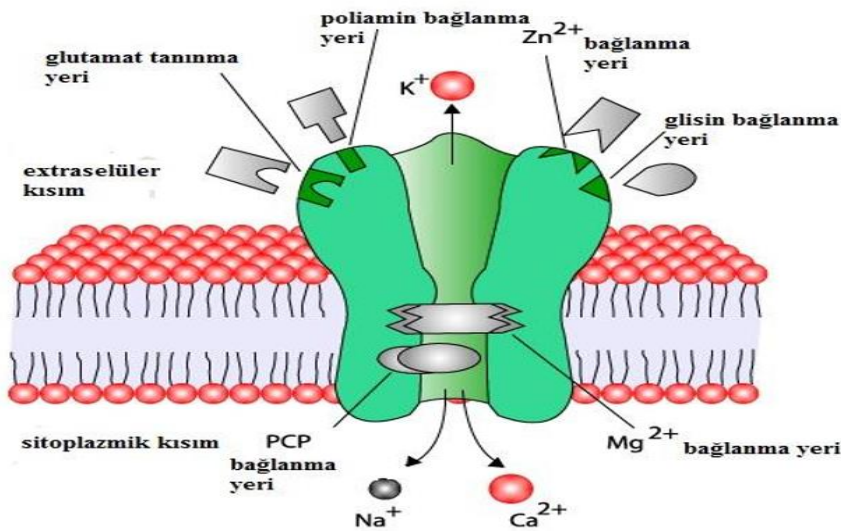
Norketaminin aktifliği ketamine göre 1/5–1/3 oranında düşüktür. Norketaminin bu etkinliği, bilincin dönmesinden sonra görülen uzun süreli sersemlik ve tam uyanamamayı açıklar. Barbitürlara benzer şekilde karaciğerde enzim indüksiyonu yapar. Kısa aralıklarla uygulandığında gelişen kronik toleransdan bu etkinin sorumlu olduğu kabul edilir(46).

Oral ve rektal uygulamada yüksek oranda ilk geçiş etkisine maruz kalması nedeni ile daha yüksek dozlarda uygulanması gerekir(48). İv 2-2,5 mg/kg dozda etkisi 30-60 saniye içinde başlar (şuur kaybı) ve uyanma süresi 10-15 dakika kadardır. İm yoldan ise 3-5 mg/kg dozunda kullanılabilir. Ketaminin benzodiyazepin ve barbitürlarla kıyaslandığında doza bağlı geniş güvenlik aralığı olması bir üstünlüktür.

❖ Farmakodinamik Etkiler

Glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler beyinde yüksek miktarda bulunmaktadır. Bu nörotransmitterler sinir terminalindeki sinaptik geçişi yönlendirerek, nöron içine iyon geçişini kontrol eder. Bu nörotransmitterlerin sinaptogenezis, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza üzerine de etkileri bulunmaktadır. Glutamat ve aspartat, postsinaptik hücre düzeyindeki iyonotropik ve metabotropik reseptörlerle etkileşime girerek etkilerini gösterir. İyonotropik reseptörler NMDA, AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asid) ve kainat olmak üzere üçe ayrılır ve bu reseptörlerin hücre membranından hücre içine iyon geçirgenlikleri farklıdır(49).

Bu reseptörlerden en çok üzerinde durulan glutamat reseptörleri, NMDA reseptörleridir (Şekil 2.5). Beyin korteksi, hipokampus, striatum, septum ve amigdala gibi yapılarda fazlaca bulunurlar, nöronlar üzerinde postsinaptik yerleşim gösterirler. NMDA reseptörleri üzerinde çeşitli bağlanma yerleri vardır. NMDA reseptörü molekül kompleksi üzerinde NMDA reseptörünü allosterik şekilde etkileyen ve kanal fonksiyonunu düzenleyen bir poliamin bağlanma yeri ve glisin bağlanma yeri, voltaja bağımlı Mg^{2+} bağlanma yeri ile fensiklidin, ketamin gibi maddeleri bağlayan bir fensiklidin bağlanma yeri bulunur. Ayrıca Zn^{2+} iyonu da, NMDA reseptörü üzerinde kendine özgü bağlanma yerine bağlanarak glisin etkisini azaltır.



Şekil 2.5. NMDA Reseptörü Bağlanma Yerleri

Ketamin, N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörünün fensiklidin bağlayan kısmına non kompetitif olarak bağlanır. NMDA reseptörleri, ligand bağımlı iyon kanallarıdır. Bu kanalın aktivasyonu için eksitator iki nörotransmitter olan glutamat ve glisin birlikte bağlanması zorunludur. Ketamin postsinaptik NMDA reseptörünü glutamat aracılı inhibe eder. Glutamatın presinaptik salınımını inhibe eder ve GABA'nın inhibitör etkisini potansiyalize ederek santral sinir sisteminin postsinaptik stimülasyonu azaltılmış olur.

Ketaminin anestezi ve analjezik etkisi; eksitatuvar nörotransmitter olan NMDA reseptörlerinin antagonizmasına, opioid mü reseptör agonizmasına ve voltaja duyarlı sodyum kanallarıyla etkileşimine bağlıdır. Lomber spinal kord dahil olmak üzere santral sinir sisteminde bulunan NMDA reseptörleri nedeniyle, ketamin analjezik amaçla intratekal veya epidural olarak da kullanılmaktadır(50).

Ketaminin analjezik, amnestik, anestezi ve psikomimetik etkilerinin hangi hücre ve moleküler mekanizmalarla oluştuğu konusunda bilgiler kesin olmamakla birlikte, kabul edilen görüşler şunlardır:

- NMDA kanal reseptörleri üzerinden analjeziye, amneziye, anesteziye ve psikomimetik etkilere neden olur.
- Opioid reseptörleri üzerinden analjezi ve psikomimetik etkilere neden olur.
- Muskarinerjik ve nikotinerjik asetilkolin reseptörleri üzerinden analjezi, anestezi ve muhtemelen psikomimetik etkilere neden olur.
- Monoamin nörotransmitterler üzerinden analjezik, semptomimetik ve bronkodilatör etkilere neden olur.
- Nöronal sodyum kanalları ile etkileşim sonucu az miktarda lokal anestezi etki ve kalsiyum kanal blokajı da serebral vazodilatasyon ortaya çıkmasına neden olur.
- GABA reseptörleri üzerine etkisi sınırlıdır(51).

• **Merkezi Sinir Sistemine Etkileri**

Ketamin formasyo-retikülerden gelen duyu uyarıları beyin korteksine gönderen talamus ile duyu uyarılardan sorumlu limbik korteksin ilişkisini engellemektedir. Talamokortikal sistem, limbik sistemin aktivasyonu ile beyin bu iki

bölgesi dissosiyeye olmaktadır. Klinik olarak dissosiyatif anestezi hastaların şuurlu kalmasına neden olurken hastalar sensoriyel uyarıyı değerlendiremez ve cevap veremez. Ketaminin santral sinir sistemi üzerindeki doz bağımlı olarak bilinçsizlik ve amnezi sağlamaktır. Anestezi durumu ise “dissosiyatif anestezi” olarak tanımlanır. Çünkü tek başına ketamin alan hastalar kataleptik bir durum göstermektedirler(44).

Hastalarda korneal, öksürük, yutma reflekslerinin baskılanmamış olmasına rağmen aspirasyon açısından koruyucu değildir(52). Ketamin uygulanmasını takiben, pupillerde hafif-orta dilatasyon oluşur ve niğtagmus gözlenir. Gözyaşı ve tükürük salgısında artış meydana gelir, iskelet kas tonusu artar, kol ve bacaklarda istemsiz hareketler gözlenir(53). Ketamin medial medüller retiküler formasyondaki iletim sinyallerini deprese eder. Böylece spinal korddan daha üst beyin merkezlerine olan nosiseptif duyunun affektif ve emosyonel komponentlerinin iletimini engeller. Santral sinir sistemindeki sodyum kanallarındaki blokajın ketamin anestezisinde rolü olduğu gösterilmiştir. Ketaminin analjezik etkisi beyin ve spinal kord düzeyinde bazı opioid reseptörlere, özellikle μ reseptörüne bağlanarak meydana gelmektedir(53). Ayrıca opioid uygulanması sonrasında oluşan akut tolerasyonu azaltmaktadır. Ketamin, postoperatif opioid ihtiyacını belirgin bir biçimde azaltır ve önemli ölçüde postoperatif analjezi oluşturur(54).

Ketamin serebral metabolizmayı, serebral kan akımını ve kafa içi basıncını artırır. Merkezi sinir sistemini uyarıcı etkileri nedeniyle, EEG’de yaygın teta dalgası oluşturur, hipokampus bölgesinde petit mal nöbetine benzer etki gösterir(55). Serebral metabolik hız, serebral kan akımına göre daha az artış gösterir. Serebral kan akımı ve buna eşlik eden artan sempatik yanıt sonrası, kafa-içi basınç artışı gözlenmektedir. Ketamin sonrası artan kafa-içi basıncı, beyin parsiyel karbondioksit basıncı düşürülerek dengelenmeye çalışılır(56).

Ketamin anestezisinden uyanırken istenmeyen reaksiyonlar gözlenebilir. Bu reaksiyonların ortak belirtileri genellikle korku, heyecan, öfori ile ilişkili halüsinasyonlardır. Bu halüsinasyonlar ilk uygulama sırasında sıklık göstermekle birlikte, işitsel ve görsel yanılgılara sebep olabilir. Klinik uygulama esnasında ketamin verilen erişkin hastaların yaklaşık %10-30’unda halüsinasyonlar bildirilmiştir. Psikik etkilenme yaşa, doza ve psikolojik duyarlılığa göre değişmektedir. Pediyatrik hastalarda yetişkinlere göre, erkek hastalarda ise bayanlara göre daha az etkilenme

görülmüştür. Doz artıkça psişik etki görülme olasılığı artmaktadır. Bu yan etkileri azaltmak ve tedavi etmek için eş zamanlı benzodiyazepin kullanımı önerilmektedir(57).

- **Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Ketaminin solunum merkezine etkisi minimal olup, 2 mg/kg iv. bolus sonrası 1-3 dk zarfında solunum sayısında azalma gözlenir. Apne; doza, enjeksiyon hızına ve eş zamanlı kullanılan premedikasyon ajanlarının etkisine göre nadir olarak gelişebilmektedir. Gerek anestezi, gerek analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin, arteriyel kan gazını etkilemez. Yani CO₂ değişikliklerine respiratuvar cevap korunmaktadır(44).

Ketamin bronşial düz kası gevşetir. Bronkodilasyon etkisi ketaminin semptomimetik etkisinden kaynaklanmaktadır. Reaktif havayolu hastalığı olanlarda ve bronkospazm varlığında, ketamin kullanımı pulmoner kompliyansı artırır. Ketamin, bronkospazmı olan hastalarda kullanıldığı takdirde, halotan ve enfluran kadar etkili olmaktadır. İzole bronşiyal düz kas çalışmalarında ketaminin, karbakol ve histaminin spazmojenik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir(58).

Ketamin anestezisinde yutma, öksürme, hapşırma, hıçkırma gibi refleksler görülmesine rağmen, aspirasyon her zaman için bir risk teşkil etmektedir. Özellikle çocuklarda ketamin kullanımında, trakeobronşiyal ve tükürük sekresyonundaki artış üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olabilir. Buna bağlı laringospazm gelişmemesi için atropin veya glikopirolat gibi vagolitik ajanlarla beraber kullanılmalıdır(59).

- **Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Ketamin diğer anestezi ajanlarından farklı olarak kardiyovasküler sistemi uyarıcı etkisi vardır. Böylece arteriyel kan basıncını, kalp atım hızını ve kalp debisini artırır. Kardiyovasküler etkileri, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılması ve norepinefrin geri alımının inhibisyonu ile oluşur. Bu artışlara pulmoner arter basıncında artış ve miyokardial aktivitede artış da eşlik etmektedir. Bu nedenle koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arteriyel anevrizması olan hastalarda ketamin kullanmaktan kaçınılmalıdır. Buna karşın, arteriyel kan basıncını

düşürmediği için hipovolemik şoktaki hastalarda ve kardiyojenik şoktaki hastalarda kullanımı önerilmektedir(44).

Ketamin direkt etkisi negatif inotropik ve vazodilatör aktiviteye sahiptir, ancak bu etkileri indirekt semptomimetik etki ile baskılanmıştır. Ketamine bağlı hemodinamik değişiklikler doz bağımsızdır, 0,5-1,5 mg/kg dozunda intravenöz uygulamalarda anlamlı fark gözlenmez. Ketamin ile anestezi indüksiyonundan sonra kardiyovasküler stimülasyon olurken, ikinci dozdan sonra kan basıncı ve kardiyak indekste düşme gözlenebilir.

• Diğer Etkileri

Anestezi yüzeysel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte de olsa kas tonusu artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik hareketler olabilir. Bu belirtiler anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanmasına ve aşırı doz uygulamasına yol açabilir. Süksinilkolin, tubokürarin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Serum potasyum değerlerini hafifçe düşürür(46).

❖ Yan etkileri

Ketamin uygulaması sonrası sekresyon artışı, kas hipertoni, refleks artışı, göz içi basınç artışı, geçici kasılmalar, bulantı, ajitasyon, geçici döküntüler olabilir. Kan basıncında, kalp atım hızında, pulmoner basınçlarda artış ve hatta pulmoner ödem ketaminin semptomimetik uyarısına bağlı olarak gelişebilir. Halotanla kombinasyonunda, katekolamin veya tiroid hormonları, hipertansiyon ve aritmiler daha ciddi bir tabloya dönüşebilir. Psikomimetik etkiler olarak; anksiyete, göğüs ağrısı, çarpıntı, ajitasyon, rabdomiyoliz, deliryum, şizofreni benzeri semptomlar, psikoz, baş dönmesi, nöbet ve paranoya görülebilir(60).

❖ Klinik kullanımı

Ketamin iv. ya da im. yolla verilebilir. Daha sık olarak parenteral kullanılmasına rağmen, ketaminin oral ve intranazal kullanımı çocukların

premedikasyonunda uygundur(61). Özellikle bebek ve çocuklarda terapötik, diyagnostik işlemler ve tekrarlanan basit cerrahi işlemlerde çok değerlidir(46).

Anestezi indüksiyonunda iv olarak 1-2,5 mg/kg dozunda kullanılır. Etkisi 30-60 saniyede başlar. Bilinç, 1 mg/kg'lık dozun iv. enjeksiyonundan 3-10 dakika sonra geri dönmeye başlarken, 2 mg/kg'lık dozdan sonra bu süre 10 dakikanın üzerindedir. Ancak bilinç döndükten sonra hasta çevresi ile ilgisizdir ve sözel ilişki kurmak bir saat sürebilir. Daha sonraki saatlerde yorgunluk, uykuya meyil, bulanık görme olabilir(46). S(+) ketamin, rasemik karışımla karşılaştırıldığında daha kısa derlenme süresine sahiptir(61). İntravenöz uygulamanın analjezik etkisi 40 dakika, amnestik etkisi ise 2 saat kadar sürer. İntramüsküler olarak 3-5 mg/kg dozunda kullanılır ve etkisi 3-5 dakika sonra başlar, 10-20 dakika sürer. Gerektiğinde başlangıç dozunun 1/2-1/3'ü kadar tekrarlanabilir. Analjezik etkileri iv 0,1-0,5 mg/kg subanestezik dozlarda belirgindir. Düşük doz (4 µg/kg/dk) iv. infüzyonu, 2 mg/st iv. morfin infüzyonu ile eşdeğer postoperatif analjezik etkiye sahiptir. NMDA reseptör bloke edici etkisi, ketaminin preemtif analjezide ve opioidlere rezistans kronik ağrı durumlarında yüksek düzeyde etkili olmasına sebep olmaktadır(61). Ketaminin operasyon sırası ve sonrası ağrı kontrolünde, yardımcı analjezik olarak artan bir rolü bulunmaktadır(62).

-- Özel Kullanımları

Ketamin, özellikle hemodinamik ve respiratuvar problemleri olan, ASA risk skoru IV olan hastaların genel anestezi indüksiyonunda tercih edilebilir(41). Reaktif havayolu hastalıklarında derin analjezi sağlarken, bronkodilatasyon özelliğinden dolayı daha yüksek miktarda oksijen kullanımına olanak tanıdığı için akılcı bir tercih olabilir. Sempatik etkileri nedeniyle, KAH ve sağ atrium basıncını koruyarak, kardiyak tamponat ve restriktif perikarditte sıkça kullanılan bir ajandır(44).

❖ Kontrendikasyonlar

- Anjina, kalp yetersizliği veya malign hipertansiyon gibi ağır kardiyovasküler hastalıklar (ketaminin kardiyostimülan etkileri nedeniyle) veya preeklampsi sırasında
- Ağır kafa travması, konjenital veya sonradan gelişen kafa içi kitle lezyonları gibi beyin omurilik sıvısının akışını sınırlandıran durumlarda
- Göz içi basınç patolojilerinde (glokom veya akut göz içi basıncını artıran travma)
- Psikotik rahatsızlıklarda (olası psikoz aktivasyonu nedeniyle)

-Hipertiroidizm veya tiroid hormonu kullanımı olanlarda (olası ciddi taşikardi ve hipertansiyon nedeniyle)

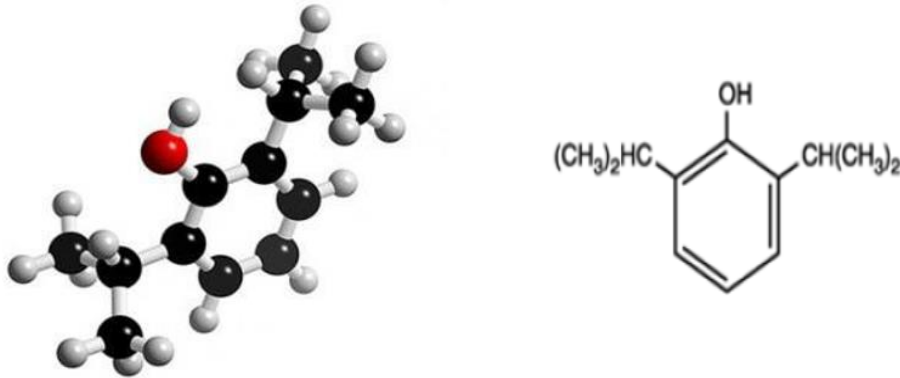
-Porfiri (olası bir porfiri atağını tetiklemesi nedeniyle)

-Gebelerde ilk trimesterde. Yapılan hayvan çalışmalarında fetüse herhangi bir risk oluşturmamıştır. Gebe kadınlarda ya da hayvan çalışmalarında yan etki gösteren yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar herhangi bir trimesterde fetüse ait risk göstermede başarısız olmuştur(60).

2.4.3. Propofol

Propofol, anestezi indüksiyonunda sıklıkla kullanılan intravenöz bir anesteziktir. Propofol, GABA reseptörleri üzerinde etkili olan, fenol grubu hipnotik bir ajandır. Kimyasal yapısı 2,6 diisopropil fenoldür (Şekil 2.6).

1970'li yıllarda hipnotik özellikleri olan fenol türevleri üzerinde yapılan çalışmalar ile 2,6 diisopropil fenol geliştirilmiştir. 1977'de Kay ve Rolly tarafından yapılan ilk klinik çalışmalar ile propofolün anestezi indüksiyon ajanı olabileceği bulunmuştur(63). Suda çözünmeyen ilk formülasyonunda yer alan "cremophor EL" maddesi ile anafilaktik reaksiyonların meydana gelmesi ve enjeksiyon ağrısının olması nedeni ile ilaç emülsiyon haline getirilmiştir(44).



Şekil 2.6. Propofolün Kimyasal Yapısı

İntravenöz uygulanan anestezi ajan olup, deriyi, mukoz membranları ve venöz intima'yı irrite edebilir. El sırtından verildiği zaman %58'e varan oranda ağrıya neden olur. Antekübital fossadan verildiği zaman bu oran daha azdır. İntravenöz enjeksiyondan sonra tromboz veya flebit görülme olasılığı oldukça azdır. Yüksek derecede lipofiliktir, suda erimez, % 98 oranında proteine bağlanır, sedatif hipnotik bir ilaçtır.

Günümüzde sıklıkla kullanılan % 1'lik formülü % 10 soya yağı, % 2.25 gliserol ve % 1,2 saf yumurta fosfatidi içerir(64). Oda sıcaklığında beyaz, kokusuz ve sıvıdır ve suda çok az erir. İnsan plazma proteinlerine yüksek oranda (%97-98) bağlanır (65). Metabolizması oldukça hızlıdır ve uygulamadan 2 dakika sonra % 6'sı ve 30 dakika sonra ise % 81'i metabolize olmaktadır. 2,6-diisopropil-1,4-quinol, propofolun hidroksilasyon sonucu oluşan major metabolitidir ve inaktiftir(66). Klinik kullanımında allerjik reaksiyonlar açısından güvenli olduğu bildirilmişse de allerji öyküsü bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Uygulanmasını takiben yaşamı tehdit edici anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir(67).

❖ Fizikokimyasal Özellikleri

Propofol, sadece intravenöz kullanım içindir. Propofol formülasyonları bakterilerin üremesi için uygun bir ortam sağlar, hazırlanması ve kullanılması esnasında steriliteye özen gösterilmelidir, lastik kapaklar veya ampullerin boyun kısmı kullanılmadan önce alkol ile temizlenmelidir. Ampul açıldıktan sonra 6 saat içerisinde kullanılmalıdır. Kontamine propofol solüsyonlarına bağlı olarak sepsis ve ölüm vakaları bildirilmiştir(68). Emülsiyonda mikrobiyal çoğalmayı engellemek için %0,05 oranında disodyum edetat eklenmiştir. Başka bir formülde ise antimikrobiyal olarak %0,025 sodyum metabisülfid kullanılmıştır(41).

Tablo 2.13. Propofol molekülünün yapısı ve farmakolojik özellikleri

Kimyasal adı	2,6-Diizopropil fenol
Formülü	$[(CH_3)_2CH]_2C_6H_3OH$
Molekül ağırlığı	178,27
Metabolizma	Karaciğerde; CYP2B6 ve 2C9 ile 4-hidroksipropofole, daha sonra glukuronid ve sülfat konjugatlarına dönüştürülür.
Yarılanma ömrü	30-90 dakika
Anestezinin başlatılması	22-125 saniye
Atılımı Glukuronid ve Sülfat Konjugatları Değişmeden idrarla atılımı	İdrar (%87) Feçes (%2) Diğer (%10) İdrar (%1)
Dozu	2-2,5 mg/kg
Kan proteinlerine bağlanma	%95-%99

❖ Farmakokinetik Özellikleri

Propofol, suda çözünür, karaciğerde glukuronid ve sülfat ile konjuge edilir. Hidroksil grubundan glukuronidasyona (%40) ve birlikte oksidasyona (%60) uğrar ve böylece 4-hidroksipropofol metaboliti oluşur. Bu metabolit, idrarın aldığı yeşil renkten sorumlu tutulmaktadır. Bu metabolit, 4-glukuronidasyon (%85) ve sulfasyona maruz kalır. Metabolitleri inaktiftir ve çoğunlukla idrarla atılırlar. %1 kadarı değişmeden idrarla ve sadece %2'si ise gaita ile itrah edilir. Propofol uygulamasından sonra ilk 24 saat içinde uygulanan dozun %70' e yakın kısmı idrar yoluyla atılır ve bu oran 5 gün sonunda %90'a ulaşır(69).

Kronik böbrek yetmezliğinde ilacın klirensinde değişim olmaz. Propofolün klirensinin karaciğer kan akımını aşmasından dolayı, ekstrahepatik metabolizma veya ekstrarenal eliminasyonu olduğu tahmin edilmektedir. Bu yüksek klirens, devamlı infüzyon sonrasında da hızlı derlenmeyi açıklar. Ekstrahepatik metabolizmada, akciğerlerin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir(70).

Tek doz bolus enjeksiyon sonrasında propofolün yağda çözünürlüğünün yüksek olmasından dolayı hem yeniden dağılım hem de eliminasyon yolu ile kan propofol düzeyi hızla düşer. Anestezi başlangıcı tiyopental ve metoheksitale benzer olarak kol-beyin dolaşımı süresinde başlanır. Başlangıç dağılım yarı ömrü 2–8 dk kadardır. Eliminasyon yarı ömrü ortalama ise 1–3 saattir(71).

❖ Farmakodinamik Etkiler

• Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol hipnotik bir ajandır. Bu etki, γ -aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptörlerinin β -alt ünitesine bağlanarak, GABA-bağımlı klor akımını potansiyalize etmesi ve bu şekilde artmış repolarizasyon sağlaması ile gerçekleşir(44). Sedatif etki ise, hipokampustaki GABA-A reseptörlerini etkileyip, burada ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını engelleyerek oluşturur. Propofolün sedatif etkisi üzerinde $\alpha 2$ -adrenoseptör sisteminin de dolaylı bir rolünün var olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda propofol, glutamat reseptörünün N-metil D- aspartat (NMDA) alt tipinin geniş çaplı inhibisyonundan da sorumludur. MSS fonksiyonlarında doza bağlı depresyon meydana getirir. Hipnoz 2 mg/kg doz ile hızlı bir şekilde başlar ve 90–100 saniyede (kol-beyin dolaşımı süresinde) etki meydana gelir. Amnezi için gereken minimum doz 2 mg/kg/st'dir. Daha düşük dozlarda operasyonda farkındalık bildirilmiştir(68). Bazı çalışmalar spinal korddaki nöronlar üzerinde de depresan etkisi olduğunu göstermektedir. Propofol analjezik değildir, ancak subhipnotik dozlarda, nöropatik ağrının olmasa da santral ağrının tanı ve tedavisinde kullanılabilir(44). Propofolün, GABA reseptörleri üzerinden area postrema'da serotonin seviyelerini düşürmek suretiyle antiemetik etkinliği de vardır(72).

Propofol'ün epileptik EEG aktivitesi üzerindeki etkinliği şüphelidir. Doza bağımlı antiepileptik etki gösterdiğini belirten çalışmalar var olduğu gibi, grandmal nöbetlerle birliktelik gösterdiği ve epileptojenik odağın bulunması amacıyla kullanıldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(73). İndüksiyon esnasında gözlenen miyoklonik hareketler ise EEG üzerindeki artmış δ dalgaları ile ilişkilidir(74).

İntrakranial patolojisi olmayan hastalarda, propofol kullanımı ile serebral kan akımının %26–51 oranında azaldığı, serebrovasküler rezistansın %51–55 oranında yükseldiği ve serebral O_2 gereksiniminin %36 oranında azaldığı gösterilmiştir. Kafa içi basıncının yüksek olduğu hastalarda da serebral perfüzyon basıncının azaldığı gösterilmiştir. Beyin koruyucu etkisi de halotan ya da tiyopental ile aynı düzeydedir. Propofol göz içi basıncını %30–40 azaltır ve bu etki tiyopentalden daha fazladır(68).

- **Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Propofol güçlü bir solunum depresanıdır ve sıklıkla indüksiyon dozlarını takiben apneye neden olur. Propofol infüzyon olarak bilinçli sedasyon için subanestezik dozlarda kullanıldığında dahi hipoksiye karşı solunumsal cevabı inhibe eder ve hiperkarbiye normal cevabı baskılar(68).

Propofol, solunum merkezinin karbondioksite olan duyarlılığını azaltır. Tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi düşürür. ETCO₂'yi artırır. Propofol, üst solunum yolu reflekslerini inhibe ederek, nöromusküler ilaç gereksinimi olmadan entübasyona ve laringeal maske kullanımına olanak sağlar(41). KOAH'lı hastalarda bronkodilatasyon meydana getirebilir. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu engellemez.

- **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Propofolün önde gelen kardiyovasküler etkileri, sistemik vasküler rezistansı, kardiyak kasılabilmeyi ve önyükü (preload) azaltıp, arteriyel kan basıncını düşürmesidir. Hipotansiyon, tiyopentalden daha sık meydana gelmektedir. Hızlı enjeksiyon, yüksek doz, ileri yaş hipotansiyonu arttırabilmektedir. KAH ve kardiyak etkileri, sağlıklı kişilerde önemsiz ve geçicidir(75).

Kardiyovasküler hastalık varlığından bağımsız olarak 2–2,5 mg/kg indüksiyon dozunda, kan basıncını %25–40 oranında düşürür. Opioidlerle birlikte kullanılırsa bu düşüş daha bariz meydana gelir. Sistemik kan basıncındaki bu düşüş, vasodilatasyondan ve büyük olasılıkla miyokardiyal depresyondan dolayıdır. Propofolün direkt miyokardı deprese edici etkileri tartışmalıdır(44).

Propofol infüzyonu, hem miyokardiyal kan akımını hem de miyokardiyal oksijen tüketimini bariz bir şekilde azaltır. Böylece oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunması sağlanır. Atım hacminde, kardiyak indekste, sistemik vasküler rezistansta azalma meydana getirerek sol kalbin işini önemli derecede azaltır(41). Anestezi indüksiyonunda görülen hipotansiyon, dozun ayarlanması ile minimize edilebilir.

• Diğer Etkileri

Propofolün karaciğer üzerine etkisi çok az olmakla birlikte, böbrek fonksiyonlarına etkisi yoktur. Gastrointestinal motilite üzerine etkisi yoktur. Santral sinir sisteminde yaptığı depresyon doz bağımlıdır. Düşük dozlarda sedatiftir. Doz arttıkça sedasyonu hipnoz izler(76). Serebral vasküler dirençte %51 oranında artış yapar. Antikonvülzandır.

Propofol; normal ventilasyonda (normokapni) serebral kan akımını %51 azaltıp, serebral vasküler dirençte %55 artış yapar ve sonuç olarak serebral oksijen tüketiminde %36 azalma meydana gelir. Malign hipertermi gelişme ihtimali mevcut olan hastalarda tercih edilebilir ajandır. Porfirialı hastalarda kullanımı uygundur(77).

Tek doz enjeksiyonun veya uzun süreli infüzyonun kortikosteroid sentezi üzerine etkisi yoktur ve ACTH'ye verilen yanıtı da etkilemez(78). Propofol kaynaklı anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar genellikle alerjik hikayesi olan hastalarda gözlenmiştir. Çoklu ilaç allerjisi olan hastalarda, propofol daha dikkatli kullanılmalıdır(79). Düşük dozlarda belirgin antiemetik etkinliği vardır. Nöraksiyal bloklarda opioid verildikten sonra ortaya çıkan kaşıntıyı azaltıcı etkisi mevcuttur.

Polimorfonükleer lökosit kemotaksisini azaltır, ancak fagositoz üzerine etkisi yoktur. Bu etki şekli ile kemotaktik cevabı inhibe eden tiyopentalden ayrışır(59).

❖ Yan Etkileri

Propofol kullanımı, enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme, hıçkırık, derlenme sonrası bulantı kusma, anksiyete, konfüzyon, öfori, depresyon ve tromboflebite neden olabilir(44). Propofol enjeksiyonu sırasında gelişebilen enjeksiyon ağrısı genellikle küçük bir vene hızlı enjeksiyon yapılması ile meydana gelir. Tromboflebit ise oldukça nadir gözlenir(74). Propofolden birkaç dakika önce 100 µg fentanil gibi tek doz opioid kullanımı ya da iv. lidokain uygulanması veya propofolün soğutulup verilmesi gibi çeşitli yöntemler ile enjeksiyon ağrısı azaltılabilir. Yanlışlıkla arter içine verildiğinde ise ağrı haricinde sekel bildirilmemiştir(68).

Propofolün pediatrik hastalarda kullanımındaki en büyük çekince propofol infüzyon sendromu denilen özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda ortaya

ıkan ancak mekanizması tam olarak açıklanamayan lipemi, metabolik asidoz, hiperkalemi, hepatomegali, rabdomyoliz, çoklu organ yetmezliği, kalp yetmezliği, refrakter bradikardi ve asistoliye ilerleyen klinik duruma neden olabilmektedir(80). Aksi ispat edilene kadar propofolü 5 mg/kg/st dozunun altında 48 saatten daha kısa süreli infüzyon olarak kullanmak daha uygun görünmektedir(81).

❖ Klinik Kullanımı

İndüksiyon sağlıklı erişkinlerde 1-2,5 mg/kg doz veya 2-6 µ/ml kan seviyesi ile sağlanır. İndüksiyon dozunu yaş, yağsız vücut kitlesi ve santral kan volümü belirler. Premedikasyon yapılan hastalarda propofol gereksinimi azalır. 60 yaşından büyük hastalarda indüksiyonda premedikasyon yapılmışsa 1 mg/kg, yapılmamışsa 1,75 mg/kg doz anestezi oluşturmak için yeterlidir (sağlıklı erişkinlere göre doz %25-50 azaltılmalıdır). Çocuklarda genellikle 3-3,5 mg/kg gibi daha yüksek dozlar gerekmektedir. 1 aydan küçük çocuklarda ise propofol kullanımı önerilmemektedir (59).

Anestezi idamesinde kullanılacaksa 50-200 µ/kg/dk (3-12 mg/kg/st) infüzyon hızına ihtiyaç vardır. İnfüzyon ihtiyacı kişiye özgü ihtiyaca, cerrahi uyarı ve beraberinde opioid kullanımına göre titre edilebilir.

Yoğun bakım hastalarında sedasyon amacıyla kullanılabilir. 30 µg/kg/dk dozunda daha yüksek dozlarda kullanıldığında amnezi sağlar. Yoğun bakım hastalarındaki avantajları arasında 24-96 saat gibi uzun süreli infüzyona rağmen infüzyon sonlandırıldıktan yaklaşık 10 dakika gibi kısa sürede derlenme sağladığı gösterilmiştir(82).

Hızlı derlenme sağlaması ve antiemetik özelliği nedeniyle propofol, ayaktan günöbirlik hastalarda bilinçli sedasyonda tercih edilen bir ajan haline gelmiştir. Bilinçli sedasyon sağlamak amacıyla 25-100 µg/kg/dk dozda kullanılan propofol minimal analjezik ve amnestik özellik sağlar.

2.4.4. Ketofol

Anestezik ilaçlar yan etkilerinin azaltılması ve etkilerinin artırılması amacıyla kombine edilirler. Bu kombinasyon ile her iki ilacın hipnotik ve anestezik etki için gereken dozlarını ve yan etki görülme olasılığını azaltır.

Propofolün güçlü bir sedatif-hipnotik olması, anksiyolitik, antiemetik özelliklere sahip olması, kısa sürede etkisini gösterip hızlı derlenme sağlaması gibi avantajları bulunurken; analjezik etkisinin olmaması, doza bağımlı olarak solunum depresyonuna neden olması ve kan basıncı ile kalp atım hızını düşürmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Ketamin ise tek başına sedatif, analjezik ve amnezik etkilere sahiptir, ayrıca semptomimetik etkisi ile de kalp atım hızını ve kan basıncını yükseltmekte ve solunumu deprese etmemektedir. Ancak ketamin ile gerçekleştirilen sedasyon sonrasında halüsinasyon, bulantı ve kusmanın görülmesi, sedasyon sırasında sekresyonların artışına neden olması olumsuz özellikleri arasındadır.

Propofol ve ketaminin birlikte kullanılması sonucu hem ketaminin semptomimetik ve analjezik etkisi ile propofolün etkinliğindeki açık kapılar kapanmış olur, hem de ketamine bağlı gelişen bulantı-kusma ve derlenme sırasındaki psikomimetik etkiler, propofolün antiemetik ve güçlü hipnotik etkisiyle baskılanmış olur. Bir çalışmada yazarın dediği gibi; fıstık ezmesi ve çikolata gibi iki büyük lezzetin karışımı harikalar yaratır(83). Bu iki ilaç sinerjistik etkileri ile birbirlerinin açık kapılarını kapatarak yapılacak işleme ideal bir anestezik yaklaşım sunmaktadır.

Ketofol, ketamin ile propofolün aynı enjektörde karışımıdır. İstenilen oranlarda karıştırılabilir; 1:1, 1:0.5, 0,75:0,75 gibi çeşitli oranlarda bir çok işlemde kullanılmıştır. Tek enjektörde karıştırılarak uygulama sırasında ilaçların stabil kaldığını belirten in vitro bir çalışmada ketamin konsantrasyonunun karışım içinde tek başına olduğundan daha stabil olduğu ileri sürülmektedir(84). Özellikle acil servislerde kullanım alanı bulan ketofol, ameliyathanelerde ve ameliyathane dışı anestezi işlemlerinde de kullanım alanı bulmuştur. Kardiyak kateterizasyon yapılacak olan çocuklarda ketofol kullanımının propofol kullanımına göre hemodinamik açıdan daha stabil bir süreç sağladığı gösterilmiştir(85). Acil servislerde prosedürel işlemlerde ve analjezi sağlamada da Amerika’da en çok kullanılan ilaçlardan biri haline gelmiştir. Özellikler acil servislere ortopedik işlemler için başvuran hastalarda

her yaş grubu için rahatlıkla kullanılan bir ilaç olmuştur. Genelde infüzyon şeklinde verilerek kullanıldığı, ancak bolus şeklindeki uygulamaların da güvenli ve efektif sedasyon sağladığına dair çalışmalar mevcuttur(86).

Çocuklarda ketofolün sadece propofol ile karşılaştırmalı çalışmalarında; KAH, OKB, solunum sayısı, periferik oksijen satürasyonu gibi vital parametreleri daha stabil olacak şekilde sağladığı ve yapılan ek dozların da azaldığı gösterilmiştir(85). Çocukların yanı sıra yetişkinlerde de yapılan çalışmalarda da ketofolün solunumsal komplikasyonları azaltarak derlenme süresini kısalttığı gösterilmiştir(33).

Slavik ve Zed(87) yetişkin ve çocuk hastaları kapsayan ketamin-propofol kombinasyonu ile gerçekleştirilen sedasyon çalışmalarını inceleyerek oluşturdukları derleme sonucunda, propofol ketamin oranının 10:1'den 2:1'e kadar farklı dozlarda uygulandığını, uygulanacak optimum dozun net olmadığını, hiçbir çalışmada propofolün tek başına kullanımının ketamin ile kombinasyonu ile kullanımından daha etkin olmadığı sonucuna varmışlardır. Propofolün tek başına kullanımında oluşabilecek hemodinamik ve solunum değişikliklerinin kombinasyon ile azaldığını bildirmişlerdir.

2.5. Entegre Pulmoner İndeks (IPI)

2.5.1. Entegre Pulmoner İndeks (IPI) Tanımı ve Klinik Kullanım Alanları

Hastanın solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonu, ETCO₂, solunum sayısı ve KAH parametreleri kullanılmaktadır. Bu parametrelerden elde edilen verilerin yorumlanması özellikle solunum monitörizasyonu konusunda deneyimli olmayan sağlık çalışanları için önemli bir problem oluşturur(88).

Entegre Pulmoner İndeks (IPI), bulanık mantık modelini kullanarak ölçülen ETCO₂, solunum sayısı, SpO₂ ve KAH'dan hesaplanan yeni bir karar verme aracıdır. IPI, Smart Capnography™, Microstream® Entegre Pulmoner İndex Cihazı yardımı ile ölçülebilmektedir (Şekil 2.7). Bu cihaz, sedasyon sırasında hastanın solunum durumundaki değişiklikleri tanıma açısından, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı bir cihazdır.



Şekil 2.7. Smart Capnography™, Microstream® Entegre Pulmoner İndeks Cihazı

IPI monitörizasyonu ile ventilasyon ve oksijenasyonu kolayca değerlendirebilmek için tek bir değer sunabilmektedir. Bu yöntemde SpO₂, ETCO₂, SS ve KAH değerleri matematiksel bir modelde kombine edilerek bir indeks değer, yani IPI elde edilir. Bu indeks değer monitörde sayısal veri ya da bir dalga formu şeklinde devamlı olarak takip edilebilmektedir(89). Herhangi bir solunum desteği almayan hastalar için olan standart ekipmanın yanı sıra entübe hastalarda entubasyon tüpü ile ventilatör arası, non invazif ventilatöre bağlı hastalarda maske ile ventilatör arası yerleştirilen bağlantı aparatı yardımı ile tüm hasta gruplarında ölçüm yapılabilmektedir.

Entegre pulmoner indeks, literatüre bakıldığında, daha çok sedasyon altında yapılan işlemlerde (gastroskopi, kolonoskopi, kardiyoversiyon, diş çekimi gibi), yoğun bakımlarda (mekanik ventilatör ayarlarının yapılması, ventilatör/hasta uyumunun değerlendirilmesi, weaning sürecinin takibi için) ve koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanan hastaların postoperatif takibinde (solunumsal problemlerin tespit edilmesi ve weaning sürecinin değerlendirilmesi için) kullanıldığını görmekteyiz. Sonuç olarak IPI monitörizasyonu, noninvaziv, dinamik ve gerçek zamanlı bir ölçüme imkân vermesi, solunum durumunu yüksek duyarlılık ve özgüllük ile yansıtması; solunum problemlerinin daha erken dönemde fark edilmesini sağlayabilmesi nedeniyle dikkatleri üzerine çekmiştir. Ayrıca özellikle anestezi

olmayan hekimlerin hastanın solunum durumunu kolay ve hızlı bir şekilde değerlendirmesine olanak vermesi bu yöntemle önemli bir avantaj sağlamaktadır(90).

Monitördeki verilerin doğru olarak değerlendirilmesi için hasta takibini yapan sağlık çalışanlarının sürekli bir eğitime tabi tutulması gerekmektedir(7). Yapılan bir çalışmada, monitörde üçten fazla parametrenin eş zamanlı olarak değerlendirilmesinin zor olduğu ve yanlış yorumlamalara neden olabileceği bildirilmektedir(91). Ventilasyon ve oksijenasyonu kolayca değerlendirebilmek için tek bir değer sunan IPI gibi bir monitörizasyon tekniği bu sorunları azaltacaktır(88). Bu monitörizasyon tekniğinde SpO_2 , $ETCO_2$, SS ve KAH değerleri matematiksel olarak kombine edilerek bir indeks değer (IPI) elde edilmektedir. Bu değer monitördeki takibi sayısal ya da dalga formunda anlık olarak yapılabilir. IPI değeri 1 (solunum yetmezliği) ile 10 (normal solunum) arasında bir ölçekte değerlendirilir (Tablo 2.14). Böylece sağlık çalışanının deneyimine bakılmaksızın, hastanın solunum durumunun kolay ve hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi ve oluşan sorunlara erken dönemde müdahale edebilmesi olası olabilmektedir(92, 93).

Özellikle anestezi uzmanı olmayan doktorların hastanın solunum durumunu değerlendirirken, dört parametreyi (SpO_2 , KAH, $ETCO_2$, solunum sayısı) aynı anda değerlendirip yorumlaması güçtür. Bu fazla veri yükü ve solunum monitörizasyonu konusunda yeterli deneyime sahip olmama, verilerden yanlış sonuçlar çıkarılmasına neden olabilir. IPI monitörizasyonu bu hekim grubunun verileri kolay ve hızlı bir şekilde değerlendirmesine olanak sağlayarak önemli bir avantaj elde etmeye yarar. IPI monitörizasyonu non-invazif, dinamik, gerçek zamanlı ve devamlı ölçüm sağlayan bir yöntem olması, solunum durumunu yüksek spesifikite ve sensitivite ile yansıtması ve sayısal tek bir değer ile sorunlarının daha erken dönemde fark edilmesini sağlayabilmesi nedeniyle klinikte önemli bir yere sahiptir (88).

Tablo 2.14. Entegre pulmoner indeks skorlaması.

IPI Skoru	Hastanın Durumu
10	Normal
8-9	Normal sınırlar içinde kabul edilen
7	Normal sınıra yakın ancak dikkat gerektiren
5-6	Dikkat gerektiren ve müdahale gerektirebilir
3-4	Müdahale gerektirir
1-2	Acil müdahale gerektirir

2.5.2. Entegre Pulmoner İndeks (IPI) Algoritması

Entegre pulmoner indeks değerleri elde edilirken kullanılan algoritma için özel bir matematik model (Fuzzy Logic Mathematical Model) kullanılmaktadır. Bu model insan düşünce sistemini taklit eder (yapay zeka) ve değişkenleri belirli olasılıklar üzerinden değerlendirilerek sonuca ulaşır(94).

Algoritma ile ilgili ilk çalışma, Taft ve ark. tarafından yapıldı(92). Bu çalışmada, hemşireler, fizyologlar, anesteziistler ve solunum terapistlerinden oluşan 18 kişilik bir ekiple 85 hastaya ait dört parametre (SpO_2 , $ETCO_2$, SS, KAH) değerlendirildi. Daha sonra Ronen ve ark. tarafından solunum monitörizasyonu konusunda deneyimli 22 klinisyen ile (hemşireler, doktorlar, anesteziistler ve solunum terapistleri) 235 hastadan alınan verilerin 85 adet kombinasyonu oluşturuldu(7). Bu kombinasyonlar oluşturulurken, SpO_2 ve KAH parametreleri için yüksek, normal, düşük; $ETCO_2$ ve SS için ise çok yüksek, yüksek, normal, düşük, çok düşük değerleri tanımlandı. Ayrıca olasılıklar oluşturulurken, “Eğer-O zaman”, “Veya” ve “Ve” sözcükleri kullanıldı. Böylece bir algoritma çizelgesi oluşturuldu. Buna göre örneğin, “eğer $ETCO_2$ ve SS çok yüksek ve SpO_2 normal ve KAH yüksek ise o zaman IPI ikidir” veya “eğer $ETCO_2$ normal veya yüksek ve SS normal ve SpO_2 ve KAH normal ise o zaman IPI sekizdir” gibi IPI değerleri tespit edildi. Aynı metodoloji kullanılarak pediatrik yaş grupları içinde IPI değerleri elde edildi.

Algoritma oluşturulurken, ayrıca geçerliliği ile ilgili olarak geriye dönük 523 hasta değerlendirildi. Solunum monitörizasyonu konusunda deneyimli aynı ekip, SpO₂, ETCO₂, SS, KAH parametrelerini göz önüne alarak ciddi (apne, ciddi hipoksi) ve daha hafif düzeyde (bradipne, hipoventilasyon, hipoksi gibi) solunum sıkıntısı olan hastaları tespit etmeleri istendi. Aynı zamanda tüm hastalar IPI algoritması ile de değerlendirildi. Sonuçta, IPI algoritmasının solunumsal sorunları tespit etmede yüksek duyarlılık (%83-100) ve özgüllüğe (%74-96) sahip olduğu görüldü(93, 94).



3. GEREÇ-YÖNTEM

Anestezi eşliğinde endoskopi ve kolonoskopinin birlikte uygulandığı hastalarda propofol ve ketofolün (1:2 ketamin/propofol kombinasyonu) hemodinami, noninvazif ETCO₂, IPI, işlem sonrası derlenme, anestezist, gastroenterolog ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılması adlı bilimsel tez çalışması için SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan etik kurul onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun onayı ile başlatıldı. Çalışma tek merkezde Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği ve Gastroenteroloji Kliniğinde, çift kör randomize prospektif bir çalışma olarak yürütüldü.

Çalışmaya; elektif endoskopi ve kolonoskopi birlikte uygulanan 18-70 yaş arasında ASA I-II-III olan 100 hasta bilgilendirme onamları alındıktan sonra dahil edildi. Hasta veya vasisi tarafından çalışmayı reddeden, çalışmadaki ilaçlardan herhangi birine karşı alerji hikayesi olan, kontrolsüz hipertansiyon, ciddi renal, karaciğer, kardiovasküler ve respiratuvar hastalığı bulunan, epilepsi öyküsü olan, kafa içi yer kaplayıcı lezyonu olan, gebe olan, ciddi nöropsikiyatrik bozukluğu olan ve vücut kitle indeksi >30 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Önceden gruplardaki hasta sayılarına uygun olarak hazırlanan zarflar, yardımcı bir kişi tarafından kapalı zarf çekme yöntemi ile randomize edildi, grubuna uygun ilaç enjektörleri hazırlandı ve olgular propofol (Grup P) ve ketofol (Grup K) olmak üzere rastgele 50'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Endoskopi ve kolonoskopi işlemi aynı gastroenterolog tarafından ve sedoanaljezi uygulamaları aynı anestezist tarafından yapıldı. Çalışmamız çift kör olarak dizayn edildi. Buna göre hastaya, anestezi ve gastroenterologa hangi anestezi ilacının uygulanacağı söylenmedi.

Ketofolün hazırlanması: 100 mg ketamin (50 mg/mL Ketalar enjeksiyonluk çözeltiden 2mL) ve 200 mg propofol (%2 propofol lipuro'dan 10 mL) 20 mL'lik bir enjektöre çekilerek toplam volüm 20 mL'ye tamamlandı. Böylece 10 mg/mL propofol + 5 mg/mL ketamin olan karışım elde edildi (1/2 oranında karışım).

Propofolün hazırlanması: Propofol-lipuro %1 (10 mg/mL) ampülden 20 mL'lik enjektöre çekilerek 10 mg/mL'lik propofol hazırlandı.

Hastalar işlem öncesi 8 saat aç bırakıldılar. Hastaların işlem öncesi yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy gibi demografik bilgileri kayıt edildi. Girişim yapılacak odaya alınan hastalara el sırtından veya ön koldan 20–22 G kanül ile damar yolu açıldı ve 1-2 mL/kg/saat % 0.9 serum fizyolojik infüzyonu başlandı. İşlemden 15 dk önce 0,02 mg/kg iv midazolam ile sedasyon uygulanan hastalara nazal kanül ile 4-6 L/dk O₂ verildi. Hastalar endoskopi/kolonoskopi yapılacak masaya alındıktan sonra KAH, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı (sırasıyla SKB, DKB, OKB), solunum sayısı (SS) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ve noninvaziv end-tidal karbondioksit monitörizasyonu (Capnostream™ Portable Respiratory Monitor) yapıldı. Önceden yardımcı kişi tarafından hazırlanan enjektördeki ilaç karışımı anesteziist tarafından hastaya 0.15 mL/kg iv puşe olarak yapıldı. Sözel uyarılara cevap azaldıktan ve kornea refleksi kaybolduktan sonra işleme başlanmasına izin verildi. Girişim boyunca hastaların sedasyon derecesinin Ramsay sedasyon skalasına (RSS) göre >4 olması hedeflendi, RSS<4 olması halinde 0.05 ml/kg ek dozlar yapıldı.

KAH, solunum sayısı, ETCO₂, IPI ve SpO₂ girişimden önce bazal değerleri alındı ve anlık trend veriler kaydedildi. SKB, DKB, OKB girişim öncesi (bazal değer), işlem başladıktan sonra 1., 5., 10., 15., 20., 25., 30. dk'lardaki ve girişimin sonundaki değerleri kaydedildi, diğer parametreler olan ETCO₂, IPI, SpO₂, solunum sayısı ve KAH anlık veri çıktısı olarak Capnostream™ Portable Respiratory Monitörden kayıt halinde flash disk ile alındı.

İşlem sırasında veya sonrasında OKB başlangıç değerinin %20'sinden yüksek olması hipertansiyon olarak kabul edildi. Hipertansiyon olması durumunda öncelikle yüzeysel anestezi bulguları (göz açma, hareket etme) değerlendirildi. Anestezi yüzeysel (RSS<4) ise enjektörden 0,05 mL/kg ilaç karışımı ek dozları yapıldı ve 1 dk gözlenen hastada hipertansiyonun devam etmesi durumunda anestezinin yüzeysel olmadığı kanısına varıldığında (RSS>4), perlinganit 50-100 µg iv. uygulandı ve gerektiğinde perlinganit doz tekrarı yapıldı. Ortalama kan basıncının başlangıç değerinden %20 düşük olması hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyon olması durumunda efedrin 5 mg iv. uygulandı ve gerektiğinde efedrin dozu tekrarı yapıldı. KAH'ın <45 atım/dk olması bradikardi olarak değerlendirildi. Bradikardi olması durumunda atropin 0,5 mg iv uygulandı. KAH'ın >100 atım/dk olması durumunda yüzeysel anestezi bulguları tekrar değerlendirildi. Anestezinin yüzeyelleşmesi (RSS<4)

durumunda 0.05 mL/kg ilaç karışımı ek dozları yapıldı. Anestezinin yüzeysel olmadığı kanısına varıldığında (RSS>4), esmolol 5-10 mg iv. uygulandı ve gerektiğinde esmolol doz tekrarı yapıldı.

Anestezi süresi, ilk propofol veya ketofol dozunun yapılmasından hastanın gözlerini açmasına kadar geçen süre, işlem süresi ise, işlemin başlangıcı ile bitişine kadar geçen süre olarak belirlendi ve süreler kaydedildi. Ayrıca indüksiyon, ek doz ve toplam ilaç dozları da kaydedildi.

Endoskopi/kolonoskopi işlemi bittikten sonra spontan göz açma ve Modifiye Aldrete Skorunun >9 olma zamanları kaydedildi. İşlemi yapan gastroenterolog ve anesteziistin memnuniyetleri işlem bitiminde, hasta memnuniyeti ise işlem sonrası 1.saatte 1 ile 10 arasında derecelendirilerek değerlendirildi. (1;memnun değil, 10; mükemmel)

Girişimin sonunda hastalar maske ile oksijen verilerek içinde acil ekipmanların bulunduğu gözlem odasında yarım saat takip edildiler. KAH, SKB, DKB, OKB, satürasyon ve solunum sayısı işlem sonrası 5., 10., 20. ve 30. dk'lerde kaydedildi. İşlem esnasında ve sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlar (hipertansiyon, hipotansiyon, bradikardi, bronkospazm, allerjik döküntü, bulantı-kusma, öksürük, baş dönmesi, diplopi, ajitasyon, desatürasyon, apne, havayolu obstrüksiyonu, laringospazm, aspirasyon) kaydedildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS v23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Parametrelerin grup ve zamana göre karşılaştırılmasında iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Gruplara göre yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, ASA sınıflaması, anestezi süresi ve endoskopi/kolonoskopi süreleri arasında fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri

	Grup K (n=50)	Grup P (n=50)	p
Yaş (yıl)	50,2 ± 13,9	51,2 ± 10,2	0,700
Cinsiyet n (%)			
Erkek	20 (40)	20 (40)	1,000
Kadın	30 (60)	30 (60)	
Boy (cm)	164,4 ± 9,4	164,7 ± 9,3	0,848
Ağırlık (kg)	76,4 ± 12,6	76,8 ± 14,1	0,893
ASA n (%)			
I	12 (24)	12 (24)	1,000
II	32 (64)	32 (64)	
III	6 (12)	6 (12)	
Anestezi süresi (dk)	24,6 ± 3,6	24,8 ± 4,2	0,859
Endoskopi/Kolonoskopi süresi (dk)	22,6 ± 3,6	22,8 ± 4,2	0,820

Ek hastalıkların gruplara göre dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

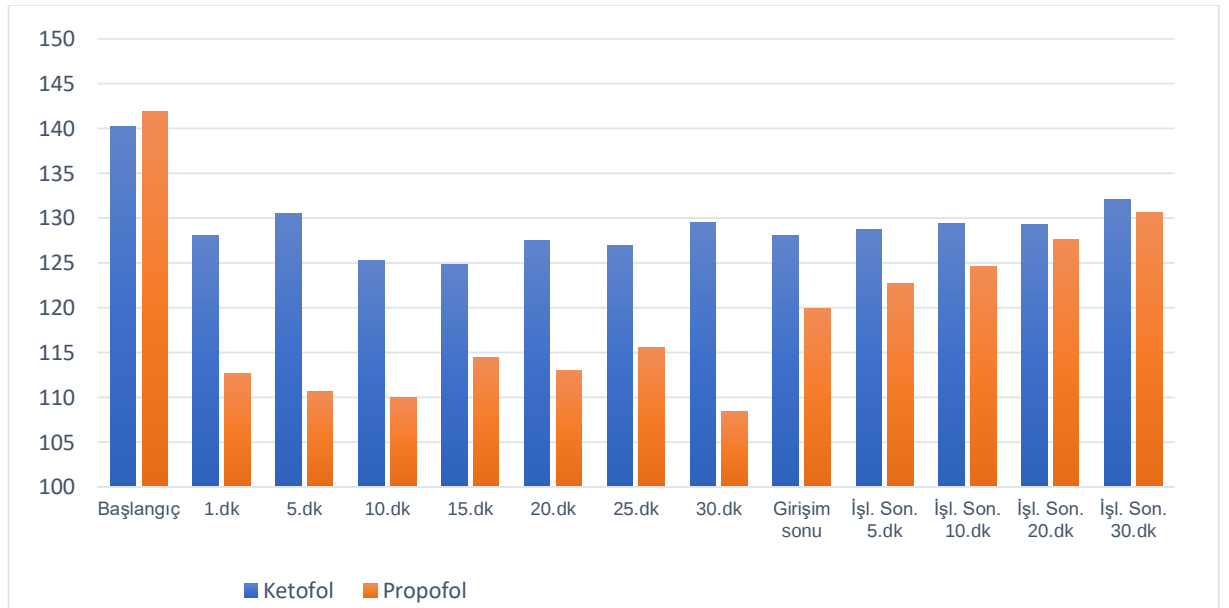
Tablo 4.2. Gruplarda ek hastalık dağılımı

	Grup K n (%)	Grup P n (%)	p
Hipertansiyon	34 (89,5)	32 (84,2)	0,978
Diyabetes mellitus	9 (23,7)	8 (21,1)	
Koroner arter hastalığı	6 (15,8)	6 (15,8)	
Astım	4 (10,5)	3 (7,9)	
KOAH	3 (7,9)	5 (13,2)	
Guatr	4 (10,5)	3 (7,9)	
Romatizmal hastalık	2 (5,3)	3 (7,9)	

İşlem sırasındaki ve gözlem odasındaki Grup P ve Grup K'ya ait SKB değerleri Tablo 4.3 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir. İşlem öncesi SKB başlangıç ortalama değerleri gruplara göre aralarında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. SKB 1.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk, girişim sonu, işlem sonrası 5.dk ve 10.dk ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). SKB 25.dk, 30.dk, işlem sonrası 20.dk ve 30.dk ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Yine grup içi zamansal değişimlerde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Tablo 4.3. Grupların sistolik kan basıncı (SKB) değerleri

SKB (mmHg)	Grup K	Grup P	p
Başlangıç	140,2 ± 18	141,9 ± 19,2	0,649
1.dk	128,1 ± 15,4	112,6 ± 17,7	<0,001
5.dk	130,5 ± 14,6	110,6 ± 17,2	<0,001
10.dk	125,3 ± 13,5	110 ± 18,9	<0,001
15.dk	124,8 ± 11,4	114,4 ± 14,8	<0,001
20.dk	127,5 ± 12	113 ± 17,9	<0,001
25.dk	126,9 ± 7,1	115,6 ± 22,5	0,079
30.dk	129,5 ± 0,7	108,4 ± 13,8	0,096
Girişim sonu	128 ± 11,3	119,9 ± 14,8	0,003
İşlem sonrası 5.dk	128,7 ± 10,6	122,7 ± 13,8	0,016
İşlem sonrası 10.dk	129,4 ± 10	124,6 ± 12,5	0,037
İşlem sonrası 20.dk	129,3 ± 10,2	127,6 ± 12,7	0,467
İşlem sonrası 30.dk	132 ± 10,9	130,7 ± 13,4	0,602
p	0,489	0,055	

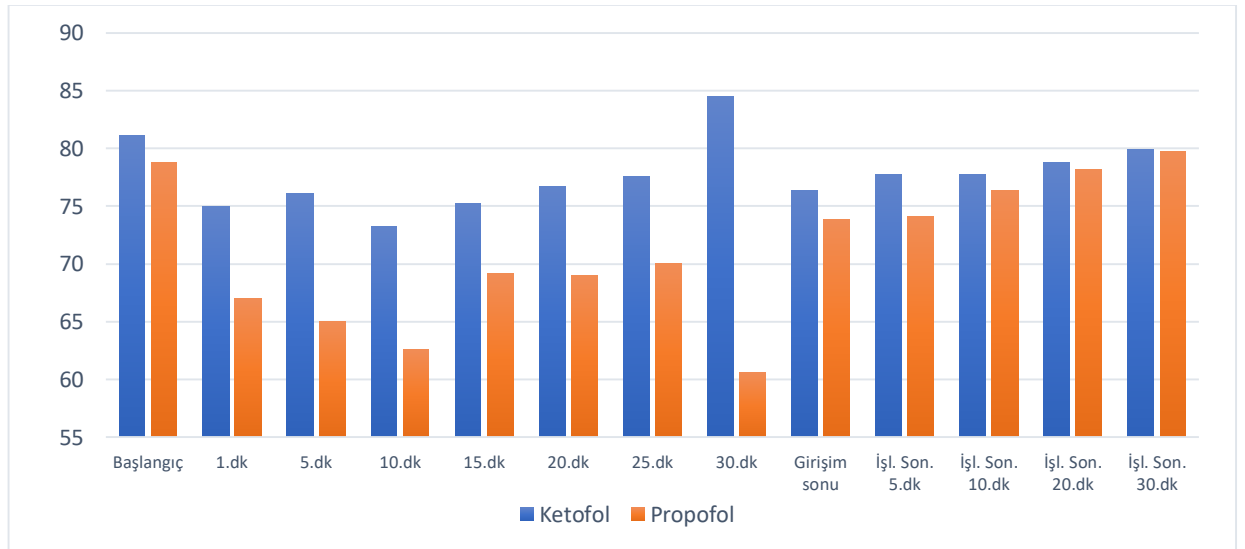


Şekil 4.1. Grupların işlem sırasındaki ve gözlem odasındaki SKB'nı gösteren grafik

İşlem sırasındaki ve gözlem odasındaki Grup P ve Grup K'ya ait DKB değerleri Tablo 4.4 ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir. İşlem öncesi DKB başlangıç ortalama değerleri gruplara göre aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı. DKB 1.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk ve işlem sonrası 5.dk ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). DKB 25.dk, 30.dk, girişim sonu, işlem sonrası 10.dk, 20.dk ve 30.dk ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Grup içi zamansal değişimler ise istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Tablo 4.4. Grupların diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri

DKB (mmHg)	Grup K	Grup P	p
Başlangıç	81,1 ± 13	78,8 ± 12,1	0,358
1.dk	75 ± 10,7	67 ± 15,2	0,003
5.dk	76,1 ± 13,1	65 ± 15,3	<0,001
10.dk	73,2 ± 11,8	62,6 ± 15,8	<0,001
15.dk	75,2 ± 12,2	69,2 ± 13,6	0,024
20.dk	76,7 ± 11,7	69 ± 12,5	0,006
25.dk	77,6 ± 9,4	70 ± 15,5	0,100
30.dk	84,5 ± 0,7	60,6 ± 16,6	0,113
Girişim sonu	76,3 ± 8,7	73,9 ± 10,7	0,224
İşlem sonrası 5.dk	77,7 ± 7,2	74,1 ± 10,5	0,050
İşlem sonrası 10.dk	77,7 ± 7,4	76,4 ± 7,9	0,413
İşlem sonrası 20.dk	78,8 ± 7,1	78,2 ± 7,9	0,700
İşlem sonrası 30.dk	79,9 ± 7,4	79,7 ± 8,3	0,899
p	0,515	0,066	

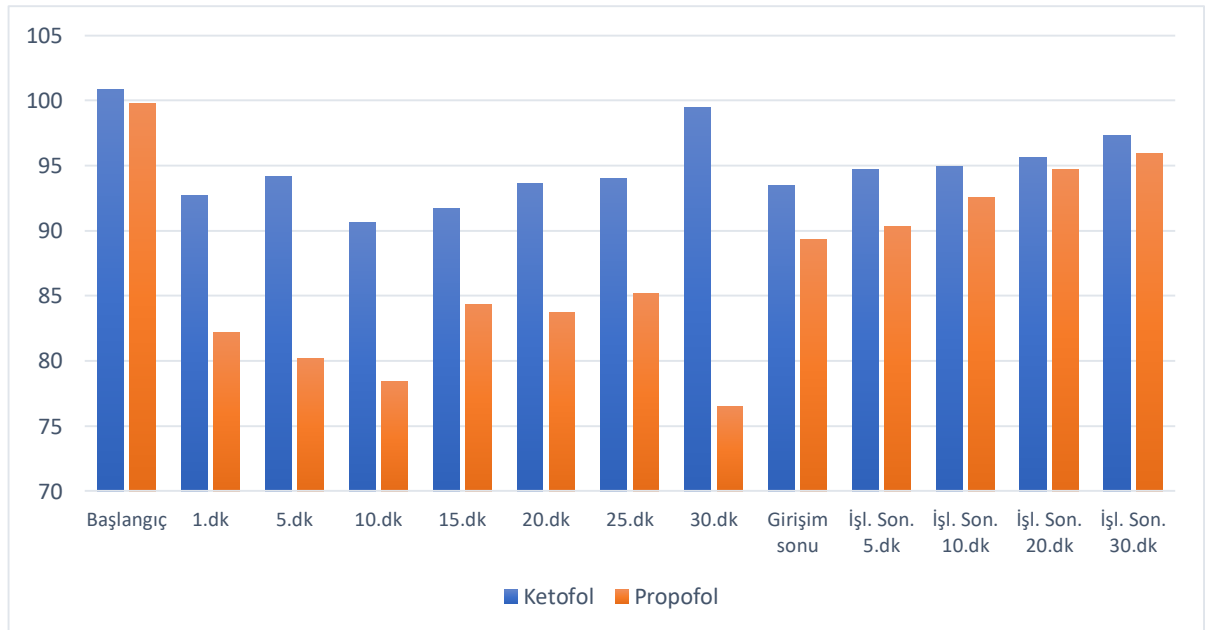


Şekil 4.2. Grupların işlem sırasındaki ve gözlem odasındaki DKB'ni gösteren grafik

İşlem sırasındaki ve gözlem odasındaki Grup P ve Grup K'ya ait OKB değerleri Tablo 4.5 ve Şekil 4.3'de gösterilmiştir. İşlem öncesi OKB başlangıç ortalama değerleri gruplara göre aralarında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. OKB 1.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk, girişim sonu ve işlem sonrası 5.dk ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,05$). OKB 25.dk, 30.dk, işlem sonrası 10.dk, 20.dk ve 30.dk ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grup içi zamansal değişimler ise istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Tablo 4.5. Grupların ortalama kan basıncı (OKB) değerleri

OKB (mmHg)	Grup K	Grup P	p
Başlangıç	100,8 ± 12,8	99,8 ± 13,2	0,707
1.dk	92,7 ± 10,3	82,2 ± 15	<0,001
5.dk	94,2 ± 12,2	80,2 ± 15,2	<0,001
10.dk	90,6 ± 11,3	78,4 ± 16,4	<0,001
15.dk	91,7 ± 10,7	84,3 ± 13,4	0,003
20.dk	93,6 ± 10,5	83,7 ± 13,8	<0,001
25.dk	94,0 ± 7,5	85,2 ± 17,3	0,083
30.dk	99,5 ± 0,7	76,5 ± 15,2	0,100
Girişim sonu	93,5 ± 8,5	89,3 ± 11,4	0,035
İşlem sonrası 5.dk	94,7 ± 7,2	90,3 ± 11,0	0,021
İşlem sonrası 10.dk	94,9 ± 7,2	92,5 ± 8,9	0,136
İşlem sonrası 20.dk	95,6 ± 6,8	94,7 ± 8,8	0,548
İşlem sonrası 30.dk	97,3 ± 7,4	95,9 ± 11,5	0,470
p	0,543	0,053	

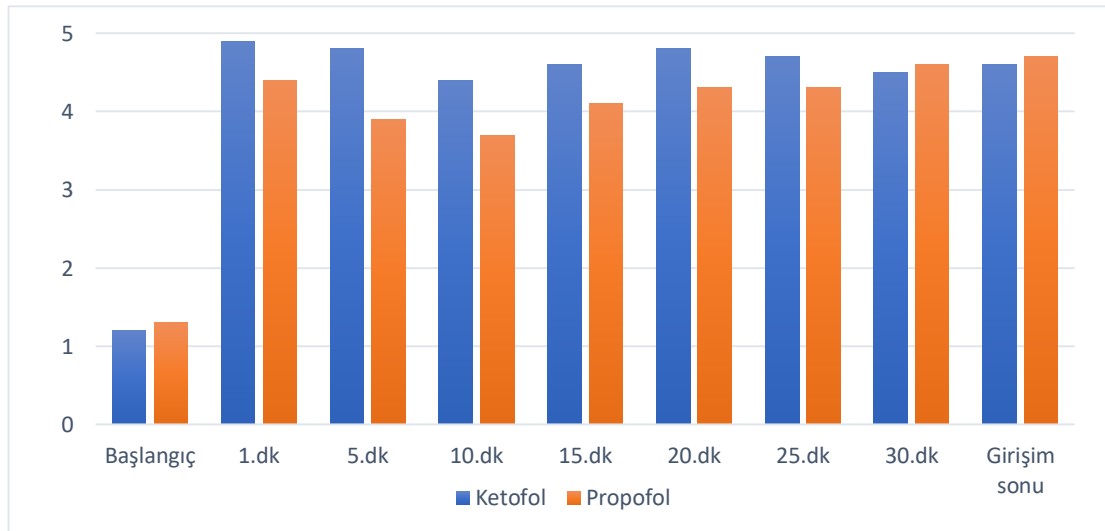


Şekil 4.3. Grupların işlem sırasındaki ve gözlem odasındaki OKB'nı gösteren grafik

İşlem sırasındaki Grup P ve Grup K'ya ait RSD değerleri Tablo 4.6 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir. İşlem öncesi RSD başlangıç ortalama değerleri gruplar arasında fark bulunmadı. RSD 1.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk ve 25.dk ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir. RSD 30.dk ve girişim sonu ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir. Ketofol grubu içinde zamansal değişim anlamlı değil iken propofol grubunda zamansal değişim de istatistiksel olarak farklılık saptandı.

Tablo 4.6. Gruplarda Ramsey sedasyon düzeyleri

	Grup K	Grup P	p
Başlangıç	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0,339
1.dk	4,9 ± 0,3	4,4 ± 0,6	<0,001
5.dk	4,8 ± 0,5	3,9 ± 0,7	<0,001
10.dk	4,4 ± 0,6	3,7 ± 0,8	<0,001
15.dk	4,6 ± 0,6	4,1 ± 0,6	<0,001
20.dk	4,8 ± 0,5	4,3 ± 0,5	<0,001
25.dk	4,7 ± 0,5	4,3 ± 0,7	<0,001
30.dk	4,5 ± 0,7	4,6 ± 0,5	0,846
Girişim sonu	4,6 ± 0,6	4,7 ± 0,5	0,348
p	0,147	<0,001	



Şekil 4.4. Grupların işlem sırasındaki Ramsey sedasyon düzeyini gösteren grafik

İşlem sırasında trend anlık veri olarak ve gözlem odasında belli aralıklarla KAH değerleri karşılaştırıldı ve Grup K ve Grup P'ye ait değerler Tablo 4.7, Tablo 4.8 ve Tablo 4.9 ve Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da sunuldu.

Zaman ana etkisi, grup ana etkisi, zaman ve grup etkileşimi KAH parametresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grup ve zamana göre KAH değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları

	Ki-Kare	sd	p
Zaman	7950,2	7	<0,001
Grup	86,7	1	<0,001
Zaman*Grup	323,7	7	<0,001

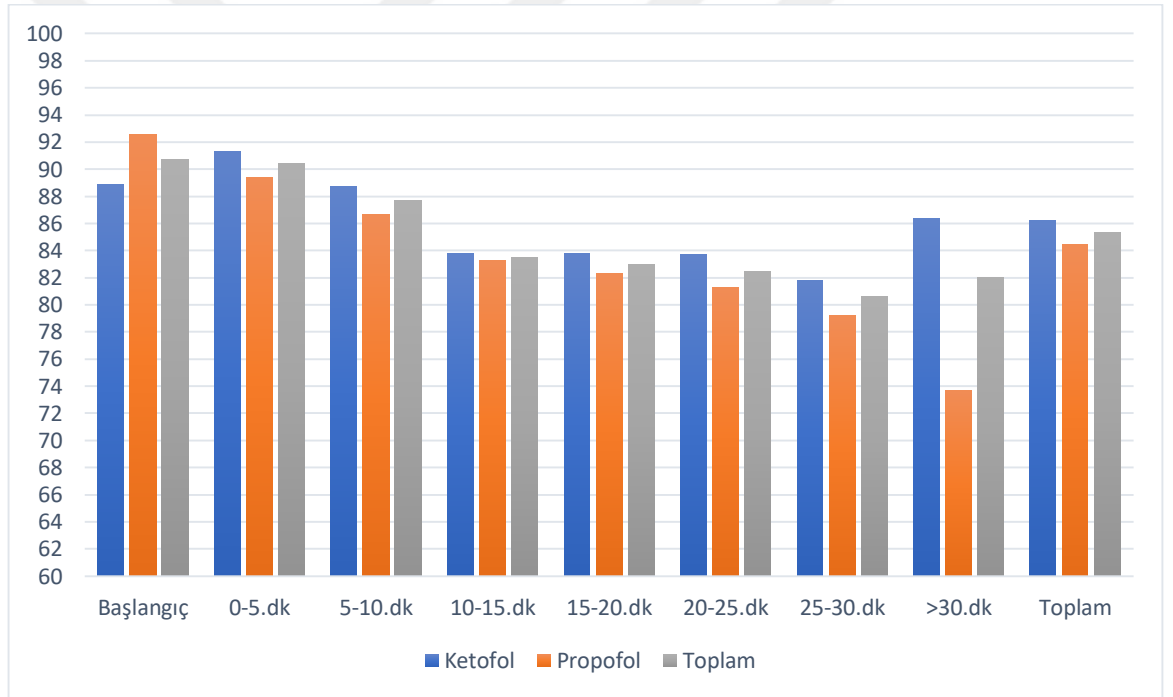
Sd: Serbestlik derecesi

Zaman ana etkisi incelendiğinde KAH parametresinin başlangıç, 0-5 dk, 5-10 dk, 10-15 dk, 15-20 dk, 20-25 dk, 25-30 dk ve >30 dk zaman gruplarının KAH ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,050$). En yüksek ortalama değer başlangıç zamanında elde edilmiştir. Grup ana etkisi incelendiğinde KAH parametresinin ketofol grubu ortalaması 86,2 atım/dk ve propofol grubu ortalaması 84,4 atım/dk olarak bulunmuştur. Ketofol ve propofol gruplarının KAH ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edildi. Bu farklılık propofol grubunun ortalamasının ketofol grubun ortalamasından düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Grup ve zaman etkileşimi incelendiğinde başlangıç zamanında ketofol grubunun KAH ortalaması 88,9 atım/dk iken propofol grubunun 92,6 atım/dk'dır. En yüksek ortalama başlangıç zamanında propofol grubunda ölçülmüştür. Zamana göre ketofol ve propofol gruplarının KAH ortalaması arasından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edildi.

Tablo 4.8. Grup ve zamana göre KAH parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları

	Başlangıç	0-5 dk	5-10 dk	10-15 dk	15-20 dk	20-25 dk	25-30 dk	>30 dk	Toplam
Grup K (atım/dk)	88,9 ± 18,4 ^{AKIF}	91,3 ± 13,7 ^I	88,7 ± 11,8 ^H	83,8 ± 12,7 ^E	83,8 ± 12,8 ^E	83,7 ± 13,7 ^E	81,8 ± 12,2 ^C	86,4 ± 9,6 ^A	86,2 ± 13,2
Grup P (atım/dk)	92,6 ± 16,7 ^{KIH}	89,4 ± 16 ^K	86,7 ± 14,9 ^A	83,3 ± 14,4 ^G	82,3 ± 14,7 ^C	81,3 ± 16,4 ^F	79,2 ± 16,6 ^D	73,7 ± 8,9 ^B	84,4 ± 15,6
Toplam (atım/dk)	90,7 ± 17,6 ^f	90,4 ± 14,9 ^f	87,7 ± 13,5 ^e	83,5 ± 13,6 ^d	83 ± 13,8 ^c	82,5 ± 15,1 ^b	80,6 ± 14,6 ^a	82 ± 11,1 ^a	85,3 ± 14,5

A-K; Aynı harfe sahip etkileşimler arasında anlamlı bir fark yoktur, a-f; Aynı harfe sahip ana etkiler arasında anlamlı bir fark yoktur.

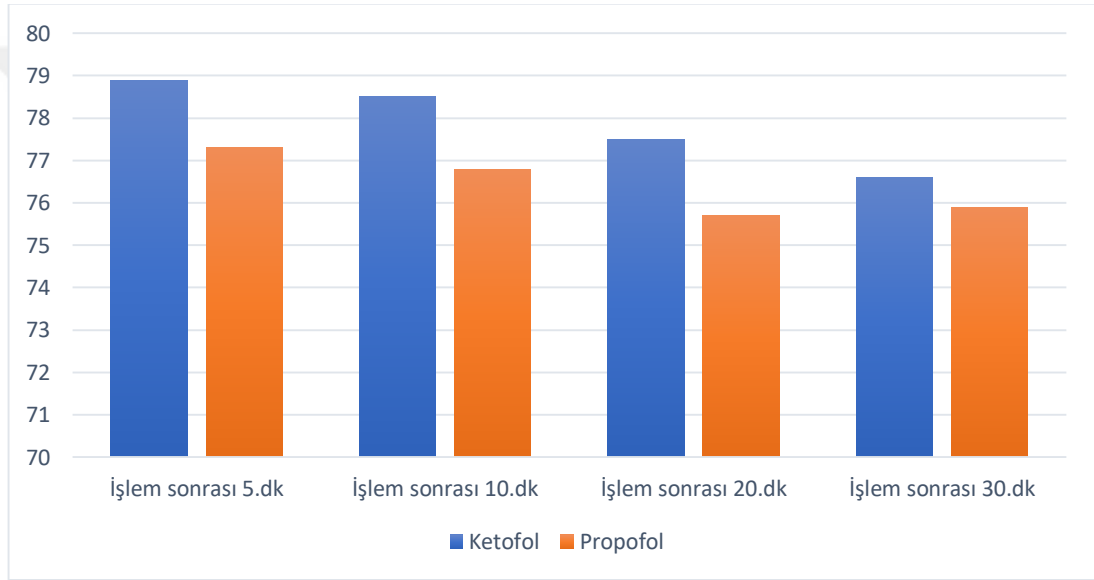


Şekil 4.5. Grupların işlem sırasındaki KAH düzeyini gösteren grafik

KAH işlem sonrası 5. dk, 10. dk, 20. dk ve 30. dk ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir. Ketofol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde zamansal değişim istatistiksel olarak fark tespit edildi ($p < 0,05$). 5. dk ile 10. dk arasında fark yok iken en yüksek değerler bu zaman dilimlerinde elde edildi. Yine 20. dk ile 30. dk arasında da fark izlenmedi. Propofol grubunda zamansal değişim istatistiksel olarak fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. Grup K ve Grup P’ de işlem sonrası KAH değerleri

	Grup K KAH (atım/dk)	Grup P KAH (atım/dk)	p
İşlem sonrası 5.dk	78,9 ± 7,7a	77,3 ± 9,9	0,357
İşlem sonrası 10.dk	78,5 ± 8,8a	76,8 ± 9,4	0,354
İşlem sonrası 20.dk	77,5 ± 8,4b	75,7 ± 8,0	0,270
İşlem sonrası 30.dk	76,6 ± 8,4b	75,9 ± 7,8	0,659
p	<0,001	0,121	



Şekil 4.6. Gruplara ait işlem sonrasında KAH düzeyini gösteren grafik

Grup K ve Grup P işlem sırasında trend anlık veri olarak ve gözlem odasında belli aralıklarla periferik oksijen satürasyonu değerleri Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12 ve Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de gösterilmiştir.

Zaman ana etkisi, grup ana etkisi, zaman ve grup etkileşimi SpO₂ parametresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4.10. Grup ve zamana göre SpO₂ değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları

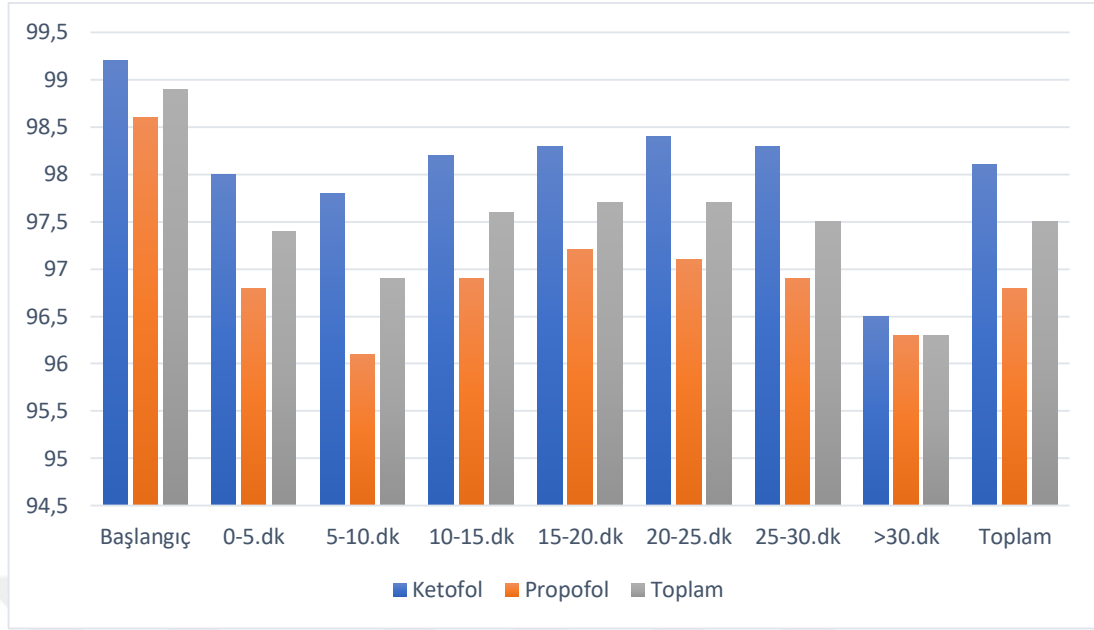
	Ki-Kare	sd	p
Zaman	1761,4	7	<0,001
Grup	235,1	1	<0,001
Zaman*Grup	185,5	7	<0,001

Zaman ana etkisi incelendiğinde SpO₂ parametresinin başlangıç, 0-5 dk, 5-10 dk, 10-15 dk, 15-20 dk, 20-25 dk, 25-30 dk ve >30 dk zaman gruplarının SpO₂ ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,05). En yüksek ortalama değer başlangıç zamanında elde edilmiştir. Grup ana etkisi incelendiğinde SpO₂ parametresinin ketofol grubu ortalaması %98,1 ve propofol grubu ortalaması %96,8 olarak bulunmuştur. Ketofol ve propofol gruplarının SpO₂ ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p<0,05). Bu farklılık Ketofol grubunun ortalamasının propofol grubun ortalamasından yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Grup ve zaman etkileşimi incelendiğinde başlangıç zamanında ketofol grubunun SpO₂ ortalaması %99,2 iken propofol grubunun %98,6 olup en yüksek ortalama başlangıç zamanında ketofol grubunda ölçüldü. Zamana göre ketofol ve propofol gruplarının SpO₂ ortalaması arasından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmiştir (p<0,05).

Tablo 4.11. Grup ve zamana göre SpO₂ parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları

	Başlangıç	0-5 dk	5-10 dk	10-15 dk	15-20 dk	20-25 dk	25-30 dk	>30 dk	Toplam
Grup K									
(%)	99,2 ± 1,2 ^L	98 ± 2,4 ^K	97,8 ± 2,1 ^H	98,2 ± 1,7 ^{EF}	98,3 ± 1,9 ^C	98,4 ± 1,7 ^C	98,3 ± 1,9 ^{CF}	96,5 ± 2,2 ^A	98,1 ± 2
Grup P									
(%)	98,6 ± 2 ^{KEFC}	96,8 ± 3,7 ^I	96,1 ± 4,3 ^G	96,9 ± 3,2 ^B	97,2 ± 2,8 ^E	97,1 ± 2,9 ^D	96,9 ± 3,3 ^{BI}	96,3 ± 3,1 ^{AG}	96,8 ± 3,4
Toplam									
(%)	98,9 ± 1,7 ^f	97,4 ± 3,2 ^e	96,9 ± 3,5 ^d	97,6 ± 2,7 ^a	97,7 ± 2,4 ^c	97,7 ± 2,5 ^c	97,5 ± 2,8 ^b	96,3 ± 2,9 ^a	97,5 ± 2,9

A–L; Aynı harfe sahip etkileşimler arasında anlamlı bir fark yoktur, a-f; Aynı harfe sahip ana etkiler arasında anlamlı bir fark yoktur.

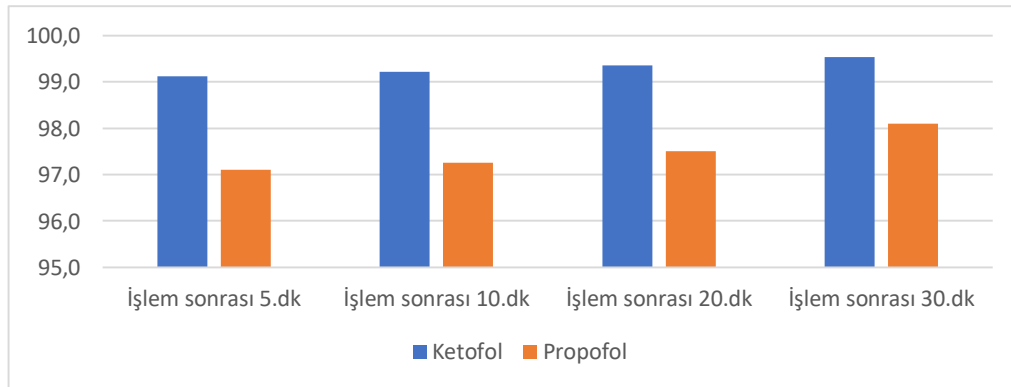


Şekil 4.7. Grupların işlem sırasındaki SpO₂ düzeyini gösteren grafik

İşlem sonrası satürasyon değerleri her bir zaman diliminde gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). Propofol grubunda ortalama değer ketofol grubundan daha düşük elde edilmiştir (Tablo 4.12) (Şekil 4.8).

Tablo 4.12. Grup K ve Grup P'nin işlem sonrası SpO₂ Değerleri

	Grup K	Grup P	p
İşlem sonrası 5.dk	99,12 ± 0,90	97,10 ± 1,66	<0,001
İşlem sonrası 10.dk	99,22 ± 0,79	97,26 ± 1,38	<0,001
İşlem sonrası 20.dk	99,36 ± 0,78	97,50 ± 1,36	<0,001
İşlem sonrası 30.dk	99,54 ± 0,65	98,10 ± 1,23	<0,001
p	0,051	0,055	



Şekil 4.8. Grupların işlem sonrası SpO₂ değerlerini gösteren grafik

Grup K ve Grup P'ye ait işlem sırasında trend anlık veri olarak noninvazif end tidal karbondioksit değerleri Tablo 4.13 ve Tablo 4.14 ve Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

Zaman ana etkisi, grup ana etkisi, zaman ve grup etkileşimi ETCO₂ parametresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir (p<0,05).

Tablo 4.13. Grup ve zamana göre ETCO₂ değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları

	Ki-Kare	sd	p
Zaman	766,6	7	<0,001
Grup	573,2	1	<0,001
Zaman*Grup	475,4	7	<0,001

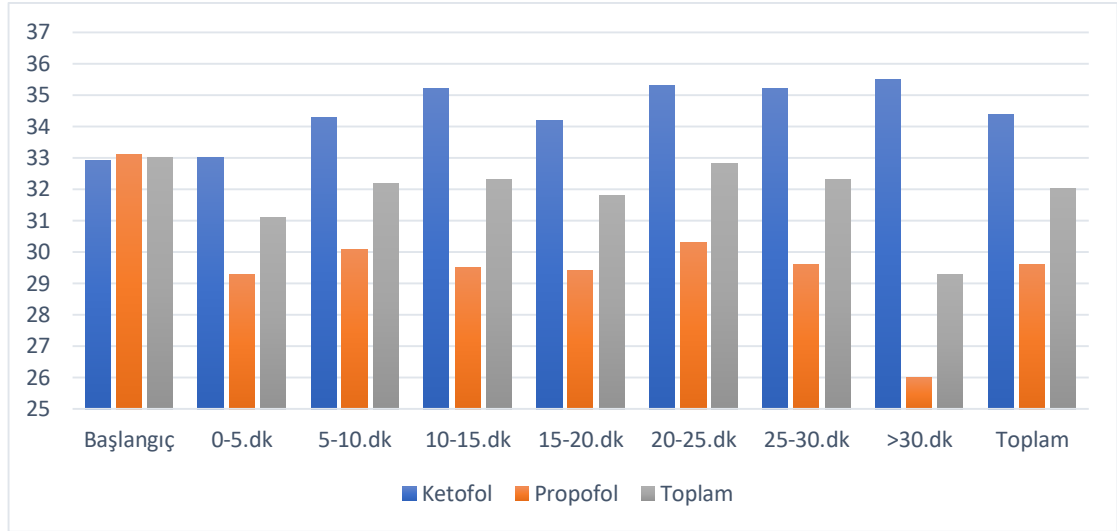
Sd: Serbestlik derecesi

Zaman ana etkisi incelendiğinde ETCO₂ parametresinin başlangıç, 0-5 dk, 5-10 dk, 10-15 dk, 15-20 dk, 20-25 dk, 25-30 dk ve >30 dk zaman gruplarının ETCO₂ ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,05). En yüksek ortalama değer başlangıç zamanında elde edilmiştir. Grup ana etkisi incelendiğinde ETCO₂ parametresinin ketofol grubu ortalaması 34,4 mmHg ve propofol grubu ortalaması 29,6 mmHg olarak bulunmuştur. Ketofol ve propofol gruplarının ETCO₂ ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p<0,050). Bu farklılık Ketofol grubunun ortalamasının propofol grubun ortalamasından büyük olmasından kaynaklanmaktadır. Grup ve zaman etkileşimi incelendiğinde başlangıç zamanında ketofol grubunun ETCO₂ ortalaması 32,9 mmHg iken propofol grubunun 33,1 mmHg'dir. En yüksek ortalama 30 dakika üzeri Ketofol grubunda ölçülmüştür. Zamana göre ketofol ve propofol gruplarının ETCO₂ ortalaması arasından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmiştir (p<0,05).

Tablo 4.14. Grup ve zamana göre ETCO₂ parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları

	Başlangıç	0-5 dk	5-10 dk	10-15 dk	15-20 dk	20-25 dk	25-30 dk	>30 dk	Toplam
Grup K (mmHg)	32,9 ± 4 ^{HE}	33 ± 6,1 ^H	34,3 ± 5,8 ^E	35,2 ± 5,3 ^B	34,2 ± 5,6 ^E	35,3 ± 5,3 ^B	35,2 ± 4,1 ^{BI}	35,5 ± 5,8 ^B	34,4 ± 5,6
Grup P (mmHg)	33,1 ± 5,2 ^{HEI}	29,3 ± 9,2 ^G	30,1 ± 8,7 ^F	29,5 ± 9,7 ^C	29,4 ± 9,9 ^{CG}	30,3 ± 9 ^D	29,6 ± 8,8 ^C	26 ± 10,8 ^A	29,6 ± 9,3
Toplam (mmHg)	33 ± 4,6 ^{bcde}	31,1 ± 8 ^f	32,2 ± 7,7 ^e	32,3 ± 8,3 ^b	31,8 ± 8,4 ^d	32,8 ± 7,8 ^c	32,3 ± 7,5 ^b	29,3 ± 10,4 ^a	32,0 ± 8,1

A-I; Aynı harfe sahip etkileşimler arasında anlamlı bir fark yoktur, a-f; Aynı harfe sahip ana etkiler arasında anlamlı bir fark yoktur.



Şekil 4.9. Grupların işlem sırasındaki ETCO₂ düzeyini gösteren grafik

Grup K ve Grup P' ye ait işlem sırasında trend anlık veri olarak ve gözlem odasında belli aralıklarla solunum sayısı değerleri Tablo 4.15, Tablo 4.16 ve Tablo 4.17 ve Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de gösterilmiştir.

Zaman ana etkisi, grup ana etkisi, zaman ve grup etkileşimi solunum sayısı parametresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4.15. Grup ve zamana göre solunum sayısı değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları

	Wald Ki-Kare	sd	p
Zaman	1718,3	7	<0,001
Grup	134,3	1	<0,001
Zaman*Grup	1490,6	7	<0,001

Sd: Serbestlik derecesi

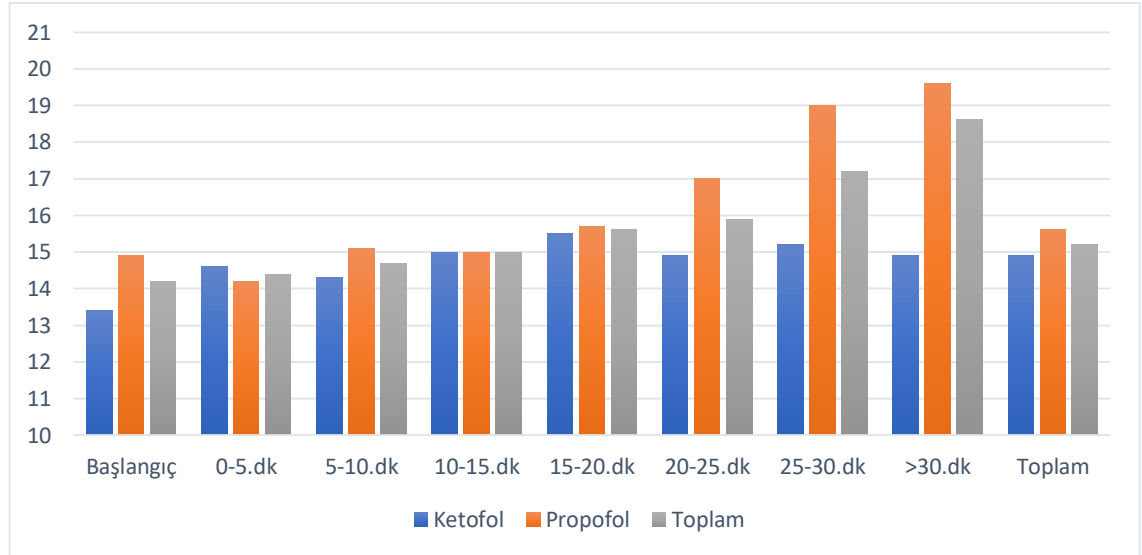
Zaman ana etkisi incelendiğinde solunum sayısı parametresinin başlangıç, 0-5 dk, 5-10 dk, 10-15 dk, 15-20 dk, 20-25 dk, 25-30 dk ve >30 dk zaman gruplarının solunum sayısı ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,050$). En yüksek ortalama değer 30 dakika üzeri zamanında elde edilmiştir. Grup ana etkisi incelendiğinde solunum sayısı parametresinin ketofol grubu ortalaması 14,9 /dk ve propofol grubu ortalaması 15,6 /dk olarak bulunmuştur. Ketofol ve propofol gruplarının solunum sayısı ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı

bir farklılık elde edilmiştir ($p<0,05$). Bu farklılık Ketofol grubunun ortalamasının propofol grubun ortalamasından düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Grup ve zaman etkileşimi incelendiğinde başlangıç zamanında ketofol grubunun solunum sayısı ortalaması 13,4 /dk iken propofol grubunun 14,9 /dk'dir. En yüksek ortalama 30 dakika üzeri propofol grubunda ölçülmüştür. Zamana göre ketofol ve propofol gruplarının solunum sayısı ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.16. Grup ve zamana göre solunum sayısı parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları

	Başlangıç	0-5 dk	5-10 dk	10-15 dk	15-20 dk	20-25 dk	25-30 dk	>30 dk	Toplam
Grup K (/dk)	13,4 ± 4,5 ^{IHCE}	14,6 ± 4,5 ^I	14,3 ± 3,8 ^H	15 ± 3,8 ^{CE}	15,5 ± 4,1 ^G	14,9 ± 4,2 ^E	15,2 ± 4,2 ^C	14,9 ± 3,9 ^E	14,9 ± 4,1
Grup P (/dk)	14,9 ± 5,3 ^{IHCGFE}	14,2 ± 7,6 ^H	15,1 ± 8,3 ^C	15 ± 9,2 ^{CE}	15,7 ± 10,1 ^F	17 ± 8,1 ^D	19 ± 9,6 ^B	19,6 ± 9,8 ^A	15,6 ± 8,9
Toplam (/dk)	14,2 ± 5 ^{def}	14,4 ± 6,3 ^f	14,7 ± 6,5 ^e	15 ± 7,1 ^d	15,6 ± 7,7 ^c	15,9 ± 6,5 ^b	17,2 ± 7,7 ^a	18,6 ± 9,2 ^a	15,2 ± 7

A–I; Aynı harfe sahip etkileşimler arasında anlamlı bir fark yoktur, a–f; Aynı harfe sahip ana etkiler arasında anlamlı bir fark yoktur.

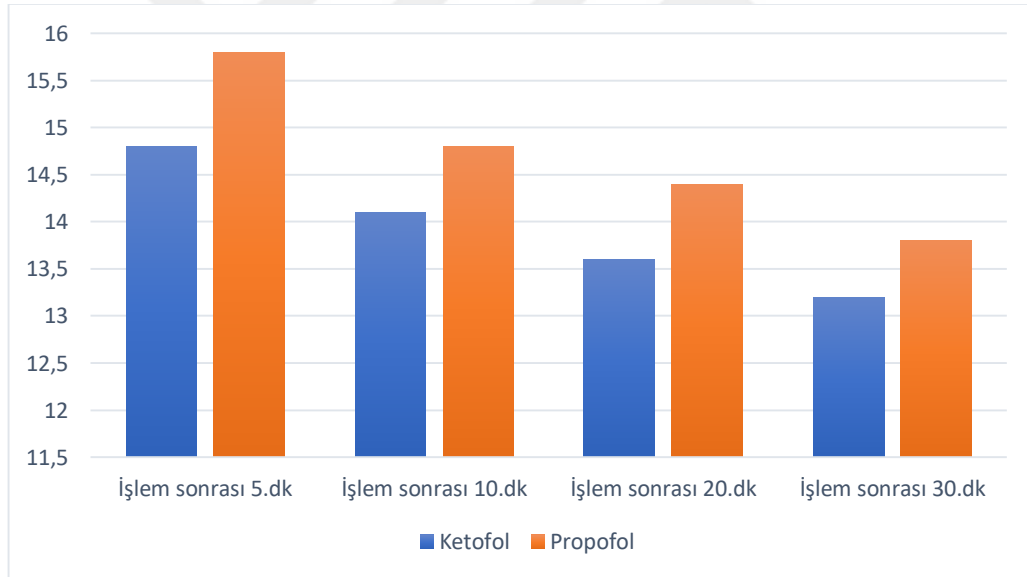


Şekil 4.10. Grupların işlem sırasındaki solunum sayısı düzeyini gösteren grafik

İşlem sonrası solunum sayısı değerleri her bir zaman diliminde gruplara göre farklılık göstermektedir. İşlem sonrası 5. dk, 10. dk, 20. dk, 30. dk ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir. Ketofol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,05$). Propofol grubunda ise sadece 10. dk ile 20. dk arasında fark yoktur ve diğer tüm zamanlar farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Tablo 4.17. Grup K ve Grup P'nin işlem sonrası solunum sayısı değerleri

	Grup K (/dk)	Grup P (/dk)	p
İşlem sonrası 5.dk	14,8 ± 1,3a	15,8 ± 1,6a	0,001
İşlem sonrası 10.dk	14,1 ± 1,2b	14,8 ± 1,5b	0,008
İşlem sonrası 20.dk	13,6 ± 1,2c	14,4 ± 1,3b	0,001
İşlem sonrası 30.dk	13,2 ± 1,0d	13,8 ± 1,1c	0,007
p	<0,001	<0,001	



Şekil 4.11. Grupların işlem sonrasında solunum sayısı değerlerini gösteren grafik

Propofol ve ketofol gruplarında işlem sırasında trend anlık veri olarak IPI değerleri karşılaştırıldı ve Grup P ve Grup K'ya ait IPI değerleri Tablo 4.18 ve Tablo 4.19 ve Şekil 4.12'de gösterilmiştir.

Zaman ana etkisi, grup ana etkisi, zaman ve grup etkileşimi IPI parametresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.18. Grup ve zamana göre IPI değerlerinin 2 yönlü varyans analizi sonuçları

	Wald Ki-Kare	sd	p
Zaman	563,2	7	<0,001
Grup	1621,3	1	<0,001
Zaman*Grup	686,9	7	<0,001

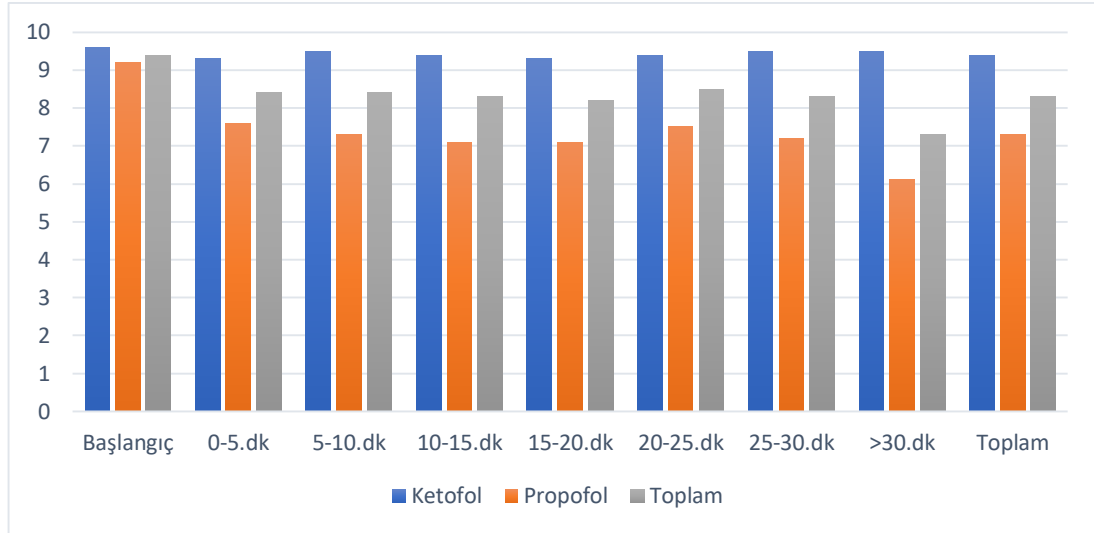
Sd: Serbestlik derecesi

Zaman ana etkisi incelendiğinde; IPI parametresinin başlangıç, 0-5 dk, 5-10 dk, 10-15 dk, 15-20 dk, 20-25 dk, 25-30 dk ve >30 dk zaman gruplarının IPI ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). En yüksek ortalama değer başlangıç zamanında elde edilmiştir. Grup ana etkisi incelendiğinde; IPI parametresinin ketofol grubu ortalaması 9,4 ve propofol grubu ortalaması 7,3 olarak bulunmuştur. Ketofol ve propofol gruplarının IPI ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p<0,05$). Bu farklılık Ketofol grubunun ortalamasının propofol grubun ortalamasından yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Grup ve zaman etkileşimi incelendiğinde; başlangıç zamanında ketofol grubunun IPI ortalaması 9,6 iken propofol grubunun 9,2'dir. En yüksek ortalama başlangıç zamanında ketofol grubunda ölçülmüştür. Zamana göre ketofol ve propofol gruplarının IPI ortalaması arasından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.19. Grup ve zamana göre IPI parametresine ait çoklu karşılaştırma sonuçları

	Başlangıç	0-5 dk	5-10 dk	10-15 dk	15-20 dk	20-25 dk	25-30 dk	>30	Toplam
Grup K	9,6 ± 0,7 ^{BFI}	9,3 ± 1 ^F	9,5 ± 0,8 ^I	9,4 ± 1 ^B	9,3 ± 1 ^F	9,4 ± 0,9 ^B	9,5 ± 0,9 ^{BI}	9,5 ± 0,7 ^{BI}	9,4 ± 1
Grup P	9,2 ± 1 ^{BFI}	7,6 ± 2,7 ^K	7,3 ± 2,8 ^H	7,1 ± 2,7 ^G	7,1 ± 2,6 ^E	7,5 ± 2,2 ^D	7,2 ± 2,2 ^C	6,1 ± 2,4 ^A	7,3 ± 2,6
Toplam	9,4 ± 0,9 ^f	8,4 ± 2,2 ^c	8,4 ± 2,3 ^a	8,3 ± 2,4 ^e	8,2 ± 2,3 ^d	8,5 ± 1,9 ^c	8,3 ± 2,1 ^b	7,3 ± 2,5 ^a	8,3 ± 2,2

A–K; Aynı harfe sahip etkileşimler arasında anlamlı bir fark yoktur, a-f; Aynı harfe sahip ana etkiler arasında anlamlı bir fark yoktur.



Şekil 4.12. Grupların işlem sırasındaki IPI düzeyini gösteren grafik

Propofol ve ketofol grupların derlenme süresi, spontan göz açma ve işlem başlangıç zamanları Tablo 4.20’de gösterilmiştir. MAS>9 derlenme süresi (sn) ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir. Ketofol grubunda ortalama değer 242,4 iken Propofol grubunda 250,4 olarak elde edilmiştir. Spontan göz açma zamanı (sn) ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Ketofol grubunda ortalama değer 171,6 iken Propofol grubunda 213,4 olarak elde edilmiştir. Anestezi başlangıç, işlem başlangıç zamanı (sn) ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Ketofol grubunda ortalama değer 71,5 iken Propofol grubunda 76,6 olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.20. Grup P ve Grup K’daki hastaların spontan göz açma ve MAS>9 olma zamanları

	Grup K	Grup P	p
MAS>9 derlenme süresi (sn)	242,4 ± 54,6	250,4 ± 50,1	0,447
Spontan göz açma zamanı (sn)	171,6 ± 17,8	213,4 ± 48,8	<0,001
Anestezi başlangıç, işlem başlan. zamanı (sn)	71,5 ± 9,2	76,6 ± 13,6	0,031

Her iki grupta da 10 puan üzerinden derecelendirmeye alınan gastroenterolog memnuniyeti, hastanın memnuniyeti ve anesteziistin memnuniyeti karşılaştırıldı (Tablo 4.21). Hasta memnuniyeti, anestezi memnuniyeti ve gastroenterolog memnuniyeti ortalama değerleri ketofol grubunda propofol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.21. Hasta, anesteziist ve gastroenterolog memnuniyetini gösteren tablo

	Grup K	Grup P	p
Hasta memnuniyeti	9,4 ± 0,7	8,2 ± 0,7	<0,001
Anesteziist memnuniyeti	9,5 ± 0,7	7,6 ± 1,0s	<0,001
Gastroenterolog memnuniyeti	9,3 ± 0,7	7,9 ± 0,8	<0,001

İndüksiyonda propofol miktarı ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (Tablo 4.22). Yine ek doz propofol miktarı ve toplam propofol miktarı ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Ek doz propofol miktarı ketofol grubunda 39,4 mg iken, propofol grubunda 163,1 mg olarak elde edilmiştir. Toplam propofol miktarı (mg) ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Toplam propofol miktarı ketofol grubunda 140,2 mg iken, propofol grubunda 284,1 mg olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.22. Grup K ve Grup P’ de kullanılan ilaç miktarları

	Grup K	Grup P	p
İndüksiyon Propofol Miktarı (mg)	113,8 ± 15,8	121,2 ± 24,2	0,089
İndüksiyon Ketamin Miktarı (mg)	56,9 ± 9,3	---	
Ek Doz Propofol Miktarı (mg)	39,4 ± 18,4	163,1 ± 55,3	<0,001
Ek Doz Ketamin Miktarı (mg)	19,7 ± 9,2	---	
Toplam Propofol Miktarı (mg)	140,2 ± 26,9	284,1 ± 60,8	<0,001
Toplam Ketamin Miktarı (mg)	70,0 ± 13,5	---	

İdamede ek doz yapılma durumu gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.23). Ketofol grubundaki hastaların %68’inde ek doz yapılırken, propofol grubundaki hastaların tümüne yapılmıştır. Benzer şekilde idame tek sefer ek doz yapılma durumu da farklılık göstermektedir, ketofol grubundaki hastaların sadece %50’sine yapılmıştır. İdame birden fazla doz yapılması propofol grubunda daha yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 4.23. Gruplarda ek doz yapılan hasta sayıları

	Grup K (n=50)	Grup P (n=50)	p
İdamede ek doz yapılma durumu			
Evet	34 (68)	50 (100)	<0,001
Hayır	16 (32)	---	
İdamede tek sefer ek doz yapılma			
Evet	25 (50)	---	<0,001
Hayır	25 (50)	50 (100)	
İdamede birden fazla ek doz yapılma durumu			
Evet	9 (18)	50 (100)	<0,001
Hayır	41 (82)	---	

İşlem esnasında ketofol grubunda hiçbir hastada komplikasyon gelişmezken, propofol grubunda müdahale gerektiren; hipotansiyon (2 hasta), bradikardi (bir hasta) ve solunum depresyonu (12 hasta) gerçekleşti.

Hastaların gözlem odasındaki takiplerinde hiçbir hastada hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi, bronkospazm, alerjik döküntü, öksürük, bulantı-kusma, ajitasyon, desatürasyon, apne, parsiyel ve tam havayolu obstrüksiyonu, apne, aspirasyon gözlenmedi. Ketofol grubunda yedi hastada diplopi gelişti. Her iki hasta grubunda baş dönmesi; gözlem odasındaki takiplerin erken dönemlerinde tüm hastalarda görüldü ancak hastalara herhangi bir medikasyon uygulanmadan takip edildi. Diplopi gelişen yedi hastada ve baş dönmesi gelişen tüm hastalarda bulgular ilk 30 dk içinde spontan geriledi.

5.TARTIŞMA

Üst GİS endoskopi ve kolonoskopi yaygın, fakat ağrılı olması nedeniyle sıkça sedasyon altında yapılan bir uygulamadır. Sedasyon uygulamasıyla ilgili merkezler arası farklılıklar görülmektedir. Endoskopik işlemlerin sedoanaljezi ile yapılması işlem kalitesini, hasta ve doktor konforunu arttırmaktadır. Bilinçli sedasyonda hastalar koruyucu hava yolu reflekslerini korurlar ve çoğunlukla birkaç saat içinde eve gönderilebilecek şekilde derlenebilirler. Hızlı derlenme yalnızca hastalar için değil, hasta sirkülasyonunun hızlı olması istenen hastaneler ve gününbirlik cerrahi üniteleri için de bir avantajdır. Bilinçli sedasyon, bazı girişimler için temel teşkil ederek, hastanın hekim ile işbirliği içinde olmasını sağlayarak genel anesteziye göre avantaj sağlar.

Endoskopi girişimlerinde bilinçli sedasyon için uygulanacak olan en uygun ilaç ve en uygun sedasyon seviyesi farklılık arz edebilir. Bunların seçimi, hastanın yaşına, genel sağlık durumuna ve anestezistin deneyimine göre yapılmalıdır. Bilinçli sedasyon amacıyla kullanılan ilacın yan etkileri az olmalı, hastanın bilinç düzeyini kontrollü deprese etmeli, koruyucu havayolu reflekslerinin ve solunumun baskılanmasına neden olmamalı, hemodinamik stabilite sağlamalı, girişim sonrası erken ve kaliteli derlenme sağlamalı, metabolitleri inaktif olmalı ve tekrar sedasyona yol açmamalıdır(95). Endoskopik uygulamalar esnasında hastanın ağrısını ve huzursuzluğunu azaltmak için benzodiazepin ve opioid kombinasyonu 1980’li yıllardan bu yana kullanılırken son birkaç dekatta propofol kullanımı yaygınlaşmıştır(96). Propofölü tek ajan olarak kullanmak, yeterli sedasyon sağlanması ve işlemin kaliteli şekilde yürütülmesi için yüksek dozlarda uygulanmasını gerektirir. Ancak yüksek doz uygulanan propofol, anestezi sebebiyle yan etkileri artırmaktadır. Bu yüzden çalışmamızda propofölü tek ajan olarak kullanmak yerine ketamin ile kombine ettik.

Ketofol; ketamin + propofölün istenilen miktarlarda karıştırılarak tek enjektörde hazırlanabilen ve birçok prosedürel işlemde kullanılan bir kombinasyondur. Ketamin ve propofol karışımının güvenli, başarılı ve yüksek kaliteli

bir sedasyon sağlamasından dolayı klinikte daha yaygın kullanımına sebep olmuştur. Bu iki ilacın aynı enjektörde kullanılması daha pratik olması ve doz titrasyonu açısından güvenli olması sebebiyle ketofol kullanımını ortaya çıkarmıştır. Böylece bu ilaçların her birinin tek başına yapabileceği yan etkileri sınırlandırması ve düşük dozda kullanımına izin vermesi ile mümkün olmaktadır. Uyanma süresinin kısa oluşu, solunumun baskılanmaması, etkin analjezi sağlaması ile ilaç yaşlı ve ek hastalığı olan kişilerde kullanılabilir(97). Ketofolün sıralanan pozitif özelliklerine karşın istenmeyen yan etkileri vardır. Örneğin ketamin dozunun fazla tutulması ile uyanma fenomeni denilen ajitasyonlarla seyreden durum ile karşılaşılabilir. Bu durum yakın takip ve monitorizasyon ile önlenabilir.

Ketofolde ketamin ile propofol 1:1, 1:2, 1:4 gibi çeşitli oranlarda karıştırılabilir ve kullanılabilir. Kip ve ark. diş tedavisi için her biri 30 çocuk hasta içeren toplamda 90 çocuk hastada 3 grupta üç farklı ketofol oranının karşılaştırdıkları çalışmalarında; grup 1'deki hastalara 1:1 karışım olarak ketofol, Grup 2'deki hastalara 1:2 ketofol, Grup 3'teki hastalara 1:4 ketofol uygulanmış ve perioperatif vital bulgular, postoperatif yan etkiler, derlenme süreleri değerlendirilmiştir(98). Çalışma sonucunda ketofol karışımında azalan ketamin dozları, azalmış yan etki profili, hızlı derlenme ile ilişkili olduğunu ve 1:2 oranındaki ketofol karışımının diğer ketofol karışımlarına göre daha güvenilir bir seçim olduğunu göstermişler. Rapeport ve ark. çalışmasında 1:1 ketamin / propofol kombinasyonunun yüksek riskli hastalarda güvenilir sedasyon ile sonuçlandığını gösterilmiştir(99). Bununla birlikte bu çalışmada sadece dört vakaya ketofol infüzyonu uygulanmış olup bu sonuca ulaşmak için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Slavik ve ark. çalışmalarında ketofol sedasyonunun etkileri ile ilgili ve ketamin:propofol oranları 1:2 ile 1:10 arasında değiştiği büyük bir veri tabanı değerlendirmişler(87). Bu çalışmanın sonucuna göre; optimal dozun net olmadığı ve hemodinamik ve solunumsal sonuçlar açısından tek başına propofolün ketofolden daha üstün olmadığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca, bir karışımdaki daha yüksek ketamin dozları uzun süreli derlenme, postoperatif bulantı-kusma ve halüsinasyonlara neden olmaktadır. Biz de çalışmamızda minimal yan etki, daha az derlenme süresi ve daha yüksek hasta ve doktor memnuniyeti sağlanması amacıyla 1/2 oranında ketamin ve propofol karışımını tercih ettik.

Sedanaljezi ile yapılan endoskopik işlemlerde komplikasyon riskinin artırmamak amacıyla hastaların sedasyon derinliğinin önemi büyüktür. Türk ve ark. çalışmalarında kolonoskopide propofol ve ketamin ile propofol ve alfentanille karşılaştırmışlar. Çalışmanın sonucunda ketamin grubunda Ramsey sedasyon skorlarını daha yüksek bulunmuş(100). David ve ark. acil serviste prosedürel sedasyonda 193 hastada yapmış olduğu çalışmada ketofol grubunda propofol grubuna göre daha iyi sedasyon kalitesi sağladıklarını ve sedasyon derinliğinin ketofol grubunda daha yüksek seyrettiği bildirmişlerdir(101). Çalışmamızda da sedasyon derinliği Ramsey Sedasyon Skalası ile değerlendirildi. Hastaların RSD değerleri karşılaştırıldığında; RSD işlem öncesi başlangıç değerleri gruplara göre aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı, fakat 1.dk, 5.dk,10.dk, 15.dk, 20.dk ve 25.dk ortalama değerleri ketofol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Grup K'da hastalara propofolün yanında uygulanan ketaminin analjezik özelliğinin yanı sıra hipnotik ve sedatif etkisi olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha derin sedasyon sağlamıştır. Ayrıca tek başına propofolün etkisinin hızlı başlaması ve kısa sürmesi grup P'de işlem esnasında idamede birden fazla ek doz yapılma ihtiyacını doğurmuştur. Çalışmamızda 50 hastanın olduğu ketofol grubunda 16 hastaya işlem esnasında ek doz yapılmazken, 25 hastaya tek sefer ek doz ve dokuz hastaya ise birden fazla ek doz yapıldı. Propofol grubunda ise tüm hastalara birden fazla ek doz yapılması gerekti.

Smischney ve ark. 2012'de yapmış olduğu çalışmada propofol ve ketofolün indüksiyon ajanı olarak hemodinami ile ilişkisini göstermeyi amaçladılar. Propofol grubuna 2 mg/kg, ketofol grubuna ise 1,5 mg/kg propofol+0,75 mg/kg ketamin olacak şekilde önceden 2:1 oranında tek enjektörde hazırlanmış ketofolden yapılarak hemodinami üzerine olan etkileri karşılaştırıldı. Sonuç olarak; ketofolün indüksiyondan sonraki ilk 10 dk boyunca daha iyi bir hemodinamik stabilite sağladığı gösterilmiştir(6).

Abera ve ark. propofol ve ketofolün pediatrik hastalarda laringeal maske yerleştirme koşulları ve hemodinamik stabilite üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında; laringeal maske yerleştirme toplam skoru her iki grup arasında benzer bulunmuş. Ketofol grubunda ortalama kan basıncı ve kalp atım hızları daha yüksek

seyrederken, propofol grubunda ortalama kan basıncı ve kap atım hızlarında anlamlı bir düşüş gözlenmiş, sonuç olarak ketofolün pediatrik anestezide laringeal maske yerleştirilmesinde propofole alternatif olarak kullanılabileceğini ifade edilmiştir(102).

Özgül ve ark. 2013 yılında propofol ve ketofolün kombi tüp yerleştirmedeki ve hemodinami üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapmış oldukları çalışmada her iki gruba da 1 µg/kg remifentanil infüzyon 60 sn boyunca verilmiş, takiben propofol grubu için %1'lik solüsyondan 0,2 mL/kg ilaç uygulanmış. Ketofol grubu için ise önceden tek enjektörde hazırlanmış 1:1 propofol-ketamin karışımından (5 mg/mL propofol+5 mg/mL ketamin) 0,2 mL/kg uygulanmıştır. KAH'da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, propofol ve ketofol gruplarında ortalama kan basınçları bazal değerlere göre tüm ölçüm zamanlarında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Çalışmada kombi tüp yerleştirmede ketofolün propofole göre minimal hemodinamik değişimle daha iyi bir tüp yerleştirme puanı sağladığı sonucuna varılmıştır(103).

Mayer ve ark.'nın çalışmalarında propofol-ketamin ve propofol-fentanil uygulanan, genel anestezi alan hastaların hemodinamik verileri takip edilmiş, propofol-fentanil uygulanan grupta kan basıncı ve kalp atım hızının propofol-ketamin grubuna göre anlamlı düşük olduğunu saptamışlardır(104).

Yalçın ve ark. çalışmalarında; elektrokonvulzif tedavi uygulanması esnasında propofol, ketamin ve propofol-ketamin kombinasyonu kullanımlarını karşılaştırmıştır. OAB'nin bazal, indüksiyon, EKT'nin 1., 3., 5. ve 10. dakikalarındaki değerlerinin bazal değere göre propofol grubunda tüm zamanlarda düşük, ketamin grubunda ise yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Propofol-ketamin kombinasyonu grubunda ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır(105).

Bhaire ve ark. çalışmasında beyin cerrahisi vakalarında propofol ve ketofol uygulanan hastaların hemodinamik verileri takip etmişler ve propofol grubundaki hastaların % 75'inde başlangıç ortalama kan basıncına göre % 20 düşüş görülürken, ketofol grubunda % 15'inde düşüş görülmüştür(106).

Çalışmamızda SKB 1.dk, 5.dk,10.dk, 15.dk, 20.dk, girişim sonu, işlem sonrası 5.dk ve 10.dk ortalama değerleri ketofol grubunda propofol grubuna göre yüksek

bulunmuştur. DKB 1.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk ve işlem sonrası 5.dk ortalama değerleri ketofol grubunda propofol grubuna göre yüksek bulunmuştur. OKB 1.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk, girişim sonu ve işlem sonrası 5.dk ortalama değerleri ketofol grubunda propofol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ketofol grubunda kan basıncı değerleri propofol grubuna göre tüm zamanlarda daha yüksek ve stabil bulduk.

Yalçın ve ark. çalışmasında kalp atım hızını başlangıç, indüksiyon, EKT'nin 1, 3, 5 ve 10. dakikalarda değerlendirmişler ve propofol grubunda indüksiyon döneminde belirgin azalma; ketamin grubunda indüksiyon, EKT 3., 5. ve 10. dakikalarında belirgin artış saptamışlardır. Propofol-ketamin grubunda KAH'da belirgin değişiklik bulunmamıştır. Gruplar arası karşılaştırmada ketamin grubunda indüksiyonda KAH'nın diğer gruplara göre belirgin arttığı saptanmıştır(105).

Tosun ve ark. çalışmalarında yanık pansumanı yapılan 5-60 aylık pediatrik 32 hastada propofol-ketamin ve propofol-fentanil kombinasyonlarını karşılaştırmışlar. Propofol-ketamin grubuna 1 mg/kg ketamin + 1,2 mg/kg propofol, propofol-fentanil grubuna 1 µg/kg fentanil + 1,2 mg/kg propofol uygulamışlar. İki grup arasında KAH, SKB açısından anlamlı derecede fark olmadığını tespit etmişlerdir(107).

Tosun ve ark. çalışmalarında üst GİS endoskopisi yapılan 1-16 yaş arası 90 pediatrik hastada, propofol-ketamin ve propofol-fentanil kombinasyonlarının etkilerini karşılaştırmışlar. Propofol-ketamin grubuna 1,2 mg/kg iv. bolus propofol ve 1mg/kg IV bolus ketamin uygulanırken, propofol-fentanil grubuna 1,2 mg/kg iv. bolus propofol ve 1 µg/kg iv. bolus fentanil uygulanmış. Çalışmada propofol-ketamin grubunun endoskopiye daha iyi tolere ettiği ve bu gruptaki hastaların hemodinamik olarak KAH ve ortalama kan basıncı açısından daha stabil olduğu gözlenmiş (108).

Badrinath ve ark. meme biyopsisi uygulanan 100 kadın hastada yaptıkları çalışmanın sonucunda, ketamine bağlı gelişen hipertansiyon ve taşikardinin propofol-ketamin kombinasyonunda ortaya çıkmadığını göstermişlerdir(109).

Çalışmamızda KAH değerleri işlem sırasında anlık trend veri (saniye) olarak alındı. Çalışmamızda KAH ortalaması ketofol grubu 86,2 atım/dk, propofol grubunda 84,4 atım/dk olarak bulunmuştur. Ketofol grubunun KAH ortalama değeri propofol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Grup P'de

KAH değerleri başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşerken, grup K'de KAH değerleri başlangıç değerine göre 0-5.dk'da anlamlı olmayan bir yükselme olmuş, sonrasında başlangıç değerinden düşük seyretmesine rağmen Grup P'ye göre bütün zamanlarda yüksek seyretmiştir. Bizim çalışmamızda da hemodinamik veriler açısından yukarıda tartışılan makaleler ile benzer sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca kullanmış olduğumuz sürekli monitörizasyon ve elde edilen KAH verilerinin anlık takipler halinde kayıt edilmiş olmasının veri kaybını önlediğini ve sürekli monitörizasyonun çalışmalarda kullanılması gerektiği kanısındayız.

Duran ve ark. 2020 yılında yayınlanan 60 yaş üstü yaşlı hastalarda propofol ve ketofolün hemodinamik değişiklikler ve serebral oksijenasyon üzerine etkileri ile ilgili yapmış oldukları çalışmada; toplam 40 hasta rastgele iki gruba ayrılmış. Grup P'deki hastalar 1,5 mg/kg propofol iv indüksiyonu ile Grup K'deki hastalar 0,2 mL/kg ketofol(2 ml 50 mg/mL ketamin, 10 mL 10 mg/mL propofol ve 8 mL salin) iv indüksiyonu uygulanmış. Ortalama kan basıncı değerleri propofol grubunda ketofol grubuna göre indüksiyondan 1., 3. ve 5.dakikalarda anlamlı olarak düşük bulmuşlar. Sağ taraf serebral oksijenasyon değerleri (RSO₂) propofol grubunda indüksiyondan 3 ve 5.dakikalarda ketofol grubuna göre anlamlı olarak düşük ve sol taraf RSO₂ değerleri 1., 3. ve 5. dakika sonra benzer şekilde anlamlı olarak düşük bulunmuş. Sonuç olarak anestezi indüksiyonunda kullanılan ketofolün OKB ve serebral oksijen saturasyon değerleri üzerinde propofolden daha az etkisi vardır. Bu nedenle, ketofol yaşlı hastalarda anestezi indüksiyonunda kullanım için iyi bir seçim olabilir(110).

Acil servis departmanında yetişkinlerin prosedürel sedasyonunda propofol ve ketofol kullanımı ile yapılan meta analizde; dahil edilen beş çalışmada toplam 1250 hastanın 635'ine sedasyonda propofol uygulanırken, 615 hastaya ketofol uygulanmış. Bu sistematik derleme ketofol grubunda solunumsal yan etki insidansı propofol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve propofol grubunda hastaların periferik oksijen saturasyonunu ketofol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir(111).

Elkalla ve ark. 2020 yılında yayınlanan uyku apnesi olan hastalarda ilaca bağlı uyku endoskopisi için propofol, deksmedetomidin ve ketofolün sedasyonun etkinliği ve güvenilirliğine etkisini inceleyen prospektif çalışmada, toplamda altmış yetişkin OSA hastası, propofol (grup P), deksmedetomidin (grup D) veya ketofol (grup K)

olmak üzere rastgele üç eşit gruba ayrılmış. Grup P'de, D ve K gruplarına kıyasla <90 daha yüksek oksijen desatürasyonu insidansı gözlemlendi (sırasıyla %70, %35 ve %30). KAH değerleri, yükleme dozundan sonra grup D'de postoperatif 30 dakikaya kadar diğer iki gruba göre daha düşük seyrederken, kan basıncı hem P hem de D gruplarında 5., 10., 15. dakikalarda ve derlenme odasında K grubuna göre daha düşük seyretmiştir. Sonuç olarak deksmedetomidin ve ketofol, önemli hemodinamik yan etkiler olmaksızın ilaca bağlı uyku endokopisi sırasında propofol ile karşılaştırıldığında güvenli bir solunum profili sağlamıştır(112).

Çalışmamızda SpO₂ değerleri işlem sırasında anlık trend veri (saniye) olarak alındı. Grup ana etkisi incelendiğinde SpO₂ parametresinin ketofol grubunda ortalama %98,1 ve propofol grubunda ortalama %96,8 olarak bulunmuştur. Ketofol grubunun SpO₂ ortalama değeri propofol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Grup K'de SpO₂ değerleri başlangıç değerine göre anlamlı bir düşme olmamasına rağmen, Grup P'de SpO₂ değerleri başlangıç değerine göre anlamlı bir düşme göstermiştir. Bizim çalışmamızda da periferik oksijen satürasyonu açısından yukarıda tartışılan makaleler ile benzer sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca kullanmış olduğumuz sürekli monitörizasyon ve elde edilen satürasyon verilerinin anlık takipler halinde kayıt edilmiş olmasının istatistiksel olarak daha gerçek değerleri yansıttığı kanısındayız.

İntraoperatif veya yoğun bakım ünitelerinde entübe hastalarda yaygın olarak kullanılan kapnografi, teknolojik katkılarla beraber entübe olmayan hastalar için de güvenli bir monitorizasyon seçeneği olmaktadır. Bu özelliği kapsayan ve rakamsal olarak hasta iyiliğini belirten IPI uygulaması birçok medikal kullanım alanı bulmuştur. Bu monitörizasyon tekniğinde SpO₂, ETCO₂, solunum sayısı ve KAH değerleri matematiksel olarak kombine edilerek 1 (Derhal Müdahale Edilmeli) ile 10 (Normal) arasında bir indeks değer (Integrated Pulmonary Index - IPI) elde edilmektedir(7). Klinikte; sedasyon işlemleri, genel anestezi sonrası ya da yoğun bakımda uyandırma süreçlerinde ve hastalarda solunumsal problemlerin erken teşhisinde kullanılmaktadır(113, 114).

Turan ve ark. yaptığı bir çalışmada, gastroskopi/kolonoskopi işlemi için sedasyon uygulanan 30 hasta IPI monitörü ile takip edilmiş. Hastalardan beşinde

maske ile ventilasyon ihtiyacı olmasına rağmen (IPI skoru 1-3), sadece ikisinde SpO₂ değerleri düşük görülmüştür. Araştırmacılar tarafından IPI monitörizasyonunun hastalarda görülebilecek solunum problemlerinde pulse oksimetreye göre daha erken uyarı yaparak hasta ve anesteziye faydalı olabileceği rapor edilmiştir(113).

Koshika ve ark. yaptıkları çalışmada ise, sedasyon altında maksillofasial cerrahi (diş çekme veya dental implantasyon gibi) uygulanan 100 hasta değerlendirmişler ve tüm hipopne ve apne ataklarını IPI monitörünün tespit edebildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca IPI değerinin 2' nin altına aniden düşmesinin apne için önemli bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir(114).

Gozal ve ark. tarafından yapılan çalışmada derin sedasyon uygulanan çocuklarda IPI monitörünün solunumsal problemleri tespit etmedeki güvenilirliğini değerlendirilmiştir. Sonuçta, IPI monitörünün %98 spesifite ile tüm solunum problemlerini tespit edebildiği gözlenmiştir. Ayrıca az deneyimli sağlık çalışanları için, sedasyon uygulanan pediatrik hastaların takibinde IPI monitörünün yararlı olabileceği bildirilmiştir(115).

Çalışmamızda IPI değerlerini işlem sırasında anlık trend veri (saniye) olarak aldık. Grup ana etkisi incelendiğinde IPI parametresinin ketofol grubunda ortalama 9,4 ve propofol grubunda ortalama 7,3 olarak bulunmuştur. Ketofol ve propofol gruplarının IPI ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edilmiştir. Grup K'de IPI değerleri başlangıç değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmaması ve stabil seyrine rağmen, Grup P'de IPI değerleri başlangıç değerine göre anlamlı bir düşme göstermiş ve tüm zamanlarda ketofol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük seyretmiştir. Grup P'de on iki hastada SpO₂ normal seyretmesine rağmen müdahale gerektiren solunum depresyonu gerçekleşmiş ve bu hastalarda apne epizotlarında IPI değerleri düşük seyretmiştir. Grup K'de ise hiçbir hastada müdahale gerektiren solunum depresyonu ve apne epizodu gerçekleşmemiştir. Çalışmamızda IPI monitörünün yukarıda tartışılan makalelerde olduğu gibi acil durumlarda hastaya müdahale açısından pulse oksimetreden üstün olduğunu gördük. Ayrıca kullanmış olduğumuz sürekli monitörizasyon ve elde edilen IPI değerlerinin sürekli kaydının veri kaybını önleyerek hastanın solunum paterni hakkında daha doğru bilgi verdiği kanısındayız.

Sedasyonun sebep olabileceği solunum depresyonunun erken tespiti amacıyla kullanılan kapnograf hipoventilasyonu iki farklı şekilde saptayabilir. Bradipneik hipoventilasyon tipinde, ETCO_2 seviyelerinde 50 mmHg'den daha yüksek bir artışa yol açan, belirgin şekilde solunum hızındaki düşüş tespit edilmektedir. Hipopneik hipoventilasyon ise düşük ETCO_2 seviyelerine yol açan, genellikle solunum hızının korunduğu ve artmadığı, tidal volümdeki belirgin azalmaya bağlı ölü boşluk ventilasyonundaki göreceli bir artış sonucu oluşur. Hipopneik hipoventilasyonda 30 mm Hg'den düşük bir ETCO_2 seviyesi veya bazal ETCO_2 değerinden 10 mm Hg ve daha fazla bir düşüş olarak tanımlanır. Standart monitörler veya klinik muayene ile hipopneik hipoventilasyonun tespiti oldukça zordur (9).

Anderson ve ark. 'nın ortopedik işlemler öncesi propofol uygulanan 2-17 yaş arası, 125 pediatrik hastada gelişen solunumsal etkilenmenin tespitinde kapnografin yeri değerlendirildiği çalışmada apne gelişen hastaların hepsi kapnograf tarafından tespit edilirken, klinik izlem ve nabız oksimetre ile hiçbirisi tespit edilememiştir. Kapnografin sedasyon alan hastada, işlem esnasında devamlı ölçüm yapılarak kullanımı istenmeyen solunumsal ve havayolu olaylarının tespitinde klinik gözlem ve nabız oksimetresine göre üstünlük gösterdiği bildirilmiştir(116).

Langhan ve ark.'nın pediatrik acil serviste sedasyon sırasında standart izlemeye kapnografi eklenmesinin etkisini değerlendirildiği çalışmanın dikkat çekici sonucu ise gelişen tüm hipoventilasyon ataklarının ETCO_2 in 30 mmHg ve altında olması yani hipopneik hipoventilasyon olduğunun görülmesidir. Son yıllarda yeni bir kavram olarak karşımıza çıkan hipopneik hipoventilasyon, sedasyon alan hastaların izleminde kapnograf dışında tespiti oldukça zor olan bir hipoventilasyon türüdür. Hipopnede görülen düşük ETCO_2 değerleri, tidal hacim azaldıkça artan ölü boşluk oranından kaynaklanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada sıklıkla apne ve bradipne tanımlamaları üzerinde durulmuş olup, bu tarz bir solunum tipi hakkında yorum yapmada kısıtlı kalmışlardır. Bunun başlıca sebebi bradipne ve apnenin, solunum hızındaki değişikliklerle tespit edilebilirken, hipopnenin, fizik muayene veya solunum yolu ile tespit edilemiyor olmasıdır(117).

Çalışmamızda ETCO_2 değerlerini işlem sırasında anlık trend veri (saniye) olarak aldık. Grup ana etkisi incelendiğinde ETCO_2 parametresinin ketofol grubu

ortalaması 34,4 mmHg ve propofol grubu ortalaması 29,6 mmHg olarak bulunmuştur. Ketofol ve propofol gruplarının ETCO₂ ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edilmiştir. Grup P’de ETCO₂ ortalama değerleri başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük seyrederken, Grup K’de ETCO₂ ortalama değerleri başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde yüksek ve stabil seyretmiştir. Grup P’de ETCO₂ değerlerinin düşük seyretmesinin nedeni neredeyse tüm hipovekilasyon ataklarında ETCO₂’in 30 mmHg ve altında olması yani hipopneik hipovekilasyon olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Grup P’de on iki hastada periferik oksijen satürasyonu normal seyretmesine rağmen solunum depresyonu gerçekleşmiş ve bu hastalarda apne epizotları esnasında ETCO₂ ölçülememiştir ve bu durumda ETCO₂ ortalama değerlerinin düşük çıkmasına sebep olmuştur. Grup K’de ise hiçbir hastada müdahale gerektiren solunum depresyonu ve apne epizodu gerçekleşmediğinden ETCO₂ değerleri daha stabil seyretmiştir.

Endoskopik işlemlerde en büyük sorun hastanın işlem sırasında ağrı çekmesine bağlı oluşan ajitasyon ve buna bağlı işlemin güçleşmesi belki de yapılamamasıdır. Bu durum hem işlemi gerçekleştiren hekimin, hem de hastanın konforunu bozmakta ve gereksiz tıbbi harcamalara sebep olmaktadır. Khajavi ve ark. çalışmasında ketamin/propofol ve fentanil/propoföl karşılaştırmış, uygulayıcı ve hasta memnuniyetlerini değerlendirmiştir. Ketamin alan hastalarda uygulayıcı ve hasta memnuniyetinin daha yüksek olduğunu hastaların amnezi düzeylerinin daha derin olduğunu bildirmişlerdir(118). Shah ve ark. çalışmasında ketofölün ketamine göre daha yüksek hekim-hasta memnuniyeti sağladığı belirlenmiştir(118). Andolfatto ve ark. çalışmasında ketoföl propofolden daha yüksek hekim memnuniyeti gösterirken, hasta açısından her iki grup arasında fark bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır(5). David ve ark. 2006 yılında yaptığı bir çalışmada; propoföl/midazolam ile propoföl/ketamini gastrointestinal endoskopi yapılan 108 hastada karşılaştırmışlar. Bu çalışmada hasta memnuniyeti ketoföl grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ketaminin subhipnotik dozlarda kullanılması, propofole iyi bir adjuvan sedasyon sağlaması, hasta memnuniyetini artırması, ek opioid gereksinimini azaltması ve kullanılan sedatif ajanın miktarını azaltması bakımından ve hızlı bir derlenme ve günlük hayatına geri dönebilmesi bakımından anlamlı olarak üstün bulunmuş(119). Bizim çalışmamızda da yukarıdaki makalelere benzer şekilde ketoföl grubunda hasta, anestezi ve

gastroenterolog memnuniyeti propofol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Yan etkilerin değerlendirildiği çalışmada Willlman ve ark. propofol ve ketamin kombinasyonunun kullandığı grupta hiçbir olguda hipotansiyon, bradikardi, kusma, laringospazm ve taburculuk sırasında da hiçbir hastada herhangi bir yan etkiye ait sekel görülmemiştir. Hipoksi görülen üç hastada girişim öncesi ve sonrasında oksijen desteği uygulanmış, hiç bir hastada entübasyon gereksinimi olmamıştır(120).

Guenther ve ark. çalışmasında elektif pediatrik gününbirlik uygulamada propofol ile %5 oranında hipoksi ve %1 oranında balon-valv-maske ile destek gereksinimi olduğu saptanmıştır(121). Somchai ve ark. anestezi eşliğinde uygulanan kolonoskopilerde propofol ve ketofolün klinik etkinliği üzerine yapmış olduğu çalışmada; toplam 100 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Propofol grubunda 16 (%32) hastada hipotansiyon ve bir hastada bradikardi görülürken, ketofol grubunda 7 (%14) hastada hipotansiyon görülmüş ve ketofol kombinasyonunun kardiyovasküler olaylarda daha az yan etkisi olduğu bildirilmiştir. Solunumsal yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı olarak fark bulunamamıştır(122).

Amornyotin ve ark. aşırı kilolu hastalarda kolonoskopi için propofol ve ketofolün etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmasında, propofol grubunda hipotansiyon dahil sedasyona bağlı komplikasyon ketofol grubuna göre anlamlı derecede yüksek oranda görülmüş. Bununla birlikte tüm komplikasyonlar herhangi bir olumsuz durum olmadan kolayca tedavi edilmiştir(123).

Mohammed Jalili ve ark. propofol ve ketamin-propofol kombinasyonunun sedasyon ve analjezide 1997 ve 2015 yılları arasında 18 kontrollü çalışmada toplam 1048 ketofol ve 869 propofol alan hastaların olduğu meta analizde; ketofolün, tek başına propofole göre müdahale gerektiren daha az solunum depresyonuna ve daha az bradikardi ve hipotansiyona neden olabileceğini belirtmişler ve yazarlar propofol için uygun bir alternatif olarak ketofolü önermişlerdir(124).

Çalışmamızda işlem esnasında ketofol grubunda hiçbir hastada komplikasyon gelişmezken, propofol grubunda müdahale gerektiren hipotansiyon (iki hasta), bradikardi (bir hasta) ve solunum depresyonu (on iki hasta) gerçekleşti.

Solimon ve ark. 2017 yılında transkateter pulmoner kapak implantasyonu uygulanan pediatrik hastalarda propofol ve ketofolün etkinliğini çift kör olarak karşılaştırmışlar. Toplam 60 hastanın alındığı bu çalışmada propofol bolus dozu 1-2 mg/kg olarak uygulanmış ve sonrasında 50-100 µg/kg/dk'lık infüzyonla devam edilmiş. Ketofol (1:1) grubunda ise 1-2 mg/kg bolus dozu sonrası 20-60 µg/kg/dk'dan infüzyon uygulanmış. Her iki gruba da ihtiyaca göre fentanil 1 µg/kg bolus uygulanmış. Grup P'de toplam propofol tüketimi $175,33 \pm 43,89$ mg iken, Grup K'da $101,67 \pm 27,72$ mg olarak tespit edilmiş. Toplam propofol ve ketamin tüketimi propofol grubunda ketofol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş(125).

David ve ark. acil serviste prosedürel sedasyonda 193 hastada yapmış olduğu çalışmada ketofol grubuna 0,5 mg/kg ketamin ve 1 mg/kg propofol uygulanırken, propofol grubuna 1 mg/kg propofol uygulanmış ve gerektiğinde her iki gruba 0.5 mg/kg propofol uygulanmış. Bu çalışmada ketofol solunum depresyonu insidansını azaltmadığı ama daha düşük propofol dozu uygulanmasına ve daha iyi sedasyon kalitesine neden olduğu belirtilmiş(101). Mourad ve ark. çalışmasında ise ketamin ile propofolün birlikte kullanımının sedasyon için gereken propofol dozunu azalttığı saptanmıştır. Bu kombinasyonun kullanımındaki zararlı etkileri tek tek kullanımlarından daha az bulunmuştur(126).

Çalışmamızda indüksiyon propofol miktarı ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir(Grup P: $121,2 \pm 24,2$ mg; Grup K: $113,8 \pm 15,8$ mg). İdamede ek doz propofol miktarı Grup P'de $163,1 \pm 55,3$ mg iken, Grup K'da $39,4 \pm 18,4$ mg olarak tespit edilmiştir. Toplam propofol miktarı ise Grup P'de $284,1 \pm 60,8$ mg iken, Grup K'da $140,2 \pm 26,9$ mg olarak tespit edilmiştir. İdame ve toplam propofol tüketimi ortalama değerleri propofol grubunda ketofol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda yukarıda tartışılan makelelerde olduğu gibi ketamin ile propofolün birlikte kullanımı sedasyon için gereken propofol miktarını azalttığı gözlenmiştir.

Propofol ve ketaminin kombine kullanımı, her iki ilacın da hemodinamik ve solunumsal etkilerini iyileştirmektedir. Birlikte kullanımları sayesinde ketaminin yarattığı psikomimetik etkiler ve kusma propofol ile azaltılırken, ketamin ile propofolde olmayan analjezik etki sağlanır. Freidberg' in 1264 hastanın olduğu

prospektif çalışmasında cerrahi girişimlerde sedasyon ve analjezi için kullanılan propofol-ketamin kombinasyonunun güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir(127). Bizim alışmamızda da ketamin kullanımı propofol dozunu ve yan etkileri azaltmıştır.



6.SONUÇ

Endoskopik işlemlerde kullanılacak anestezi ajanının etkili olması, hemodinamik ve solunumsal verileri bozmaması, derlenme süresini uzatmaması istenir. Bu çalışmada endoskopi/kolonoskopi işlemi esnasında propofol ve ketofol (1:2 ketamin/propofol kombinasyonu) kullanımının bu verilere olan etkilerini değerlendirdik.

Ketofol grubunda propofol grubuna göre hem hemodinamik ve solunumsal stabilite sağlandı, hem de yan etkiler daha az görüldü. Propofole ketamin eklenmesinin noninvazif ETCO₂, IPI, SKB, DKB, OKB, KAH, SS, SpO₂ ve memnuniyetler açısından olumlu bir yararı ortaya konmuştur. Hastalarda işlem esnasında bu protokolün tercih edilmesi hem hemodinamik ve kardiyak stabilitenin sağlanması ve hem de derlenme süresinde değişiklik olmaması açısından ketofol kullanımının yararlı olabileceği kanısındayız. Ancak randomize, kontrollü geniş seri çalışmalar ve farklı oranlarda ketofolün karşılaştırmalı çalışmalarıyla bu hipotezimizin desteklenmesi yerinde olacaktır.

Ayrıca bu çalışmada ameliyathane dışı anestezi pratiğinde standart altyapı ve ekipmanlar arasında IPI ve noninvaziv end-tidal karbondioksit monitörizasyonunu bir rutin haline getirmek hastalarda görülebilecek solunumsal problemler ve oluşabilecek potansiyel komplikasyonları pulse oksimetreye göre daha erken uyarı yaparak hasta ve anesteziye faydalı olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. ASo A. Statement on Nonoperating Room Anesthetizing Locations. 2013. Accessed 2/12/2015. Reference Source.
2. TARD. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Anestezi uygulama kılavuzları- Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları. 2015:1-35.
3. Saunders R, Struys MM, Pollock RF, Mestek M, Lightdale JR. Patient safety during procedural sedation using capnography monitoring: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(6):e013402.
4. Chelazzi C, Consales G, Boninsegni P, Bonanomi G, Castiglione G, De Gaudio AR. Propofol sedation in a colorectal cancer screening outpatient cohort. *Minerva Anesthesiolog*. 2009;75(12):677-83.
5. Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, Staniforth SM, Stackhouse S, Moadebi S, et al. Ketamine-propofol combination (ketofol) versus propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. *Ann Emerg Med*. 2012;59(6):504-12. e2.
6. Smischney NJ, Beach ML, Loftus RW, Dodds TM, Koff MD. Ketamine/propofol admixture (ketofol) is associated with improved hemodynamics as an induction agent: a randomized, controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(1):94-101.
7. Ronen M, Weissbrod R, Overdyk FJ, Ajizian S. Smart respiratory monitoring: clinical development and validation of the IPI™(Integrated Pulmonary Index) algorithm. *J Clinical Monit and Comput*. 2017;31(2):435-42.
8. Qadeer MA, Lopez AR, Dumot JA, Vargo JJ. Hypoxemia during moderate sedation for gastrointestinal endoscopy: causes and associations. *Digestion*. 2011;84(1):37-45.
9. Langan ML, Chen L, Marshall C, Santucci KA. Detection of hypoventilation by capnography and its association with hypoxia in children undergoing sedation with ketamine. *Pediatr Emergency Care*. 2011;27(5):394-7.
10. Ahmad S. Office based—is my anesthetic care any different? Assessment and management. *Anesthesiol Clin*. 2010;28(2):369-84.

11. Synder DS PL. Facility design and procedural safety. In: White P, editor. Ambulatory Anesthesia and Surgery, London, WB Saunders1997. p. 61.
12. Kotob F, Twersky RS. Anesthesia outside the operating room: general overview and monitoring standards. Int. Anesthesiol. Clin. 2003;41(2):1-15.
13. Rodrigo MR, Irwin MG, Tong CKA, Yan SY. A randomised crossover comparison of patient-controlled sedation and patient-maintained sedation using propofol. Anaesthesia. 2003;58(4):333-8.
14. Erol E. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopilerinde İntravenöz Şuurlu Sedasyon Amacıyla Kullanılan Midazolamın Diazepam ve Plasebo ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi İstanbul. 1996:1-5.
15. Irwin MG, Thompson N, Kenny GN. Patient-maintained propofol sedation: Assessment of a target-controlled infusion system. Anaesthesia. 1997;52(6):525-30.
16. SA Rego MM and White PF: Monitored anaesthesia care İn: Miller RD (ed) Anaesthesia 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp1452-1469
17. Committee on Drugs American Academy of Pediatrics. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: addendum. Pediatrics. 2002;110(4):836-8.
18. Gross JB, Bailey PL, Connis RT, Coté CJ, Davis F, Epstein B, et al. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology. 2002;96(4):1004-17.
19. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. Crit Care. 2000;4(4):217-25.
20. Yıldızdaş D. Çocuklarda Analjezi ve Sedasyon. Yoğun Bakım Kongresi Özet Kitabı 2004. p. 199-206.
21. Bell GD. Premedication and intravenous sedation for upper gastrointestinal endoscopy. Aliment Pharmacol Ther. 1990;4(2):103-22.
22. Practice guidelines for postanesthetic care: a report by the american society of anesthesiologists task force on postanesthetic care. Anesthesiology. 2002;96(3):742-52.
23. www.geijournal.org. [Çevrimiçi] 2020.
24. Tuncer M. Diagnostik ve terapötik üst gastrointestinal endoskopi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2004;38:77-87.

25. Messmann H. Atlas of Colonoscopy: Techniques-Diagnosis-Interventional Procedures: Thieme; 2006.
26. Carrion S, Marin I, Lorenzo-Zuniga V, De Vega VM, Boix J. Appropriateness of colonoscopy indications according to the new EPAGE II criteria. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(7):484-9.
27. Deborah AF, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest endosc.* 2011;74(4):745-52.
28. Landreneau SW, Di Palma JA. Update on preparation for colonoscopy. *Current Gastroenterol Rep.* 2010;12(5):366-73.
29. Nwokediuko SC, Obieniu O. Sedation practices for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy in Nigeria. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(6):260-5.
30. Porostocky P, Chiba N, Colacino P, Sadowski D, Singh H. A survey of sedation practices for colonoscopy in Canada. *Can J Gastroenterol and.* 2011;25(5):255-60.
31. Seip B, Bretthauer M, Dahler S, Friestad J, Huppertz-Hauss G, Høie O, et al. Patient satisfaction with on-demand sedation for outpatient colonoscopy. *Endoscopy.* 2010;42(8):639-46.
32. Burhanettin U, Türkay C, Karabayırlı S. Endoskopi/Kolonoskopide bilinçli sedasyon ve deksmedetomidin. *Endoskopi Gastrointestinal.* 2010;18(3):87-90.
33. Froehlich F, Thorens J, Schwizer W, Preisig M, Köhler M, Hays RD, et al. Sedation and analgesia for colonoscopy: patient tolerance, pain, and cardiorespiratory parameters. *Gastroint Endosc.* 1997;45(1):1-9.
34. Takahashi Y, Tanaka H, Kinjo M, Sakumoto K. Prospective evaluation of factors predicting difficulty and pain during sedation-free colonoscopy. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(6):1295-300.
35. Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G, Gastroenterologists IAoH. Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1122-30.
36. Benjamin SB. Pain or performance: what's more important during colonoscopy? *Gastroint Endosc.* 2007;65(3):430-1.
37. Akcaboy ZN, Akcaboy EY, Albayrak D, Altinoren B, Dikmen B, Gogus N. Can remifentanyl be a better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(6):736-41.

38. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985;62(3):310-24.
39. Walser A, Benjamin LE, Flynn T, Mason C, Schwartz R, Fryer RI. Quinazolines and 1, 4-benzodiazepines. 84. Synthesis and reactions of imidazo [1, 5-a][1, 4] benzodiazepines. *J Organic Chem*. 1978;43(5):936-44.
40. Park G, Manara A, Dawling S. Extra-hepatic metabolism of midazolam. *British J Clinical Pharmacology*. 1989;27(5):634-7.
41. Morgan GE. and Mikhail MS.: *Clinical Anaesthesiology*, A Lange Medical Book, 5th Edition, Prentice-Hall International Inc, 2015, pp. 175-187.
42. Kayhan Z.: *Klinik Anestezi*. 3. baskı, İstanbul, Logos yayıncılık, 2004, s. 32-35.
43. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Medi*. 1997;15(3):357-65.
44. Miller RD. Intravenous anesthetics. *Miller's Anesthesia* 9th Edition, pp. 638-676.
45. Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, Krivutza DM, Alexander G, Wang S-M, et al. Midazolam effects on amnesia and anxiety in children. *Anesthesiology*: 2000;93(3):676-84.
46. Kayhan Z. İntravenöz anestezikler. *Klinik Anestezi*. 3. baskı. İstanbul. Logos Yayıncılık 2004; 3: 99-119. .
47. Tüzüner F. İntravenöz Anestezikleri ve Verilim Sistemleri. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. Ankara. Nobel Tıp Kitabevleri 2010: 181-224.
48. Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA. Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth*. 1983;55(11):1107-11.
49. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp H-D, Brune K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth*. 1993;70(6):666-71.
50. Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine with ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children. *Anaesthesia*. 1997;52(11):1110-3.

51. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*. 2004;99(2):482-95.
52. Taylor PA, Towey R. Depression of laryngeal reflexes during ketamine anaesthesia. *Br Med J*. 1971;2(5763):688-9.
53. Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P. Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth*. 1979;51(12):1167-73.
54. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*. 2000;90(1):129-35.
55. Kayama Y, Iwama K. The EEG, evoked potentials, and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology*. 1972;36(4):316-28.
56. Shapiro HM, Wyte SR, Harris AB. Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology. *Br J Anaesth*. 1972;44(11):1200-4.
57. Breclj J, Trop TK, Orel R. Ketamine with and without midazolam for gastrointestinal endoscopies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):748-52.
58. Cabanas A, Souhrada JF, Aldrete JA. Effects of ketamine and halothane on normal and asthmatic smooth muscle of the airway in guinea pigs. *Can Anaesth Soc J*. 1980;27(1):47-51.
59. Keçik Y, Alkış N, Yörükoğlu D, Alanoğlu Z, ed. Temel Anestezi. Nonopioid İntravenöz Anestezikler. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi. 2016; 99-119.
60. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*. 2005;101(2):524-34.
61. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Christine Stock M. Çeviri Ed: Günaydın B, Demirkıran O. Opioid Olmayan İlaçlarla İntravenöz Anestezi, Ketamin Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2012; 344-48.
62. Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, Schüttler J, et al. Intraoperative low-dose S-ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Pediatr Anesth*. 2005;15(6):484-90.

63. Kay B, Rolly G. I.C.I 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1977;28(4):303-16.
64. Collins V. Intravenous anesthesia, non barbiturates non narcotics. *Principle Anaesthesiology.* 1993;3:734-86.
65. Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J.* 1985;61(3):53-54.
66. Simons P. Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanaesthetic intravenous dose of $< 14 >$ C-propofol ('Diprivan') to male volunteers. *Postgrad Med J.* 1985;61(3):64.
67. Nishiyama T, Hanaoka K. Propofol-induced bronchoconstriction: two case reports. *Anesth Analg.* 2001;93(3):645-6.
68. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology.* 1989;71(2):260-77.
69. Morcos W, Payne J. The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J.* 1985;61:62-3.
70. Raoof AA, Van Obbergh LJ, De Goyet JV, Verbeeck R-K. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(1-2):91-6.
71. Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery: a comparison in men and women. *Brit J Anaesth.* 1986;58(10):1075-9.
72. Heavner JE, Arthur J, Zou J, McDaniel K, Tyman-Syram B. Propofol vs thiopental for treating bupivacaine-induced seizures in rats. *Anesthesiology.* 1992;77(3A).
73. Hodgkinson B. Propofol and the electroencepha. *Lancet.* 1987;2:1518.
74. Al-Hader A, Hasan M, Hasan Z. The comparative effects of propofol, thiopental and diazepam, administered intravenously, on pentylenetetrazol seizure threshold in the rabbit. *Life Sci.* 1992;51(10):779-86.
75. Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS. A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J.* 1985;61:23-7.

76. Mitterschiffthaler G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC. Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth.* 1988;60(1):109-11.
77. Laxenaire M-C, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant J-L. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology.* 1992;77(2):275-80.
78. Törn K, Tuominen M, Tarkkila P, Lindgren L. Effects of sub-hypnotic doses of propofol on the side effects of intrathecal morphine. *Br J Anaesth.* 1994;73(3):411-2.
79. Skoutelis A, Lianou P, Papageorgiou E, Kokkinis K, Alexopoulos K, Bassaris H. Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38(8):858-62.
80. Kang, TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(9): 1453-56. .
81. Fodale V, La Monaca E. Propofol infusion syndrome. *Drug Saf.* 2008;31(4):293-303.
82. Beller JP, Pottecher T, Lugnier A, Mangin P, Otteni JC. Prolonged sedation with propofol in ICU patients: recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth.* 1988;61(5):583-8.
83. Akin A, Esmaoglu A, Guler G, Demircioglu R, Narin N, Boyaci A. Propofol and propofol–ketamine in pediatric patients undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(5):553-7.
84. Calimaran A, Lancaster K, Lerant A, Wiltshire W, Brunson C. Compatibility of propofol and ketamine in propofol-ketamine mixture. *Anesthesiology.* 2008;109:A694-A5.
85. Arora S. Combining ketamine and propofol (“ketofol”) for emergency department procedural sedation and analgesia: a review. *West J Emerg Med.* 2008;9(1):20-3.
86. Akin A, Esmaoglu A, Tosun Z, Gulcu N, Aydogan H, Boyaci A. Comparison of propofol with propofol–ketamine combination in pediatric patients undergoing auditory brainstem response testing. *Int. Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(11):1541-5.

87. Slavik VC, Zed PJ. Combination ketamine and propofol for procedural sedation and analgesia. *Pharmacotherapy*. 2007;27(11):1588-98.
88. Cengiz K. The smart respiratory monitoring integrated pulmonary index: an overview of the literature. *Medeniyet Med J*. 2017;32(1):50-4.
89. D'Arcy Y. Turning the tide on respiratory depression. *Nursing*. 2013;43(9):38-45.
90. Dar AQ, Shah ZA. Anesthesia and sedation in pediatric gastrointestinal endoscopic procedures: a review. *World J Gastrointest Endosc*. 2010;2(7):257-62.
91. Dawant BM, Norris PR. Knowledge-based systems for intelligent patient monitoring and management in critical care environments. *Biomedical Engineering Handbook CRC Press Ltd*. 2000;208.
92. Taft A, Ronen M, Epps C, Waugh J, Wales R. A novel Integrated Pulmonary Index (IPI) quantifies heart rate, ETCO₂, respiratory rate and SpO₂. *Anesthesiology*. 2008;109:A1682.
93. Lightdale JR, Fredette ME, Atmadja ML, Heard L, Jiang H. M1563: Pilot Study of the Smart Capnography Integrated Pulmonary Index™ in a pediatric gastroenterology procedure unit. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(5):AB255.
94. Bates JH, Young MP. Applying fuzzy logic to medical decision making in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003;167(7):948-52.
95. Karaman S, Akarsu T, Fırat V. Epidural anesteziye bilinçli sedasyon; remifentanil ve propofol karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi*. 2005;33:313-20.
96. Singh H, Poluha W, Cheang M, Choptain N, Inegbu E, Baron K, et al. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Revi*. 2008;4:CD006268
97. Başaranoğlu G, Esen A, Bakan M, Topuz U, İdin K, Umutoğlu T. Ketalar propofol karışımının sedasyon ve analjezide kullanımı. *Med Bull Haseki*. 2015;53:41-6.
98. Kip G, Atabek D, Bani M. Comparison of three different ketofol proportions in children undergoing dental treatment. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(11):1501-7.
99. Rapeport DA, Martyr JW, Wang LP. The use of “ketofol”(ketamine-propofol admixture) infusion in conjunction with regional anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(1):121-3.

100. Türk HŞ, Aydoğmuş M, Ünsal O, Işıl C, Cıtegez B, Oba S, et al. Ketamine versus alfentanil combined with propofol for sedation in colonoscopy procedures: a randomized prospective study. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(6):644-9.
101. David H, Shipp J. A randomized controlled trial of ketamine/propofol versus propofol alone for emergency department procedural sedation. *Ann Emerg Medi*. 2011;57(5):435-41.
102. Abera B, Aregawi A, Teklay G, Tasew H. Effect of ketofol versus propofol as an induction agent on ease of laryngeal mask airway insertion conditions and hemodynamic stability in pediatrics: an observational prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):41.
103. Ozgul U, Begec Z, Karahan K, Erdogan MA, Aydogan MS, Colak C, et al. Comparison of propofol and ketamine-propofol mixture (Ketofol) on laryngeal tube-suction II conditions and hemodynamics: a randomized, prospective, double-blind trial. *Curr Ther Res*. 2013;75:39-43.
104. Mayer M, Ochmann O, Doenicke A, Angster R, Suttman H. The effect of propofol-ketamine anesthesia on hemodynamics and analgesia in comparison with propofol-fentanyl. *Anaesthesist*. 1990;39(12):609-16.
105. Yalcin S, Aydoğan H, Selek S, Kucuk A, Yuce HH, Karababa F, et al. Ketofol in electroconvulsive therapy anesthesia: two stones for one bird. *J Anesth*. 2012;26(4):562-7.
106. Bhaire VS, Panda N, Luthra A, Chauhan R, Rajappa D, Bhagat H. Effect of combination of ketamine and propofol (ketofol) on cerebral oxygenation in neurosurgical patients: A randomized double-blinded controlled trial. *Anesth: Essays Res*. 2019;13(4):643-8.
107. Tosun Z, Esmaglu A, Coruh A. Propofol–ketamine vs propofol–fentanyl combinations for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes. *Pediatr Anesth*. 2008;18(1):43-7.
108. Tosun Z, Aksu R, Guler G, Esmaglu A, Akin A, Aslan D, et al. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl for sedation during pediatric upper gastrointestinal endoscopy. *Pediatr Anesth*. 2007;17(10):983-8.

109. Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg*. 2000;90(4):858-62.
110. Duran HT, Koksall E, Ustun YB, Bilgin S, Ozkan F. The effects of anaesthesia induction with propofol or ketofol on cerebral oxygenation in patients above 60 years of age. *Medicine*. 2020;9(1):21-5.
111. Ghojzadeh M, Sanaie S, Paknezhad SP, Faghih S-S, Soleimanpour H. Using ketamine and propofol for procedural sedation of adults in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(1):5-11.
112. Elkalla RS, El Mourad MB. Respiratory and hemodynamic effects of three different sedative regimens for drug induced sleep endoscopy in sleep apnea patients. A prospective randomized study. *Minerva Anesthesiol*. 2020;86(2):132-40.
113. Turan G, Taş BA, Demiroglu Ö, Ar AY, Karadoğan F, Bulut NE, et al. Integrated Pulmonary Index in Endoscopic Procedures on Sedation. *Bosphorus Medical Journal*. 2015;2(3):85-8.
114. Koshika K, Ouchi T, Serita R, Koitabashi T, editors. Impact of Integrated Pulmonary Index (IPI) to Detect Respiratory Depression During Maxillofacial Surgery Under Intravenous Sedation. Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists; 2015.
115. Gozal D, Gozal Y, editors. The Integrated Pulmonary Index: Validity, Safety and Application in the Pediatric Population. Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists; 2009.
116. Anderson JL, Junkins E, Pribble C, Guenther E. Capnography and depth of sedation during propofol sedation in children. *Ann Emergency Medicine*. 2007;49(1):9-13.
117. Langan ML, Shabanova V, Li F-Y, Bernstein SL, Shapiro ED. A randomized controlled trial of capnography during sedation in a pediatric emergency setting. *American J Emergency Medicine*. 2015;33(1):25-30.
118. Khajavi M, Emami A, Etezadi F, Safari S, Sharifi A, Moharari RS. Conscious sedation and analgesia in colonoscopy: Ketamine/propofol combination has superior patient satisfaction versus fentanyl/propofol. *Anesth Pain Med*. 2013;3(1):208-13.

119. Gozal D, Valery Y, Murielle C, Wengrower D. Propofol/midazolam vs propofol/ketamine in patients undergoing gastrointestinal endoscopies. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;63(5):AB189.
120. Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of “ketofol”(ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emergency Medicine*. 2007;49(1):23-30.
121. Guenther E, Pribble CG, Junkins Jr EP, Kadish HA, Bassett KE, Nelson DS. Propofol sedation by emergency physicians for elective pediatric outpatient procedures. *Ann Emergency Medicine*. 2003;42(6):783-91.
122. Amornyotin S, Chalayonnavin W, Kongphlay S. Clinical efficacy of the combination of propofol and ketamine versus propofol alone for deep sedation for colonoscopy: 2AP1-4. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2011;28:23-4.
123. Amornyotin S, Chalayonnawin W, Kongphlay S. Deep sedation for colonoscopy in overweight patients: a comparison between propofol alone versus propofol and ketamine. *Int J Evidence-Based Healthcare*. 2012;10(3):239.
124. Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, Masoomi R, Arbab M, Mirfazaelian H. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2016;34(3):558-69.
125. Soliman R, Mofeed M. Propofol versus ketofol for sedation of pediatric patients undergoing transcatheter pulmonary valve implantation: a double-blind randomized study. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(3):313-7.
126. Mourad M, El-Hamamsy M, Anwar M, Schwartz E. Low dose ketamine reduces sedative doses of propofol during ambulatory transoesophageal echocardiography. *Egypt J Anaesth*. 2004;20:41-6.
127. Friedberg BL. Propofol-ketamine technique: dissociative anesthesia for office surgery (a 5-year review of 1264 cases). *Aesthetic Plast Surg*. 1999;23(1):70-5.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Atakan AŞKIN

Doğum yeri ve tarihi: ORDU / 08.04.1988

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu : Barış Bulvarı Kadıköy Mah. No:199
İlkadım/SAMSUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
0362 311 15 00

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2015-2020: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

2005-2012: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

2002-2005: Ordu Fen Lisesi

III- Ünvanları

2015-2020: Uzmanlık Öğrencisi

2012-2015: Pratisyen Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar