T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Osman Ekinci

LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONLARINDA NEOSTİGMİN VE SUGAMMADEX'İN POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Onur Şahin ÖZYOL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA

VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Osman Ekinci

LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONLARINDA NEOSTİGMİN VE SUGAMMADEX'İN POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Onur Şahin ÖZYOL

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Özlem DELİGÖZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitim ve öğretimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her konuda desteğini esirgemeyen, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Osman EKİNCİ' ye,

Bilime olan inancı ve örnek mesleki duruşuyla her zaman örnek alacağım Sayın Uzm. Dr. Asu ÖZGER ÖZGÜLTEKİN ve Uzm. Dr. Emine DİNÇER hocalarıma,

Tezin yazım aşamasındaki destekleri için tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Özlem DELİGÖZ'e,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran kliniğimizin tüm değerli başasistanları ve uzmanlarına,

Bir ekip olarak çalıştığımız asistan, teknisyen, hemşire ve hastane personeli arkadaşlarıma,

Sevgili aileme,

Özenli çalışmalarından ötürü dostum Dr. Muhammet Mustafa YILDIZ' a,

Her konuda yanımda olduğunu bildiğim, sevgili eşim Ezgi ÖZYOL' a,

En içten saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Onur Şahin Özyol

İstanbul-2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

KISALTMALAR DİZİNİ iv

TABLOLAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER DİZİNİ vii

ÖZET viii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

TARİHÇE……...…….…….3

SİNİR-KAS İLETİMİ FİZYOLOJİSİ…….....4

Nöromusküler Kavşak……..……..…….……...…..4

Nörotransmitter Mekanizması……..……6

Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri……...7

Sinir Kas Blokajı…….…….……7

Sinir Kas Bloğunun Antagonize Edilmesi……...……...11

KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ…….....15

Standardize Mini Mental Test……17

3. GEREÇ VE YÖNTEM……18

4. BULGULAR 23

5. TARTIŞMA 31

6. SONUÇ 35

7. KAYNAKLAR 36

8. EKLER 42

ÖZGEÇMİŞ……42

TEZ KONUSU ONAY FORMU 44

OLGU RAPOR FORMLARI..... 48

ETİK KURUL ONAY FORMU 49

KISALTMALAR

Ach : Asetilkolin

ASA : American Society of Anesthesiologists

BDNF : Beyin türevli nörotrofik faktör

Ca : Kalsiyum

Dk : Dakika

DSST : Digit Symbol Substitution Testi

ED : Etkin doz

EKG : Elektrokardiografi

$EtCO_2$: End tidal karbondioksit

ET : Endotrakeal Tüp

G : Gauge

HCl : Hidroklorür

İV : İntravenöz

K : Potasyum

KAH : Kalp atım hızı

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LK : Laparoskopik Kolesistektomi

MAK : Minimal alveolar konsantrasyon

MMDT : Mini Mental Durum Testi

mV : Milivolt

msn : Milisaniye

N : Neostigmin

Na : Sodyum

NaCl **:** Sodyum Klorür

NDMB **:** Nondepolarizan nöromusküler bloker

OAB **:** Ortalama arter basıncı

POKD **:** Postoperatif Kognitif Disfonksiyon

PTC **:** Post Tetanik Sayım

S **:** Sugammadex

SAB **:** Sistolik arter basıncı

SMMT **:** Standardize Mini Mental Test

Sn **:** Saniye

SPO2 **:** Oksijen Satürasyonu Yüzdesi

TDT **:** Triger Dot Testi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kimyasal yapılarına göre nondepolarizan nöromusküler blokerler

Tablo 2. Etki sürelerine göre nondepolarizan nöromusküler blokerler

Tablo 3: Modifiye Aldrete Derlenme Skoru

Tablo 4 : Standardize Mini Mental Test

Tablo 5. Neostigmin ve Sugammadex grubu arasında demografik özelliklerin ve SMMT puanlarının karşılaştırılması.

Tablo 6. Neostigmin grubundaki katılımcıların (n=86) yaş, kilo ve SMMT ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerleri

Tablo 7. Sugammadex grubundaki katılımcıların (n=86) yaş, kilo ve SMMT ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerleri

Tablo 8. Neostigmin grubundaki katılımcıların (n=86) SMMT puan ortalamalarının değişimi

Tablo 9. Sugammadex grubundaki katılımcıların (n=86) SMMT puan ortalamalarının değişimi

Tablo 10. Tüm katılımcılar arasında cinsiyete ve eğitim durumuna göre SMMT skor ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 11. Tüm katılımcıların kilo ve yaş özellikleri ve SMMT skorları arasındaki ilişki

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Presinaptik Nöron, İyon Kanalları ve Postsinaptik Nöron

Şekil 2: Asetilkolin Sentezi

Şekil 3. Rokuronyum Bromür'ün moleküler yapısı

Şekil 4: Sugammadeksin moleküler yapısı

Grafik 1. Kullanılan antidot türüne göre SMMT puan ortalamaların değişimi

Grafik 2. Kullanılan antidot türüne göre yaşın, eğitimin, cinsiyettin ve kilonun etkisi kontrol edildiğinde SMMT ortalamaların değişimi

ÖZET

Giriş ve Amaç : Anestezi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiler son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmaktadır. Çalışmamızda günümüzde sıklıkla uygulanan laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında, cerrahinin sonlanmasını takiben uygulanan nöromusküler blokaj dönüştücü ajanlar neostigmin ve sugammadeksin postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem : 30.07.2019 – 15.10.2019 tarihleri arasında ameliyathanede laparoskopik kolesistektomi operasyonuna alınan 172 hasta ile yaptığımız çalışmamızda hastalar grup N (86 hasta, 0,03 mg/kg neostigmin) ve grup S (86 hasta, 4mg/kg sugammadex) olarak iki gruba ayrıldı. Hastalara ilk olarak preoperatif Standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulandı, postoperatif derlenme odasında Modifiye Aldrete skoru değerlerinin ≥ 9 olarak değerlendirilmesinin 15. ve 60. Dakikalarında olmak üzere 2 kez daha SMMT uygulandı ve skorları kaydedildi.

Bulgular: Araştırmada değerlendirilen 172 katılımcının yaş ortalaması 45,60±10,42 olup, hastaların 121'i (70,3) kadındı. Neostigmin uygulanan 86 hastanın SMMT skor ortalamalarının preoperatif ve postoperatif ölçümlerde anlamlı derecede ($p<0,001$) değiştiği bulundu. Buna ek olarak sugammadeks uygulanan 86 hastanın SMMT skor ortalamalarının preoperatif ve postoperatif ölçümlerde anlamlı derecede ($p<0,001$) değiştiği bulundu. Tekrarlayan Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA analizinde ise kullanılan antidot türüne göre preoperatif ve postoperatif SMMT (birinci ve ikinci) ölçüm ortalamalarındaki değişimin istatistiksel açıdan farklı olmadığı ($p=0,0894$) değerlendirildi.

Sonuç : Neostigmin veya sugammadeks kullanılan hastalardaki bilişsel fonksiyonlar ameliyattan kısa süre sonra yavaşlayabilir. Buna ek olarak bilişsel fonksiyonların kısa süreli olumsuz etkilenmesinde neostigmin ve sugammadeks uygulamaları farklılık göstermektedir. Bu nedenle neostigmin ve sugammadeks uygulanan hastalardaki bilişsel fonksiyonların uzun süreli izlemi bu iki antidottun olumsuz bilişsel etkilerinin daha iyi anlaşılmasını kolaylaştırabilir.

Anahtar Kelimeler : Kognitif fonksiyon, sugammadeks, neostigmin, standardize mini mental test

ABSTRACT

Aim: The relationship between anesthesia and cognitive functions has been the subject of intensive research in recent years. In this study, we aimed to compere the effects of neuromuscular blockade converting agent's neostigmine and sugammadex on postoperative cognitive functions in laparoscopic cholecystectomy operations that are frequently applied today.

Materials and Methods: In our study performed with 172 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy operation between 30.07.2019 - 15.10.2019, we divided the patients into two groups as group N (86 patients, 0.03 mg/kg neostigmine) and group S (86 patients, 4mg/kg sugammadex). In the preoperative and postoperative recovery room, patients were applied SMMT three times at the following 15th and 60th minutes after the values of Modified Aldrete score were calculated as ≥ 9 and the scores were recorded. Age, gender, weight and educational status of the patients were also recorded.

Results: The mean age of 172 participants was 45.60 ± 10.42 and 121 (70.3) of the patients were female. It was found that the mean SMMT score of 86 patients who underwent neostigmine changes significantly in preoperative and postoperative measurements ($p < 0.001$). In addition, the mean SMMT score of 86 patients who underwent sugammadex was found to change significantly in preoperative and postoperative measurements ($p < 0.001$). In the two-factor ANOVA analysis for repetitive measurements, it was evaluated that the change in the mean preoperative and postoperative SMMT (first and second) measurements according to the antidote type used was not statistically different ($p = 0.0894$).

Conclusion: Cognitive functions in patients receiving neostigmine or sugammadex may slow down shortly after surgery. In addition, neostigmine and sugammadex applications differ in the short term negative effects of cognitive functions. Therefore, long-term follow-up of cognitive functions in patients receiving neostigmine and sugammadex may facilitate a better understanding of the negative cognitive effects of these two antidotes.

Keywords: Cognitive function, sugammadex, neostigmine, standardized mini mental test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kognisyon; kişinin bilgi edinmesini, problem çözmesini sağlayan; algılama, hafıza ve bilgiyi yorumlama eylemleri olarak tanımlanmaktadır (1). Kognitif fonksiyonlar: Bilinç, dikkat, oryantasyon ve konsantrasyon, bellek, okuma ve yazma kapasitesi, görsel yetiler, soyut düşünme, iç görü, bilgi birikimi, okuma ve yargılama olarak sıralanabilir (2).

Anestezi esnasında kullanılan maddelerin, tüm organ ve sistemler üzerine etkili olmasının yanı sıra asıl etkileri sinir sistemi üzerine olmaktadır. Bu durum üst beyin faaliyetleri olan kognitif fonksiyonların anestezi sonrası değişen derecelerde etkilenmesine sebep olur. Genel anestezi uygulanan hastaların hızla derlenmeleri ve mental durumlarının anestezi almadan önceki hallerine dönmesi anestezistler için önemlidir. Anestezi veya cerrahi girişimlerin neden olduğu bilişsel değişiklikleri araştırmak ya da anestetik maddelerin artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak amacıyla postoperatif kognitif fonksiyonlar değerlendirilmektedir (3-6). Kognitif fonksiyonlardan biri olan hafızanın anesteziden etkilendiğinin ilk kez bildirilmesinden bugüne 200 yıldan fazla zaman geçmiştir (7). Ancak bugün de anestezi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki hala yoğun şekilde araştırmalara konu olmaktadır.

Postoperatif kognitif fonksiyonlar ve psikomotor yetilerde bozulmaların geçici ve kısa süreli olduğu, çok kısa süreli cerrahi girişimlerde dahi izlenebileceği gösterilmiştir. Operasyon sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir görülür, gelişmesi ciddi bir problemdir (8-16). Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD); cerrahiden kısa bir süre sonra ortaya çıkabilen, haftalar veya aylarca sürebilen, bazen kalıcı olabilen ve nöropsikolojik testlerle değerlendirilebilen, kognitif performanstaki değişikliklerdir (17-18). POKD tanısı için ameliyattan önce (bazal) nöropsikolojik testlerin uygulanması gereklidir. Bu değerlendirme kognitif fonksiyonlardaki azalmanın ne boyutta olduğunun belirlenmesinde yardımcı olur (18).

Postoperatif kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli psiko-motor testler uygulanmaktadır (19). Ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu için ‘altın standart’ olarak tanımlanabilecek bir test henüz geliştirilememiştir (20). Mevcut testler içinde, hangi test ya da test gruplarının kullanılacağına ya da en doğru uygulama

zamanına dair bir uzlaşma bulunmamaktadır (21). Klinik uygulamada nörolojik muayene ve nörofizyolojik testlerden 'Mini Mental Durum Testi' (MMDT) uygulama kolaylığı açısından sıklıkla tercih edilmektedir. MMDT, konsantrasyon, yorum kabiliyeti, hız ve öğretsel kabiliyetler gibi genel kognitif performans hakkında bilgi verir. Dil kullanımı, oryantasyon ve kısa dönem hafıza gibi tüm entelektüel fonksiyonları ölçmek için MMDT kullanılır (22).

Genel anestezi; vital fonksiyonlarda bir değişim olmadan, geçici bilinç kaybı, refleks aktivetede azalma ve ağrı yönetimi ile karakterizedir. Bu üçlü birlikte genel anestezinin triadını oluşturmaktadır (25). Nöromusküler blokaj ise bu triadın dışında olup endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak ve operasyon sırasında kas tonusunu azaltmak için kullanılmaktadır (23).

Nondepolarizan nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde kolinesteraz inhibitörü ajanlar kullanılmaktadır (24). Son yıllarda steroid yapılı nöromusküler blokaj yapan ajanların etkileri sugammadeks ile başarılı olarak ortadan kaldırılmıştır. Böylece kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan kas bloğunun geri döndürülmesine bir alternatif sunulmaktadır. Sugammadeks, steroid yapılı nöromusküler blokaj ajanlarının etkilerini ortadan kaldırabilmektedir. Bu etki mekanizmasıyla, özellikle entübe ve/veya ventile edilemeyen hastalarda kas bloğunu ortadan kaldırarak spontan solunumun hızla başlamasını sağlamaktadır (25-28).

Laparoskopik kolesistektomi (LK), safra kesesi operasyonu için altın standart olarak kabul edilmektedir. Morbidite ve mortalite oranları düşüktür ve sık yapılır (29).

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde; elektif şartlarda, genel anestezi altında, laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan hastalar dahil edilmiştir. Nöromusküler geri dönüştürücü ilaçlardan neostigmin ve sugammadeksin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini görmek ve bu iki ilacın etkinliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Hastalara; preoperatif ve postoperatif MMDT uygulanarak son yıllarda daha popüler bir konu haline gelen, derlenme sonrasında erken dönem kognitif fonksiyon değişiklikleri kaydedilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Genel anestezinin ana bileşenleri bilinç kaybı (amnezi), refleks aktivitede azalma ve analjezidir. Nöromusküler blokerler de klinik uygulamada önemli bir yer tutarlar, bilinçsizlik, amnezi veya ağrı yönetiminde etkili değildirler (31).

Kas gevşemesi, cerrahi işlem geçirecek hastalarda endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak ve operasyon koşullarının hazırlanması için gereklidir (32-33). Bilinç kaybı, reflekslerin baskılanması yanında kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir parçası olup üçü birlikte genel anestezinin üçlüsünü oluşturmaktadır (34).

2.1 Tarihçe

İlk kez 1595 yılında W. Raleigh tarafından Güney Amerika yerlilerinin ok zehiri olarak kullandıkları kürardan söz edilmiş, 1825'te Avrupa'ya getirilmiş (C. Waterton) ve deneysel çalışmalara konu olmuştur. 1851' de Fransız fizyolog Claude Bernard etki yerinin sinir kas kavşağı olduğunu göstermiştir.1935 yılında tüp kürarında King tarafından izole edilen d-tubokurarin'nin 1942'de Kanada'da Grifith ve Johanson'ın ilk kas gevşetici ilaç olarak genel anestezi altındaki hastaya kullanmaları anestezide çığır açmıştır (32,35-37).

Kürar ham maddesine ulaşılmasındaki zorluk ve yan etkilerinden dolayı ideal kas gevşetici sentezi için yoğun çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. 1947' de gallamin, 1948' de dekametonium, 1949' de süksinilkolin, 1961' de alkuronium, 1967' de pankuronyum, 1980' de vekuronium, 1981' de atrakurium, daha sonra da pipekuronium klinikte kullanılmaya başlanmıştır (32). 1990'larda ise mivakuryum geliştirilmiştir. Yine bu dönemde hızlı etki başlangıçlı rokuronyum sentezlenmiştir. Nöromusküler blokaja ek olarak antagonizmada da yeni gelişmeler gerçekleşmiştir ve 2008 yılında ilk selektif nöromusküler geri dönüşü bağlayan ajan sugammadeks kullanıma girmiştir (31).

Nöromusküler blokerler; depolarizan ve nondepolarizan nöromusküler blokerler olarak iki grupta ele alınmaktadırlar. Bu ilaçların uygun bir şekilde kullanılabilmesi için, sinir-kas kavşağı ve nöromusküler iletimin iyi anlaşılması çok önemlidir.

2.2 Sinir-Kas İletimi Fizyolojisi

Bir hücre uyarıldığında, bu hücrenin membran potansiyeli, iyon geçirgenliği ve ileti yeteneği değişir. Uyarı yeterince şiddetli olursa aksiyon potansiyeli denilen, sinir hücresi boyunca iletilen ve kasta kasılmayı yaratacak sinyali oluşur. Her aksiyon potansiyeli, normal istirahat potansiyelinin negatif değerden ani bir şekilde pozitif bir değere yükselmesiyle başlar.

İstirahat anında, bir nöronun hücre membran yüzeyi polarize durumdadır. Hücre içi ile dışı arasında potansiyel bir farklılık vardır. Bu farklılık, membranın her iki tarafında bulunan iyonların göreceli yoğunluğundan meydana gelir. Hücre içi potasyum (K+) yoğunluğu hücre dışındakinden 30-50 kat daha fazla iken sodyum (Na+) yoğunluğu 8-10, klor (Cl-) yoğunluğu ise 50 kat daha azdır (38-39). İyon yoğunluğundaki bu farklılık nedeniyle sinir hücresi membranında istirahat sırasında 60-90 milivoltluk (mV) negatif bir gerilim oluşur ve hücre polar durumdadır, buna "istirahat membran potansiyeli" denir (39).

Sinir hücresinin aksonu bir bölgeden uyarıldığında, hücre zarı geçici olarak seçici geçirgenliğini kaybeder ve iyonlar zardan yoğunluk farklarına göre serbestçe geçer. Bu olaylar sonucu +100 mV'luk bir aksiyon potansiyeli oluşur ve hücre içi gerilimi +40 mV'a ulaşır. Bu gerilimi oluşturan olayın tamamına depolarizasyon denir. Sodyum kanalları açıldıkları hızla kapanırlar ve potasyum kanalları açılarak hızla dışarı potasyum difüzyonu ile membran istirahat potansiyelinin negatif olmasını sağlar, bu olaya da repolarizasyon adı verilir (39).

2.2.1 Nöromusküler Kavşak

Bir motor nöron her biri bir kas lifini uyaran birçok sinir liflerine bölünerek bir kası innerve eder. Bir motor nöron ve bir kas hücresinin arasındaki birleşme sinir-kas kavşağında (nöromusküler kavşak) olur (40). Nöromusküler kavşaktaki olaylar; sinir hücresi boyunca depolarizasyon dalgası şeklinde ilerleyen elektriksel uyarının, sinir hücresinin sonuna geldiğinde kas hücresine kimyasal bir aracı olan asetilkolin ile geçici ve asetilkolinin kas lifi hücre zarında depolarizasyona yol açarak yeterli yoğunluğa ulaştığında, uyarının yayılarak kontraksiyonu sağlamasıdır (41).

Nöromusküler kavşak 3 ana yapıdan oluşmaktadır:

1) Presinaptik motor sinir bölgesi

2) Sinaptik bazal laminayı içeren sinaptik aralık

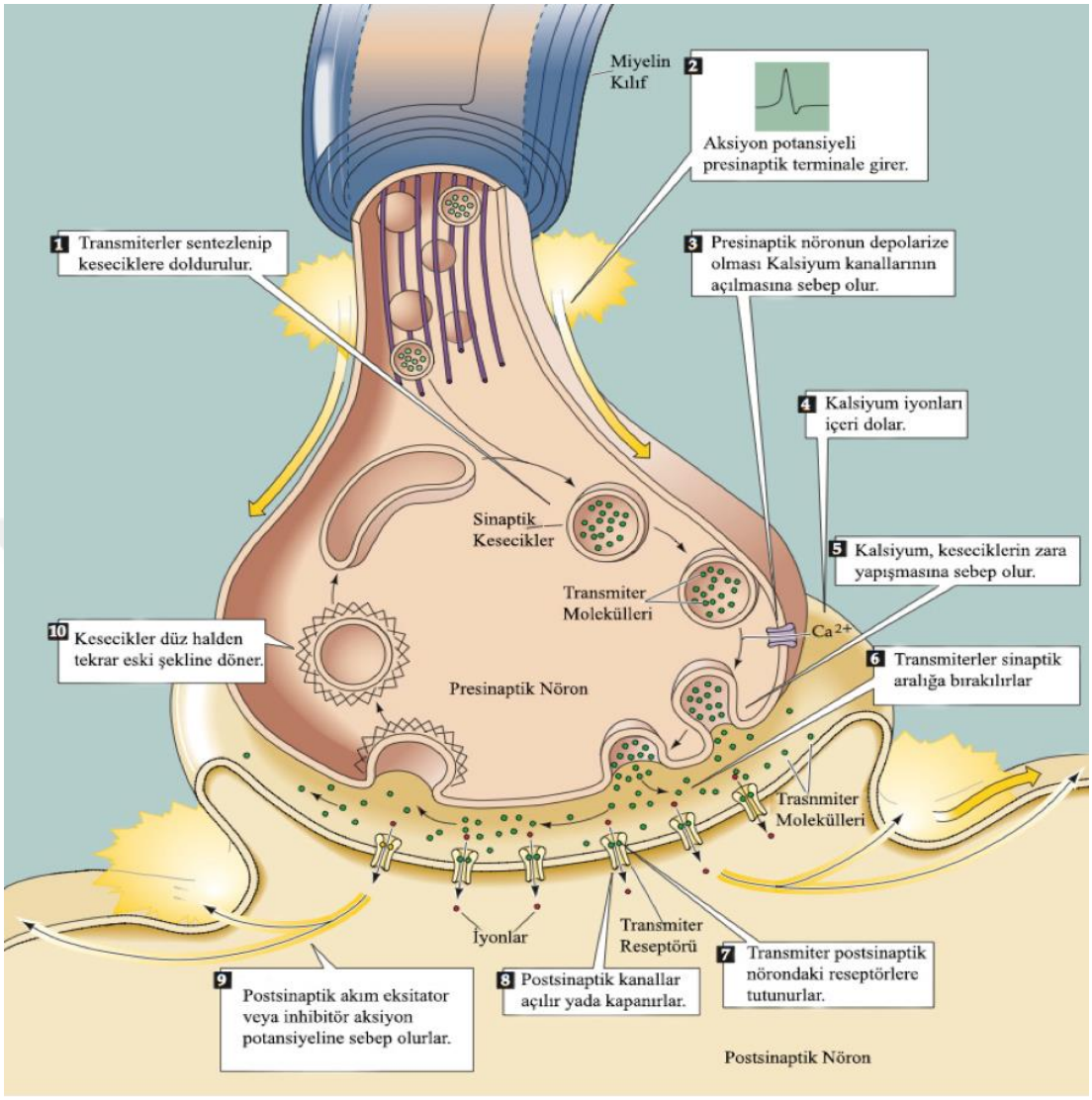
3) Postsinaptik kas membranı (42)

Nöromusküler kavşak, kas kasılmasını sağlamak için sinirden kaynaklanan elektriksel uyarıların kimyasal iletiminden sorumludur. İskelet kası lifleri, medulla spinalisin ön boynuzundaki büyük motor nöronlardan köken alan, miyelinli bir akson olarak kesintisizce uzanan sinir lifleri tarafından innerve edilirler. Her sinir lifi kasın ortasına girdikten sonra kas hücreleri ile temas edecek şekilde miyelinsiz terminal dallara ayrılır (44). Terminal sinir bölgesi kas lifine ulaştığında myelinini kaybeder ve schwann hücresi ile kaplanır.

Presinaptik bölgede, kalınlaşmış transvers bantlardan oluşan 1000'e yakın miktarda aktif zon bulunur. Asetilkolin vezikülleri presinaptik membranın aktif zon adı verilen bölümünde salınmaya hazır şekilde toplanırlar. Nöron ucuna yayılan aksiyon potansiyeli, aktif zonun kenarlarında bulunmakta olan voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktifleşerek içeriye Ca^{++} girmesine izin verir. (Şekil 1)

Asetilkolin (Ach) veziküllerin içinde proteine bağlı olarak depo edilir (45,46). Nöronun aksiyon potansiyeli bu uçta depolarize olunca, membrana penetre olan voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasıyla hücreye giren Ca^{++} iyonları, depo veziküllerinin terminal membranla kaynaşarak içlerindeki Ach'ın egzositoz ile sinaptik aralığa salınmasını sağlarlar (45-48).

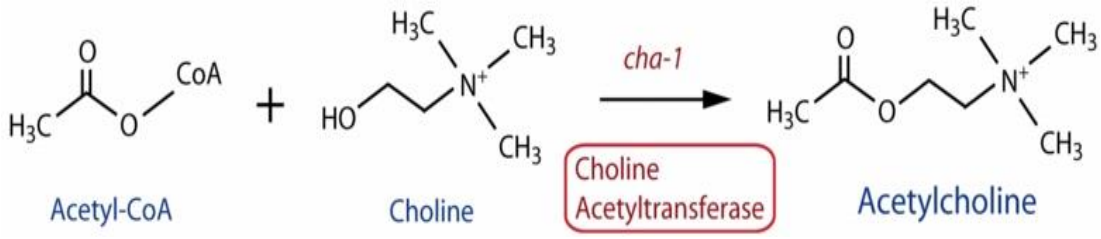
Ach, kas membranının bir kısmını oluşturan myonöral plaktaki nikotinik-kolinerjik reseptörlerle birleşir (48). Postsinaptik membrana, aynı zamanda "motor son plak" adı da verilir (46).



Şekil 1: Presinaptik Nöron, İyon Kanalları ve Postsinaptik Nöron

2.2.2. Nörotransmitter Mekanizması

Ach motor nöron içinde, iletken doku ve kavşaklarda yüksek oranda bulunan kolin-o-asetil transferaz ve asetil koenzim A aracılığıyla kolinin asetilasyonu ile meydana gelir. (Şekil 2) Ach'nin %80'i presinaptik membranın iç kısımlarında, veziküller içinde proteine bağlı olarak depolanır. %20 si ise aksoplazmada eriyik halde bulunur (39).



Şekil 2: Asetilkolin Sentezi

Ach molekületeri reseptörlerle birleşip uyarıyı sağlamasının ardından, nöromusküler kavşakta bulunan asetil-kolinesteraz enzimi tarafından çok hızlı bir şekilde kolin ve asetik asite parçalanır. Ach, asetil-kolinesteraz tarafından hızla yıkıma uğradığından asetilkolinin reseptördeki ömrü sadece 1 msn'dir. Sinaptik boşlukta ortaya çıkan yıkılım ürünleri olan kolin ve asetatın bir kısmı sinir ucu tarafından geri alınır ve yeniden asetilkolin sentezinde kullanılır (48).

2.2.3 Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri

Sinir-kas kavşağındaki en önemli reseptörler nikotinik Ach reseptörleri olup kas hücrelerinde sentez edilir ve rapsin olarak bilinen özel bir 43-kD proteini ile son plak membranına bağlanır (43). Bu reseptörler ortasında iyon kanalı bulunan silindirik yapılar olup; ikisi alfa, birer tanesi de beta, delta, epsilon tipinde olan 5 protein alt biriminden oluşur (39). Kas hücresi membranının iki tarafı arasında geçiş sağlayacak şekilde konumlanmışlardır. İstirahat durumunda reseptörlerin iyon kanalları kapalıdır. Her iki α alt ünitesine Ach bağlandığında iyon kanalları açılarak sodyum ve kalsiyum iyonları içeri girerken, potasyum dışarı çıkar ve hücre zarı depolarize olur. Her iki α alt birimi aynı zamanda Ach ile tutulmalıdır, sadece bir tanesi tutulursa kanal kapalı kalır. Kas lifi içine giren Na^+ iyonu kas lifi membranında son plak potansiyeli denen lokal bir potansiyel oluşturur. Postsinaptik son plakta yaklaşık 5 milyon asetilkolin reseptörü bulunmaktadır. Bunların %5-10'u agonistlerle açıldığında oluşan son plak potansiyeli kas kontraksiyonlarını başlatmak için yeterli düzeye ulaşır (43).

2.2.4 Sinir Kas Blokajı

Operasyon esnasında iyi bir nöromusküler blok sağlamak amacıyla d-tubokurarinin güvenli bir ajan olduğu; 1942'de Johnson ve Griffith, 1943'te de Cullen

tarafından ileri sürülmüştür (49). İlerleyen yıllar içerisinde kas gevşetici ajan kullanımı ve monitörizasyon yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, nöromusküler bloker kullanımı anestezi uygulamalarının önemli parçalarından biri olmuştur (49-50).

İdeal bir nöromusküler bloker; yüksek etki gücüne sahip, kısa ve hızlı etkili, birikici olmayan, histamin serbestleşmesine neden olmayan, antikolinesterazlar tarafından etkisi ortadan kaldırılabilen, kardiyovasküler sistem yan etkileri olmayan, farmakolojik olarak inaktif metabolitlere yıkılabilen, non-depolarizan etki mekanizmalı olmalıdır (39,49,51).

Nöromusküler blok; depolarizan blok ve kompetitif antagonizma benzeri etki ile oluşan non-depolarizan blok olarak ikiye ayrılır.

2.2.4.1 Depolarizan Nöromusküler Blokerler

Günümüzde klinik uygulamada depolarizan nöromusküler blok sağlayan yegâne ilaç süksinikolindir. Süksinilkolin (diasetilkolin, suksametonyum) birleşik iki asetilkolin molekülünden oluşur ve asetilkolin gibi davranarak postsinaptik kolinoreseptöre bağlanır. İyon kanalının açık kalmasını sağlayarak bir depolarizasyon sağlar ve bu kanal sürekli açık kaldığı için sonraki uyarılar yanıtsız kalır ve blok oluşur (39,52).

2.2.4.2 Nondepolarizan Nöromusküler Blokerler

Nöromusküler blokör ajanlar, nöromusküler kavşaktaki reseptörlere karşı Ach ile yarışırlar (kompetisyon). Kompetitif antagonizma ile Ach'nın kavşak üzerindeki depolarizan etkisini azaltırlar veya tamamen engellerler. Bu ajanların etkisi altında kavşak stabilize olur ve istirahat potansiyeli değişmez (39). Blokajın ortadan kalkması kavşaktaki bloker miktarının azalarak, asetilkolin miktarının artısıyla mümkün olur. Bu nedenle bloğun kalkmasında asetilkolini hızla parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlar kullanarak, kavşaktaki asetilkolin konsantrasyonu artırılır (46).

2.2.4.2.1 Sınıflama

Nondepolarizan nöromusküler blokerler kimyasal yapısal özelliklerine (Tablo 1) veya etki sürelerine (Tablo 2) göre sınıflandırılırlar (23).

Tablo 1. Kimyasal yapılarına göre nondepolarizan nöromusküler blokerler (23)

Steroid Yapılılar	Benzilizokinoliyum	Diğerleri
Pankuronyum	d-Tübokürarin	Mikst onyum klorofumarat
Vekuronyum	Atrakuryum	Biskuvarterner tropinil diester
Pipekuronyum	Doksakuryum	Fenolik asit derivesi
Rokuronyum	Mivakuryum	Gallamin
Rapakuronyum	Sisatrakuryum	Alkuronyum

Tablo 2. Etki sürelerine göre nondepolarizan nöromusküler blokerler (23)

Uzun Etkililer	Orta etkililer	Kısa Etkililer
Pankuronyum	Vekuronyum	Rapakuronyum
Pipekuronyum	Rokuronyum	Mivakuryum
d-Tübokürarin	Atrakuryum	
Doksakuryum	Sisatrakuryum	

2.2.4.2.2 Metabolizma ve Eliminasyon

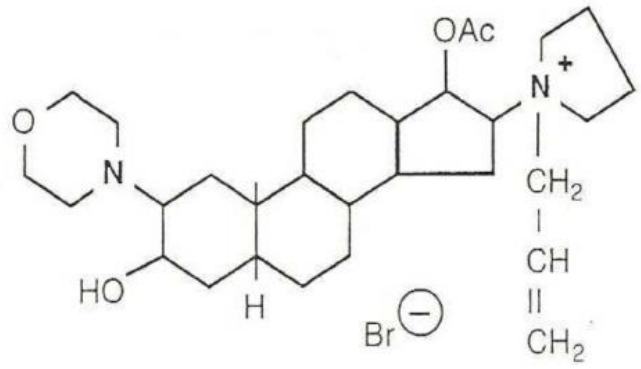
Neredeyse tüm NDMB'ler ester bağları, asetil ester grupları, hidroksil ya da metoksi grupları içerir. Özellikle kuvarterner nitrojen grupları suda yüksek, yağda ise çok düşük oranda eriyebilir. Moleküllerin hidrofilik yapısı glomerüler filtrasyonla geri emilime uğramadan idrar yoluyla atılmalarına neden olur. NDMB ajanların esas atılımı böbreklerden gerçekleşir (47, 49).

2.2.4.2.3 Klinik Yönetim ve Doz

Uygulama esnasında dikkat edilmesi gereken noktalar, nondepolarizan nöromusküler blokerlerin solunumsal ve kardiyovasküler yan etkileri ile yeterli nöromusküler derlenmenin gerçekleşmesidir. Her hastaya özel gerekli dozun ayarlanması için periferik sinir stimülatörü kullanılması önemlidir (23).

2.2.4.2.4 Rokuronyum Bromür

Rokuronyum, orta etkili mono-kuarternal yapıda amino-steroidal nondepolarizan nöromusküler bloker ajandır. Vekuronyum'un 6-8'de biri kadar güce sahiptir. Rokuronyum, vekuronyuma göre 4 farklı özelliğe sahiptir. Bunlar; rokuronyum bir tane 2 beta morfolino grubu, 3 alfa hidroksi grubu içermesi ve 16 pirrolidino fonksiyonunu 16–N Alil grubuna bağlı olarak göstermesidir. Rokuronyumun kimyasal formülü 1-(17 beta (asetiloxy)–3 ahidroksil 2 beta-(4-moronil)-5a andostan–16 betayl)-1-(2- propenyl) prolidinum bromid. Moleküler formülü C32H53BrN2O2'dir (39,49-51).



Şekil 3. Rokuronyum Bromür'ün moleküler yapısı (51)

Roküronyumun etkisi, iskelet kasında nikotinik kolinerjik reseptörlerin kompetitif antagonizmasıyla oluşur. Yalnızca kavşak sonrası değil kavşak öncesi nikotinik reseptörleri de etkiler, etkisi antikolinesteraz ilaçlarla reverse edilebilir (38,49). Dağılımı; plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır ve plazma düzeyleri üç kompartman modeline uyar. Hızlı dağılım zamanı 1-2 dakika ve yavaş dağılım zamanı 14-18 dakikadır (49, 51). Roküronyum karaciğerde metabolize olarak safra ile ayrıca %10 kadarı da değişmeden idrarla atılır. Eliminasyon klirensi, büyük oranda proteine bağlanmaya ve karaciğer enzim aktivitesine (intrensek klirens) dayanmaktadır. Hepatik disfonksiyon etki başlama süresini değiştirmemekte, fakat etki süresini uzatmaktadır. Böbrek atılımının 24 saatte %30 olduğu saptanmıştır, etki süresi böbrek yetmezliğinde önemli derecede etkilenmez. Metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitleri "17-deasetil – 9 rokuronyum" ve "16 N deasetil rokuronyum" insanlarda

plazmada nadiren tespit edilmiştir, bunlar farmakolojik olarak aktif değillerdir (38,49-51,53).

Dozaj ve uygulamada; stabil solüsyon halinde 50 ve 100 mg'lık ampüller içinde bulunur. ED95 dozu 0.3-0,4 mg/kg'dır. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi hızlanır, fakat etki süresi doza bağımlı olarak uzamaktadır. Çocuklarda 0,6 mg/kg dozda, erişkinlerde 0.6-1 mg/kg dozun 60-90 saniye içerisinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlamaktadır. 0.9-1,2 mg/kg (ortalama 1 mg/kg) dozda kullanıldığında 60 saniye içinde hızlı entübasyon koşullarını sağlayabilmektedir. Bu özelliği ile süksinilkoline bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Tek bolus doz uygulama yanında infüzyon (5-12 µg/kg/dk) şeklinde de uygulanabilen roküronyumun birikici özelliği bulunmamaktadır (38,51,54,55). Klinik kullanım dozlarında kardiyo-vasküler yan etkileri belirgin değildir, 1,2 mg/kg dozlarda ise kardiyovasküler yan etkiler gözlenmemesiyle beraber hafif vagolitik etkisinden dolayı kalp atım hızı artışına neden olduğu bildirilmektedir. Histamin salınımına sebep olan güvenlik marjı çok yüksektir ve 1,2 mg/kg dozlarda bile belirgin histamin salınımına neden olmaz (38, 49, 51, 54). Yaşlı hastalarda 0,6 mg/kg dozunda uygulanan roküronyumun etki başlangıç süresi değişmezken etki süresi belirgin olarak artar. Plazma klirensinde ve dağılım hacminde belirgin düşme görülür, eliminasyon yarı ömrü genç hastalara oranla artar. Bu farklılıklar, yaşlı hastalarda azalmış total vücut sıvısı ve karaciğer kitlesindeki azalmadan kaynaklı farmako-kinetik etkilere bağlıdır (49, 51, 53).

2.2.5 Sinir-Kas Bloğunun Antagonize Edilmesi

Nondepolarizan nöromusküler blokerler kavşak sonrası reseptörlerde asetilkolininin yarışa dayalı antagonizması ile nöromusküler iletimi bloke ederler. Etkilerini ortadan kaldırmanın en açık yolu asetilkolinin yarıştaki pozisyonunu arttırmaktır. Burada 2 faktör önemlidir. Birincisi Ach konsantrasyonu: konsantrasyon artınca bağlanan reseptör sayısı artar. İkincisi Ach'ın kavşakta kalış süresi: NDMB'ler reseptörden ayrılmadan önce asetilkolin yıkılır. Nöromusküler blokerlerin reseptörden ayrıldığında Ach'ın reseptöre bağlanabilmesi için kavşakta bulunma süresinin uzaması gerekir. Aynı zamanda, presinaptik asetilkolin salınımının artması ve NDMB

klirensinde artışla postsinaptik reseptörlerin serbest kalması bloğun ortadan kalkmasına katkı sağlayacaktır (43,50).

2.2.5.1 Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörleri indirekt olarak sinir-kas kavşağındaki sinaptik aralıkta bulunan asetilkolinesteraz enzimini inaktive ederler. Ach konsantrasyonları dramatik olarak artar, postsinaptik nikotinik reseptörlerde NDMB ile yarışırlar. Plazmada ve kavşakta, kolinesteraz inhibitörünün konsantrasyonu, yeniden dağılım, metabolizma ve salınımın sonucu olarak azaldığı için asetilkolinesteraz aktivitesi zamanla normale gelir. NDMB kolinesteraz inhibitörleri ile inaktive olmazlar veya yıkılmazlar (56).

Yaygın olarak kullanılan nöromusküler blok antagonistleri, asetilkolinesterazı inhibe eden neostigmin, pridostigmin ve edrofonyumdur. Antikolinesterazlar, myastenia gravis tedavisi ve sinir gazı zehirlenmesinin profilaksisinde kullanılır. Fakat uzun süreli kullanımları miyasteni benzeri kas zayıflığı yapabilir (43).

Neostigmin, günlük anestezi pratiğinde rutin olarak sinir kas bloğunu geri döndürmede kullanılan bir antikolinesterazdır. Muskarinik yan etkileri bir antikolinerjik ajanın (glikopirolat, atropin) eş zamanlı olarak ya da önceden uygulanmasıyla azaltılabilir. Neostigmin, aynı zamanda mesane atonisi, myastenia gravis ve paralitik ileus tedavisinde de kullanılır (52,57). Neostigmin klinik dozların üzerinde blok yapabilir (paradoksal zayıflık). Etkinin başlangıcı neostigmin için 7-11 dakikadır. Dağılım volümü 0.7-1.4 L/kg ve eliminasyon yarı ömrü 60-120 dakikadır. Suda çözünen, iyonize bileşiklerdir ve esas atılım yolu böbrektir (50).

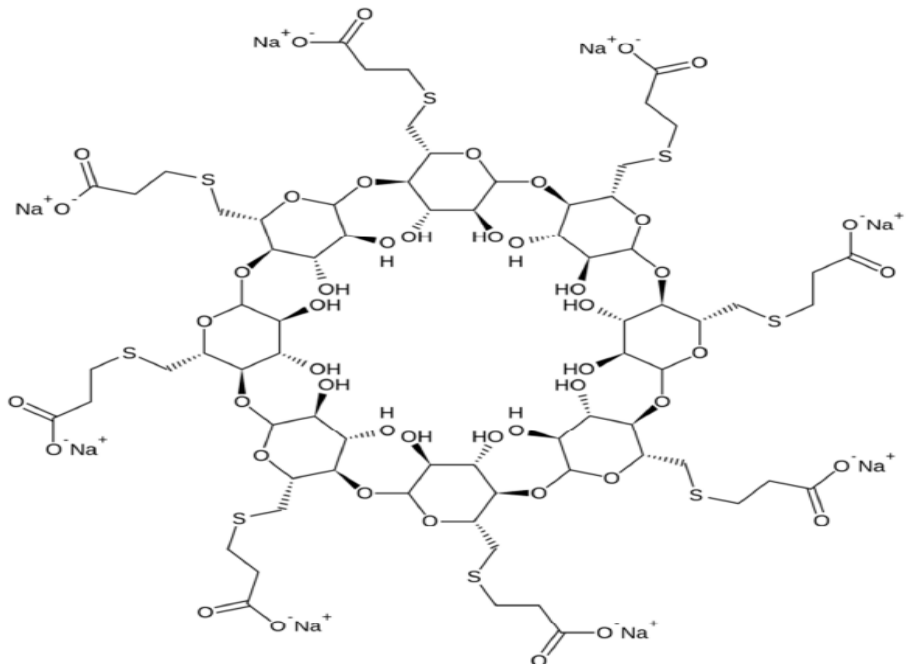
Kolinerjik stimülasyon ile bronkokonstrüksiyon gelişebilir, hava yolu direnci artar. Antikolinerjiklerin birlikte kullanımı solunum etkilerini azaltmaktadır. KOAH' ta kullanımlarında ciddi yan etki saptanmamakla birlikte, geri döndürücü ajanlar bronkospazmın tetiklendiği (trakeal tüp, ağrı ve yüzeyel anestezi) cerrahi sonundaki periyotta verilmektedir. Antikolinesterazlar salivasyonda, mesane tonusunda ve bağırsak motilitesinde artışa, abdominal kramp, bulantı, kusma ve miyozise neden olurlar (58).

Kolinesteraz inhibitörlerin yanında iki yeni ilaç (sugammadeks ve L- sistein) nondepolarizan kas gevşeticilerin selektif antagonisti olarak hareket ederler.

Sugammadeks aminosteroid kökenli nöromusküler blokajı tersine çevirebilirken, L-sisteinin gantakuryum ve diğer fumaratların nöromusküler bloke edici etkilerini tersine çevirdiği gösterilmiştir (59).

2.2.5.2 Sugammadex

Yakın zamana kadar nondepolarizan blokörlerin etkisi yalnızca kolinesteraz inhibitörleri ile geri çevrilebilmekteydi. 2008 yılında sugammadeksin kullanımının onaylanması ile nöromusküler blokajın geri çevrilmesinde ve rezidüel paralizin önlenmesinde yeni bir yaklaşım ortaya çıkmıştır (60). Yapılan çalışmalarda nöromusküler blokör ajan kullanılan hastaların yarısında, neostigmin kullanılmasına rağmen rezidüel sinir kas blokajı görülebileceği bildirilmiştir (61,62). Bu nedenle yüksek oranlarda postoperatif rekürarizasyon gözlenen kolinesteraz inhibitörlerinin yerine sinir kas bloğunun daha hızlı ve etkin geri çevrilmesini (63) sağlayan sugammadeksin kullanımı giderek daha çok tercih edilmektedir. Sugammadeks modifiye bir γ –siklodekstrin olup spesifik olarak roküronyumu enkapsüle etme amacıyla tasarlanmıştır ve veküronyum gibi benzer aminosteroid yapıda nöromusküler bloke edici ajanlara da etki etmektedir (59).



Şekil 4: Sugammadeksin moleküler yapısı (64)

Sugammadeks Bom ve ark. (65) tarafından bulunmuştur. Rokuronyum için uygun solvent aranırken etkisi fark edilmiştir. Rokuronyuma affinitesi vekuronyum ve pankuronyumdan fazladır. Benzilizokinolin tipteki nöromusküler blokerlere bağlanmaz. Derin seviyelerde paralizi olsa bile seğirme boyutunda hızlı dönüş yapar, yan etkileri azdır (43, 50).

Sugammadeksin etki mekanizması asetilkolinesteraz inhibitörlerinden tamamen farklıdır. Sugammadeks uygulandığında, plazmadaki serbest olan roküronyum molekülleri anında sugammadeks tarafından bağlanır ve böylece plazmadaki serbest roküronyum konsantrasyonu hızla azalır (66). Bu durum doku ve plazmadaki roküronyum arasında bir gradiyent oluşturur; roküronyum molekülleri dokudan çıkarak plazmaya gelir ve plazmada serbest olan sugammadeks molekülleri ile enkapsüle olur. Sugammadeks uygulanmasının ardından plazmada serbest olan roküronyum konsantrasyonu hızla düşerken, total roküronyum plazma konsantrasyonu (serbest ve sugammadekse bağlı) ise hızla artar (63). Ardından bu kompleks glomerüller tarafından filtre edilerek böbreklerle itrah edilir. Plazma yarı ömrü 100 dk'dır. Uygulanan dozun %80'i 24 saat içerisinde idrar yoluyla atılır (59). Sugammadeksin kolinerjik ileti üzerinde direkt etkisi yoktur. Selektif kas gevşetici bağlayıcı ilaç olarak kabul edilir (60).

2000'den fazla hastada kullanımına dair veriler iyi tolere edildiğini göstermektedir. Güvenlik profili diğer siklodekstrinlere benzemektedir. En yaygın yan etkileri; ağrı, bulantı, kusma, baş ağrısı, ateş, sırt ağrısı, boğaz ağrısı, öksürük ve konstipasyondur. Bu yan etkilerin bazıları anestezide kullanılan diğer ilaçlara bağlı da olabilmektedir. Ağızda acı ya da metalik tat daha çok yüksek dozlarda görülmektedir. Yaş, ırk, cinsiyet sugammadeksin güvenliğini etkilememektedir (67).

Hipertansiyonun yanında hipotansiyon ve QT uzaması görülebilir. Yanlışlıkla yüksek doz sugammadeks uygulaması (40 mg/kg) sonrası kardiyovasküler sistemde hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Düşük doz sugammadeks uygulaması sonrasında bloğun kalkmasında yetersizlikler olabilmektedir. Alerjik reaksiyonlara rastlanabilmektedir (67).

Sugammadeks, veküronyum veya roküronyumun sebep olduğu farklı seviyelerdeki nöromusküler bloğun geriye çevrilmesi için kullanılabilir. Rutin geriye çevirmede, eğer nöromusküler bloktaki geri dönüş veküronyum veya roküronyumun neden olduğu bloğu takiben 1-2 post-tetanik sayım (PTC) değerine ulaşmışsa 4,0 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 0.9'luk T4/T1 oranının geri kazanımı için geçen ortalama süre 3 dk civarındadır (68).

Sugammadeksin roküronyuma olan affinitesi veküronyumdan daha fazladır. Fakat yeterli bir nöromusküler blokaj sağlamak için gerekli veküronyum dozu (ED50) roküronyumdan 10 kat daha azdır. Bunun anlamı nöromusküler blokerler için daha az veküronyum molekülünün yeterli olmasıdır. Bu nedenle veküronyumun neden olduğu nöromusküler blokaj geri döndürüleceği zaman roküronyuma nazaran daha düşük dozda sugammadekse ihtiyaç duyulmaktadır (69).

Uygulama dozları; yüzeyel blok için 2 mg/kg, derin blok için 4 mg/kg' dır.

Sugammadeks benzilizokinolinlere ve depolarizan ajanlara karşı etkisizdir. Sugammadeks sonrası nöromusküler bloker kullanmak gerektiğinde 24 saat beklenmesi önerilmektedir. Daha erken uygulama yapmak gerekirse steroid yapıda olmayan nöromusküler bloker yapılmalıdır. Sugammadeks sonrası sisatrakuryum bloğu yoğundur, süksinilkolinde ise etki geç başlamasına rağmen tam blok oluşur (67).

2.3 Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Kognitif terimi Latince kökenli olup 'cognita' kelimesinden türemiştir. Bilinç, öğrenme, algılama, dikkat, zekâ, hafıza, oryantasyon, duygu, karar verme, eylem, konuşma, düş kurma, okuma-yazma, sorun çözme ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsamaktadır (70). Ameliyat öncesinde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi anestezi hekimleri için önemlidir. Öncelikle yazılı ve sözlü onam alabilmek için gereklilik arz eder. İkinci olarak, bu hastalar ameliyat sonrası bakımda farklı yaklaşıma ihtiyaç duyabilirler.

Anestezi sonrasında uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir görülmekle beraber, geliştiğinde ciddi bir problemdir. Postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor yeteneklerde bozulmalar genellikle kısa süreli ve geçici olmaktadır. Bu semptomların çok kısa süreli anestezi uygulamalarını bile izleyebileceği gösterilmiştir. Anestezi sonrası dönemde genç hastalarda hafıza, yaşlılarda mental organizasyonlar daha çok etkilenir (71-73).

Kognitif fonksiyonların değerlendirilebilmesi için tam bir nörofizyolojik inceleme yapılması gerekir. Bazı mini testler yapılarak hem operasyon öncesi kognitif fonksiyonlar değerlendirilebilir hem de operasyon sonrası kognitif disfonksiyon gelişme olasılığı belirlenebilir (74).

Anesteziden derlenmeyi değerlendirme ve basit bir üretken test bulabilme adına birçok girişim yapılmıştır. Bu testlerin çoğu başka alanlarda kullanılmış ve anestezi sonrası dönemi için adapte edilmiştir. Modifiye bir Gestalt testi (Trieger-Dot Test) 1969'da derlenmeyi değerlendirmek için önerilmiştir. Kullanılan diğer testler, "Maddox Wink" (ekstraoküler kas dengesini ölçmek için), reaksiyon zamanı testleri, araba sürme simülatörleri ve "Peg Board" testleri, algılama hız testleri ve "Digit Symbol Substitution" testtir. Bu testler klinik pratikte kendi yerlerini alamamışlardır (75).

Günümüzde anesteziden derlenme sırasında kognitif fonksiyonları ölçmek için sıklıkla tercih edilen ve pratik uygulamalarda kullanılan testler şunlardır:

1."Triger Dot" Testi (TDT)
2. "Verbal Learning" Testi
3."Digit Symbol Substitution" Testi (DSST)
4."Stroop Color and Word Interferance" Testi
5."Four Boxes" Testi
6."Visual Verbal Learning" Testi
7.Mini Mental Durum Testi (MMST)

2.3.1. Standardize Mini Mental Test (SMMT)

Folstein tarafından 1982 yılında yayınlanan ve hastaların kognitif durumunu derecelendirmek için geliştirilmiş kolay uygulanabilir bir yöntemdir (76).

SMMT oryantasyonu, hafızayı, motor ve görsel becerileri, dikkati, dil kullanımını ölçer ve 5-10 dakika içinde yapılabilir. Organik ve fonksiyonel bozuklukları ayırt etmede, genel anestezi sonrası mental fonksiyonları değerlendirmede kullanılan geçerli ve güvenilir bir testtir.

2.3.1.1. SMMT'nin Ölçtüğü Bilişsel Özellikler

Oryantasyon yeteneğinde; hastanın bulunduğu yer ve zamanla alakalı 10 soru vardır (hangi gündeyiz, hangi mevsimdeyiz, şu an neredesiniz gibi).

Kayıt hafızası için (anlık bellek); hastaya üç kelime verilir ve 20 saniye sonra tekrarlaması söylenir (masa, bayrak, elbise gibi).

Dikkat ve hesap yapma; hastanın 100'den geriye doğru 7 eksilterek sayması istenir, 65'e geldiğinde durdurulur. Bunlar frontal lobla ilişkilidir.

Hatırlama (yakın hafıza); daha önce söylenen üç cismin adını hatırlayıp hatırlamadığı sorulur ve dominant hipokampal bölgeyle ilişkilidir.

Lisan; 1. Hastaya belirli nesneler gösterilir ve ismi sorulur (kalem, saat). Dominant temporo-pariyetal alanla ilişkilidir. 2. Hastaya bir cümle söylenir ve tekrar etmesi istenir (eğer ve fakat istemiyorum gibi). Dominant pariyetal lobla alakalıdır. 3. Hastaya bir cümle okutulur ve yazıda söyleneni yapması istenir. 4. Hastanın 30 saniyede anlamlı bir cümle yazması istenir. 5. Hastaya bir şekil gösterilir ve aynısını çizmesi istenir (76).

En yüksek skor 30'dur ve skorun 23 veya daha düşük olması kognitif bozukluğu gösterir. Kognitif fonksiyondaki bir düşüşü gösteren kriter de MMST testte 2 veya daha fazla puan düşüşüdür. Geçerliliği ve güvenirliliği yüksek, uygulaması kolaydır (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.07.2019 tarihinde HNEAH-KAEK 2019/66/991 karar numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra 30.07.2019 – 30.10.2019 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune SUAM Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde gerçekleştirildi. Genel cerrahi kliniği tarafından elektif şartlarda genel anestezi altında laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan 172 hasta çalışma kapsamına alındı.

18 yaşından küçük hastalar, konjestif kalp yetersizliği, böbrek ve karaciğer yetmezliği, adrenal yetmezlik, hormonal bozukluk, nöropsikiyatrik hastalık, diyabetes mellitus, kronik alkol ve ilaç bağımlılığı, Glaskow Koma Skala değeri 15'in altında olan hastalar, son 1 yıl içerisinde kardiyopulmoner resüsitasyon ve inme geçirmiş olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Yaşları 18-65 yaş arasında değişen ve Amerikan Anestezi Derneği (ASA) fiziksel durum sınıfı I-II olan hastaların açlık süreleri sekiz saat olacak şekilde planlandı. Ameliyathaneye alınan hastalar preoperatif hazırlık odasına alındı. Hastalara yapılacak çalışma detaylı olarak anlatıldı, yazılı ve sözlü onamları alındı.

Hastalar kapalı zarf usulüne göre rastgele iki gruba ayrıldı;

Grup S: Sugammadeks grubu (n=86)

Grup N: Neostigmin grubu (n=86)

Hastalara kognitif fonksiyonlarının etkilenmemesi için premedikasyon verilmedi. Tüm hastalara operasyondan 15 dakika önce Standardize Mini Mental Test uygulandı (76) (Tablo 3) ve hasta verileri (yaş, eğitim durumu, cinsiyet, vücut ağırlığı) kaydedildi, hastaların normal kognitif fonksiyon düzeyleri tespit edildi. İlk değerlendirmede SMMT skoru <18 olan hastalar, görme ve işitme problemi olan hastalar çalışmaya alınmadı. İşitme problemi olan hastalar işitme cihazı kullanıyorsa, testin uygulanması sırasında cihazın kullanılması sağlandı.

Operasyon odasına alınan hastalar monitörize edildi. Elektrokardiyografi (EKG), non-invaziv kan basıncı ve oksijen satürasyonu monitörizasyonunu takiben,

tüm hastalara 20 gauge (G) kanül ile damar yolu açılarak anestezi indüksiyonuna kadar 500 cc %0,9 NaCl solüsyonu verildi. Ardından 4 ml/kg/st sıvı replasmanına devam edildi.

Hastaların tümüne 3 dakika %100 O2 ile preoksijenizasyon yapıldıktan sonra 1 mcg/kg fentanil, 2 mg/kg propofol (Propofol Fresenius %1 20 ml, Fresenius Kabi, Almanya) ve 0,6 mg/kg rokuronyum (Esmeron 5 ml, MSD, Organon, Hollanda) ile sağlanan indüksiyondan sonra iki dakika kontrollü ventilasyon uygulanıp yaş ve kiloya uygun entübasyon tüpü ile orotrakeal entübe edildi. Endotrakeal entübasyon gerçekleştirildikten sonra tidal volüm 6-8 ml/kg, frekans 12/dk olacak şekilde Julian (Dräger, Medizintechnik, Germany) anestezi cihazı ile ventilasyona başlanıldı ve end-tidal karbondioksit düzeyi (ETCO2) 35-40 mmHg arasında tutulmaya çalışıldı.

Anestezi idamesi oksijen (%50), hava (%50) ile birlikte sevofluran (0,5 -1 Minimal Alveolar Konsantrasyon (MAK) olacak şekilde) ve cerrahi boyunca 0.1 mcg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu ile yapılmıştır.

Operasyon süresince ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) değerleri, bazal değerin ± %20 sınırında tutulacak şekilde anestezik ve analjezik ajan gereksinimi ayarlandı. Hastanın OAB değerindeki %20'lik artış ve/veya KAH'nın >90 atım/dakika olması yüzeyel anestezi kabul edilerek remifentanil (Ultiva™ GlaxoSmithKline) dozu %25 artırıldı. OAB değerinde %20 azalma ve /veya KAH'nın <50 atım/dakika olması ise derin anestezi olarak kabul edilerek remifentanil dozu %25 azaltıldı. Remifentanil dozunun azaltılması bu durumu düzeltmeye yetmediğinde kullanılan sevofolaranın dozu azaltıldı. Buna rağmen 2 dakika süre ile devam eden bradikardi varlığında 0,01 mg/kg atropin, hipotansiyon varlığında ise; OAB değeri 65'in üzerinde olana kadar her 2-5 dakika aralıklar ile (5-10 mg) efedrin kullanıldı.

Tüm hastalara antiemetik olarak 0,15 mg/kg ondansetron ve postoperatif analjeziyi sağlamak amacıyla 15 mg/kg parasetamol (maksimum 1gr) ve Tenoksikam 20mg/2ml (TİLCOTİL 20 mg/2 mL İ.M./İ.V. liyofilize toz içeren flakon) uygulandı.

Operasyon bitiminde sevofluran (Sevorane Likid %100, Abbott, İngiltere) uygulaması sonlandırılarak, olgulara %100 O2 solutulmaya başlandı. Nöromusküler blokajın geri döndürülmesi amacıyla Grup N'ye 0,03 mg/kg neostigmin (Neostigmine 0,5 mg/ml amp, Adeka, Türkiye) ve 0,01 mg/kg atropin sülfat (Atropin sülfat 0,5 mg/

ml amp, Biofarma İlaç Sanayi Ltd. Şti., Türkiye), Grup S'ye 4 mg/kg sugammadeks (Bridion 200 mg/2 mL, Organon, Hollanda) intravenöz olarak uygulandı.

Hastaların orofaringeal sekresyonlarını aspire edebildiği, yutkunma reflekslerinin varlığı, kollarının bilinçli hareketleri, başlarını 5 saniye kaldırabildiği; arteryel kan basıncı ve kalp hızındaki değişimin giriş değerlerine göre ±%20'lik değer aralığında olduğu tespit edilince hastalar ekstübe edildiler.

Postoperatif derlenme odasında hastaların Modifiye Aldrete derlenme skoru (94) (Tablo 3) değerlerinin ≥ 9 olarak değerlendirilmesinin 15. ve 60. dakikalarında SMMT testi (76) (Tablo 4) ile kognitif fonksiyonları değerlendirildi.

Tablo 3: Modifiye Aldrete Derlenme Skoru (94)

Aktivite	Tüm ekstremitelerini hareket ettirebiliyor	**2 puan**
	İki ekstremite hareketli	**1 puan**
	Ekstremitelerde hareket yok	**0 puan**
Solunum	Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	**2 puan**
	Solunum hareketleri yüzeyel	**1 puan**
	Apne	**0 puan**
Bilinç Durumu	Tamamen açık	**2 puan**
	Verbal uyarıya reaksiyon veriyor	**1 puan**
	Verbal uyarıya reaksiyon yok	**0 puan**
Arteryel Kan Basıncı	Normal değerinden sapma ± %10 ya da daha az	**2 puan**
	Normal değerinden sapma ± %11-20	**1 puan**
	Normal değerinden sapma ± %21 ya da daha fazla	**0 puan**
Cilt Rengi	Normal	**2 puan**
	Soluk, gri, marmorize, ikterik	**1 puan**
	Siyanotik	**0 puan**

Tablo 4: Standardize Mini Mental Test (76)

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz . . . . . ( )
Hangi mevsimdeyiz . . . . . ( )
Hangi aydayız . . . . . ( )
Bu gün ayın kaçı . . . . . ( )
Hangi gündeyiz . . . . . ( )
Hangi ülkede yaşıyoruz . . . . . ( )
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız. . . . . ( )
Şu an bulunduğunuz semt neresidir . . . . . ( )
Şu an bulunduğunuz bina neresidir . . . . . ( )
Şu an bu binada kaçıncı kattasınız. . . . . ( )

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan . . . . . ( )

DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) . . . . . ( )

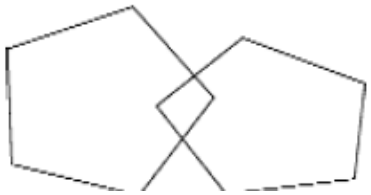
HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise). . . . . ( )

LİSAN (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) . . . . . ( )
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
"Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan . . . . . ( )
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
"Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan . . . . . ( )
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada) . . . . . ( )
e) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. (1 puan). . . . . ( )
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) . . . . . ( )



3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada referans yayınlardaki gruplara göre yapılan istatistiksel karşılaştırma sonuçları baz alınarak örneklem sayıları hesaplanmıştır. Araştırmada tip 1 hata %5, testin gücü %80 olarak belirlenmiştir. Örneklem hesabı MedCalc Statistical Software Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Power analizi sonucunda dinlenme anındaki β açısı için etki boyutu d=0.920, standart sapma=19 alındığında Güç=0.80 ve α=0,05 için tespit edilen örneklem sayısı her grup için minimum n=86 olarak belirlenmiştir.

Araştırmada hastaların demografik özelliklerini değerlendirmek amacıyla yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma, maksimum, minimum gibi betimleyici istatistiksel yöntemler tercih edildi. Kategorik değişkenler arasında oransal özelliklerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Neostigmin ve sugammadex grupları arasında yaş, kilo ve SMMT skor ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla Bağımsız Gruplar t testi kullanıldı. Tüm hastalar arasında cinsiyete göre SMMT ölçüm ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla Bağımsız Gruplar t testi, eğitim durumuna göre SMMT skor ortalamalarını karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Neostigmin grubunda preoperatif, postoperatif birinci ölçüm ve postoperatif ikinci ölçüm SMMT skor ortalamalarının değişimini ölçmek amacıyla Tekrarlayan Ölçümler için ANOVA analizi, ikili karşılaştırmalar için ise Tekrarlayan Ölçümler için t testi kullanıldı. Benzer şekilde sugammadex grubunda tekrarlayan SMMT ölçümleri ve ikili karşılaştırmalar için Tekrarlayan Ölçümler için ANOVA ve Tekrarlayan Ölçümler için t testi analizleri tercih edildi. Neostigmin ve sugammadex grupları arasında SMMT değişim skorlarının karşılaştırılması amacıyla Tekrarlayan Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA analizi kullanıldı. Bu analizde küresellik varsayımı karşılanmadığından Greenhouse-Geisser testi sonuçlarından yararlanıldı. Kilo, yaş ve SMMT skorları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Pearson Korelasyon analizi tercih edildi. Bağımsız Gruplar t testi, Tekrarlayan Ölçümler için t testi, Tekrarlayan Ölçümler için ANOVA analizi ve Pearson Korelasyon analizi için normallik varsayımı karşılandı. İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 22.0 programından yararlanıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmada değerlendirilen 172 katılımcının yaş ortalaması 45,60±10,42 olup, hastaların 121'i (70,3) kadındı. Hastaların preoperatif SMMT skor ortalaması 21,27±2,30, postoperatif SMMT ilk ölçüm ortalaması 19,80±2,29 ve postoperatif SMMT ikinci ölçüm ortalaması 20,47±2,39'idi. Tüm hastalar arasında yapılan karşılaştırmada üç ölçüm arasındaki ortalama değişimlerin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu (F=116,39, p<0,01) bulundu.

Tablo 5. Neostigmin ve Sugammadex grubu arasında demografik özelliklerin ve SMMT puanlarının karşılaştırılması.

a=Ki-Kare testi, b=Fisher Kesin Ki-Kare testi, t= bağımsız gruplar t testi, Ort.=Ortalama,

		Neostigmin Grubu		Sugammadex Grubu			
		N	%	N	%	Analiz	p
Cinsiyet							
	Erkek	27	31,4	24	27,9	X2=0,251	0,616[a]
	Kadın	59	68,6	62	72,1		
Eğitim							
	Okur yazar	3	3,5	9	10,5	X2=4,85	0,179[b]
	İlköğretim	38	44,2	36	41,9		
	Lise	36	41,9	37	43,0		
	Üniversite	9	10,5	4	4,7		
			Ort.±Ss.		Ort.±Ss.		
Yaş		86	45,66±9,33	86	45,54±11,47	t=0,073	0,707
Kilo		86	69,10±11,74	86	72,87±13,72	t=-1,934	0,055
Preoperatif SMMT		86	21,31±2,12	86	21,23±2,49	t=0,230	0,818
Postop SMMT birinci ölçüm		86	19,83±2,09	86	19,76±2,49	t=0,199	0,843
Postop SMMT ikinci ölçüm		86	20,48±2,26	86	20,46±2,52	t=0,064	0,949

Ss.= Standart Sapma, SMMT=Standardize Mini Mental Test.

Neostigmin grubunda bulunan hastaların 27'si (%31,4) erkek, Sugammadex grubundaki hastaların 24'ü (%27,9) erkeklerden oluşmaktaydı. Neostigmin grubundaki hastaların 3'ü (%3,5) okur yazar, 38'i (%44,2) ilköğretim, 36'sı (%41,9) lise ve 9'u (%10,5) üniversite mezunuydu. Buna ek olarak sugammadex grubundaki hastaların 9'u (%10,5) okur yazar, 36'sı (%41,9) ilköğretim, 37'si (%43,0) lise ve 4'ü (%4,7) üniversite mezunuydu. Neostigmin ve sugammadex grupları arasında karşılaştırmada cinsiyet oranlarının ($X2=0,251$, $p<0,616$) ve eğitim oranlarının ($X2=4,85$, $p=0,179$) anlamlı derecede farklılaşmadığı bulundu (Tablo 5).

Neostigmin ve sugammadex grupları arasında Bağımsız Gruplar t testine göre yapılan karşılaştırmada yaş ($t=0,073$, $p=0,707$), kilo ($t=-1,934$, $p=0,055$), preoperatif SMMT ($t=0,230$, $p=0,818$), postoperatif SMMT ilk ölçüm ($t=0,199$, $p=0,843$) ve postoperatif SMMT ikinci ölçüm ($t=0,064$, $p=0,949$) ortalamalarının anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (Tablo 5).

Tablo 6. Neostigmin grubundaki katılımcıların (n=86) yaş, kilo ve SMMT ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerleri

Özellik	Ort.	Ss.	Minimum	Maksimum
Yaş	45,66	9,33	18	60
Kilo	69,10	11,74	45	111
Pre-op SMMT	21,31	2,12	18	30
Post-op SMMT-1	19,83	2,09	16	26
Post-op SMMT-2	20,48	2,26	17	30

Ort.=Ortalama, Ss.= Standart Sapma, SMMT=Standardize Mini Mental Test

Neostigmin grubundaki katılımcıların yaş, kilo, preoperatif SMMT, postoperatif SMMT ilk ölçüm ve postoperatif SMMT ikinci ölçüm skor ortalamaları, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 7. Sugammadex grubundaki katılımcıların (n=86) yaş, kilo ve SMMT ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerleri

Özellik	Ort.	Ss.	Minimum	Maksimum
Yaş	45,54	11,47	18	60
Kilo	72,87	13,72	45	117
Pre-op SMMT	21,23	2,49	18	28
Post-op SMMT-1	19,76	2,49	15	27
Post-op SMMT-2	20,46	2,52	16	27

Ort.=Ortalama, Ss.= Standart Sapma, SMMT=Standardize Mini Mental Test

Sugammadex grubundaki hastaların yaş, kilo, preoperatif SMMT, post-operatif SMMT ilk ölçüm ve post-operatif SMMT ikinci ölçüm skor ortalamaları, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Neostigmin grubundaki katılımcıların (n=86) SMMT puan ortalamalarının değişimi

					İkili karşılaştırmalar		
					I-II	II-III	I-III
	Ort.±Ss.	Ortalamaların karesi	F	p			
(I) Pre-op SMMT	21,31±2,12	55,14	82,44	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
(II) Post-op SMMT-1	19,83±2,09						
(III) Post-op SMMT-2	20,48±2,26						

Ort.=Ortalama, Ss.= Standart Sapma, SMMT=Standardize Mini Mental Test, Tekrarlayan Ölçümler için ANOVA analizinde Küresellik varsayımı karşılanmadığı için Greenhouse-Geisser testi sonuçları kullanıldı.

Neostigmin grubundaki katılımcıların preoperatif SMMT puan ortalamaları 21,31±2,12, postoperatif SMMT ilk ölçüm ortalamaları 19,83±2,09 ve postoperatif SMMT ikinci ölçüm ortalamaları 20,48±2,26 olarak hesaplandı. Tekrarlayan Ölçümler

için ANOVA analizine göre üç ölçüm arasında yapılan karşılaştırmada SMMT puan ortalamalarının farklı olduğu (F=82,44, p<0,001) bulundu. İkili karşılaştırmalar sonucunda preoperatif SMMT puan ortalamalarının postoperatif SMMT ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu (p<0,001) bulundu. Buna ek olarak postoperatif SMMT ilk ölçüm ortalamalarının postoperatif ikinci ölçüm ortalamalarından anlamlı derecede farklı olduğu (p<0,001) değerlendirildi (Tablo 8).

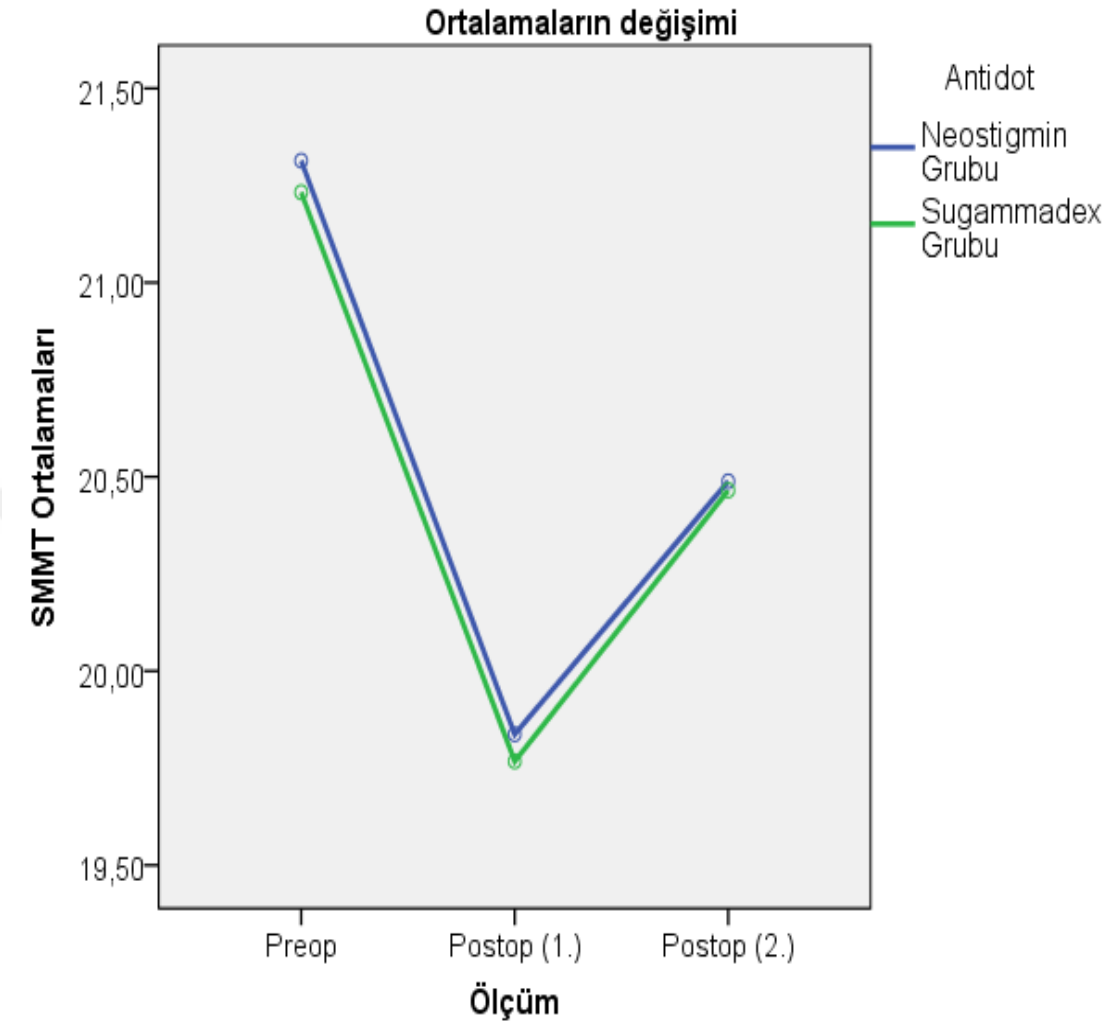
Tablo 9. Sugammadex grubundaki katılımcıların (n=86) SMMT puan ortalamalarının değişimi

					İkili karşılaştırmalar		
					I-II	II-III	I-III
	Ort.±Ss.	Ortalamaların karesi	F	p			
(I) Preop SMMT	21,23±2,49	62,17	82,68	<0,001	<0,001	<0,001	<0.001
(II) Postop SMMT-1	19,76±2,49						
(III) Postop SMMT-2	20,46±2,52						

Ort.=Ortalama, Ss.= Standart Sapma, SMMT=Standardize Mini Mental Test, Tekrarlayan Ölçümler için ANOVA analizinde Küresellik varsayımı karşılanmadığı için Greenhouse-Geisser testi sonuçları kullanıldı.

Sugammadex grubundaki katılımcıların preoperatif SMMT puan ortalamaları 21,23±2,49, postoperatif SMMT ilk ölçüm ortalamaları 19,76±2,49 ve postoperatif SMMT ikinci ölçüm ortalamaları 20,46±2,52 olarak hesaplandı. Tekrarlayan Ölçümler için ANOVA analizine göre üç ölçüm arasında yapılan karşılaştırmada SMMT puan ortalamalarının farklı olduğu (F=82,68, p<0,001) bulundu. İkili karşılaştırmalar sonucunda preoperatif SMMT puan ortalamalarının postoperatif SMMT ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu (p<0,001) bulundu. Buna ek olarak postoperatif SMMT ilk ölçüm ortalamalarının postoperatif ikinci ölçüm ortalamalarından anlamlı derecede farklı olduğu (p<0,001) değerlendirildi (Tablo 9).

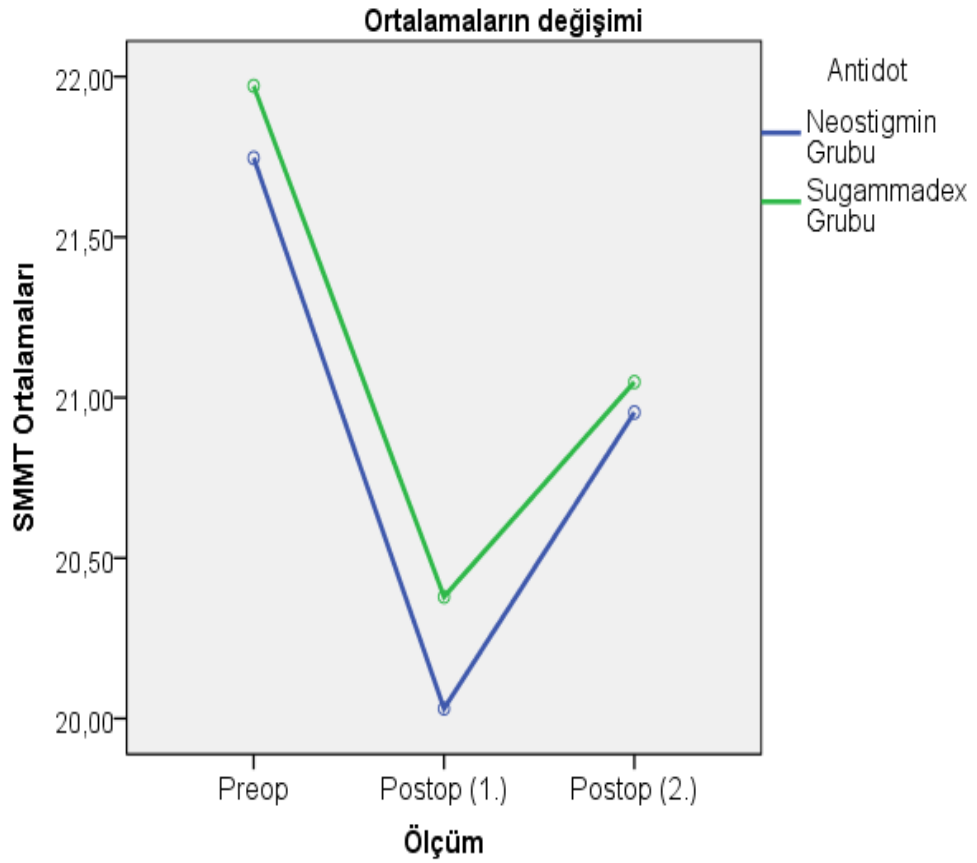
Grafik 1. Kullanılan antidot türüne göre SMMT puan ortalamaların değişimi



Ortalamaların karesi=0,05, F=0,072, p=0,894. Küresellik varsayımı karşılanmadığı için Greenhouse-Geisser testi sonuçları kullanıldı.

Tekrarlayan Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA analizinde kullanılan antidot türüne göre (sugammadex ve neostigmin) preoperatif ve postoperatif SMMT (birinci ve ikinci) ölçüm ortalamalarındaki değişimin istatistiksel açıdan farklı olmadığı (F=0,072, p=0,0894) değerlendirildi (Grafik 1).

Grafik 2. Kullanılan antidot türüne göre yaşın, eğitimin, cinsiyettin ve kilonun etkisi kontrol edildiğinde SMMT ortalamaların değişimi



Ortalamaların karesi=1.276, F=2,108, p=0,080. Küresellik varsayımı karşılanmadığı için Greenhouse-Geisser testi sonuçları kullanıldı.

Yaşın, eğitimin, cinsiyettin ve kilonun etkisi kontrol edildiğinde Tekrarlayan Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA analizinde kullanılan antidot türüne göre (sugammadex ve neostigmin) preoperatif ve postoperatif SMMT (birinci ve ikinci) ölçüm ortalamalarındaki değişimin istatistiksel açıdan farklı olmadığı (F=2,108, p=0,0894) değerlendirildi (Grafik 2).

Tablo 10. Tüm katılımcılar arasında cinsiyete ve eğitim durumuna göre SMMT skor ortalamalarının karşılaştırılması

			Preoperatif		Postop ilk ölçüm		Postop ikinci ölçüm	
		n	Ort.±Ss.		Ort.±Ss.		Ort.±Ss.	
Cinsiyet	Erkek	51	21,80.±2,56	p=0,050[a]	20,29±2,49	p=0,068[a]	21,13±2,67	p=0,018[a]
	Kadın	121	21,04.±2,16	t=1,97	19,59±2,18	t=1,83	20,19±2,21	t=2,38
Eğitim	Okur-yazar	12	18,75.±0,86		16,83.±1,33		17,50.±1,00	
	İlköğretim	74	20,18.±1,18	p<0,001[b]	18,93.±1,45	p<0,001[b]	19,39.±1,24	p<0,001[b]
	Lise	73	22,04.±2,06	X2=76,25	20,63.±2,19	X2=59,70	21,35.±2,16	X2=78,21
	Üniversite	13	25,46.±2,22		22,84.±1,99		24,46.±2,25	

a=Bağımsız gruplar t testi, b=Kruskal Wallis Tetsi

Tüm hastalar arasında cinsiyet göre yapılan karşılaştırmada preoperatif SMMT (t=1,97, p=0,05) ve postoperatif SMMT ikinci ölçüm skor ortalamalarının (t=2,38, p<0,018) anlamlı derecede farklı olduğu değerlendirildi. Buna ek olarak tüm hastalar arasında postoperatif SMMT ilk ölçüm ortalamalarının cinsiyete göre anlamlı derecede farklı göstermediği (t=1,83, p=0,068) bulundu (Tablo 10).

Tüm hastalar arasında eğitim durumuna göre yapılan karşılaştırmada preoperatif SMMT skor ortalamalarının (X2=75,25, p<0,001), postoperatif SMMT ilk ölçüm skor ortalamalarının (F=59,70, p<0,001) ve postoperatif SMMT ikinci ölçüm skor ortalamalarının (X2=59,70, p<0,001) anlamlı derecede farklı olduğu değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 11. Tüm katılımcıların kilo ve yaş özellikleri ve SMMT skorları arasındaki ilişki

		1	2	3	4
1-Kilo (Kg)	r	-			
	p	-			
2-Yaş (Yıl)	r	0,080			
	p	0,297			
3-Preoperatif SMMT	r	-0,016	-0,754		
	p	0,833	<0,001		
4-Postop ilk ölçüm SMMT	r	0,023	-0,609	0,854	
	p	0,762	<0,001	<0,001	
5-Postop ikinci ölçüm SMMT	r	-0,043	-0,707	0,947	0,889
	p	0,578	<0,001	<0,001	<0,001

Pearson korelasyon analizine göre yaş ve preoperatif SMMT ($r=-0,754$, $p<0,001$), postoperatif SMMT ilk ölçüm ($r=-0,609$, $p<0,001$), postoperatif SMMT ikinci ölçüm ($r=-0,707$, $p<0,001$) skorları arasında anlamlı derecede negatif ilişki olduğu bulundu (Tablo 11).

5.TARTIŞMA

Araştırmamız sonucunda neostigmin ve sugammadeks grubundaki hastaların genel bilişsel özelliklerindeki ortalama değişimlerinin farklılık göstermediğini, buna ek olarak hem neostigmin hem de sugammadeks uygulanan hastalardaki kognitif değişimin ayrı ayrı anlamlı olduğunu bulduk.

Pişkin ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan çalışmada ameliyat öncesi uygulanan anestezi prosedürünün ameliyat sonrası erken dönemde bilişsel işlevlerde geçici veya kalıcı bir gerileme oluşturabileceği, buna rağmen neostigmin ile karşılaştırıldığında sugammadeks uygulamasının daha erken uyanma ve daha hızlı iyileşme sağlamasına rağmen benzer bilişsel etkilerinin olduğu bulunmuştur (77). Araştırmamızdan elde edilen bulguların Pişkin ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz. Bu sonuçları destekleyen başka bir araştırmada da neostigmin veya sugammadeks uygulamasından sonra postoperatif bilişsel işlev bozukluğu insidansında klinik olarak önemli bir fark olmadığı, buna rağmen bilişsel fonksiyon testlerinin alt alanlarına bakıldığında neostigmin grubunda görsel yapılandırma ve görsel dikkat becerisini ölçen alanlarda sugammadeks grubundan daha belirgin bir düşüş olduğu bulunmuştur (78). Benzer başka bir araştırmada; neostigmin ve sugammadeks uygulanan gruplar arasında postoperatif bilişsel işlev bozukluğunun, görsel yapılandırma ve görsel dikkat becerisindeki değişimin farklı olmadığı bulunmuştur (79). Bizim araştırmamızda sadece genel bilişsel özellikler değerlendirilip; alt kognitif fonksiyonların (görsel beceriler, dikkat, yürütücü fonksiyonlar, bellek vb.) nasıl etkilendiği incelenmedi. Bu nedenle neostigmin veya sugammadeks uygulamasının hangi alt bilişsel fonksiyonları daha fazla etkileyip etkilemediğini keşfetmek için yeni araştırmaların yapılmasını önerilebiliriz.

Hastalıkların farklı etkilerinin, cerrahi işlemlerin ve eşlik eden anestezi prosedürlerinin bilişsel işlevlerde geçici veya kalıcı postoperatif yavaşlamalara neden olabileceği bilinmektedir (80). Anestezi uygulamaları sonrası bilişsel fonksiyonlarda kalıcı yavaşlamalara ileri yaşın, uzun süreli cerrahi işlemlerin ve kalp ameliyatlarının risk oluşturduğu değerlendirilmiştir (80,81). Bu araştırmamızda 60 yaşın üzerindeki hastaları değerlendirmeye almadık. Buna ek olarak neostigmin ve sugammadeks grubundaki katılımcılar kontrollü ve seçkisiz bir yöntemle araştırmaya alındığı için

yaşın etkisi araştırmada kontrol edilmiştir. Yine iki grup arasında ortalamaların karşılaştırılmasında karıştırıcı etki yapabilecek yaş, kilo, eğitim, cinsiyet ve operasyon süresi gibi değişkenlerin kontrol edilmesi sonucunda da iki farklı antidot kognitif ortalamaların ortalama değişimlerinin farklı olmadığı bulunmuştur. Bu noktadan baktığımızda neostigmin ve sugammadeks kullanımının karıştırıcı bazı değişkenleri kontrol edildiğinde de benzer bilişsel etkileri olduğunu söyleyebiliriz. Buna ek olarak farklı hasta gruplarında, farklı cerrahi işlemlerde veya farklı yaş gruplarında bu iki antidot arasında ameliyat sonrası kognitif fonksiyonların karşılaştırılması literatür açısından daha yol gösterici olabilir.

Bu araştırmamızda bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla SMMT'yi kullandık. SMMT ayaktan ve yatak başı uygulaması olan ve 10 dakikalık kısa bir sürede kişinin değerlendirilmesini sağlayan bir testtir (82). Literatürde neostigmin ve sugammadeks kullanımının postoperatif bilişsel fonksiyonlarının etkilerinin karşılaştırıldığı araştırmalarda SMMT' nin sık tercih edildiği, 60 yaş üstü veya 18-60 yaş arası hastalarda SMMT'nin kullanıldığı görülmüştür (77-79). Funder ve arkadaşları (2010) anestezi sonrası postoperatif bilişsel bozulmaların değerlendirilmesinde araştırmaların yönteminin önemli olduğunu, özellikle hastaların tanı kriterlerini değerlendirirken kullanılan yöntemlerin farklılık gösterdiğini, tekrarlayan ölçümlerde testlerde öğrenme ve alışmaların etkilerinin ortaya çıkabileceğini, bu nedenle iki ölçüm arasındaki sürenin araştırmanın verilerini etkileyebileceğini belirtmiştir. Buna rağmen biz araştırmamızda tüm katılımcıların birinci ölçüm ortalamasının 21,27, ikinci ölçüm ortalamasının 19,80 ve üçüncü ölçüm ortalamasının 20,47 olduğu ve üç ölçüm arasındaki değişimin anlamlı olduğunu bulduk. Bu nedenle testlerde alışma etkisi söz konusu olsa bile ikinci ve üçüncü ölçümde ortaya çıkan bilişsel bozulmanın anestezi amacıyla kullanılan antidotlardan kaynaklandığı düşünülebilir. Eğer bu çalışmada alışma etkisini gözlemleseydik son ölçüm ortalamalarının ilk ölçüm ortalamalarından anlamlı derecede yüksek çıkması beklenebilirdi. Bununla birlikte katılımcıların hastalık şiddetinin, yaş özelliklerinin, ameliyat sonrası rahatlama hissinin veya ruhsal durumlarının test skorlarındaki değişimdeki karıştırıcı etkisini göz önünde bulundurmak faydalı olabilir.

Genel anestezi sonrası beyin fonksiyonunun tam olarak ne zaman döndüğünün bilinmediği, bilişsel işlevlerin anestezi ile yapılan cerrahi işlemlerden sonra birçok faktörden etkilendiği, hızlı ve kısa süreli etkili anestezi maddelerinin vücut tarafından daha az metabolize edildiğinden daha az bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceği tartışılmıştır (77). Buna ek olarak ameliyat öncesi kullanılan analjeziklerin dozunun, ağrı yönetiminin ve ağrı için uygulanan ek tedavilerin postoperatif bilişsel fonksiyonlardaki bozulmalarda önemli etkilerinin olduğu bulunmuştur (84,85). Araştırmamızda cerrahi işlemlerin etkilerini kontrol etmeyip ağrı yönetimini monitörize etmememiz önemli eksiklerimiz arasında gösterilebilir. Bu nedenle neostigmin veya sugammadeks kullanımında oluşan bilişsel farklılıkları karşılaştırmak amacıyla bu değişkenlerin etkilerinin kontrol edildiği yeni araştırmalar tasarlamanın postoperatif kognitif bozulmaların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Erken yetişkinlik dönemine doğru bilgi işlem hızı, muhakeme, hafıza ve yürütücü işlevler gibi zihinsel alanlarda yaşın ilerlemesine bağlı olarak gerileme olduğu, cinsiyetle bağlantılı olarak bilişsel fonksiyonların farklı alt alanlarında farklılık görüldüğü ve eğitimin genel bilişsel özellikler açısından en önemli karıştırıcı değişkenlerden birisi olduğu değerlendirilmiştir (86-88). Araştırmamızda da tüm katılımcılar arasında yaş artıkça kognitif fonksiyonların azalması, cinsiyete ve eğitim durumuna göre genel bilişsel özelliklerin değişmesi literatürdeki bulgular ile benzerlik göstermektedir. Literatürde yaş, eğitim ve cinsiyetin bilişsel fonksiyonlar üzerinde karıştırıcı etki yaptığının bilinmesi nedeni ile araştırmamızda neostigmin veya sugammadeks uygulanan gruplarda bu özelliklerin benzer olmasına çalıştık. Buna ek olarak SMMT skorlarındaki değişimi üzerinde bu değişkenlerin etkisi kontrol etmeye çalıştık. Kullandığımız bu yöntemlerin araştırmamızın güçlü yönleri olduğunu söyleyebiliriz.

Araştırmamızda neostigmin ve sugammadeks grubundaki hastaların bilişsel özelliklerindeki değişimin benzer olduğunu, buna ek olarak iki antidot grubunda da belirgin bilişsel azalmanın görüldüğünü tespit ettik. Ameliyat öncesi uygulanan propofolün bilişsel fonksiyonları bozduğu, bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın bir hafta boyunca devam edebileceği, buna ek olarak propofole bağlı olarak nadir de olsa deliryum benzeri ciddi nörolojik tabloların ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (89). Buna

ek olarak ameliyat öncesi fentanil kullanımının ameliyat sonrası bilişsel bozulmalara neden olabileceği, özellikle yüksek doz fentanil kullanımının bir hafta boyunca kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemeye devam edebileceği bulunmuştur (90). Bu nedenle araştırmamızda da ameliyat öncesi uygulanan propofol ve fentanilin katılımcıların bilişsel fonksiyonlarını etkileyebileceğini akılda tutmamız gerekir. Hastalarda ameliyat sonrası ortaya çıkan bilişsel bozulmaların neostigmin, sugammadeks, propofol veya fentanil kullanımından kaynaklanıp kaynaklanmadığını ayırt etmek amacıyla daha fazla araştırma yapılması gerekir. Araştırmamızda hastaların tümüne indüksiyonda 1 mcg/kg fentanil, 2 mg/kg propofol ve 0.6mg/kg rokuronyum uygulayarak anestezi prosedürünü kiloya bağımlı olarak ayarladık. Hastaların yaş ve kilo özelliklerini neostigmin ve sugammadeks gruplarında kontrol etmeye çalışsak da kişilerin nörokimyasal olarak anesteziden ne kadar etkilendiğini kontrol edemedik.

Anestezi uygulamalarının nöronlarda kalıcı veya geçici hasarlara neden olabileceği, anesteziye bağlı olarak öğrenmeden ve bellekten sorumlu yapı olan hipokampus ve önemli bilişsel işlevlerde etkileri olan GABA, oksitosin ve BDNF (Beyin-türevli nörotrofik faktör) gibi nöral yapılarla bağlantılı faktörlerin olumsuz etkilenebileceği belirtilmiştir (91). Bu nedenle araştırmamız sonucunda neostigmin ve sugammadeksin nöral devreler üzerindeki etkisinin araştırılmasının faydalı olabileceğini söyleyebiliriz.

Araştırmamızın önemli kısıtlıklarından birisi de sonuçların sadece 18-60 yaş arasındaki kişilere genellenebilir olmasıdır. Çünkü literatürde çocuk ve yaşlı bireylerde anestezinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde farklı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (92,93). Ayrıca araştırmamızda hastaların hastalık şiddetleri, ameliyat başarıları, hastaların strese dayanıklılık durumları kontrol edilmemiştir. Yine bilişsel özelliklerin sadece SMMT ile ölçülmesi ve ayrıntılı alt bilişsel özelliklerin incelenmemesi de çalışmamızın eksik yönlerindendir.

6. SONUÇ

Araştırmamız sonucunda neostigmin veya sugammadeks kullanılan hastalardaki bilişsel değişimlerin benzer olduğu sonucuna vardık. Buna ek olarak iki antidotta da postoperatif 15. ve 60. dakikada bilişsel işlevlerdeki bozulmanın devam ettiğini, özellikle 15. dakikadaki kognitif yavaşlamanın belirgin olduğunu gördük. Biz çalışmamızda sadece postoperatif 60 dakikalık bir dönemi değerlendirdik. Bu nedenle neostigmin veya sugammadeks uygulanan hastaların bilişsel fonksiyonlarının uzun süreli izleminin; bu iki antidotun bilişsel etkilerinin değerlendirilmesine daha iyi katkı sağlayabileceği görüşündeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth 2005; 95: 82-7.

2. Karaca S. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. TARK 2004 Özet Kitabı, 57.

3. Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2005; 19: 349–64.

4. Heinke W, Koelsch S. The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. Curr Opin Anaesthesiol. 2005;18(6):625–31.

5. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 2005; 95(1):82–7.

6. Hope AT, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar KA. A System for Psychomotor Evaluation Design, Implementation and Practice Effects in Volunteers. Anaesthesia. 1998; 53:545–50.

7. Ancelin ML, De Roquefeuil, Ritchie K. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly:a review of clinical and epidemiological observations. Rev Epidemiol Sante Publique 2000; 48 (5):459-72.

8. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 2005; 95(1):82–7.

9. Hope AT, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar KA. A System for Psychomotor Evaluation Design, Implementation and Practice Effects in Volunteers. Anaesthesia. 1998; 53:545–50.

10. Tzabar Y, Asbury A J, Millar K.Cognitive Failures After General Anesthesia for Day-Case Surgery. Br J Anaesth. 1996;76:194–7.

11. Motsch J, Breitbarth J, Salzman R, Bach A, Martin E. Kognitive und Psychomotorische Leistungsföhigkeit nact Isofluran-Midazolam/Alfentanil und Propofol-Anösthesia. Anaesthesist 1992; 41:185–91. 7.Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006; 20:315–30.

12. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ritchie K. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations Rev Epidemiol Sante Publique. 2000; 48: 459–72.

13. Smith RJ, Roberts NM, Rodgers RJ, Bennett S. Adverse cognitive effects of general anaesthesia in young and elderly patients. Int Clin Psychopharmacol. 1986; 1:253–9.

14. Larsen LE, Gupta A, Ledin T. Pscyhomotor recovery following propofol or isoflurane anesthesia following day-case surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1992; 36: 276–82.

15. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003; 17:259–72.

16. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. Delirium, dementia and other cognitive disorders. In Oxford Textbook of Psychiatry. 3rd. ed. Oxford: Oxford University Press 1996: 314–22.

17. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. Can J Anaesth 2006; 53: 669-77.

18. Orhan ME. Geriatrik Anesteside Postoperatif Kognitif Disfonksiyon. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2011; 4: 60-7.

19. Ebrinç S. Psikiyatrik derecelendirme ölçekleri ve klinik çalışmalarda kullanımı. Klinik Psikofarmokoloji Bülteni 2000; 10:109–16.

20. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. Br J Anaesth 2000;84:378-93.

21. Stump DA. Selection and clinical significance of neuropsychologic tests. Ann Thorac Surg 1995;59:1340-4.

22. Haan J, van Kleef JW, Bloem BR, Zwartendijk J, Lanser JB, Brand R, et al. Cognitive function after spinal or general anesthesia for transurethral prostatectomy in elderly men. J Am Geriatr Soc 1991;39(6):596-600.

23. Sağır Ö. Sinir ve kas kavşağı ve nöromusküler iletim. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2011; 4: 1-7.

24. Yavaşçaoğlu B. Nöromusküler ileti ve kas gevşetici ilaçlar. Korfalı G (ed). Anestezide Temel Konular. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: 37-45.

25. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg 2007; 104: 575-581.

26. Bom A, Epemolu O, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade. Curr Opin Pharmacol 2007; 7: 298-302.

27. Lidia G, Dariusz O, Pawet S, Artur K. Sugammadex - two years in clinical practice. Anaest Int Ther 2010; 42: 139-143.

28. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. Anaesthesia 2009: 64: 45-54.

29. Jatzko GR, Lisborg PH, Pertl AM, Stettner HM. Multivariate comparison of complications after laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. Ann Surg 1995; 221: 381-6.

30. Neostigmine: from Wikipedia; the free encyclopedia, , http://en.wikipedia.org/wiki/Neostigmine.

31. Sayın M. Kas Gevşeticiler. Keçik Y (ed). Temel Anestezi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi. 2012: 131-151.

32. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 3. Baskı, İstanbul.2004;1-15

33. Şener E. B. Miyastenia Gravis, Miyotoni,Muskuler Distrofi, Birinci ve İkinci Motor Noron Hastalığı ve Yanıklı Hastalarda Kas Gevşetici KullanımıTurkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special 36 Topics 2011;4(2):36-46

34. Stanski DR, Shafer SL. Measuring Depth of Anesthesia In: Miller RD (ed). Miller‘s Anaesthesia. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2008: 1227-1264.

35. Diefenbach C Anestezi ve Cerrahi girişim Sırasında NM Monitorizasyon Urban&Schwerzenberg. 2.baskı.1998

36. Cammu G. Postoperative residual curarisation: complication or malpractice? Acta Anaest. Belg. 2004;55: 245-249

37. Fezing A. K, D’Hollander A, Boogaerts J. G. Assessment of the postoperative residual curarisation using the Train-of-four stimulation with acceleromyography. Acta Anaesth. Belg. 1999;50:83-86

38. Hunter JM. Rocuronium the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. Br J Anaesth 1996; 76; 481-3.

39. Kayhan Z. Klinik anestezi. 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 151-80.

40. Katzung, G, Masters, B ve Trevor, J. Lange Basic and Clinical Pharmacology, 2012. s. 697-699.

41. Collins V.J. Relaxants-clinical considerations in: Principles of anesthesiology general and regional anesthesia. (3’th Edition), Lee and Fibeger Philadelphia, Vol 2, 847-938, 1993

42. Guyton AC. Hall JE. İskelet Kasının Uyarılması: Sinir Kas İletimi ve Uyarılma -Kasılma Eşleşmesi. Açıkgöz O. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı İstanbul. Nobel Basımevi 2007: 85-91.

43. Martyn JAJ. Nöromusküler fizyoloji ve farmakoloji. İnanoğlu K. Miller Anestezi. 6. Baskı. İzmir. Güven Kitabevi 2010: 859-881.

44. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. Br J Anaest 2009; 103: 108-114.

45. Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring: Miller R.D. (Ed), Anaesthesia (fourth edition), Churchill Livingstone Inc., New York, Edinburg, London, Melburn, 1345-1361, 1994

46. Alver F, Evren Ç. Nöromusküler monitörizasyon: Anestezide Güncel Konular: Nobel Tıp Kitapevleri, Sy 105-125, 2002

47. Demirel E, Ünal N. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları: Anestezide Guncel Konular, Nobel Tıp Kitapevleri, Sy 125-158, 2002

48. Morgan G, Edvard Jr, Michail Maget S. Kas gevşeticiler. Klinik Anesteziyoloji (Klinical Anesthesiology). Luleci N (cev). Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul. Sayfa:149-164, 2002.

49. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (ed). Anaesthesia. 6th ed. Philadelphia, Churchil Livingston 2006: 481-572.

50. Bevan DR, Donati F. Muscle Relaxants. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK ed(s). Clin Anaesth. 4th edition Newyork, Lippıncot Willıams &Wılkıns 2001: 419-47.

51. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS. Murray MJ ed(s). Clinical Anaesthesiology. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002: 179-98.

52. Morgan, GE ve Mikhail, MS. Clinical Anestesiology, 2013. s. 285.

53. Della Rocca G, Pompei L, Coccia C, Costa MG, Cecchini V, Vilardi V, Pietropaoli P. Atracurium, cisatracurium, vecuronium and rocuronium in patients with renal failure. Minerva Anestesiol 2003; 69: 605-15.

54. Baykara N, Solak M, Toker K. Predicting from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. J Clin Anaesth 2003; 15: 328-33.

55. Baykara N, Woelfel S, MD, Fine GF, MD, Solak M, Toker K, Brandom BW. Predicting Recovery From Deep Neuromuscular Block by Rocuronium in Children and Adults. J Clin Anesth 2002: 14; 214 –7.

56. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular blook. Br J Anaesth 2009; 103: 11-529.

57. Davies, N.J.H, Cashman, J.N. Lee's Synopsis of Anesthesia, 2008. s. 247-250

58. Lien CA, Savard P, Belmont M, Sunaga H, Savarese JJ. Fumarates: unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. J Crit Care 2009; 24: 507.

59. Miller R. Miller's Anesthesia, 2015. s. 1195.

60. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Raft J. Sugammadex: clinical development and practical use. Korean J Anesthesiol 2013; 65: 495- 500

61. Murphy GS: Residual neuromuscular blockade: Incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. Minerva Anestesiol 2006; 72:97-109.

62. Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Medicis E, Warriner B, Jones PM, Chaput A, Pouliot JF, Galarneau A. The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. Anesth Analg. 2015;121 (2):366– 372.

63. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium consantration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org25969. Anestesiology 2003; 99: 632-637.

64. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, Olkkola KT. The Duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. Anesth Analg 2011; 112: 63–68.

65. Bom A, Epemolu O, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade. Curr Opin Pharmacol 2007; 7: 298 302.

66. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. Angew Chem Int Ed Engl 2002;41:266–270.

67. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular blook. Br J Anaesth 2009; 103: 11-529.

68. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby Mogensen J. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study, Anesthesiology 2006; 104: 667-674

69. Akha AS, Rosa J, Jahr JS, Li A, Kiai K. Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents; pharmacology, clinical development and future directions. Anesthesiology Clin 2010; 28: 691-708.

70. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları.6. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 1995; 371-77.

71. Moller JT, Svenild I et al. Perioperative Monitoring With Pulse Oximetry And Late Postoperative Cognitive Dysfunction. BJ Anaeesth 71:340-347,1993.

72. Tsai SK, Lee C et al. Recovery Of Cognitive Functions After Anesthesia With Desflurane Or Isoflurane And Nitrous Oxide. Br J Anaesth 1992;69:255-258,1992.

73. Zuurmond W, Balk W et al. Multidimensionality Of Psychological Recovery From Anaesthesia. Anaesthesia 44:889-892,1989.

74. Taylor M, Grant F. Cognitive Dysfunction in the elderly. Why assessment is of practical consequence to anaesthesists. Curr Anaesth Crit Care 2002; 13: 221-7.

75. Marshall SI, Chung F. Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. Anesth Analg 1999; 88: 508-517.

76. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients fort he clinican. J Psychiatr Res 1975; 12: 189-98.

77. Pişkin Ö, Küçükosman G, Altun DU, Çimencan M, Özen B, Aydın BG, Okyay RD, Ayoğlu H, Turan IÖ. The effect of sugammadex on postoperative cognitive function and recovery. Braz J Anesthesiol. 2016; 66(4): 376-82.

78. Batistaki C, Riga M, Zafeiropoulou F, Lyrakos G, Kostopanagiotou G, Matsota P. Effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on postoperative cognitive dysfunction after elective surgery. Anaesth Intensive Care. 2017; 45(5): 581-588.

79. Riga M, Batistaki C, Matsota P, Lyrakos G, Zafeiropoulou F, Kostopanagiotou G. Effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on cognitive function of adult patients after elective surgery: preliminary results. Eur J Anaesthesiol 2014; 31: 157-158.

80. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. Anesth Analg 2011; 112(5): 1179-85.

81. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology 2009; 110(3): 548-55

82. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F (2002). Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13(4); 273-281.

83. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2010; 14(2): 119-22.

84. Valentim AM, Alves HC, Olsson S, Anna I, Antunes LM. The effects of depth of isoflurane anesthesia on the performance of mice in a simple spatial learning task. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2008; 47(3): 16-9.

85. Wang Y, Sands LP, Vaurio L, Mullen EA, Leung JM. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. Am J Geriatr Psychiatry. 2007; 15(1): 50-9.

86. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan LM, Marioni RE, et al. Age-associated cognitive decline. Br Med Bull 2009; 92: 135-52.

87. Maitland SB, Intrieri RC, Schaie WK, Willis SL. Gender differences and changes in cognitive abilities across the adult life span. Psychol Aging. 2015; 30(3): 598-612.

88. Van Hooren SAH, Valentijn AM, Bosma H, Ponds RW HM, Van Boxtel MPJ, Jolles J. Cognitive functioning in healthy older adults aged 64–81: a cohort study into the effects of age, sex, and education. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2007; 14(1): 40-54.

89. Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, Royse AG. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Anaesthesia. 2011; 66(6): 455-64.

90. Silbert BS, Scott DA, Evered LA, Lewis MS, Kalpokas M, Maruff P, Myles PS, Jamrozik K. A comparison of the effect of high- and low-dose fentanyl on the incidence of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery in the elderly. Anesthesiology. 2006; 104(6): 1137-45.

91. Karnwal A, Lippmann M. Neurotoxicity of Anesthetic Drugs on Developing Brain. Anesth Analg 2017; 124(4): 1377-1179.

92. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003; 17(2): 259-72.

93. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. Twin Res Hum Genet 2009; 12(3): 246-53.

94. Strum DP, Eger EL II Unadkat JD et al. Age Effects The Pharmacokinetics Of Inhaled Anesthetics In Humans. Anesth Analg 1991;73:310-8.

8.EKLER

EK 1 - ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Onur Şahin ÖZYOL

Doğum yeri ve tarihi: Kırıkkale-01/01/1990

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Muaf

İletişim Adresi ve Telefonu: Haydarpaşa Numune S.U.A.M Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Selimiye Mahallesi, Tıbbiye Caddesi NO:23, 34668 Üsküdar/İstanbul. Cep Tel: 05061295772. Mail: hnhonur@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II-Eğitimi

2014-2019 Haydarpaşa Numune S.U.A.M.

2007-2013 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007 Kırıkkale Fen Lisesi

2000-2003 Kırıkkale Mustafa Necati İlköğretim Okulu

1996-2000 Kırıkkale Atatürk İlköğretim Okulu

III-Ünvanları

2015-2019 Asistan Hekim

2013-2015 Pratisyen Hekim

IV-Mesleki Deneyimleri

2015 Haydarpaşa Numune S.U.A.M. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Asistan Hekim

2013-2015 Çorum Boğazkale İlçe Hastanesi Acil Servis, Pratisyen Hekim

V-Üyesi Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Yardımcı Üye

VI-Bilimsel İlgi Alanları

Dekübit Ülserlerinde Islak Pansuman ve Hyalüronik Asit İçeren Ürünlerin Yara İyileşmesi Açısından Karşılaştırılması TARK 2016, Poster

VII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

09.12.2017- SBÜ 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Sempozyumu, İstanbul

10.12.2016 – 20 İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastaneleri Anestezi ve Yoğun Bakım Sempozyumu, İstanbul

6-10 Nisan 2016- 18. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi (Uluslararası Katılımlı), Antalya

EK 2 – TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	ONUR ŞAHİN ÖZYOL 05061295772 hnhonur@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
Eğitim Kurumu:	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	12/01/2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	12/01/2020
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	PROF.DR.OSMAN EKİNCİ
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	ÖZLEM DELİGÖZ 05317810400 ozlem.deligoz@sbu.edu.tr

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle) LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONLARINDA SUGAMMADEX'İN POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ
1-Araştırma Sorusu (Research problem) SUGAMMADEX, POSTOPERATİF DERLENME VE KOGNİTİF FONKSİYONLARI NASIL ETKİLER?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) ANESTEZİ SONRASI KOGNİTİF FONKSİYONLARDA GERİ DÖNÜŞ ARAŞTIRMALARINA KATKIDA BULUNMAK
3-Araştırma amacı (Objectives) GÜNÜMÜZDE GİTTİKÇE YAYGINLAŞAN LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONLARINDA, YİNE KULLANIMI YAYGINLAŞAN ANTİ

NÖROMUSKULER BLOKAJ AJANI SUGAMMADEX'İN HASTALARIN POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİ ARAŞTIRMAK
4-Hipotez (Hypothesis) KLİNİK UYGULAMALARDA GÖZLEDİĞİMİZ FARKLI NÖROMUSKULER DÖNÜŞTÜRÜCÜ AJAN KULLANIMININ MİNİ MENTAL TEST İLE ETKİ FARKININ GÖZLENMESİ
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) RANDOMİZE, PROSPEKTİF, KONTROLLÜ GRUP SUGAMMADEX(S) VE GRUP NEOSTİGMİN (N) HASTA GRUPLARINI RANDOMİZE BELİRLEME SONRASI OPERASYON ÖNCESİ, OPERASYONDAN HEMEN SONRA VE OPERASYON BİTİŞİNDEN 1 SAAT SONRA MİNİ MENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ (MMSE) UYGULAMASI
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location) SBÜ HAYDARPAŞA NUMUNE HASTANESİ BLOK AMELİYATHANE
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation) 18-60 YAŞ ARASI, AMERİKAN ANESTEZİ DERNEĞİ(ASA) SKORU I VE II OLAN HASTALAR
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome) SUGAMMADEX'İN KAS BLOĞU GERİ DÖNÜŞÜ YANINDA KOGNİTİF FONKSİYONLARDAKİ DÖNÜŞ ETKİSİNİ MİNİ MENTAL TEST İLE GÖSTERMEK KLİNİK KULLANIMI SON ZAMANLARDA YAYGINLAŞAN SUGAMMADEX'İN NEOSTİGMİN'DEN ETKİ FARKI

9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)

18-60 YAŞ ARASI ASA SKORU I VE II OLAN LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ HASTALARI RANDOMİZE OLARAK 2 GRUBA AYRILIP (N VE S) HASTALARA PREOPERATİF, POST OPERATİF DERLENME SONRASI VE 1 SAAT SONRASI STANDARTİZE MİNİ MENTAL TEST UYGULANARAK SKORLAMA YAPILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI. KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ, BÖBREK VE KARACİĞER YETMEZLİĞİ, ADRENAL YETMEZLİK, HORMONAL BOZUKLUK, NÖROPSİKİYATRİK HASTALIKLAR DİYABETES MELLİTUS(DM), KRONİK ALKOL VE İLAÇ BAĞIMLILIĞI, GLASKOW KOMA SKALASI (GKS) <15 , SON 1 YIL İÇERİSİNDE KARDİYOPULMONER RESUSTASYON VEYA İNME HİKAYESİ OLAN HASTALAR VE MİNİ MENTAK DURUM MUAYENESİ(MMSE) SKORU <23 OLAN HASTALAR ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMIŞTIR.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)

Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:

Referans yayınlardaki gruplara göre yapılan istatistiksel karşılaştırma sonuçları baz alınarak örneklem sayıları aşağıdaki gibi hesaplanmıştır. 1.tip hata %5, testin gücü %80 olarak belirlenmiştir.

	N	**%20'lik Kayıp N**
Grup 1	72	86
Grup 2	72	86
Toplam	144	172

Örneklem hesabı MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

SÜREKLİ DEĞİŞKENLERİ TANIMLAMAK İÇİN DESTRİPTİF DEĞİŞKENLER KULLANILACAKTIR.(ORTALAMA,STANDART SAPMA , MİNİMUM, MEDYAN, MAKSİMUM)

BAĞIMSIZ VE NORMAL DAĞILAN İKİ SÜREKLİ DEĞİŞKENİN KARŞILAŞTIRILMASI STUDENT T TESTİ İLE, BAĞIMSIZ VE NORMAL DAĞILIMA UYMAYAN İKİ GRUBA AİT SÜREKLİ DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI MANN-WHİTNEY U TESTİ İLE YAPILACAKTIR. KATEGORİK DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ AMACIYLA Kİ-KARE (YA DA UYGUN YERLERDE FİSHER EXACT TEST) KULLANILACAKTIR.BAĞIMLI VE NORMAL DAĞILIMA UYAN SÜREKLİ DEĞİŞKENİN KARŞILAŞTIRILMASI İÇİN PAİRED SAMPLES T TESTİ, NORMAL DAĞILIMA UYGUNLUK GÖSTERMEYEN İKİ SÜREKLİ DEĞİŞKENİN KARŞILAŞTIRILMASI İÇİN WİLCOXON TESTİ İLE KULLANILACAKTIR.İSTATİSTİKSEL ANLAMLILIK DÜZEYİ 0,05 OLARAK BELİRLENMİŞTİR. ANALİZLER MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2013) Programı KULLANILARAK GERÇEKLEŞTİRİLECEKTİR.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)

ARAŞTIRMAMIZ HASTA ONAMI İLE YAPILACAK OLUP, HELSİNKİ DEKLARASYONU, İYİ KLİNİK UYGULAMA(GOODCLİNİCALPRACTİCE) İLKELERİNE UYGUNDUR. DENEK ARAŞTIRMA ETİK KURALLARIYLA ÇELİŞMEMEKTEDİR.

13- Anahtar kelimeler (Keywords)

SUGAMMADEX, NEOSTİGMİN, KOGNİTİF FONKSİYON

EK 3 - OLGU RAPOR FORMU

TARİH:21.05.2018 VERSİYON NO:1

HASTA BİLGİLERİ ve UYGULANAN İLAÇ FORMU (İLAÇ UYGULAYAN ANESTEZİ HEKİMİ TARAFINCA DOLDURULACAKTIR.)

OLGU RAPOR FORMU

TARİH:

PROTOKOL:

HASTA ADI SOYADI:

YAŞ:

BOY-KİLO:

TANI:

EK HASTALIKLAR:

GENEL DURUMU:

UYGULANAN İLAÇ VE DOZU:

UYGULANAN MİNİ MENTAL TEST SONUÇLARI: (SKOR)

OPERASYON ÖNCESİ:

OPERASYONDAN 15 DK SONRA:

OPERASYONDAN 1 SAAT SONRA:

EK 4 – ETİK KURUL ONAMI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : HNEAH-KAEK 2019/66 -951 30.09.2019
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Özlem DELİGÖZ,

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde yürütülmesi planlanan **"Laparoskopik Kolesistektomi Operasyonlarında Sugammadex'in Postoperatif Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Araştırılması."** başlıklı çalışmaya ait sunmuş olduğunuz başvuru dosyası ile ilgili belgeleri araştırmanın amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemleri yürürlükte bulunan "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve "Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği" dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına 30.09.2019 tarihli toplantımızda oy birliğiyle HNEAH-KAEK 2019/66 (HNEAH-KAEK 2019/KK/66) karar no ile karar verilmiştir.

"İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve "Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği" kapsamında yer alan araştırmalar için çalışmaya başlamadan önce Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.
Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması, destek alınacak ise desteği alınacak taahhüt edilen kurumun cevabi yazısının bir kopyasının araştırma başlamadan önce etik kurulumuza tarafınızca iletilmesi,
Araştırmanın başlamaması, iptali ve sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,
Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve İlgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
Çalışma tamamlandığında tarafımıza bildirilmesi ve araştırmaya ait yıllık bildirim raporunun tarafımıza sunulması gerekmektedir.
Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Çağatay NUHOĞLU
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı