T. C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

HEDEF KONTROLLÜ İNFÜZYON UYGULANAN HİSTEROSKOPİ OLGULARINDA PERİOPERATİF ANESTEZİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. SUBHAN RUSTAMLİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. DEMET COŞKUN

ANKARA

2025

T. C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

HEDEF KONTROLLÜ İNFÜZYON UYGULANAN HİSTEROSKOPİ OLGULARINDA PERİOPERATİF ANESTEZİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. SUBHAN RUSTAMLİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. DEMET COŞKUN

ANKARA

2025

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam süresince bana yol gösteren, destek veren ve katkıda bulunan kişilere teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

Öncelikle, tez sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana rehberlik eden, yapıcı eleştirileri ve kıymetli katkılarıyla çalışmama yön veren değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Demet Coşkun'a en derin şükranlarımı sunarım. Kendisinin akademik desteği ve ilham verici tutumu, bu çalışmanın başarıyla tamamlanmasında belirleyici olmuştur.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ömer Kurtipek'e ve tüm öğretim üyelerine, eğitim sürecim boyunca sundukları destek, paylaştıkları bilgi ve deneyim için teşekkür ederim.

Tez sürecinde akademik katkılarını ve moral desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Dudu Berrin Günaydın'a, Doç. Dr. Gözde İnan'a ve Öğr. Gör. Dr. Okan Ermiş'e ayrıca teşekkür ederim.

Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde çalışan değerli öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine, ameliyathane ve doğumhanede bulunan tüm ekip arkadaşlarıma çalışma süresince bana gösterdikleri iş birliği ve yardımları dolayısıyla içten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, sabır ve sevgileriyle bana güç veren sevgili annem, babam ve kız kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim. Onların manevi desteği, bu süreci benim için daha anlamlı ve sürdürülebilir kılmıştır.

Son olarak, bu tezin ortaya çıkmasına doğrudan ya da dolaylı katkı sağlayan herkese gönülden teşekkür ederim.

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Subhan Rustamli
Baba Adı	Mubariz
Doğum Yeri/Tarihi	Azerbaycan / 18.03.1993
Diploma Tarihi/Diploma No	30/06/2018 18-392-155
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Uzmanlık Tezinin Adı: "Hedef Kontrollü İnfüzyon Uygulanan Histeroskopi Olgularında Perioperatif Anestezi Etkinliğinin Değerlendirilmesi"

JÜRİ KARARI:

07.08.2025 tarihinde saat 10^{00} da toplanan Sınav Jürisi adayın yapmış olduğu **"Hedef Kontrollü İnfüzyon Uygulanan Histeroskopi Olgularında Perioperatif Anestezi Etkinliğinin Değerlendirilmesi"** isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Başkanı

ÜYE
Prof. Dr. Demet Coşkun
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
Öğretim Üyesi (Tez Danışmanı)

ÜYE
Prof. Dr. Berrin GÜNAYDIN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
Öğretim Üyesi

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: June 12, 2025

ClinicalTrials.gov ID: NCT07023263

Study Identification

Unique Protocol ID:	2024-KAEK-07
Brief Title:	Target-Controlled Infusion (TCI) Effectiveness in Hysteroscopy
Official Title:	Evaluation of Perioperative Anesthesia Effectiveness in Hysteroscopy Cases Administered With Target-Controlled Infusion (TCI)
Secondary IDs:	

Study Status

Record Verification:	June 2025
Overall Status:	Active, not recruiting
Study Start:	April 10, 2025 [Actual]
Primary Completion:	July 30, 2025 [Anticipated]
Study Completion:	August 30, 2025 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

Sponsor:	Gazi University
Responsible Party:	Principal Investigator Investigator: Demet Coşkun [DCoskun] Official Title: Prof. Affiliation: Gazi University
Collaborators:	

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug:	No
U.S. FDA-regulated Device:	Yes
Unapproved/Uncleared Device:	No
Pediatric Postmarket Surveillance:	
Product Exported from U.S.:	No
U.S. FDA IND/IDE:	No
Human Subjects Review:	Board Status: Approved Approval Number: 2024-KAEK-07 Board Name: Clinical Research Ethics Committee Board Affiliation: Gazi University Phone: +903122026958

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....İ

KABUL VE ONAY.....İİ

İÇİNDEKİLER.....İV

SİMGELER VE KISALTMALAR..... Vİİİ

TABLOLAR.....Xİ

GRAFİKLER.....Xİ

ŞEKİLLER.....XV

1. GİRİŞ..... 1

2. GENEL BİLGİLER..... 4

2.1. Genel anestezi..... 4

2.1.1. Genel anestezide laringeal maske havayolu kullanımı..... 7

2.1.2. Genel anestezide inhalasyon ajanları kullanımı..... 8

2.2. İntravenöz anestezikler..... 10

2.2.1. Propofol..... 13

2.2.1.1. Propofolün metabolizması..... 14

2.2.1.2. Propofolün farmakolojik özellikleri..... 16

2.2.1.3. Propofolün sistemler üzerine etkisi..... 19

2.2.1.3.1. Kardiyovasküler sisteme etkileri..... 19

2.2.1.3.2. Solunum sistemine etkileri..... 20

2.2.1.3.3. Santral sinir sistemi üzerine etkileri 21

2.2.1.3.4. Diğer sistemler üzerine etkileri 23

2.2.2. Remifentanil 24

2.2.2.1. Remifentanilin metabolizması 26

2.2.2.2. Remifentanilin farmakolojik özellikleri 28

2.2.2.3. Remifentanilin sistemler üzerine etkileri 30

2.2.2.3.1. Kardiyovasküler sistem etkileri 30

2.2.2.3.2. Solunum sistemi üzerine etkileri 31

2.2.2.3.3. Santral sinir sistemi üzerine etkileri 31

2.2.2.3.4. Diğer sistemler üzerine etkileri 32

2.3. Total intravenöz anestezi 34

2.3.1. Total intravenöz anestezinin avantajları 37

2.3.2. Total intravenöz anestezinin dezavantajları 38

2.3.3. Total intravenöz anestezide kullanılan ilaçların özelikleri 39

2.3.4. Total intravenöz anestezide manuel infüzyon uygulaması 40

2.4. Hedef kontrollü infüzyon 41

2.4.1. Hedef kontrollü infüzyon tarihçesi 41

2.4.2. Hedef kontrollü infüzyon yönetiminde farmakolojik prensipler 45

2.4.2.1. Hedef kontrollü infüzyonda üç kompartman modeli 46

2.4.3. Hedef kontrollü infüzyonda propofol modelleri 48

2.4.3.1 Marsh modeli 50

2.4.3.2. Schnider modeli 51

2.4.3.3. Eleveld modeli 51

2.4.4. Hedef kontrollü infüzyonda remifentanil modelleri 53

2.4.4.1. Minto modeli 54

2.4.4.2. Eleveld modeli 54

2.4.5. Hedef kontrollü infüzyon kullanım avantajları 55

2.4.6. Open-loop (açık devre) kontrollü anestezi 58

2.4.7. Closed-loop (kapalı devre) kontrollü anestezi 58

2.5. Masimo Root® monitörizasyon sistemi 64

2.5.1. SedLine® beyin fonksiyon izleme sistemi 66

2.5.1.1. Patient state index 67

2.5.1.2. Spectral edge frequency 68

2.5.1.3. Density spectral array 69

2.5.2. O3® bölgesel oksijenasyon monitörizasyonu 69

2.5.3. Analgesia nociception index 71

2.6. Derlenme ünitesinde skorlama sistemleri 72

2.6.1. Modifiye Aldrete skorlama sistemi 73

2.6.2. Vizüel analog skala 74

2.7. Histeroskopi 75

2.7.1. Histeroskopi endikasyonları 77

2.7.2. Histeroskopi kontrendikasyonları 79

2.7.3. Histeroskopi komplikasyonları 80

2.7.4. Histeroskopide anestezi yöntemleri 84

3. GEREÇ VE YÖNTEM 87

3.1. İstatistiksel analiz 95

4. BULGULAR 97

5. TARTIŞMA 137

6. SONUÇ 168

7. KAYNAKLAR 171

8. ÖZET 185

9. SUMMARY 188

10. ETİK KURUL ONAYI 191

11. ÖZGEÇMİŞ 197

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANI: Analgesia Nociception İndex

ASA: Amerikan Anesteziyoloji Derneği

B_{12}: Kobalamin

BIS: Bispectral İndex

BMI: Vücut Kütle İndeksi

CBF: Serebral Kan Akımı

Ce: Etki Bölgesi Konsantrasyonu

$CMRO_2$: Serebral Metabolik Hız

CO_2: Karbondioksit

Cp: Plazma Konsantrasyonu

CPP: Serebral Perfüzyon Basıncı

CVS: Koryonik villus örneklemi

dk: Dakika

DSA: Density Spectral Array

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

EEG: Elektroensefalogram

EKG: Elektrokardiyografi

$EtCO_2$: End-tidal karbondioksit

FiO_2: İnspire edilen oksijen fraksiyonu

GABA: Gama Aminobütirik Asit

HKİ: Hedef Kontrollü İnfüzyon

HRV: Heart Rate Variability

HSG: Histerosalfingografi

Hz: Hertz

ICP: İntrakraniyal Basınç

IOP: İntraoküler Basınç

IVF: İnvitro fertilizasyon

iv: İntravenöz

K-ATP: ATP-bağımlı Potasyum Kanalı

KAH: Kalp atım hızı

ke0: Efektör kompartman sabiti

kg: Kilogram

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LBM: Yağsız Vücut Ağırlığı

LMA: Laringeal Maske Havayolu

lt: Litre

MAC: Minimum Alveoler Konsantrasyon

MAS: Modifiye Aldrete Skoru

mcg: Mikrogram

MFD: Müllerian füzyon defektleri

mg: Miligram

ml: Mililitre

N_2O: Nitrik oksit

NaCl: Sodyum klorür

ng: Nanogram

NIKB: Non-invaziv arteriyel kan basıncı

NIRS: Near-Infrared Spectroscopy

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

OAB: Ortalama Arter Basıncı

PADDS: Postanestezik Derlenme Skoru

POBK: Postoperatif Bulantı ve Kusma

PRIS: Propofol İnfüzyon Sendromu

PSI: Patient State Index

RİA: Rahim içi araç

rSO_2: Rejyonel Oksijen Satürasyonu

SCA: Skin Conductance Algesimeter

SEF: Spectral Edge Frequency

SET®: Signal Extraction Technology

sn: Saniye

SPI™: Surgical Pleth Index

SpO_2: Periferik oksijen satürasyonu

TIVA: Total İntravenöz Anestezi

TOF: Train of Four

V1: Merkezi kompartman

V2: Hızlı dağılan periferal bölüm

V3: Yavaş dağılan periferal bölüm

VAS: Vizüel Analog Skala

Vd: Dağılım Hacmi

WFSA: Dünya Anestezi Uzmanları Dernekleri Federasyonu

TABLOLAR

Tablo 1. Propofolün farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri 18

Tablo 2. Remifentanilin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri 29

Tablo 3. Modifiye Aldrete Skorlaması (MAS)..... 73

Tablo 4. Vizüel Analog Skala (VAS)..... 74

Tablo 5. Gruplara göre hastaların demografik ve klinik özellikleri 97

Tablo 6. Sistemik hastalıkların gruplara göre dağılımı 97

Tablo 7. Gruplara göre hastaların histeroskopi endikasyonlarının dağılımı 99

Tablo 8. Gruplara göre anestezi sürelerinin ve kullanılan total ilaç miktarlarının karşılaştırılması 100

Tablo 9. Gruplara göre kalp atım hızı (KAH) değerlerinin karşılaştırılması 101

Tablo 10. Gruplardaki süreçlere göre kalp atım hızı (KAH) değerlerinin karşılaştırılması 102

Tablo 11. Gruplara göre sistolik arter basıncı (SAB) değerlerinin karşılaştırılması 105

Tablo 12. Gruplardaki süreçlere göre sistolik arter basıncı (SAB) değerlerinin karşılaştırılması 106

Tablo 13. Gruplara göre diastolik arter basıncı (DAB) değerlerinin karşılaştırılması 108

Tablo 14. Gruplardaki süreçlere göre diastolik arter basıncı (DAB) değerlerinin karşılaştırılması 109

Tablo 15. Gruplara göre ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin karşılaştırılması 111
Tablo 16. Gruplardaki süreçlere göre ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin karşılaştırılması 112
Tablo 17. Gruplardaki süreçlere göre periferik oksijen satürasyonu (SpO_2) değerlerinin karşılaştırılması 115
Tablo 18. Gruplara göre patient state index (PSI) değerlerinin karşılaştırılması 116
Tablo 19. Gruplardaki süreçlere göre patient state index (PSI) değerlerinin karşılaştırılması 117
Tablo 20. Gruplara göre propofol etki bölgesi konsantrasyonu (CeP) değerlerinin karşılaştırılması 120
Tablo 21. Gruplardaki süreçlere göre propofol etki bölgesi konsantrasyonu (CeP) değerlerinin karşılaştırılması 121
Tablo 22. Gruplara göre remifentanil etki bölgesi konsantrasyonu (CeR) değerlerinin karşılaştırılması 122
Tablo 23. Gruplardaki süreçlere göre remifentanil etki bölgesi konsantrasyonu (CeR) değerlerinin karşılaştırılması 123
Tablo 24. Gruplara göre total tüketilen propofol (total P), bilinç kaybı propofol etki bölgesi konsantrasyonu (CeP bilinç kaybı) ve patient state index (PSI bilinç kaybı) parametrelerinin incelenmesi 125
Tablo 25. Gruplara göre giriş ortalama arter basıncı (giriş OAB), total tüketilen remifentanil (total R) ve bilinç kaybı remifentanil etki bölgesi konsantrasyonu (CeR bilinç kaybı) parametrelerinin incelenmesi 126

Tablo 26. Gruplara göre remifentanil ve propofol decrement zamanlarının (Dec. Zaman R, P) sürelerle olan ilişkilerinin incelenmesi 127
Tablo 27. Gruplara göre total tüketilen propofol (total P) ve remifentanil (total R) ile cerrahi ve anestezi süresi parametrelerinin incelenmesi 128
Tablo 28. Gruplara göre analgesia nociception index (ANI) değerlerinin karşılaştırılması 130
Tablo 29. Gruplardaki hastaların süreçlere göre skin conductance algesimeter (SCA) cihazı ağrı indeksi değerleri 131
Tablo 30. Gruplardaki hastaların giriş ve laringeal maske havayolu (LMA) çekilmesi zamanındaki near-infrared spectroscopy (NIRS) değerleri 134
Tablo 31. Gruplarda görülen istenmeyen etkiler 135

GRAFİKLER

Grafik 1. Gruplardaki kalp atım hızı (KAH) değerlerinin süreçlere göre dağılımı 104

Grafik 2. Gruplardaki süreçlere göre sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin dağılımı 114

Grafik 3. Gruplardaki periferik oksijen satürasyonu (SpO_2) değerlerinin süreçlere göre dağılımı 116

Grafik 4. Gruplardaki süreçlerin patient state index (PSI) değerlerine göre dağılımı 119

Grafik 5. Gruplardaki propofol etki bölgesi konsantrasyonu (CeP) değerlerinin süreçlere göre dağılımı 122

Grafik 6. Gruplardaki remifentanil etki bölgesi konsantrasyonu (CeR) değerlerinin süreçlere göre dağılımı 125

Grafik 7. Gruplardaki analgesia nociception index (ANI) değerlerinin süreçlere göre dağılımı 131

ŞEKİLLER

Şekil 1. Propofol kimyasal yapısı 14

Şekil 2. Remifentanil kimyasal yapısı 25

Şekil 3. İlk geliştirilen hedef kontrollü infüzyon (HKİ) cihazları 43

Şekil 4. Hedef kontrollü infüzyon (HKİ) sisteminde üç kompartman modeli 48

Şekil 5. Skin conductance algesimeter (SCA) ağrı indeksi 64

Şekil 6. Masimo Root® cihazı 66

Şekil 7. Histeroskopi ile uterus içi görüntüleme 77

Şekil 8. Litotomi pozisyonu 83

Şekil 9. Hedef kontrollü infüzyon (HKİ) perfüzyon cihazları 93

Şekil 10. Olgu rapor formu 94

1. GİRİŞ

Histeroskopi, uterus boşluğunun doğrudan görsel olarak incelenmesine olanak sağlayan tanı ve tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılan minimal invaziv jinekolojik bir işlemdir. İntrauterin patolojilerin değerlendirilmesi ve tedavisinde etkinliği yüksek olan histeroskopi; işlem süresinin kısa ve komplikasyon oranının düşük olmasının yanısıra hızlı iyileşme sağlaması avantajı ile de klinik uygulamalarda sıklıkla tercih edilmektedir (1). İşlem sırasında uygulanan anestezi yönteminin sağladığı hemodinamik stabilite, hızlı derlenme ve hasta memnuniyeti de son derece önemlidir (2).

Günümüzde intravenöz yöntemle uygulanan anestezi, histeroskopi gibi kısa süreli cerrahi girişimlerde tercih edilmektedir. Bu alanda Hedef Kontrollü İnfüzyon (HKİ) sisteminin kullanımının yaygınlığı artmaktadır (3). HKİ sistemleri, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine dayalı olarak hedeflenen plazma veya etki bölgesi konsantrasyonuna ulaşmayı amaçlayan mikroişlemci tabanlı infüzyon yöntemleridir. Bu sistemler sayesinde anestezik ajanların etkin ve güvenli şekilde uygulanması, doz titrasyonunun bireyselleştirilmesi ve anestezi derinliğinin daha hassas kontrolü mümkün hale gelmektedir (4-6). HKİ sistemi için çeşitli modeller geliştirilmiştir. Günümüzde yaygın olarak propofol için Schnider ve Marsh modeli, remifentanil için Minto modeli uygulanmaktadır. Ayrıca son

dönemde propofol ve remifentanil için geliştirilen Eleveld modelinin de kullanımı artmaktadır (7-9).

Hedef Kontrollü İnfüzyon yöntemlerinin kısa süreli cerrahilerde güvenli ve etkili olduğu, yeterli düzeyde anestezi sağladığı ve ilaç dozlamasını uygun bir şeklide yaptığı gösterilmiştir (10). Ancak farklı farmakokinetik modellerin karşılaştırıldığı, özellikle kısa süreli jinekolojik girişimlerdeki etkilerin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Aynı zamanda, bu sistemlerin ileri hasta izlem teknolojileriyle birlikte kullanımı konusunda yeterli düzeyde klinik veri bulunmamaktadır.

Anestezi uygulamaları sırasında, hastaların fizyolojik ve nörofizyolojik parametrelerini izlemek amacıyla ileri monitörizasyon sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan biri de SedLine®, O3® near-infrared spectroscopy (NIRS) ve analgesia nociception index (ANI®) sensörlerini kapsayan Masimo Root® cihazıdır. SedLine® sensörü elektroensefalogram (EEG) temelli bilinç düzeyinin takibi, NIRS sensörü doku oksijenasyonunun değerlendirilmesi, ANI® sensörü ise analjezi-nosepsiyon dengesinin takibi için geliştirilmiştir (11-13). Ayrıca hastalarda operasyon boyunca analjezi takibi için Skin Conductance Algesimeter (Medstorm®) cihazı da kullanılmaktadır. Bu ileri monitörizasyon sistemleri sayesinde HKİ uygulamalarının etkileri yalnızca klinik gözlemlerle değil, aynı zamanda objektif ve sayısal verilerle de izlenebilmektedir (14).

Bu çalışmanın amacı; farklı farmakokinetik modellere dayalı HKİ sistemlerinin ileri hasta monitörizasyon yöntemleriyle birlikte kullanımının klinik

uygulamadaki yerinin değerlendirilmesidir. Ayrıca, bu çalışmanın kısa süreli jinekolojik cerrahilerdeki anestezi uygulamalarının geliştirilmesi yönünde literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel anestezi

Genel anestezi, amnezi, analjezi, nöromüsküler blok ve geçici bilinç kaybı gibi çeşitli bileşenlerden oluşan, kontrollü bir bilinçsizlik halidir. Bu durum, bilinç ve duyuların geçici olarak kaybı, analjezi, amnezi, hareketsizlik ve cerrahi uyarılara karşı refleks yanıtların baskılanması gibi çoklu nörolojik değişiklikleri içerir. Genel anestezik ajanlar, merkezi sinir sisteminde non-selektif bir depresyon oluşturarak farklı nöronal yapılar üzerinde değişen düzeylerde etki gösterir. Substansiya gelatinosa bölgesinde yer alan ve ağrı iletiminden sorumlu nöronlar, bu ajanlara karşı yüksek duyarlılık gösterdiğinden, genel anestezinin indüksiyon aşamasında hastalarda analjezik etki genellikle ilk ortaya çıkan bulgular arasındadır (15, 16). Ayrıca, beyin sapında yer alan ve farkındalığın sürdürülmesinden sorumlu olan retiküler aktivasyon sisteminin kaynak nöronları, bu sistemin kortekse kadar uzanan yolları üzerindeki nöronlar ve aralarındaki sinaptik bağlantılar da genel anestezik ajanlara yüksek düzeyde duyarlılık göstermektedir. Bu yüksek duyarlılık nedeniyle, analjezik etkinin ardından genellikle bilinç kaybı gelişir (15, 17). Solunum ve vazomotor merkezler, genel anestezik ajanlara karşı en yüksek duyarlılığa sahip beyin bölgeleri arasında yer almaktadır (15, 18). Genel anestezide hedeflenen temel bileşenler arasında analjezi, amnezi, nöromüsküler blok, hiporefleksi/arefleksi ve uyanma (derlenme) yer alır. Bu hedeflerin her biri, cerrahi

girişimin güvenli ve konforlu bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamaya yöneliktir (19).

Amnezi, santral sinir sisteminde oluşturulan ve sedasyon ile bilinç kaybı arasında seyreden, geri dönüşümlü bir depresyon hali olarak tanımlanır. Bu durum, hastanın işlem süresince yaşananları hatırlamamasını sağlar (19). Genel anestezi indüksiyonu sırasında analjezi, bilinç kaybından önce ortaya çıkan ilk etkidir. Bu süreçte, spinal kordun arka boynuzunda yer alan substantia gelatinosa bölgesindeki birinci derece ağrı nöronlarının akson uçları ile spinotalamik yol nöronları arasındaki sinaptik bağlantıların inhibisyonu analjezik etkiyi oluşturur (19).

Genel anestezi uygulamalarında nöromüsküler blokaj, cerrahi girişimlerin güvenli ve etkili şekilde gerçekleştirilmesini sağlayan temel bileşenlerden biridir. Kas gevşetici ilaçlar, trakeal entübasyonu kolaylaştırmak, cerrahi alanın stabilitesini sağlamak ve mekanik ventilasyonla uyumu artırmak amacıyla kullanılır. Bu ilaçlar, anestezik derinliği aşırı artırmadan istenen kas gevşemesini sağlayarak hemodinamik stabilitenin korunmasına katkıda bulunur. Depolarizan ajan olan süksinilkolin ve rokuronyum, vekuronyum gibi non-depolarizan ajanlar, klinik gereksinimlere göre seçilirken; intraoperatif nöromüsküler monitörizasyon, Train of four (TOF) sayesinde blokaj düzeyi izlenerek doz ayarlamaları yapılır. Uygun şekilde başlatılan ve sonlandırılan nöromüsküler blokaj, postoperatif dönemde rezidüel paralizi riskini azaltarak hasta güvenliğini artırır (20, 21).

Genel anestezik ajanların merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi sonucu hem somatik hem de otonom sinir sistemi reflekslerinde azalma meydana gelir. Reflekslerin azalması "hiporefleksi", tamamen kaybolması ise "arefleksi" olarak tanımlanır. Operasyonun ardından anestezinin sonlandırılmasıyla başlayan uyanma süreci, vücudun normal fizyolojik işlevlerine geri dönmesiyle karakterizedir. Bu dönemde, bazı hastalarda rezidüel santral depresyon nedeniyle hafif dereceli eksitasyon gözlemlenebilir, ancak süreç genellikle sorunsuz ilerler (17).

Optimal bir genel anestezik ajan, hızlı bir indüksiyon sağlamalı, ilacın kesilmesinin ardından kısa sürede derlenmeye olanak tanımalı ve geniş bir terapötik güvenlik aralığına sahip olmalıdır. Ancak, bu özelliklerin tamamını tek başına taşıyan ideal bir ajan henüz mevcut değildir. Bu nedenle klinik uygulamalarda, genel anestezi birden fazla farmakolojik ajanın kombine kullanımıyla sağlanmaktadır. Genel anestezi, merkezi sinir sistemine ulaşan ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak gelişen depresyonun yeri ve şiddetine göre farklı evrelere ayrılarak tanımlanır (18, 22). Halojenli inhalasyon ajanları ve intravenöz anestezik ilaçlar, hızlı etki başlangıçları sayesinde anestezi indüksiyonunu çabuk sağladıkları için, anestezinin evrelerinin klinik olarak net biçimde ayrıştırılması güçleşmektedir. Günümüzde, anestezi derinliği çeşitli fizyolojik ve klinik parametreler ile değerlendirilmektedir. Bu göstergeler arasında; kan basıncı, kalp atım hızı, cerrahi uyaranlara karşı kardiyak ve solunumsal yanıt, solunum sayısı ve derinliği, terleme, iskelet kas tonusu, hava yoluna tolerans, yutkunma refleksi,

trakeal çekilme, diyafram hareketlerinin paterni, ayrıca pupiller çap ve ışığa cevabı gibi bulgular yer almaktadır (22).

Anestezi süreci, genellikle üç temel aşamadan oluşur: indüksiyon (başlatma), idame (sürdürme) ve derlenme (uyanma). Genel anestezik ajanlar hastaya sıklıkla intravenöz enjeksiyon veya inhalasyon yoluyla uygulanmaktadır. Ancak, özel durumlarda oral, intramüsküler ya da rektal uygulama yolları da kullanılabilmektedir. Günümüzde, özellikle pediatrik hastalarda ve premedikasyon amacıyla, daha alternatif uygulama yolları ve sistemleri ön plana çıkmaktadır. Bu yöntemler arasında; nazal yolla uygulanan (örneğin midazolam, alfentanil, ketamin), bukkal mukozadan emilen aerosol veya enjeksiyon preparatları, oral jel, pastil ya da lolipop formundaki ilaçlar (fentanil), ve transdermal sistemler (örneğin nitrogliserin, skopolamin, klonidin, fentanil) yer almaktadır (22).

2.1.1. Genel anestezide laringeal maske havayolu kullanımı

Laringeal maske havayolu (LMA), ilk olarak Dr. Archie Brain tarafından 1981 yılında geliştirilmiştir. Amaç, entübasyona gerek kalmadan etkili bir hava yolu sağlamak idi. 1988'de klinik kullanıma sunulmuş ve kısa sürede dünya genelinde yaygınlaşmıştır. Özellikle ameliyathane dışında hava yolu yönetimi**,** günübirlik cerrahiler ve acil durumlar için tercih edilir hale gelmiştir (23).

Laringeal maske havayolu cihazları, gelişim süreci boyunca çeşitli modellerle zenginleştirilmiş ve klinik kullanıma uygun hale getirilmiştir**.** Klasik LMA (cLMA), ilk geliştirilen model olup, entübasyona kıyasla daha az doku travmasına neden olması nedeniyle birçok kısa cerrahi girişimde tercih edilmektedir. ProSeal LMA (PLMA), klasik modele ek olarak bir gastrointestinal drenaj kanalına sahiptir; bu sayede mide içeriğinin aspirasyon riski azaltılmakta ve daha güvenli bir hava yolu sağlanmaktadır (24, 25). Supreme LMA ve i-gel gibi ikinci nesil cihazlar ise daha yüksek orofaringeal sızdırmazlık basıncı sunar, mide tüpü uygulanmasına olanak tanır ve ventilasyon etkinliğini artırır. Fastrach LMA (ILMA), körlemesine entübasyona olanak tanıyan ve özellikle entübasyonun zor olduğu durumlarda trakeal entübasyona geçişi kolaylaştıran özel bir modeldir. Flexible LMA, uzun ve esnek tüp yapısı sayesinde baş-boyun cerrahilerinde veya pozisyon değişiklikleri gerektiren işlemlerde avantaj sağlar. Son olarak, Protector™ LMA, çift gastrik drenaj kanalı ve yüksek orofaringeal sızdırmazlık basıncı özellikleriyle, özellikle laparoskopik ve Trendelenburg pozisyonunda gerçekleştirilen cerrahilerde güvenli kullanımına yönelik olumlu klinik sonuçlarla desteklenmiştir (26, 27).

2.1.2. Genel anestezide inhalasyon ajanları kullanımı

İnhalasyon anestezikleri (nitröz oksit, halotan, izofluran, sevofluran, desfluran), genel anestezinin indüksiyon ve idamesinde kullanılan temel ajanlardır. Volatil olanlar oda sıcaklığında sıvı formda olup vaporizer ile uygulanırken, nitröz

oksit gaz halindedir. Bu ajanlar, Gama aminobütirik asit (GABA) ve potasyum kanallarını uyararak ve asetilkolin, N-metil-D-aspartik asit (NMDA), serotonin gibi yolları baskılayarak santral sinir sistemi üzerinde etki gösterirler. Amnezi ve hareketsizlik sağlarlar; yalnızca nitröz oksit ek olarak analjezi sunar. Minimum alveoler konsantrasyon (MAC), bu ajanların potensini belirlemede kullanılır; yaş, vücut ısısı, ilaç öyküsü gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Volatil ajanlar tidal hacmi azaltıp solunum sayısını artırarak dakikalık ventilasyonu düşürebilir. Desfluran ve izofluran gibi ajanlar keskin kokuları nedeniyle bronkospazma neden olabilirken, sevofluran daha iyi tolere edilir. İzofluran, sevofluran ve desfluran sistemik vasküler direnci azaltarak hipotansiyona neden olabilir. Nitröz oksit ise difüzyon hipoksisine yol açabileceğinden kesilme sonrası %100 oksijenle ventilasyon önerilir (28).

Klinik kullanımları ve güvenliği açısından, inhalasyon ajanlarının en sık görülen yan etkisi postoperatif bulantı ve kusmadır (POBK) ve bu durum antiemetiklerle önlenebilir. Malign hipertermi, özellikle halotan ile ilişkili nadir fakat ciddi bir komplikasyondur ve genetik yatkınlığı olan bireylerde volatil ajanlardan kaçınılmalıdır. Nitröz oksit, kapalı alan cerrahilerinde (kraniotomi, bağırsak, göz, kulak) kontrendikedir; ayrıca pulmoner hipertansiyon veya pnömotoraksı kötüleştirebilir. Sevofluran böbreklerde yüksek florür düzeyleriyle nefrotoksisiteye neden olabileceğinden, renal fonksiyonu bozuk hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Desfluran, özellikle kuru karbondioksit (CO_2) absorbanlarıyla kullanıldığında karbon monoksit üretimine yol açabilir. Uzun süreli nitröz oksit

kullanımı Kobalamin (B12) metabolizmasını bozarak hematolojik ve nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA), inhalasyon anestezisi uygulanan tüm hastalarda ventilasyon, oksijenizasyon, dolaşım ve sıcaklık takibini içeren standart monitörizasyonu önermektedir. Ayrıca, Bispectral İndex (BIS) monitörü ile derinlik takibi ve nöromonitörizasyon gereken durumlarda doz ayarlaması yapılması önerilir. Destekleyici tedavi ve multidisipliner yaklaşım, bu ajanların güvenli kullanımında esastır (28).

2.2. İntravenöz anestezikler

İntravenöz anestezikler hızlı ve kontrollü bilinç kaybı oluşturur; bu grupta başlıca propofol, etomidat, ketamin, tiyopental gibi hipnotik ajanlar ve analjezik amaçla kullanılan fentanil, remifentanil, sufentanil, alfentanil, morfin gibi opioidler yer alır. Klinik pratikte hipnotikler genellikle indüksiyonda bilinç kaybını sağlarken, opioidler aynı anda verilerek derin analjezi oluşturur; bu kombinasyon sinerjik etkiyle her iki ilaç grubunun doz gereksinimini düşürür, hemodinamik stabiliteyi artırır ve uyanma sürecini kolaylaştırır. Doz titrasyonu, hastanın özellikleri ve cerrahi girişimin tipi göz önünde bulundurularak yapılmalı; solunum depresyonu, kardiyovasküler etkiler ve ilaç etkileşimleri açısından yakın izlem şarttır ve gerektiğinde opioid antagonisti nalokson hazır bulundurulmalıdır (29).

Propofol, hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi ile intravenöz anestezi indüksiyonunda yaygın olarak kullanılan lipofilik bir ajandır. GABA-A reseptörlerini aktive ederek santral sinir sisteminde inhibitör etki oluşturur. Hem

hipnotik hem de antiemetik özellik taşır; ancak kardiyodepresif etkisi nedeniyle hipotansiyon ve bradikardiye yol açabilir. Propofol aynı zamanda total intravenöz anestezi (TIVA) ve sedasyon protokollerinde tercih edilen ajanlardandır (30).

Etomidat, özellikle kardiyovasküler stabilitenin korunmasının önemli olduğu hastalarda tercih edilen, hızlı etki başlangıcına sahip intravenöz bir hipnotiktir. GABA-A reseptörleri üzerinden etki eder. Minimal hemodinamik etkiye sahip olması avantaj sağlarken, adrenal korteks üzerindeki baskılayıcı etkisi nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmez. Ayrıca enjeksiyon sırasında ağrı ve miyoklonik hareketler görülebilir (31).

Ketamin, NMDA reseptör antagonisti olarak etki gösteren ve dissosiyatif anestezi sağlayan bir ajandır. Analjezik özelliği güçlüdür ve solunum fonksiyonlarını baskılamaz; bu nedenle özellikle hipovolemik veya travma hastalarında faydalıdır. Sempatik stimülasyon yoluyla kalp hızı ve kan basıncını artırabilir. Ancak halüsinasyon gibi psikodizleptik etkiler nedeniyle postoperatif dönemde dikkatli kullanılmalıdır (32).

Tiyopental, barbitürat grubundan, kısa etkili intravenöz bir anestezik ajandır. GABA-A reseptörlerini potansiyalize ederek santral sinir sistemi depresyonu sağlar. Anestezi indüksiyonunda hızlı etki başlangıcı nedeniyle kullanılsa da, dokuya ekstravazasyon halinde irritan etki gösterebilir. Günümüzde daha güvenli ajanların tercih edilmesi nedeniyle kullanımı azalmıştır (33).

Fentanil, güçlü bir sentetik opioid olup, hızlı başlangıçlı ve orta süreli analjezik etki sağlar. Özellikle anestezi indüksiyonu ve intraoperatif analjezi amacıyla yaygın olarak kullanılır. Lipofilik yapısı sayesinde santral sinir sistemine hızla geçer. Hemodinamik stabiliteyi korurken, yüksek dozlarda solunum depresyonu, bradikardi ve göğüs kası rijiditesi gibi yan etkiler görülebilir (34).

Remifentanil, ester yapısındaki ultra kısa etkili bir opioid agonisttir. Plazma esterazlarıyla hızla metabolize olması sayesinde etkisi hızla sonlanır ve birikme yapmaz. Bu özelliği nedeniyle HKİ sistemlerinde tercih edilir. Titrasyona uygun yapısı sayesinde dakikalık düzeyde analjezik kontrol sağlanabilir. Ancak ani kesilmesi rebound ağrıya yol açabilir (35).

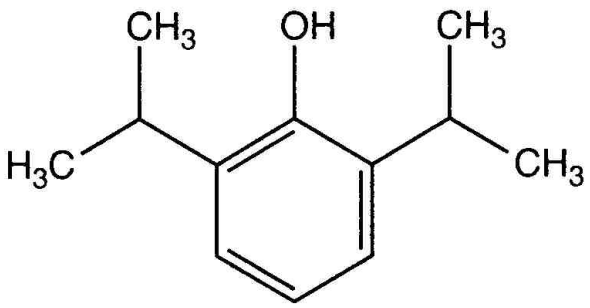
Sufentanil, fentanilden daha potent ve daha uzun etkili bir sentetik opioid olup, özellikle kalp cerrahisi gibi büyük operasyonlarda tercih edilir. Yüksek lipofilisitesi nedeniyle hızlı santral etki sağlar. Solunum depresyonu, bradikardi ve hipotansiyon gibi tipik opioid yan etkileri oluşturabilir. Düşük dozlarda bile güçlü analjezi sağlar (36).

Alfentanil, fentanilden daha kısa etki süresine ve daha düşük potens değerine sahip olan bir opioid türevidir. Hızlı etki başlangıcı sayesinde kısa süreli cerrahi girişimlerde tercih edilir. Ancak remifentanil kadar kısa etkili değildir. Karaciğerden metabolize edilir, bu nedenle hepatik disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (36).

Morfin, doğal kaynaklı bir opioid olup analjezik etkisini özellikle postoperatif ağrı kontrolünde gösterir. Etkisi daha geç başlar ve daha uzun sürer. Histamin salınımına neden olarak vazodilatasyon ve kaşıntı gibi yan etkiler oluşturabilir. Ayrıca solunum depresyonu riski nedeniyle doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır. Özellikle kronik ağrı ve palyatif bakımda hala yaygın olarak kullanılır (37).

2.2.1. Propofol

Propofol, anestezinin indüksiyon ve idame aşamalarında yaygın olarak kullanılan, kısa etkili bir intravenöz hipnotik ajandır. Kimyasal olarak bir fenol türevi olan propofol, 2,6-diizopropilfenol şeklinde adlandırılır ve etkisini başlıca GABA-A reseptörleri üzerinden gösterir. Suda çözünmeyen bu ajan, karaciğerde metabolize edilerek suda çözünebilen inaktif bileşiklere dönüştürülür ve aktif metabolit içermez. Klinik uygulamada propofol, %1 propofol çözeltisi, %10 soya yağı, %2,25 gliserol ve %1,25 yumurta lesitini içeren bir lipid emülsiyonu formunda intravenöz yolla uygulanır. Alkilfenol grubundaki yan zincir uzunluğu, ilacın etki süresi, indüksiyon hızı ve derlenme özellikleri üzerinde belirleyici rol oynar. Enjeksiyon sırasında sık görülen enjeksiyon yerinde ağrı, uygulama öncesinde lidokain enjeksiyonu ile azaltılabilir. Ayrıca, propofol formülasyonunda koruyucu madde bulunmaması nedeniyle uygulama esnasında sterilite koşullarına azami dikkat gösterilmesi gereklidir (38).



Şekil 1. Propofol kimyasal yapısı $C_{12}H_{18}O$ (2,6-diisopropylphenol) (39)

2.2.1.1. Propofolün metabolizması

Propofol, hızlı etki başlangıcına sahip bir ajan olup, 2–2,5 mg/kg'lık bolus doz uygulaması sonrası kısa sürede bilinç kaybı meydana getirir. Ancak, yaşlı bireylerde daha düşük dozlar yeterli olurken, pediatrik hastalarda daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. Propofolün farmakokinetiği; yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar gibi çeşitli bireysel faktörlerden etkilenmektedir. Sedasyon amacıyla uygulanan dozlar ise genellikle 25–100 mcg/kg/dk aralığındadır (40). Propofol hem intravenöz bolus enjeksiyon hem de sürekli infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir. İlacın dağılım yarı ömrü oldukça kısa olduğundan, etkisinin sonlanması ve derlenme süreci hızlıdır; bu süre genellikle 2–8 dk arasında değişir. Propofol, plazmada yüksek oranda %97–98 oranında proteinlere bağlanır. Karaciğerde başlıca glukuronidasyon ve sülfat konjugasyonu yoluyla metabolize edilir. Elde edilen metabolitler suda çözünür niteliktedir ve idrarla atılır. Propofolün yalnızca küçük bir kısmı (%1–2)

değişmeden idrar ve dışkı yoluyla atılmaktadır. İlginç olarak, propofolün karaciğer dışı metabolizmasının da mümkün olduğu düşünülmektedir; çünkü ilacın sistemik klirensi, karaciğer kan akımından daha yüksek ölçülmektedir. Bu metabolitlerin aktif farmakolojik etkiler göstermediği bilinmektedir. Propofolün farmakokinetik profili, yaş, eşlik eden hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar ve organ perfüzyon durumları gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca, propofol, karaciğer kan akımını azaltarak kendi klirensini de sınırlayabilir (17,21,40). Propofol'ün yarı ömrü yaklaşık 30–60 dk arasında değişmektedir. İlacın anestezik ve sedatif etkilerinin sonlanması, büyük ölçüde santral sinir sisteminden periferal dokulara yeniden dağılımı ve hızlı metabolik klirensi ile ilişkilidir. Bu iki mekanizma—redistribüsyon ve yüksek klirens—kan konsantrasyonunu kısa sürede düşürerek hızlı ve konforlu bir uyanma süreci sağlar. Propofol, yüksek lipofilik özellik gösteren bir ajandır ve etkisini genellikle bir kol–beyin dolaşım süresi içinde ortaya koyar. İlacın geniş dağılım hacmi ve hızlı eliminasyon profili, özellikle tek doz bolus uygulamaları sonrasında plazma konsantrasyonunun hızla düşmesine neden olur. Hipnotik etkisi genellikle 3–10 dk arasında sürer. Uyanan hasta çoğunlukla sakin, kooperatif bir görünümde olur ve 4–8 dk içinde oryantasyonunu yeniden kazanır (38, 41). Propofol, anestezinin idamesi için en uygun intravenöz ajanlardan biri olarak kabul edilmektedir; çünkü doz ayarlaması kolaydır ve yüksek kaliteli, öngörülebilir bir derlenme süreci sağlar. Propofol için geliştirilen HKİ sistemleri, anestezi uzmanlarının sabit hedef plazma konsantrasyonlarına ulaşmasına olanak tanır. Bu sayede, anestezi derinliğinde istenmeyen dalgalanmalara karşı hızlı ve

hassas müdahale imkanı doğar, böylece hem hasta güvenliği artırılır hem de farmakodinamik kontrol optimize edilir (42).

Propofolün genel anestezi oluşturma mekanizması, büyük ölçüde GABA-A reseptörlerinin inhibitör etkisini kolaylaştırmasıyla ilişkilidir. Bu etki, GABA'nın GABA-A reseptörlerine bağlanma kapasitesini allosterik yolla artırarak gerçekleşir. GABA-A reseptörleri, klor kanalları üzerinden etki gösterir ve aktivasyonları sonucunda nöronal membranda hiperpolarizasyon meydana gelir; bu da sinir iletimini baskılayarak anestezik etkiyi oluşturur. Propofol, çoğu genel anestezik ajan gibi, birden fazla iyon kanalına ve reseptöre bağlanarak farmakolojik etkilerini gösterir. Propofol preparatları, içerdiği lipid emülsiyon yapısı nedeniyle bakteriyel üremeyi kolaylaştırabileceğinden, hazırlama ve ambalajlama sürecinde sıkı sterilizasyon koşulları gerektirir. Ayrıca, açıldıktan sonra mikrobiyolojik kontaminasyon riskine karşı, 6 saat içerisinde tüketilmesi önerilmektedir (40).

2.2.1.2. Propofolün farmakolojik özellikleri

Emilim: Genel anestezi indüksiyonu ve orta-derin sedasyon sağlamak için sadece intravenöz (iv) yoldan uygulanır (40).

Dağılım: propofol hızlı etki başlangıcı ve kısa dağılım yarı ömrü ile dikkat çeker; bu süre genellikle 2–8 dk arasındadır. Tek doz bolus enjeksiyon sonrası, plazma propofol konsantrasyonu, redistribüsyon ve eliminasyon süreçlerinin etkisiyle hızla azalır. Bu özellikleri, propofolü özellikle günübirlik cerrahi girişimler için ideal bir ajan haline getirir. Üç kompartmanlı farmakokinetik model baz alındığında, redistribüsyon süresi yaklaşık 30–60 dk, eliminasyon yarı ömrü ise 4–7 saat olarak tanımlanmıştır. Bu farmakokinetik yapı, propofolün klinik kullanımda hem hızlı etki başlangıcı hem de kontrollü sonlanma profili sunmasını sağlar (40).

Biyotransformasyon: Propofol, karaciğerde hızlı bir şekilde glukuronidasyon ve sülfat konjugasyonu yoluyla metabolize edilir. Bu metabolik süreçler sonucunda oluşan inaktif metabolitler, suda çözünür özellikte olup büyük oranda idrar yoluyla atılır. İlacın değişmeden idrarla atılan kısmı yaklaşık %1, feçesle atılan miktarı ise %2 civarındadır. Propofolün klirensinin karaciğer kan akımını aşması, ilacın ekstrahepatik yıkım mekanizmaları ile de metabolize edildiğini düşündürmektedir. Ancak, uzun süreli propofol infüzyonları özellikle sedasyon amacıyla yoğun bakım koşullarında kullanıldığında, nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir durum olan Propofol İnfüzyon Sendromu (PRIS) gelişme riski taşır. Bu sendrom, genellikle metabolik asidoz, rabdomiyoliz, kardiyak disfonksiyon ve renal yetmezlik gibi ciddi bulgularla seyreder ve dikkatli takip gerektirir (40).

Tablo 1. Propofolün farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri (9, 43)

Farmakodinamik özellikler	**Farmakokinetik özellikler**
Hızlı etki başlangıcı (30-40 sn)	Hızlı eliminasyon (yarı ömür 30-60 dk)
Solunum depresyonu	Hızlı dağılım hızı (yarı-ömrü 2-4 dk)
Serebral metabolizmada, serebral perfüzyon basıncı, serebral kan akımında ve intrakranial basınçta azalma	Geniş dağılım. Etki santral lipofilik dokulardan, periferik kompartmanlara redistrübüsyon ile sonlanma
Ortalama arter basıncında ve kalp atım hızında düşüş	Hızlı klirens (1,5-2 lt/dk)
Nöroprotektif etkiler; EEG'de burst supresyon anti-konvulzan etkinlik	Metabolizma; öncelikle karaciğerde
Anti-emetik etki	Ekskresyon: inaktif konjügat ve kinoller olarak üriner yol ile
Anti-pruritik etki	

Propofol İnfüzyon Sendromu, uzun süreli ve yüksek dozda propofol infüzyonu sonrası gelişebilen, nadir ancak potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyondur. Bu sendrom ilk olarak çocuk hastalarda tanımlanmış olmakla birlikte, erişkinlerde de bildirilmektedir. Klinik tablo; kardiyak yetmezlik, aritmiler, metabolik asidoz, rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliği gibi ciddi sistemik bozuklukları içerebilir. PRIS'in patofizyolojisinde, özellikle yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonu ve mitokondriyal toksisite gibi hücresel düzeyde enerji metabolizmasını bozan mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, uzun süreli propofol kullanımında dikkatli doz titrasyonu ve hasta takibi

büyük önem taşır (44, 45). Propofol, malign hipertermiye yol açmaz ve histamin salınımına neden olmaz (40).

2.2.1.3. Propofolün sistemler üzerine etkisi

2.2.1.3.1. Kardiyovasküler sisteme etkileri

Propofol'ün en belirgin hemodinamik etkisi, anestezi indüksiyonunu takiben gelişen hipotansiyondur. Bu düşüş; sistemik vasküler dirençteki azalma (sempatik vazokonstriktör tonusun inhibisyonuna bağlı olarak), kardiyak kontraktilitenin baskılanması ve ventriküler önyükte azalma ile açıklanabilir. Propofol, intraselüler kalsiyum dengesi üzerinden miyokardiyal düz kas hücrelerini etkileyerek negatif inotropik etki yaratır ve böylece miyokardiyal depresyonu artırır.

Vazodilatasyon etkisinin ise birden fazla mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir:

- Sempatik aktivitenin azalması,
- Hücre içi kalsiyum düzeylerinin doğrudan baskılanması,
- Endotel hücrelerinde prostasiklin sentezinin inhibisyonu,
- ATP-bağımlı potasyum (K-ATP) kanallarının aktivasyonu,
- Nitrik oksit (N_2O) üzerinden endotel yanıtları.

Yüksek doz uygulamaları, hızlı enjeksiyon ve ileri yaş gibi faktörler hipotansiyon gelişimi açısından önemli risk etmenleridir. Ventrikül fonksiyonu bozulmuş veya ileri yaşlı hastalarda bu durum daha ciddi klinik sonuçlara neden olabilir. Propofol'ün santral sempatolitik ve vagolitik etkileri, genellikle kalp atım hızında anlamlı değişikliğe neden olmaz. Kapak hastalığı olan olgularda ise, dolum yükünün ve afterload'un azalması, pulmoner kapiller wedge basıncında düşüş ile sonuçlanabilir. İlginç şekilde, propofol infüzyonu sırasında miyokardiyal kan akımı ile oksijen tüketimi arasındaki oran genellikle korunur. Propofol kaynaklı hipotansiyon çoğunlukla laringoskopi ve entübasyon gibi sempatik uyarımlarla geçici olarak tersine çevrilebilir (17, 21, 40, 45, 46).

2.2.1.3.2. Solunum sistemine etkileri

Propofol hem tidal volümü hem de solunum hızını azaltarak belirgin solunum depresyonuna neden olur ve sıklıkla indüksiyon sonrasında apne gelişmesine yol açar. Bu etkiler, özellikle yüksek doz uygulamalarında ve premedikasyon ile birlikte kullanıldığında daha da belirgin hale gelir. Propofol, yalnızca anestezi değil sedasyon amacıyla kullanıldığında dahi, hipoksik ventilatuar yanıtı baskılar ve hiperkarbiye karşı normal solunum yanıtını engeller. Bu nedenle, propofol uygulamaları mutlaka deneyimli sağlık profesyonelleri tarafından gerçekleştirilmelidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan bireylerde, propofolün intraselüler kalsiyum üzerindeki etkileri sayesinde belirgin bronkodilatasyon sağladığı bilinmektedir. Ayrıca, hava yolu reflekslerini

tiyopentale kıyasla daha güçlü şekilde baskılaması, laringoskopi, entübasyon ya da LMA yerleştirilmesi gibi supraglottik hava yolu araçlarının kullanımını kolaylaştırır. Bu yönüyle propofol, hava yolu müdahalelerinde önemli avantajlar sunmaktadır (21, 40, 47, 48).

2.2.1.3.3. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Propofol, merkezi sinir sistemi üzerinde çok sayıda yapısal ve işlevsel düzeyde etkili olan güçlü bir intravenöz anestetiktir. Etkisini başlıca GABA-A reseptörlerinin beta (β)-alt birimine bağlanarak klor iyonlarının hücre içine girişini artırmak suretiyle gösterir. Bu mekanizma, nöronal membranların hiperpolarizasyonuna neden olarak sinirsel iletimi baskılar. Özellikle hipokampus ve prefrontal korteks gibi bölgelerde asetilkolin salınımının baskılanması, propofolün sedatif etkisinin temelinde yer alır. Bunun yanı sıra, propofolün NMDA reseptörlerini inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu etkisi, santral sinir sistemi üzerindeki baskılayıcı etkilerini pekiştirmekte ve özellikle antikonvülsan etkisine katkıda bulunmaktadır. EEG kayıtlarında, propofolün BIS değerlerini doza bağımlı olarak düşürdüğü gözlemlenmiştir. Ancak epileptiform EEG aktivitesi üzerindeki etkilerine ilişkin literatürde fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar, propofolün grand mal nöbetleri tetikleyebileceğini öne sürerken; diğer yayınlar, epileptik nöbetleri baskılamada etkili olduğunu, hatta status epileptikus tedavisinde kullanılabileceğini savunmaktadır. İndüksiyon sırasında kas seğirmeleri, spontan motor hareketler, opistotonus ve hıçkırık gibi uyarıcı fenomenlere nadiren

rastlanabilir. Ancak bu geçici olaylar, propofolün genel antikonvülsan etkileri göz önüne alındığında, genellikle klinik açıdan anlamlı değildir. Dolayısıyla, epileptik hastalarda propofolün güvenli bir şekilde kullanılabileceği kabul edilmektedir (21).

Propofol, serebral kan akımını (CBF) ve intrakraniyal basıncı (ICP) azaltan bir etkiye sahiptir. Bu özelliği sayesinde, yüksek intrakraniyal basınca sahip hastalarda yararlı olabilmektedir. Ancak, aynı zamanda belirgin periferik vazodilatasyon oluşturarak ortalama arter basıncında (OAB) düşüşe neden olabilir. Bu durum, serebral perfüzyon basıncını (CPP) kritik değerlere, örneğin <50 mmHg seviyelerine, indirebilir. Bu nedenle, özellikle intrakraniyal basıncı artmış hastalarda propofol uygulaması sırasında OAB'nin dikkatle izlenmesi ve gerekirse farmakolojik ya da volüm destekleriyle desteklenmesi önerilir. Propofol ayrıca antipriritik etkilere sahiptir ve antiemetik özelliği, özellikle günübirlik cerrahilerde tercih edilmesini sağlar. Bu antiemetik etkinin ortaya çıkması için kan konsantrasyonunun yaklaşık 200 ng/ml düzeylerine ulaşması gerektiği bildirilmiştir. Ek olarak, intraoküler basıncı (IOP) azaltıcı etkisi nedeniyle oftalmolojik cerrahilerde de avantajlı bir ajan olarak değerlendirilmektedir (21,40,48).

2.2.1.3.4. Diğer sistemler üzerine etkileri

Propofolün doza bağlı lökosit sayısını azalttığı ve nötrofil aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir (49).

Propofol enjeksiyonuna bağlı olarak en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri, enjeksiyon yerinde ağrıdır. Bu durum, özellikle çocuk hastalarda %24 ila %85 oranında bildirilmektedir. Enjeksiyon ağrısı genellikle ilacın hiperozmotik ve lipofilik yapısı, endotelyal irritasyona neden olması ve kılcal damarlarda ani konsantrasyon artışı ile ilişkilidir. Ağrının şiddeti ve sıklığı; enjeksiyon bölgesine, damar çapına, enjeksiyon hızına ve propofol konsantrasyonuna bağlı olarak değişebilir (50).

Ağrıyı azaltmak amacıyla çeşitli yöntemler önerilmektedir:

- Büyük venlerin tercih edilmesi,
- El sırtı venlerinden kaçınılması,
- Enjektöre lidokain (0.5–1 ml %1) eklenmesi,
- Propofol enjeksiyonundan önce lidokainle önceden bölgesel anestezi sağlanması (50).

Ayrıca propofol, apne, kan basıncında belirgin azalma (hipotansiyon) ve nadiren tromboflebit gibi komplikasyonlara da yol açabilir. Tromboflebit, genellikle ilacın damar dışına sızması ya da küçük damarların kullanılmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle hem enjeksiyon hızı hem de damar seçimi dikkatli yapılmalı;

özellikle intravenöz infüzyon sırasında damar yolu açıklığı ve enjeksiyon yerinin gözlemi sağlanmalıdır (17).

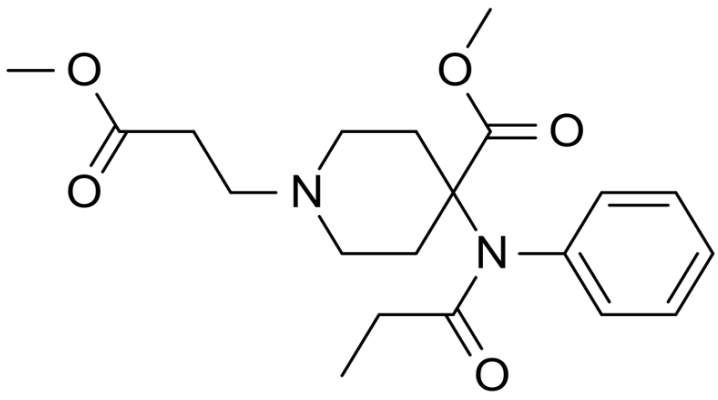
2.2.2. Remifentanil

Remifentanil, güçlü bir Mu (μ)-opioid reseptör agonisti olup analjezik etkisini bu reseptör üzerinden gösteren sentetik bir opioiddir. Delta (δ) ve kappa (κ) reseptörleri üzerindeki etkisi oldukça sınırlıdır. Kimyasal yapısı itibarıyla fentanil türevi bir piperidin bileşiğidir ve yapısında bir metil ester grubu içerir. Bu ester bağı, remifentanilin benzersiz farmakokinetik profilinden sorumludur. Remifentanilin öne çıkan özelliği, ester bağının kan ve dokularda yaygın olarak bulunan non-spesifik esterazlar tarafından hızla hidrolize edilmesidir. Bu metabolik yol sayesinde ilacın etki süresi son derece kısa olup, etkisi psödokolinesteraz enzim aktivitesinden bağımsızdır. Bu durum, remifentanilin hem kısa plazma eliminasyon yarı ömrüne (~3-10 dk) hem de kontrollü ve öngörülebilir farmakokinetik özelliklere sahip olmasını sağlar. Yağda çözünebilen bir ajandır ve klinik kullanıma genellikle liyofilize beyaz toz formunda sunulur. Hazır kullanım için remifentanil hidroklorür formu tercih edilmekte olup, bu preparatlar glisin içerir ve sulandırılarak intravenöz yolla uygulanır (51).

Remifentanil, μ-reseptörleri aktive ederek analjeziyi iki düzeyde sağlar (51):

1. Presinaptik düzeyde, asetilkolin ve substance P gibi eksitatör nörotransmitterlerin salınımını baskılar.
2. Postsinaptik düzeyde, ağrı iletiminin inhibisyonunu sağlayarak nosiseptif yanıtı azaltır.

Etkileri, opioid antagonistlerinden nalokson ile yarışmalı antagonizma yoluyla hızla geri döndürülebilir. Remifentanilin bu özellikleri, onu özellikle kısa süreli cerrahiler ve TIVA protokollerinde ideal bir opioid haline getirir (52,53).



Şekil 2. Remifentanil kimyasal yapısı $C_{20}H_{28}N_2O_5$ (methyl 1-(2-methoxycarbonylethyl)-4-(phenyl-propanoyl-amino)-piperidine-4-carboxylate) (54)

2.2.2.1. Remifentanilin metabolizması

Remifentanil, ultra kısa etkili bir opioid analjeziktir ve eliminasyon yarı ömrü 10 dakikadan kısadır. Metabolizması, karaciğer dışı mekanizmalarla gerçekleşir; ilacın yapısındaki ester bağı, non-spesifik plazma ve doku esterazları tarafından hızla hidrolize edilerek inaktif karboksilik asit türevlerine dönüştürülür. Bu metabolik yol sayesinde, remifentanilin eliminasyonu, psödokolinesteraz aktivitesinden bağımsızdır. Bu nedenle, psödokolinesteraz düzeylerinin düşük olduğu herediter veya edinsel durumlarda dahi doz ayarlamasına gerek duyulmaz. Aynı şekilde, antikolinerjik ilaçların birlikte kullanımı, remifentanilin farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilemediğinden doz modifikasyonu gerektirmez. Bu özellikler, remifentanilin farmakokinetik öngörülebilirliğini artırmakta ve HKİ gibi hassas dozlama gerektiren anestezi uygulamalarında güvenle tercih edilmesini sağlamaktadır (55).

Remifentanil, hızlı biyotransformasyonu sayesinde, anesteziden uyanma süresi üzerinde minimal etkiye sahiptir. İlacın metabolizması karaciğer dışı non-spesifik esterazlar aracılığıyla hızlıca gerçekleştiğinden, plazma konsantrasyonları kısa sürede düşer. Bu özellik, tekrarlayan bolus uygulamaları veya uzun süreli infüzyonlar sonrasında dahi ilacın birikimine neden olmaz. Bu farmakokinetik profil, remifentanili kısa süreli cerrahi girişimlerde, özellikle de günübirlik cerrahiler ve fast-track (erken uyanma ve erken taburculuk) anestezi protokollerinde son derece avantajlı bir ajan haline getirmektedir. Hızlı başlangıç

ve sonlanma süresi, anestezi sonrası dönemde hastanın hızlı ve konforlu bir şekilde toparlanmasını sağlar (40, 56).

Remifentanil, diğer piperidin sınıfı opioidler gibi plasentadan kolayca geçer. Glisin içeriği nedeniyle epidural yolla uygulanması önerilmez. Yoğun bakımda sedasyon gerektiren hastalarda, remifentanilin ventilatöre uyumu artırması, sedasyon ve analjezi sağlaması ve birikici etkisi olmaması gibi özelliklerinden dolayı sıklıkla kullanılmaktadır (57). Ancak, remifentanilin yoğun bakım ünitelerindeki kullanımıyla ilgili mevcut literatür sınırlı olup, bu alanda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (52, 58). Remifentanil, endotel hücrelerinden nitrik oksit ve prostasiklin salınımını artırarak sistemik vasküler dirençte azalmaya yol açar. Bu etkisi, özellikle bradikardi ve hipotansiyon gelişimi ile sonuçlanabilir (51).

Remifentanil, serebral metabolik hızı ve intrakraniyal basıncı azaltıcı etkisiyle öne çıkarken, serebral perfüzyon ve kan akımı üzerinde minimal düzeyde değişikliklere neden olur. Pediatrik hasta grubunda erişkinlere kıyasla daha sınırlı veri mevcut olsa da güvenli kullanımına ilişkin artan sayıda kanıt bulunmaktadır (53, 56, 59).

2.2.2.2. Remifentanilin farmakolojik özellikleri

Remifentanil, küçük dağılım hacmi (Vd), hızlı klirensi (yaklaşık 3 l/dk) ve düşük bireyler arası değişkenlik ile karakterizedir. Bu özellikleri sayesinde diğer opioidlere kıyasla vücutta daha az birikim gösterir ve etkisinin öngörülebilir şekilde hızlı sonlanması sağlanır. Metabolizması çok hızlıdır ve plazma ile etki bölgesi arasında dengeye ulaşması kısa sürede gerçekleşir (yaklaşık 10 dk). İnfüzyon süresinden bağımsız olarak konsantrasyonundaki azalma hızı (context-sensitive half-time) sabit kalır. Obez ve zayıf hastalarda farmakokinetiği benzerdir, bu nedenle dozaj ideal vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır (60).

Remifentanil'in etkisi hem hızlı başlar (etki başlangıcı ~1.1 dk) hem de kısa sürer. Alfentanile göre yaklaşık 19 kat daha potenttir (EEG üzerine etkisi baz alındığında EC50: 20 ng/mL vs 376 ng/mL). Ancak etki başlangıç süresi benzer olsa da, etkisinin süresi remifentanil için daha kısadır. Bu farmakokinetik özellikler, remifentanil'i cerrahi sırasında hızlı ve hassas kontrol gerektiren durumlar için ideal hale getirir (60).

Tablo 2. Remifentanilin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri (9, 61)

Farmakodinamik özellikler	**Farmakokinetik özellikler**
Sistemik vasküler direnç azalması, kardiyak debide azalma, bradikardi ve hipotansiyon	Konteks duyarlı yarılanma ömrü (3-5 dk)
Solunum depresyonu	Kısa etki süresi
Kas rijiditesi	Non-spesifik esterazlarla hidroliz, hızlı eliminasyon
Doz bağımlı bulantı-kusma	Primer metabolik yol: deesterifikasyonla karboksilik asit metabolitidir
	Hızlı klirens

İndüksiyon amacıyla remifentanil, 1 µg/kg'lık intravenöz bolus doz şeklinde, 30 saniyeden daha uzun sürede uygulanabilir. Alternatif olarak bolus dozu olmaksızın, 0,5 µg/kg/dk hızında infüzyon olarak da verilebilir. İntraoperatif analjezi sağlamak amacıyla önerilen infüzyon doz aralığı 0,05–2 µg/kg/dk arasında değişmektedir. Remifentanil kullanımına bağlı olası advers etkiler arasında solunum depresyonu, bradikardi, bulantı-kusma, kas rijiditesi ve deri döküntüleri yer almaktadır. Bu yan etkiler, analjezik etkisi gibi, opioid antagonistlerinden biri olan nalokson ile geri döndürülebilir niteliktedir (60).

Remifentanil için geliştirilmiş olan Minto farmakokinetik modeli, geniş hasta popülasyonlarında güvenle uygulanabilir olması nedeniyle klinik pratiğe

sıkça entegre edilmiştir. Bu modelde yaş, farmakokinetik hesaplamalar üzerinde önemli bir belirleyici olarak yer alırken; cinsiyete özgü Yağsız Vücut Kitlesi [Lean Body Mass (LBM)] hesaplamaları da bazı parametrelerin daha hassas biçimde ayarlanmasına olanak tanır. Genellikle, hedef plazma konsantrasyonunun 4–6 ng/mL aralığında tutulması; derin analjezi sağlamak, endotrakeal entübasyona bağlı gelişen öksürük refleksini baskılamak ve cerrahi uyarılara karşı istemsiz motor yanıtları en aza indirmek için yeterli kabul edilmektedir (62).

2.2.2.3. Remifentanilin sistemler üzerine etkileri

2.2.2.3.1. Kardiyovasküler sistem etkileri

Remifentanil, doza bağlı olarak nabız, sistemik arteriyel basınç ve kardiyak output üzerinde düşürücü bir etki gösterme eğilimindedir. Bu hemodinamik değişiklikler, doğrudan miyokard kontraktilitesini baskılamaktan ziyade, santral vagal sinir aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu yönüyle, negatif kronotropik ve vazodilatör etkiler ön plandadır; ancak inotropik etki göstermez (60, 63).

Literatürde, 2 μg/kg'a kadar olan dozlarda remifentanilin kalp hızı ve sistemik kan basıncı üzerinde minimal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 5 μg/kg ve daha düşük dozlarda uygulanan remifentanilin histamin salınımına yol açmadığı, dolayısıyla histamin kaynaklı hipotansiyon veya bronkospazm gibi reaksiyonların gözlenmediği belirlenmiştir (40,64,65).

2.2.2.3.2. Solunum sistemi üzerine etkileri

Doza bağlı olarak solunum baskılanmasına neden olup özellikle solunum hızını deprese ederler. Hava yolu uyarısına bronkokonstriktif yanıtı etkin olarak baskılayabilirler (40,55,66).

2.2.2.3.3. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Opioid analjezikler, genel olarak serebral metabolik hız ($CMRO_2$), CBF ve IKB üzerinde hafif derecede düşüşe neden olurlar. Ancak bu etkiler çoğunlukla minimal düzeydedir ve klinik açıdan anlamlı olmayabilir. Opioidlerin intrakraniyal basınca olan etkileri, sıklıkla eş zamanlı kullanılan diğer anestezik ajanların özellikleriyle etkileşim içinde ortaya çıkar (60).

Opioidlerin tek başlarına uygulanması ya da serebral vazokonstriksiyon oluşturan anesteziklerle birlikte kullanılması durumunda, serebral kan akımında genellikle belirgin bir değişiklik gözlenmez. Bu kombinasyonlar bazı durumlarda hafif derecede intrakraniyal basınç artışı ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, intrakraniyal basınç üzerine olan etkilerin, kullanılan opioidin türü, uygulama şekli, dozajı, eşlik eden anestezik ilaçlar ve ölçüm yöntemlerinin duyarlılığına bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği belirtilmektedir. Bu konuda literatürdeki veriler tutarlı değildir ve etki mekanizmaları hâlen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (56, 57, 67). Özellikle kraniyotomi uygulanan hastalarda, intrakraniyal kompliyansın

yetersiz olduğu durumlarda, opioidlerin uygulanması kafa içi basınçta artışa neden olabilir. Bu durum, serebral venöz dönüşün azalması, ventilasyon yetersizliği ya da eşlik eden hiperkarbi gibi faktörlerle birlikte daha belirgin hale gelebilir (51, 58). Opioidlerin, EEG üzerinde "tavan etkisi (ceiling effect)" gösterdiği bilinmektedir. Bu durum, opioid dozları artırılsa dahi EEG üzerinde belirgin bir değişikliğin meydana gelmemesi şeklinde tanımlanır. Bu özellik, opioidlerin serebral elektriksel aktiviteyi belirli bir düzeyin ötesinde baskılamadığını ve dozla orantılı bir sedatif derinleşme sağlamadığını göstermektedir (60).

Ayrıca, mevcut literatürde opioid infüzyonu sırasında konvülsiyon gelişimine dair herhangi bir vaka bildirimi bulunmamaktadır. Bu da opioidlerin epileptiform aktiviteyi tetikleme potansiyelinin oldukça düşük olduğunu ve nörotoksik etkiler açısından görece güvenli bir profil sunduğunu desteklemektedir (59). Opioid uygulanan hastanın kas tonusu ve rijiditesi artabilir. Bu durum, pulmoner kompliyansı ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltabilir, ventilasyonu zorlaştırabilir bunla ilişkili bir şekilde hiperkarbi, hipoksi ve intrakraniyal basınç artışına yol açabilir (65,66).

2.2.2.3.4. Diğer sistemler üzerine etkileri

Opioidler, gastrointestinal motiliteyi azaltarak peristaltizmi yavaşlatır ve bu nedenle sindirim sistemi üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir. Biliyer kolik

oluşumuna neden olabilecek şekilde Oddi sfinkterinde spazmı tetikleyebilirler. Özellikle uzun süre opioid tedavisi alan hastalarda (örneğin, kanser ağrısı için), birçok yan etkiye karşı tolerans gelişebilir; ancak kabızlık gibi etkilere tolerans gelişmesi ender olarak görülür (40).

Opioidlerin hızlı ve yüksek dozda kullanılması pulmoner arter basıncını, santral venöz basıncı ve pulmoner vasküler direnci artırabilir (68, 69). Uygulamaya nondepolarizan kas gevşeticilerin dahil edilmesi sonucunda rijiditenin görülme sıklığı ve şiddeti azaltılabilir (66). Aynı şekilde, alt özefageal sfinkterin fonksiyonunu etkileyerek sfinkter gevşemesine yol açarlar(68). Tüm opioid agonistleri, doza bağlı olarak safra kesesi basıncını ve oddi sfinkterinin tonusunu artırabilirler (70). İntraoperatif opioid kullanımı, postoperatif bulantı ve kusmaya sebep olabilir. Gerçek alerjik reaksiyonlar ve sistemik anaflaktoid reaksiyonlar opioid ajanlarda nadiren görülür. Remifentanilin intraoperatif yüksek dozları, akut tolerans oluşmasına ve postoperatif dönemde akut hiperaljeziye yol açabilir (71). Remifentanil infüzyonunun kesilmesini takiben ortaya çıkan yan etkiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, hipotansiyon, solunum depresyonu ve kaşıntı bulunmaktadır. Genel anestezinin indüksiyonunda ya da idamesinde tavsiye edilen dozlarda görülen yan etkiler arasında bradikardi, hipotansiyon 24 ve iskelet kası rijiditesi yer almaktadır. Kas rijiditesi, diğer opioidlerdeki gibi hızlı iv infüzyonla ilişkilidir. Ayrıca, postoperatif dönemde görülen yan etkiler arasında bulantı, kusma, titreme ve ateş de remifentanilin yan etkileri arasındadır (40).

2.3. Total intravenöz anestezi

Total intravenöz anestezi, yalnızca intravenöz yolla uygulanan anestezik ajanlarla sağlanan bir anestezi yöntemidir. Bu teknikte genellikle hipnoz için propofol, analjezi için ise uygun bir opioid (örneğin remifentanil veya fentanil) kullanılarak dengeli ve kontrollü bir anestezi sağlanır (72). TIVA, özellikle inhalasyon anestezisinin olumsuz yan etkilerine bağlı olarak geliştirilmiş ve giderek daha fazla benimsenen bir alternatif anestezi yöntemidir. Volatil ajanların toksik potansiyeli, ortam havasında oluşturdukları zararlı etkiler ve tekrarlayan maruziyetlerin ameliyathane çalışanlarının sağlığı üzerindeki uzun vadeli riskleri göz önüne alındığında, TIVA'nın tercih edilmesi çevresel ve mesleki sağlık açısından önemli avantajlar sunmaktadır (73,74). TIVA uygulamalarında, ilaçlar standart infüzyon pompaları aracılığıyla genellikle ml/saat veya µg/kg/dk gibi doz ayarlarıyla manuel olarak uygulanabilir. Ancak, HKİ sistemleri sayesinde, istenen plazma ya da beyin konsantrasyonu (örneğin µg/ml veya ng/ml) önceden belirlenerek, bu hedef değerlere ulaşmayı sağlayacak optimal infüzyon hızı cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmakta ve uygulanmaktadır. Bu yöntem, daha kontrollü ve öngörülebilir bir anestezi derinliği sağlamada önemli avantaj sunar (75). HKİ cihazları, seçilen bir ilacın hedeflenen kan konsantrasyonunu, önceden tanımlanmış farmakokinetik modellere dayanarak sağlayan gelişmiş pompa sistemleridir. Bu sistemler hem başlangıç bolusu hem de idame infüzyonu otomatik olarak hesaplayarak, hedef konsantrasyona hızlı ve kontrollü biçimde ulaşılmasını mümkün kılar (76).

Genel anestezinin bilinç kaybı ve analjezi evreleri, çoğunlukla intravenöz anestezik ajanlar ve opioidlerin kombinasyonu ile sağlanmaktadır. TIVA uygulanan hastalarda, inhalasyon anestezisine kıyasla genellikle daha hızlı ve konforlu bir derlenme süreci gözlemlenir. Bu avantaj, kullanılan ajanların yüksek klirens değerlerine, kısa eliminasyon yarı ömürlerine ve hızlı distribüsyon fazlarına bağlıdır. TIVA'nın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, volatil ajanlara göre daha stabildir ve disritmi gelişme riski daha düşük düzeydedir (77). TIVA'nın solunum sistemi üzerinde oluşturduğu depresyon etkisi ve buna bağlı olarak gelişen postoperatif solunumsal komplikasyon riski, inhalasyon anestezisine göre daha düşüktür. TIVA uygulanan hastalarda, cerrahi strese karşı ortaya çıkan hormonal yanıt da daha az belirgindir; bu durum, özellikle kardiyak cerrahilerde TIVA'nın tercih edilmesine katkı sağlamaktadır. Propofol ve remifentanil, TIVA protokollerinde en sık kullanılan ajanlardandır. Bu tercih, bu ajanların suda çözünebilen, hızlı etki başlangıcına sahip, aktif metabolit oluşturmayan, düşük yan etki profiline sahip, plazmadan hızlı elimine edilen ve ekonomik açıdan uygun özelliklerinden kaynaklanmaktadır; ayrıca bu ajanlar, sürekli infüzyon için de oldukça elverişlidir (78). TIVA uygulamalarında, intravenöz ajanlar genellikle standart infüzyon pompaları ile ya da klinik deneyimlere ve literatüre dayalı manuel infüzyon protokolleri doğrultusunda uygulanmaktadır. Ancak günümüzde, kişiye özel verilerin (yaş, kilo, cinsiyet vb.) sisteme önceden girildiği ve belirlenen hedef plazma veya beyin konsantrasyonlarına ulaşmayı amaçlayan özel tasarlanmış infüzyon pompaları sayesinde, infüzyon hızı otomatik olarak hesaplanmakta ve

uygulanmaktadır. Bu yaklaşım, yani HKİ, daha hassas, öngörülebilir ve kişiselleştirilmiş bir anestezi yönetimi sağlamaktadır (9).

Hedef kontrollü infüzyonda intravenöz anesteziklerin sürekli infüzyon şeklinde uygulanması, tekrarlayan bolus tekniklerine kıyasla plazma ve etki bölgesinde daha stabil ilaç konsantrasyonları sağlar. Bu yöntemle, ilacın terapötik aralıkta kalması mümkün olurken, aşırı yüksek veya yetersiz konsantrasyonlara bağlı yan etkiler ya da etkinlik kaybı gibi olumsuzlukların önüne geçilir. Sürekli infüzyon için tercih edilecek intravenöz anestezik ajanların; suda çözünebilir olması, minimum yan etkiye sahip olması, ekonomik açıdan uygunluğu, hızlı etki başlangıcı ve sonlanması, vücutta birikim yapmaması ve aktif metabolit oluşturmaması gibi farmakolojik özelliklere sahip olması beklenir(76). Bu farmakolojik özellikleri en iyi şekilde karşılayan ajanlar arasında propofol ve remifentanil öne çıkmaktadır. Günümüzde, propofolün hipnotik etkisini aynı düzeyde ve güvenle sağlayabilecek alternatif bir ajan henüz geliştirilmemiştir. Remifentanil, analjezi için en sık tercih edilen opioid olsa da; fentanil, sufentanil ve alfentanil gibi diğer opioid ajanlar da TIVA protokollerinde analjezik amaçla kullanılabilmektedir (79,80). Son dönemlerde alternatif düşük doz ketamin kullanımı artmıştır (62).

2.3.1. Total intravenöz anestezinin avantajları

Total intravenöz anestezi hastalarda hızlı, net ve komplikasyonsuz bir derlenme süreci sağladığı için özellikle kısa ve orta süreli cerrahilerde ile günübirlik ameliyatlarda tercih edilmekte; bu da erken taburculuk açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Ayrıca, malign hipertermi riski taşıyan hastalarda, inhalasyon anesteziklerinin kontrendike olması nedeniyle genel anestezi yönetimi hayati önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra, uzun QT sendromu (QTc ≥ 500 ms) olanlar, şiddetli postoperatif bulantı-kusma öyküsü bulunanlar, zor entübasyon veya ekstübasyon beklenen olgular, nörofizyolojik monitorizasyon gerektiren cerrahiler ile Myastenia Gravis gibi nöromüsküler hastalıklarda, non-depolarizan nöromüsküler blokörlerin kullanımı risk oluşturduğundan, bu hasta gruplarında TIVA yöntemi güvenli ve etkili bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (81). TIVA, hastalarda hızlı ve kontrollü bir indüksiyon ile net bir derlenme süreci sunar. İnhalasyon anesteziklerinde sıkça karşılaşılan hoş olmayan koku, maske ile soluma sırasında boğulma hissi, bilinç kaybının gecikmesi ve uzun süren indüksiyon evresi gibi rahatsız edici faktörler, TIVA uygulamalarında gözlenmez. Ayrıca, intravenöz ajanların patlama veya yanma riski bulunmadığından, kullanım güvenliği açısından da avantajlıdır. TIVA'da kullanılan intravenöz ajanların büyük bir bölümü spesifik reseptör bölgelerine etki eder; bu nedenle etkileri hedeflidir ve genel hücresel düzeyde yaygın etki oluşturmazlar. Bu farmakolojik özellik, öngörülebilir bir doz-yanıt ilişkisi sağlamaktadır. Ayrıca, kardiyovasküler sistem üzerinde daha stabil bir profil sunarlar; katekolamin duyarlılığını artırmazlar, bu da miyokardiyal depresyon ve ventriküler aritmi riskini önemli ölçüde azaltır. Ketamin hariç, TIVA'da kullanılan

iv anestezik ajanlar serebral oksijen tüketimini ve serebral kan akımını azaltarak intrakraniyal basıncı düşürürler. Bu ilaçlar, pulmoner fonksiyondan bağımsız olarak vücuttan elimine edildikleri için solunum rezervi düşük hastalarda da güvenle kullanılabilirler. Ayrıca, postoperatif bulantı ve kusma insidansı da inhalasyon anesteziklerine göre daha düşüktür (17, 82).

2.3.2. Total intravenöz anestezinin dezavantajları

İntravenöz indüksiyon sırasında, ilacın yan etkilerini en aza indirmek amacıyla uygulama yavaş ve en düşük etkili sedatif dozda gerçekleştirilmelidir. İntravenöz anesteziklerin plazma konsantrasyonu hızla yükselir ve uygulandıktan sonra bu seviyeyi düşürmek çoğu zaman mümkün değildir. Bu durum, özellikle sistemik durumu bozulmuş hastalarda yaşamsal önem taşır. İndüksiyon aşamasında apne ve hipotansiyon gibi istenmeyen etkiler, inhalasyon ajanlarına kıyasla daha sık görülmektedir. Bunun nedeni, iv ajanların vital merkezlere hızlı etkisidir ve özellikle kardiyovasküler rezervi kısıtlı hastalarda bu durum daha da kritik hale gelir .

Ayrıca, iv ajanlar ile kardiyak sfinkter ve diğer koruyucu refleksler hızla baskılanabilir; bu da regürjitasyon ve aspirasyon riskini artırır. İlacın kendisi ya da içeriğindeki katkı maddeleri lokal irritan etkilere yol açabilir. Özellikle ekstravasküler ya da intraarteriyel enjeksiyon durumlarında tromboflebit gibi ciddi

komplikasyonlar gelişebilir. Uygulama sırasında hıçkırık, öksürük, istemsiz kas kasılmaları ve laringospazm gibi yan etkiler de gözlenebilir. Total intravenöz anestezi uygulamalarında ilacın kontrollü ve güvenli bir şekilde verilmesi için, dereceli infüzyon setleri, infüzyon pompaları veya enjektör pompaları gibi özel ekipmanlara ihtiyaç duyulmakta ve bu da yöntemle ilişkili maliyetleri artırmaktadır (17).

2.3.3. Total intravenöz anestezide kullanılan ilaçların özelikleri

Sürekli infüzyon anestezisinde kullanılan ilaçlardan beklenen ideal özellikler aşağıda sıralanmıştır:

- Suda çözünebilme kabiliyetine sahip olmalı
- İdeal olarak su içinde çözünen stabil bir solüsyona sahip olmalı
- Işığa maruz kaldığında ışıktan etkilenmeme
- Hızlı, düzgün ve güvenilir bir indüksiyon ve derlenme sağlamalı
- Kısa etki süresine sahip olmalı ve metabolize edilip inaktif hale gelmelidir
- Enjektör ve setler tarafından absorbe edilmemelidir.
- İlaç, intraarteriyel veya ekstavasküler dokulara verildiği zaman doku hasarına sebep olmamalı iv enjeksiyon bölgesinde ağrı, flebit ve tromboza yol açmamalı
- Vital fonksiyonlarda minimal etkiye sahip olmalı
- Metabolitleri inaktif olmalı, toksik olmamalı ve suda çözünebilmeli

- Birikici etki yapmamalı ve teratojenik etkisi olmamalı
- Aşırı duyarlılık gibi reaksiyonlara neden olmamalı
- İndüksiyon sırasında istemsiz kas hareketlerine, rijiditeye ve hıçkırığa yol açmamalıdır (83)

2.3.4. Total intravenöz anestezide manuel infüzyon uygulaması

İntravenöz anestezik ajanların TIVA amacıyla kullanımı, süregelen anestezi uygulamalarının önemli bir parçasıdır. Bu amaçla, ilaçların yükleme ve idame dozları, klinik gözlemler ve ilaçların plazma konsantrasyonları dikkate alınarak manuel uygulama şemaları geliştirilmiştir. Mevcut TIVA şemaları, üç kompartmanlı modelde kararlı durumu sağlamak amacıyla farklı doz rejimlerini içerir. Bu rejimler, yükleme dozunu içeren bolus veya hızlı infüzyonu, kademeli olarak azaltılan infüzyon dozunu ve minimal infüzyon dozunu kapsamaktadır (68).

Roberts ve ekibi, TIVA'da propofol kullanımını araştırarak ve 1 mg/kg bolus dozunu takiben ilk 10 dakika boyunca 10 mg/kg/sa yüksek infüzyon, ikinci 10 dakika boyunca 8 mg/kg/sa ve daha sonra 6 mg/kg/sa hızında idame infüzyonunu uygulamışlardır. Bu yöntemle, 2 dakika içinde ortalama kan propofol konsantrasyonunu 3,67 µg/ml düzeyine çıkardıklarını ve bu konsantrasyonun 90 dakikalık cerrahi süresince stabil kaldığını belirlemişlerdir(84). Bazı araştırmalarda laringoskopi ve entübasyon sırasında standart 1 µg/kg remifentanil bolus dozunun akut hemodinamik yanıtın kontrolünde yeterli olduğu bulunmuştur (85).

Houge ve arkadaşları 161 elektif cerrahi (vertebra, intraabdominal, torasik) olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, 1,0 µg/kg/dk dozundaki remifentanilin, entübasyon esnasında oluşan hemodinamik yanıtları yeterli derecede baskıladığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada anestezi düzeyine göre infüzyon aralığı 0,25-4,0 µg/kg/dk olarak tutulmuştur (86). Günümüz anestezi pratiğinde önerilen remifentanil dozları; 0,5 µg/kg yükleme dozu ve sonrasında 0,12 µg/kg/dk sürekli infüzyon şeklindedir (68).

2.4. Hedef kontrollü infüzyon

Hedef kontrollü infüzyon [Target Controlled Infusion (TCI)] sistemi, doku ilaç konsantrasyonunu hedef konsantrasyona ulaşmak için gereken infüzyon hızını hesaplanması olarak tanımlanır. Çünkü gerçek zamanlı olarak doku düzeyinde iv anestezik ilaç konsantrasyonları ölçmek mümkün değildir, bu nedenle bilgisayar farmakokinetik ve farmakodinamik modellerin ışığında konsantrasyonu tahmin eder ve bu seviyeyi korumak için infüzyon hızını hesaplar (9).

2.4.1. Hedef kontrollü infüzyon tarihçesi

Hedef kontrollü infüzyon sistemlerinin gelişimi, 1919 yılında Widmark'ın sabit hızda infüzyon ve farmakokinetik kavramlarını tanımlamasıyla başlamış, 1968'de Kruger-Thiemer'in çok kompartmanlı modellemeye dayalı infüzyon hesaplama yöntemleriyle ilerlemiştir. 1979'da Almanya/Bonn'da Schüttler ve

Schwilden'in ilk klinik HKİ uygulamasıyla (etomidat ve alfentanil) teknoloji pratik kullanıma geçmiştir. 1980'li yıllarda Avrupa'daki çeşitli merkezlerde geliştirilen sistemlerle propofol ve opioidlerin HKİ ile uygulanabilirliği araştırılmıştır. 1990'lı yıllarda ABD'de yeni yazılımlarla çoklu ilaç infüzyonu ve etkili plazma/etki bölgesi kontrolü sağlanmış, 1992'de etki yeri hedeflemesi (effect-site targeting) konsepti eklenmiştir. 1996'da propofol için geliştirilen Diprifusor™ modülüyle HKİ sistemleri ilk kez ticari olarak kullanıma sunulmuş, Avrupa'da onay almıştır. 2000'li yıllardan itibaren açık sistemli HKİ cihazları geliştirilmiş, farklı ilaçlar ve hasta gruplarına uyarlanabilir modeller yaygınlaşmıştır. 2010'lu yıllarda RUGLOOP, IVFEED ve AnestFusor gibi platformlarla HKİ sistemleri kapalı devre sistemlere entegre edilebilmiş, veri toplama ve karar destek özellikleri kazanmıştır. Günümüzde HKİ, yalnızca propofol değil remifentanil, dexmedetomidin gibi birçok ajan için etkili, güvenli ve bireyselleştirilebilir bir ilaç uygulama yöntemi olarak kullanılmakta ve özellikle pediatrik ve obez popülasyonlar için daha kapsamlı modellerle geliştirilmeye devam etmektedir (81).



Şekil 3. İlk geliştirilen hedef kontrollü infüzyon (HKİ) cihazları (81)

Hedef kontrollü infüzyon gelişim süreci bir hasta grubundan alınan kan örneklerinde ölçülen plazma düzeylerinin istatistiksel analizi ve yazılımı ile gerçekleştirilir. HKİ sistemleri, ilaç birikimini zamanla otomatik bir şekilde hesaplayarak plazma ve etki bölgesi yoğunluklarının daha duyarlı bir şekilde kontrolünü sağlar, bu sayede kullanıcı infüzyon hızını manuel olarak ayarlamak zorunda kalmaz. İlaç konsantrasyonunda hızlı bir artış gerek görüldüğünde bolus uygulaması en iyi yol olmakla birlikte doğru bolus miktarında ve plazmada ya da etki alanı konsantrasyonunda hedeflenen değişikliği değerlendirmek oldukça güçtür. Aynı şekilde konsantrasyonu hızla düşürmek amacıyla infüzyonun geçici bir şekilde durdurulması en uygunudur. Fakat bu gibi durumlarda anesteziyoloğun infüzyonu yeniden başlatmayı unutma riski vardır. HKİ sistemleri, bu tür değişiklikleri otomatik olarak algılar, plazma konsantrasyonunu hassas ve hızlı bir

şekilde kontrol eder. HKİ sistemini kullanan anestezist iv ajan eklemek için hedef konsantrasyonu belirleyebilir veya klinik etkiye göre hedef konsantrasyonu düzenleyebilmektedir (70,87).

Diprifusor, spesifik bir enjektörle kullanılan ve propofol içeren işlemci, üç bölmeli farmakokinetik yazılım içeren bir HKİ cihazıdır. Propofolün konsantrasyonu (%1 ya da %2) enjektör cihaza yerleştirilmesini takiben onaylanmalıdır. Anestezist hastanın yaşı ve kilosunu ekrana girdikten sonrasında istenilen hedef plazma konsantrasyonunu (Cp) seçerek başlatır ve bundan sonra, cihaz işlemleri devralır; önce bolus plazma konsantrasyonunu oluşturacak ilacı sisteme gönderir, daha sonra bu konsantrasyonu sağlayacak ilacı uygun hızda infüze eder. İnfüzyonun seyri ekranda grafik şeklinde takip edilebilir. Anestezist, bolus dozu ve infüzyon hızını doğrudan kontrol etmez, fakat hastanın ihtiyacına göre seçilen Cp değerini izleyerek anestezinin derinliğini kontrol eder. Eğer seçilen Cp düzeyi azaltılırsa, sistem ilaç verme işlemini bir süre durdurur. Yeni düzeye ulaştığında hedeflenen yeni konsantrasyondan infüzyonu devam ettirir. Aksi halde Cp düzeyi yükseltilirse, istenen hedefe hızla ulaşarak bu düzeyi korur (75).

Yetişkin sağlıklı bir hastada, hedef propofol Cp 4-8 µg/ml aralığında olması önerilir. İndüksiyonda premedikasyon yapılan hastalarda 4 µg/ml, yapılmamış hastalardaysa 6 µg/ml olarak verildiğinde, indüksiyon süresi 60-120 saniye içinde

tamamlanır. Elli yaşın üzeri ve ASA 3 ve 4 hastalar için daha düşük hedef konsantrasyonları seçilmelidir. Uyanma konsantrasyonu çoğunlukla 1-2 µg/ml şeklinde olsa da beraber kullanılan analjeziklerin etkisine bağlı değişebilir. Bilinçli sedasyon için 0,5-2,5 µg/ml konsantrasyon yeterlidir (68).

Yeni cihazlar, propofol dışında remifentanil ve diğer opioidler için farmakokinetik modellerin yazılımlarını içerebilir. Ünite üstüne yerleştirilen infüzyon pompalarını (bir veya daha fazla) ekrana girilen bilgilere göre yönetir. Ekrana hastanın bilgileri (kilo, boy, yaş ve cinsiyet) girildikten sonra infüzyon pompası numaraları seçilir. Konsantrasyon, hacim ve enjektör özellikleri belirtilir; daha sonra kullanılacak farmakokinetik model girilir, seçilen Cp veya etki bölgesi konsantrasyonu (Ce) konsantrasyonu da girilir. Cihaz başladığında infüzyon öncelikle hedef yoğunluğuna hızlıca ulaşır sonra devamlılığı sağlayacak yoğunlukta cihazın ünitesi aracılığıyla sağlanır. İnfüze edilen hipnotik ve analjeziklerin hedef etki bölgesi konsantrasyonu cihaza sedasyon dozlarında girildiği zaman diğer yöntemlere göre hastalarda daha dengeli sedasyon sağlanabilmektedir (68,70).

2.4.2. Hedef kontrollü infüzyon yönetiminde farmakolojik prensipler

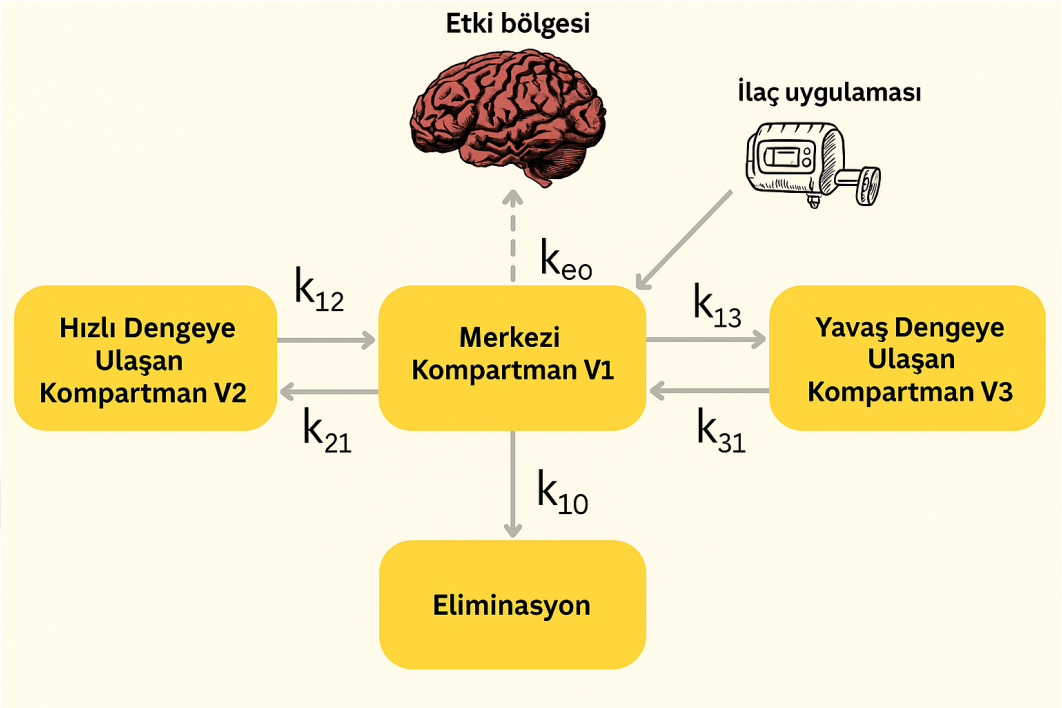
Anestezi pratiğinde, bolus dozlar genellikle miligram (mg) veya mikrogram (µg) cinsinden belirlenir. Eğer dozaj kiloya göre planlanacaksa, mg/kg veya µg/kg

şeklinde ifade edilir. İnfüzyon ise kilo ve zaman ilişkisine göre hesaplanır ve infüzyon hızı mg/kg/dk veya µg/kg/dk olarak belirlenir. HKİ sistemi, geleneksel yöntemlerden farklı bir yaklaşım sunar. Bu sistemde, kullanıcı ilaç ekleme hızını ayarladıktan sonra belirli bir vücut kompartmanı veya dokuda hedeflenen ilaç konsantrasyonuna ulaşmak için Cp düzeyini belirler. HKİ sistemi modeli de plazma ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak çalışır ve beynin plazma ile ilaç konsantrasyonu arasında denge sağlanır (71).

2.4.2.1. Hedef kontrollü infüzyonda üç kompartman modeli

İntravenöz anestezik ajanların farmakokinetiğini anlamada kullanılan üç kompartman modeli, HKİ sistemlerinin temelini oluşturarak güvenli ve etkili anestezi uygulamasını mümkün kılar. Bu model sayesinde ilacın vücuttaki dağılımı, dokular arası geçişi ve eliminasyon süreci matematiksel olarak öngörülebilir hale gelir. Özellikle hızlı etki başlangıcı, istenilen etki düzeyinin korunması ve kontrollü toparlanma süreci gibi klinik hedefler açısından, bu modelden elde edilen parametreler doz ayarlamasında yol göstericidir. Ayrıca, ilacın sanal etki bölgesindeki konsantrasyonunun modellenebilmesi, klinik etkinin ortaya çıkış zamanını tahmin etmeyi ve anestezi derinliğinin daha hassas kontrolünü mümkün kılar. Bu yönüyle üç kompartman modeli hem farmakokinetik hem de farmakodinamik uyumu esas alan bireyselleştirilmiş anestezi yönetimi için vazgeçilmez bir araçtır (5,88).

Üç kompartman modeli, intravenöz uygulamadan sonra ilacın plazmadaki konsantrasyonunun üç fazlı bir düşüş göstermesi esasına dayanır ve bu düşüş ilacın farklı dokular arasında hareketiyle açıklanır. İlk olarak, merkezi kompartman (V1) ilacın doğrudan verildiği ve eliminasyonun gerçekleştiği bölgedir; plazma ve yüksek perfüzyonlu organları (kalp, karaciğer, böbrek) temsil eder. İkinci kompartman olan hızlı dağılan periferal bölüm (V2), ilacın kısa sürede dengeye ulaştığı iyi perfüze dokularla (örneğin iskelet kası) ilişkilidir. Üçüncü kompartman olan yavaş dağılan periferal bölüm (V3) ise düşük perfüzyonlu yağ dokularını içerir ve ilacın daha geç dengeye ulaştığı, ancak uzun süre depolandığı bölgedir. Kompartmanlar arası geçişler K12, K21, K13 ve K31 gibi sabit hızlarla tanımlanırken; eliminasyon merkezi kompartmandan K10 ile gerçekleşir. Klinik etkilerin ortaya çıktığı varsayımsal "etki bölgesi" ise plazmadan ke0 (efektör kompartman sabiti) hızıyla etkilenen sanal bir yapıdır. HKİ cihazları, bu modelden elde edilen hesaplamalara dayanarak ilacın plazma ve etki bölgesi konsantrasyonlarını hedefler, böylece kontrollü bir anestezi sağlanır (Şekil 5) (5,88).



Şekil 4. Hedef kontrollü infüzyon (HKİ) sisteminde üç kompartman modeli (5)

2.4.3. Hedef kontrollü infüzyonda propofol modelleri

Hedef kontrollü infüzyon sistemlerinde propofol infüzyonunun güvenli ve etkin yönetimi için çeşitli farmakokinetik modeller geliştirilmiştir. Erişkinlerde en sık kullanılan modeller Marsh, Schnider ve Eleveld modelleridir. Marsh modeli, sabit vücut ağırlığına dayanan klasik üç kompartmanlı bir modeldir ve genellikle erişkinlerde intravenöz anestezi başlatmak için temel alınır (89). Ancak, V1'in yüksek olması nedeniyle doz aşımı riski barındırabilir (V1 ≈ 16 L)(89). Schnider modeli ise yaş, boy, cinsiyet ve yağsız vücut kitlesine göre kişiselleştirilmiş parametreler kullanır ve özellikle yaşlı bireylerde daha tutarlı efektör konsantrasyonu sağlar (90). Schnider modeli, ke0 sabiti (0.456 min^{-1}) sayesinde

daha hızlı dengeye ulaşır ve bilinç kaybı/uyanma tahminlerinde daha isabetlidir (90). Son yıllarda geliştirilen Eleveld modeli, tümometrik (allometric) ölçeklendirme yaklaşımı ile çocuklardan obez erişkinlere kadar geniş bir popülasyonu kapsar. Model, veri açısından zengin bir hasta havuzundan türetilmiş olup, pediatrik ve erişkin hastalarda yüksek prediktif doğruluk sağlamaktadır (7).

Çocuk hastalarda ise özel olarak geliştirilen Paedfusor ve Kataria modelleri ön plana çıkmaktadır. Paedfusor modeli, 1–16 yaş arası çocuklar için geliştirilmiş ve ağırlığa dayalı olarak çalışan bir modeldir; Marsh modelinden türetilmiştir ancak dağılım hacmi ve klirens değerleri çocuklara göre optimize edilmiştir. Özellikle 5–15 kg arası çocuklarda daha öngörülebilir dozlama sağlar (91). Kataria modeli ise 3–16 yaş arası pediatrik popülasyon için geliştirilmiştir ve vücut ağırlığı ile yaşa göre doz ayarlaması yapan bir üç-kompartmanlı modeldir. Kataria modeli, Paedfusor'a göre daha eski olup 15 kg üzeri çocuklarda tercih edilir (92). Her iki model de propofolün çocuklardaki farmakokinetik farklılıklarını göz önüne alarak HKİ uygulamasında daha güvenli ve etkin dozlama sağlar (91,92).

Sonuç olarak, propofol ile HKİ uygulamalarında hasta popülasyonuna göre doğru farmakokinetik modelin seçimi, etkili anestezi derinliği ve hızlı uyanma sağlarken, aşırı doz ve komplikasyon riskini azaltmak açısından kritik öneme sahiptir (7,89-92).

2.4.3.1 Marsh modeli

Marsh modeli, propofolün HKİ sistemlerinde kullanılan ilk farmakokinetik modellerinden biridir ve 1991 yılında Marsh ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Model, erişkin hastalarda intravenöz propofol uygulamasını düzenlemek amacıyla oluşturulmuş olup, sabit üç kompartmanlı yapıdadır ve farmakokinetik parametreleri yalnızca vücut ağırlığına göre ayarlanır (89). Model, erişkin hastalarda intravenöz propofol uygulamasını düzenlemek amacıyla oluşturulmuş olup, sabit üç kompartmanlı yapıdadır ve farmakokinetik parametreleri yalnızca vücut ağırlığına göre ayarlanır (89,90). Marsh modelinde dağılım hacimleri (V1: 16.9 L, V2: 24.5 L, V3: 13.3 L) ve klirens değerleri (Cl1: 1.97 L/min) sabittir ve yaş, cinsiyet ya da yağsız vücut kitlesi gibi bireysel farklılıklar modele dahil edilmemiştir (90). Bu nedenle model, kişiselleştirilmiş dozlama açısından sınırlı olsa da klinikte yaygın olarak kullanılmasının nedeni sadeliği ve uygulanabilirliğidir. Modelin ke0 değeri başlangıçta tanımlanmamıştır, bu yüzden bazı HKİ pompalarında Ce yerine Cp hedeflenerek infüzyon yapılır (7). Marsh modelinde V1'in yüksek olması nedeniyle, bolus doz uygulamalarında kısa sürede yüksek kan düzeyleri görülebilir; bu da hipotansiyon, solunum depresyonu gibi advers etkiler açısından dikkat gerektirir (93). Yine de Marsh modeli, erişkin hastalarda TIVA uygulanmasında tarihsel olarak temel bir referans noktası oluşturmuş, sonraki modellerin gelişimine zemin hazırlamıştır (7,89,90,93).

2.4.3.2. Schnider modeli

Schnider modeli, propofol için HKİ sistemlerinde kullanılan, hasta özelliklerine göre kişiselleştirilmiş ilk farmakokinetik modellerden biridir. Model; yaş, boy, cinsiyet ve yağsız vücut kitlesi gibi bireysel değişkenleri dikkate alarak propofol dozlamasını daha hassas biçimde optimize eder (90). Özellikle yaşlı bireylerde, anestezi derinliğinin titiz kontrolünü sağlaması sayesinde tercih edilir (7). Schnider modelinin tanımlı bir efektör kompartman sabiti ($ke0 = 0.456\ min^{-1}$) bulunur; bu sayede efektör beyin konsantrasyonuna dayalı doz hedefleme yapılabilir ve bilinç kaybı ile uyanma zamanlaması daha öngörülebilir hale gelir (81, 90). Klinik kullanımı sırasında, propofol infüzyonunun daha kontrollü artış ve azalış göstermesi sayesinde hemodinamik stabilite daha iyi korunabilir. Bu nedenle Schnider modeli, özellikle sedasyon-uyanıklık dengesinin hassasiyetle ayarlandığı prosedürlerde (örn. TIVA, bilinçli sedasyon) geniş ölçüde tercih edilmektedir (7, 81).

2.4.3.3. Eleveld modeli

Eleveld modeli, propofol için geliştirilmiş kapsamlı bir farmakokinetik-farmakodinamik modeldir ve bebeklerden yaşlı ve obez erişkinlere kadar geniş bir hasta popülasyonuna uygulanabilir niteliktedir. 2014 yılında Eleveld ve çalışma arkadaşları, 660 kişiden (0,25–88 yaş, 5–160 kg) toplanan yaklaşık 11.000 propofol ölçümünü kullanarak ağırlık, yaş, cinsiyet ve hasta durumunu kapsayan tümometrik bir üç-kompartmanlı model geliştirmiştir; bu model hem Cp hem de Ce

hedeflemesine uygundur (94). 2018'deki genişletilmiş PK-PD versiyon, toplamda 1.033 bireyden (bekar/normopoz, obez, yaşlı ve pediatrik) elde edilen yüz binlerce propofol ve BIS ölçümünü analiz ederek ke0 dahil olmak üzere modelin doğruluğunu pekiştirmiştir; Eleveld modeli, farklı yaş ve Vücut Kitle İndeksi [Body Mass Index (BMI)] gruplarında klinik uygulamalarda geçerli ve öngörülebilir sonuçlar vermiştir (95). Ayrıca, prospektif bir klinik çalışmada model; çocuk, yetişkin ve obez erişkinlerde pozitif ve negatif yönde %20'den az sapma ile klinik doğruluk (%) ve BIS sapmasında 10 birimden düşük varyans gösterirken, yaşlı popülasyonda negatif yönde %27 sapma ile daha zayıf performans sergilemiştir. Bu nedenle Eleveld modeli, özellikle pediatrik, obez ve erişkin gruplarda HKİ sistemlerinde tercih edilmektedir; ancak yaşlı hastalarda kullanımı sırasında doz ayarlamasına dikkat edilmelidir (94).

Yaşla birlikte merkezi sinir sisteminin anestezik ajanlara duyarlılığında artış meydana gelir ve bu durum, hedeflenen anestezi derinliğinin yaşa göre uyarlanmasını gerektirir. Eleveld farmakokinetik modelinde kullanılan BIS 46 = 4.0 – (yaş × 0.02) formülü, yaklaşık olarak her on yıllık yaş artışında 0.2 puanlık bir düzeltme ile optimal BIS hedefinin belirlenmesine olanak tanır. Bu sayede, özellikle HKİ uygulamalarında indüksiyon sırasında gerekli ilaç dozları daha hassas biçimde ayarlanabilir. Yaşa uyarlanmış BIS hedefinin kullanılması, gereksiz ilaç yüklenmesinin önüne geçerek kan basıncı ve kalp atım hızındaki ani dalgalanmaları azaltır, indüksiyon döneminde hemodinamik stabilitenin korunmasına katkı sağlar. Bu yaklaşım, özellikle yaşlı ve kardiyovasküler riski yüksek hastalarda güvenli anestezi uygulamalarına temel oluşturmaktadır (94-96).

2.4.4. Hedef kontrollü infüzyonda remifentanil modelleri

Remifentanil, ultra-kısa etkili, ester yapılı bir opioid olup HKİ sistemlerinde sıklıkla propofol ile birlikte TIVA amacıyla kullanılır. HKİ ile remifentanil uygulamasında en yaygın kullanılan farmakokinetik modeller Minto ve daha yakın zamanda tanımlanan Eleveld modelleridir. Minto modeli, erişkin bireyler için geliştirilmiş üç kompartmanlı bir modeldir ve bireysel dozlamayı mümkün kılmak adına yaş, cinsiyet, boy ve LBM gibi değişkenleri içerir. Bu modelin ke0 = 0.595 dk^{-1} olarak tanımlanmıştır ve hızlı etki başlangıcını destekleyecek şekilde optimize edilmiştir (63). Klinik kullanımı sırasında Minto modeli, bilinç kaybı, entübasyon ve cerrahi stimülasyon gibi ardışık uyarılarda etkili analjezi sağlamak amacıyla Ce hedeflemeye uygundur. Öte yandan, Eleveld modeli, remifentanil için yaş, kilo ve vücut yüzey alanı dahil olmak üzere çok değişkenli bir yaklaşımla pediatrik, obez ve yaşlı popülasyonlara uyum sağlayan genişletilmiş bir modeldir (97). Klinik doğrulama çalışmaları, Minto modelinin erişkinlerde hâlâ altın standart olduğunu; ancak özel hasta gruplarında (özellikle çocuk ve obez bireylerde) Eleveld modelinin daha uygun olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, remifentanil HKİ uygulamasında model seçimi, hastanın demografik özelliklerine ve klinik hedeflere göre yapılmalıdır (7). 2009 yılında geliştirilen Kim–Obara–Egan modeli ise remifentanilin obez hastalardaki farmakokinetiğini daha doğru yansıtmak için geliştirilmiş bir modeldir. Yaş, toplam vücut ağırlığı ve LBM parametrelerini kullanarak, özellikle morbid obez bireylerde Minto modeline göre daha öngörülebilir plazma konsantrasyonları sağlar (98).

2.4.4.1. Minto modeli

Minto modeli, 1997 yılında Minto ve meslektaşları tarafından 65 sağlıklı erişkin gönüllü üzerinde yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik analizlerle geliştirilmiştir (63). Model, yaş, cinsiyet, boy ve LBM gibi kişisel değişkenlere dayalı olarak remifentanil dozlamasını bireyselleştirir. Üç kompartmanlı yapı mevcuttur ve ke0 $\approx$ 0.595 min^{-1} (yaşa bağlı olarak değişebilir: ke0 = 0.595 – 0.007x(yaş – 40)) kullanılır. Bu yapı sayesinde, Minto modeli klinik uygulamalarda Ce hedeflemesi yaparak TİVA sırasında analjeziyi oldukça öngörülebilir kılar. Erişkin popülasyonda yapılan simülasyonlar, yaşlı hastaların (80 yaş) benzer LBM değerlerine sahip gençlere göre yaklaşık yarı doz gerektiğini; ancak hızlı "effect-site" denge kurulumunun benzer kaldığını göstermiştir (99).

2.4.4.2. Eleveld modeli

Eleveld evrensel remifentanil modeli, propofol modeli kadar geniş kapsamlı verilerle yetişkin, yaşlı, obez ve pediatrik popülasyonu kapsayacak şekilde geliştirilmiştir. 2017 yılında Model, 0–85 yaş arası, 2.5–106 kg vücut ağırlığı olan 131 bireyden alınmış toplam 2.634 arteriyel remifentanil ve 3.989 SEF verisi ile oluşturulmuştur. Bu verilerle, yaş, kilo, cinsiyet gibi demografik özellikler allometrik ölçekleme ile modele entegre edilmiş; böbrek ve karaciğer fonksiyonuna dayarcılarak modelin doğruluk ve placebo etkisinin dışındaki dozlamalarda öngörülebilirlik sağlanmıştır (8). Modelin tanımlanan ke0 $\approx$ 1.09 min^{-1}, yaşla birlikte azalmakta ve bu sayede denge kurulumu modelin her yaş için daha hassas

doz ayarı sunmasını sağlamaktadır (8). Klinik simülasyonlar, Eleveld modelinin Minto modeline kıyasla hem erişkin hem de pediatrik ve yaşlı gruplarda daha tutarlı plazma–etki ilişkisine sahip olduğunu öne sürmektedir. Remifentanil HKİ uygulamalarında geleneksel erişkin gruplarında Minto modeli referans alınırken, Eleveld modeli "tek model" yaklaşımını destekleyerek hem obez hem çocuk hem de yaşlı hasta grupları için klinik olarak uygundur (8).

2.4.5. Hedef kontrollü infüzyon kullanım avantajları

Genel anestezi kabaca hastanın parametrelerini güvenli aralıkta tutarken; hipnoz, analjezi ve nöromüsküler blokajı yeterli ve dengeli olarak sağlamak diye tarif edilebilir. Teknolojik cihazlar aracılığıyla monitorizasyon, komplikasyonları fark etmek ve uyarı mekanizması hedefiyle yapılır. Fakat esas olan klinik gözlemdir ve bu da anestezistin deneyimi ve becerilerine bağlıdır. Güvenli Anestezi Uygulamasına İlişkin Uluslararası Standartlar, 150 ülkede anestezi uzmanlarını temsil eden Dünya Anestezi Uzmanları Dernekleri Federasyonu (WFSA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) adına geliştirilmiştir. Bu rehberde cihazlarla uluslarası uygun monitorizasyon hedeflerini hipnoz (beyin fonksiyonları), analjezi, nöromusküler blokaj, hemodinami (kardiyak atım sayısı ve ritmi, kan basıncı, vücut ısısı), respiratuar dinamikler (doku oksijenizasyonu, oksijen desteği, hava yolu ve ventilasyon) olarak sıralamıştır. Anestezi derinliğini ölçmede elektroensefalogram, yakın zamanda araştırmalara dahil olan ağrı monitörleri ve nöromusküler transmisyon monitörleri kullanılmaktadır. Hemodinamik ölçümlerde oksijen

desteği, termometre, pulse oksimetri, oskültasyon ve klinik gözlemden yararlanılmaktadır (100).

Hedef kontrollü infüzyon teknolojisi ise uzun zamandır anestezi pratiğinde kullanılmaktadır. HKİ'nin manuel infüzyondan önemli bir farkı, HKİ kullanımında ilaç doygunluğu aşıldığında infüzyon hızının düzenli aralıklarla azalmasıdır. Manuel kontrollü infüzyon cihazlarıyla stabil infüzyon hızı sağlanmasına karşın durumun bazı dezavantajları mevcuttur (71). Bununla birlikte, cerrahi stimülasyonun konsantrasyonu hızla değiştiğinden, manuel şekilde ayarlanan cihazlarda sürekli infüzyon hızı ilaç titrasyonunu verimsizleştirebilir. Yoğun stimülasyondaki hızlı değişikliklere sabit infüzyon hızı ile yanıt verilemez. İnfüzyon oranlarını sıklıkla değiştirmek hastada istenmeyen gecikmelere neden olabilir. Hedeflenen etki sağlanana kadar ilaç konsantrasyonları; hızla artar ve durdurulduğunda hızla azalır. Bu yüzden HKİ intraoperatif süreçte ilaç konsantrasyonunun hızlı değişimine imkan tanır (101).

Anestezi bitiminde ilaç etkisinden hızlı derlenme önem arz etmektedir. HKİ'nin farmakokinetik tanımı dikkate alınarak, HKİ durdurulduğunda olası ilaç konsantrasyonu hesaplanabilir. Bu da anestezinin sonunda ilaç infüzyonunun ve uygulamalarının yönetimine kılavuzluk edebilir (101). HKİ sistemlerinde decrement zamanı**,** ilacın Ce değerinin infüzyonun durdurulmasından sonra

başlangıç değerinin belirli bir yüzdesine düşmesi için geçen süreyi tanımlar (örneğin; T50: %50'ye düşme süresi). Bu süreler, uygulanan ilacın farmakokinetiği, infüzyon süresi ve kullanılan model (Schnider, Eleveld vb.) ile doğrudan ilişkilidir. Örneğin propofol için kısa (< 3 saat) infüzyonlarda T80, 50 dakikanın altında iken, uzun infüzyonlarda (örneğin > 12 saat) bu süre 3,5 saate kadar uzayabilmektedir (102,103).

Hedef kontrollü infüzyon ile geleneksel infüzyon arasındaki belirgin fark, HKİ'nin plazma ve ilaç etkisi alanındaki konsantrasyonları yüksek doğrulukla tahmin etmesidir. Ancak bireysel farklılıklar göz önüne alındığında, bu tahminin her zaman doğru olması mümkün değildir. HKİ'de, hedeflenen ilaç konsantrasyonuyla gerçek konsantrasyon arasındaki fark genellikle tutarlıdır. Geleneksel infüzyonda ise, hedef infüzyon hızıyla ilaç konsantrasyonu genellikle tutarsızdır. Bu yaklaşımda, sabit infüzyon hızıyla devam edilmesinden dolayı vücut ilaç doygunluğuna ulaştığı zaman bile plazma ve hedef dokuda ilaç konsantrasyonları artmaya devam eder (101). HKİ sistemleri, istenilen ilaç konsantrasyonunu veya etkiyi elde etmek amacıyla hedeflenen infüzyon hızıyla istikrarlı bir şekilde sağlarlar, bu da geleneksel infüzyonlara göre daha az değişkenlik gösterir. Ayrıca, ilaç konsantrasyonu bulunduğu yerde hemen etki gösterdiğinden, etki alanı konsantrasyonları gözlem sırasında ilaç etkisiyle ilgili bilgi verir (71). Anestezide uygun bir biçimde tasarlanmış ve uygulanmış; kontrol ve geri bildirim sistemleri, hedef klinik etkilerde anestezistler aracılığıyla yapılan

manuel uygulamalara kıyasla daha az değişkenlik göstererek klinik kararlarda daha özgür bir yaklaşım sağlama amacını taşımaktadır (104). Çok yönlü klinik uygulamaların etkin bir şekilde kontrol edilmesi; farklılıkların etkisini anlamamızı, optimal bakımı sağlayarak hasta güvenliğinin artırır. Bu uygulamaların hastada risk artışına yol açmadan yapılması önemlidir (105).

2.4.6. Open-loop (açık devre) kontrollü anestezi

Açık devre (open-loop) kontrollü ilaç dağılım modeli, ilaç infüzyon hızını ayarlamak ve hedef plazma ya da etki alanı konsantrasyonuna ulaşmak amacıyla kullanılır. Bu sistemde, anestezi uzmanının beklenen klinik etkileri gözlemlenecek kadar hedef konsantrasyonu ayarlaması ve uygulayıcının manuel olarak kapalı devreye geçişi gerekmektedir (101). Anestezi pratiğinde açık devre kontrolün ilk örneği HKİ'dir. Açık devre kontrollü sistemi nadir olarak tek başına kullanılır, çoğunlukla BIS gibi geri bildirim kontrolüyle birlikte kullanılır (105).

2.4.7. Closed-loop (kapalı devre) kontrollü anestezi

Anestezide kullanılan cihazların karmaşıklığı, klinik ortamın anestezistten beklentileri ve hastaların bireysel farklılıkları gibi nedenler anestezi uzmanlarının başarısını olumsuz etkileyebilir (101). Klinik uygulamaların ana hedefi, hastalardaki değişkenlikleri azaltarak bakım kalitesinin artırılmasını sağlamaktır. Klinisyenler arasındaki bağımsız karar verme, uygulama çeşitliliği ve subjektif

insan kontrolünün optimal olmaması standart bakımın oluşturulmasını engellemektedir (106). Kapalı devre kontrol sistemi, gerçek zamanlı kararları destekler ve ilaç infüzyon hızlarını sürekli olarak ayarlar, bu da çok yönlü kazanımlar sağlamaktadır. Geri bildirim mekanizması, klinisyenin dikkatini dağıtmadan dinamik ve çok değişkenli bir ortamda oldukça güçlü ve doğru kararlar almasına olanak tanır. Belirsizliğin etkisini azaltmak amacıyla feedback (geri bildirim) mekanizması kullanılır (105). Kapalı-devre sistemlerinde kontrol değişkenin sık örneklemesi ve ilaç dağıtım hızının manuel dağıtımına kıyasla daha sık değiştirilebilmesi kontrol değişkeninde daha iyi bir stabilite oluşturur (107).

Ancak kapalı devre kontrol uygulamasında hasta ile iletişim mümkün olmadığı için opioidler için intraoperatif optimal ağrı ölçümü zor olabilir (101). Hemodinamik ölçümler cerrahi sırasında opioid uygulanmasında kullanışlı olmuştur ve bu ölçümler kapalı devre remifentanil uygulamasını titre etmek amacıyla kullanılabilir (108). EEG aktiviteleri nadiren opioidler için kullanılmıştır ve anestezi altındaki hastalarda analjezi düzeyini ölçmek amacıyla özel yöntemler henüz mevcut değildir. Ayrıca opioid hipnotik bilinç kaybı üzerine sinerjik etki, ağrılı uyarıya olan otonomik yanıtı azaltmak amacıyla analjezik olarak verilirken, bilinç kaybı oluşturmak için ise sadece hipnotik dozda uygulanır. Ek olarak hastaya laringoskopi yapılması elektrokortikal aktivasyonla BIS‟te daha yüksek ölçümlere sebep olabilir (85). Nosiseptif stimülasyondan kaynaklanan uyarıcı EEG reaksiyonu analjezik amaçlı ilaç eklemede rasyonel yönlendirmeler yapabilir.

Nöromusküler blok izlemek için mekanomyografi, elektromyografi, fonomyografi veya akseleromyografi, gibi yöntemler kullanılabilir. Kapalı devre sistemleri nöromusküler bloke edici ajanlarla iyi bir performans gösterdiği belirtilmiştir (7, 109).

Kapalı Devre Anestezinin Faydaları:

- İlaçların daha homojen ve istikrarlı bir şekilde dağılımı
- Daha az hasta değişkenliği
- Daha az aşırı ya da düşük dozda ilaç kullanımı
- Beklenmedik uyarılara karşı daha hızlı kontrol cevabı
- Daha az miktarlarda ilaç kullanımı
- İlaç titrasyonunun ve kontrolünün daha hassas bir şekilde yapılması

Kapalı döngü sistemleri, genellikle üç ana unsurdan oluşur:

- Merkezi kontrol sistemi, işletimi sağlayan algoritmalara dayalı bir beyin modeli içerir.
- Hedef kontrol değişkeni olarak efekt.
- İlaç dağıtımını kontrol eden aktüatör, örneğin enjeksiyon pompası gibi.

Bu üç bileşen, geri beslemeli bir sistemle entegredir ve başlangıçta belirlenen hedef konsantrasyonu korumak amacıyla ilaç dağıtımını otomatik olarak kontrol altında tutarlar (107).

Kapalı devre sisteminin etkinliği, kontrol değişkeninin güvenilirliğiyle ilişkilidir. Bu sebeple genel anestezi için hipnoz, analjezi ve nöromusküler blok gibi üç bileşenin her biri için hedef parametreler belirlenir. Birçok araştırmada, anestezik ilaçların dağıtımında BİS'in, anestezi uzmanlarının manuel yönetimine kıyasla kapalı döngü sistemlerinde daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (101).

Kapalı-devre sistemi anestezi; hastaya ve hızlı ve güvenli bir indüksiyon sağlamanın yanı sıra hastanın cerrahi girişim için gerekli hipnoz, analjezi ve paralizi seviyesini sağlar. EEG tabanlı monitörler yardımıyla hastaların anestezi indüksiyonu aşamasında daha az (%10-15) dozda ilaç kullanılarak 3-4 dakika gibi sürede (%90-95) hedef BİS değerlerine erişilebilir. Kapalı devre sistemi kullanılırken, anestezi idamesinde EEG tabanlı monitörizasyonla hedef BİS değeri genellikle 40-60 aralığında alınır. Hastalarda analjezi kontrolü 2 dakika içerisinde sağlanmalı ve idame sırasında hastanın yanıtı hızla bastırılmalıdır (7). Hastalar arasında değişkenlik olsa bile tutarlı ve tahmin edilebilir anestezi derinliği, geri bildirim sistemi aracılığıyla karşılanabilir (110). Sistem çıkışı yapılan ölçümle

istenen hedef kıyaslanır ve aradaki fark sisteme giriş değeri hesaplamak amacıyla kullanılır. Geri beslenmenin esas amacı, uyaranlar karşısında duyarlılığı sağlamak ve belirsizliği ortadan kaldırmaktır. Açık devre ve kapalı devre kontrol arasındaki temel ayrım, güvenilirlik performansının bileşenlerin model veya karakterleriyle ilişkili olmayışıdır. Açık devre kontrol sistemleri, genellikle bilinmeyen dağılım ve kontrol nedeniyle geri bildirimli kapalı devre sistemlere kıyasla daha düşük performans gösterir. Ek olarak geri bildirim kontrolü de tam olarak güvenli değildir; kötü tasarım ya da aşırı agresif ayar değişiklikler, düzensizliklere yol açabilir (111). Çeşitlilik ve belirsizlik, sistem bileşenlerinde performans düşüşüne neden olabilir ve özellikle sensör algılamasındaki gecikmeler bu durumu etkileyebilir (112).

Hedef kontrollü infüzyon uygulamalarında anestezi yönetiminin bireyselleştirilmesi ve hasta güvenliğinin artırılması amacıyla çeşitli ileri düzey monitörizasyon sistemlerinden yararlanılmaktadır. Bu sistemler arasında Masimo Root® platformu öne çıkmakta olup, EEG tabanlı SedLine® modülü ile anestezi derinliği, ANI® modülü ile analjezik yanıt ve O3® sensörleri ile serebral oksijenasyon düzeyi objektif olarak izlenebilmektedir. Bunun yanı sıra, benzer işlevlere sahip farklı teknolojiler de kullanılmaktadır: BIS monitörü, EEG sinyallerini analiz ederek anestezi derinliğini sayısal bir indeksle ifade ederken; Entropy™ monitörü, EEG ve frontal EMG sinyallerinden elde edilen State ve Response Entropy değerleriyle sedasyon ve uyarılabilirlik düzeyini değerlendirir. Ayrıca, skin conductance algesimeter (SCA) cihazı ve Surgical Pleth Index (SPI™)

ile otonom yanıtlar üzerinden analjezi-nosepsiyon dengesi takip edilebilirken, NIRS teknolojisiyle serebral oksijenizasyon sürekli olarak izlenebilir. Bu monitörizasyon sistemleri, HKİ protokolleriyle entegre şekilde kullanıldığında hem hipnoz hem de analjezi düzeylerinin daha hassas biçimde yönetilmesine olanak sağlar (11,113-117).

MedStorm şirketinin geliştirdiği SCA cihazının temel parametresi olan ağrı indeksi, deri sempatik sinirlerinin aktivitesini yansıtarak ağrı ve nosiseptif uyarılar sırasında analjezik veya anti-nosiseptif ilaç ihtiyacının belirlenmesine yardımcı olur. İndeks, genellikle 1–2 saniye içinde hızlı tepki verir ve bireyler uyku ya da bilinçsizlik halinde dış uyarı olmaksızın stabil seyreder. 0 ile 10 arasında derecelendirilen bu indeks, düşük değerlerde yeterli analjeziyi, yüksek değerlerde ise artmış ağrı ve analjezik gereksinimini gösterir. Özellikle 5 ve üzeri skorlar daha fazla analjezik gerektiğini belirtirken, 1 civarındaki değerler ideal analjezi düzeyini yansıtır (Şekil 5.). Kan dolaşımındaki değişikliklerden veya dolaşımı etkileyen ilaçlardan (epinefrin, beta-blokörler, alfa-2 agonistlerin hipotansif etkileri gibi) etkilenmez; çünkü iletim, asetilkolinin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisiyle gerçekleşir. Bu nedenle cihaz, örneğin ECMO tedavisi sırasında da kullanılabilir. Ayrıca çevresel ısıdan etkilenmez ve hipotermi altında da çalışabilir. Nikotinik reseptörleri etkileyen nöromüsküler blokörlerden de etkilenmeyen bu indeks, 23 haftalık gebelik yaşından itibaren tüm yaş gruplarında güvenle kullanılabilir (118-120).

Ağrı Indeksi	Endikasyon – Cerrahi uyarılar / Girişimsel ağrılı uyarılar sırasında
0	Analjezik gerekmez (cerrahi uyarılar veya girişimsel ağrı sırasında, doz azaltılabilir)
1	Hafif ve yeterli düzeyde analjezi – hedef budur
3	Muhtemelen daha fazla analjezik gereklidir
5	Daha fazla analjezik gereklidir
7	Daha fazla analjezik eklenmelidir
8	Daha fazla analjezik eklenmelidir
10	Daha fazla analjezik eklenmelidir

Şekil 5. Skin conductance algesimeter (SCA) ağrı indeksi (120)

2.5. Masimo Root® monitörizasyon sistemi

Masimo cihazı, ileri düzey hasta monitörizasyon teknolojileri sunan, modüler ve entegre bir hasta izleme sistemidir. Bu sistem, çok sayıda fizyolojik parametreyi eş zamanlı ve merkezi bir ekranda takip etmeye olanak tanıyarak modern anestezi ve yoğun bakım uygulamalarında çoklu monitörizasyonun güvenilir, noninvaziv ve gerçek zamanlı bir şekilde yapılmasını sağlar (11).

Masimo Corporation, 1989 yılında Joe Kiani tarafından Kaliforniya, ABD'de kurulmuş ve özellikle pulse oksimetri teknolojisinde yaptığı yeniliklerle modern tıpta önemli bir konum elde etmiştir. Şirketin geliştirdiği Signal Extraction Technology (SET®), özellikle hareket artefaktları ve düşük perfüzyon koşullarında bile doğru ve güvenilir oksijen satürasyonu ölçümü yapılabilmesine olanak tanır. Bu teknoloji, klasik oksimetri algoritmalarının yetersiz kaldığı durumlarda dahi

yanlış pozitif alarm oranlarını azaltarak ve gerçek pozitif algılamayı artırarak, hasta güvenliğini ve klinik karar doğruluğunu artırmıştır. Masimo'nun bu alandaki yenilikçi yaklaşımı, pulse oksimetride altın standart haline gelmesini sağlamıştır (121,122).

Zaman içerisinde Masimo, yalnızca pulse oksimetri teknolojileriyle sınırlı kalmayarak, gelişmiş beyin monitörizasyon sistemlerini de ürün portföyüne entegre etmiştir. Bu sistemler, özellikle anestezi ve yoğun bakım uygulamalarında nörofizyolojik parametrelerin noninvaziv olarak izlenmesini mümkün kılmaktadır. Masimo'nun bu alandaki önemli ürünlerinden biri olan SedLine®, EEG temelli beyin fonksiyonu takibi sunarak anestezi derinliğinin daha doğru değerlendirilmesini sağlar. Bununla birlikte, O3® bölgesel oksijenizasyon (NIRS) teknolojisi ile frontal korteks bölgesindeki oksijen satürasyonu sürekli ve güvenilir şekilde ölçülebilmektedir. Analgesia nociception index (ANI®) sensörü ise, otonom sinir sistemi aktivitesine dayalı olarak analjezi-nosiseptif dengenin objektif değerlendirilmesine olanak tanır. Bu sensörlerin tümü, Masimo'nun Root® hasta izleme platformuna entegre bir şekilde çalışmakta olup; çoklu fizyolojik parametrelerin aynı anda, gerçek zamanlı ve merkezi bir ekran üzerinden takip edilmesini sağlamaktadır. Root® sistemi; modüler yapısı, yüksek çözünürlüklü ekranı ve kullanıcı dostu arayüzü ile klinik karar süreçlerini kolaylaştırmaktadır (11,13,123,124).



Şekil 6. Masimo Root® cihazı (14)

2.5.1. SedLine® beyin fonksiyon izleme sistemi (125)

Masimo'nun SedLine® sistemi, hastaların anestezi altındaki bilinç düzeylerinin objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan çok kanallı EEG tabanlı bir beyin monitörizasyon teknolojisidir. Bu sistem, hastanın frontal korteksine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla dört farklı EEG kanalından sinyal toplar ve bu verileri gerçek zamanlı olarak analiz eder.

SedLine® sistemi, klinik karar desteği sağlamak amacıyla aşağıdaki ana parametreleri sunar:

- Patient State Index (PSI): Bilinç düzeyini 0–100 arasında sayısal olarak ifade eder.

- Spectral Edge Frequency (SEF): EEG spektrumunun %95'ini oluşturan frekans sınırını gösterir.

- Density Spectral Array (DSA): Zaman içindeki EEG gücünün frekansa göre dağılımını renkli harita şeklinde gösteren bir görsel araçtır.

Bu parametrelerin kombinasyonu, özellikle genel anestezi altında hastaların fazla ya da yetersiz sedasyon risklerinin önlenmesinde büyük önem taşır. SedLine®, Masimo'nun modüler hasta izleme platformu olan Root® cihazı ile entegre çalışmakta ve anestezi derinliğinin izlenmesinde gelişmiş bir yaklaşım sunmaktadır.

2.5.1.1. Patient state index (125,126)

Patient State Index, hastanın bilinç düzeyini sayısal olarak ifade eden bir parametredir ve 0 ile 100 arasında bir değer aralığında hesaplanır. SedLine® sistemi tarafından sunulan bu indeks, EEG verilerinin algoritmik analizi ile elde edilir ve anestezi derinliğini takip etmek için önemli bir göstergedir.

Klinik uygulamalarda, PSI değerinin 25 ile 50 arasında tutulması, genel anestezi için optimal sedasyon derinliği olarak kabul edilir.

- PSI <25: Aşırı derin anestezi riskini gösterebilir.

- PSI >50: Yetersiz anestezi, farkındalık veya hareket riskiyle ilişkilendirilebilir.

Bu değer aralığı, hasta güvenliği ve anestezi yönetiminin titiz şekilde sürdürülmesi açısından büyük önem taşır. Özellikle yüksek riskli vakalarda, PSi'nin sürekli izlenmesi, gereksiz derin anestezi uygulamalarının önlenmesine ve iyileşme sürecinin hızlandırılmasına katkı sağlayabilir.

2.5.1.2. Spectral edge frequency (126)

Spectral Edge Frequency, EEG sinyalinin güç spektrumunun %95'ini kapsayan üst sınır frekansını ifade eder ve genellikle Hertz (Hz) cinsinden belirtilir. Masimo'nun SedLine® sistemi, SEF değerlerini sol ve sağ frontal korteks bölgelerinden ayrı ayrı hesaplayarak SEFL ve SEFR olarak sunar. Bu değerler, DSA ekranında beyaz yatay çizgilerle görselleştirilir ve EEG'nin baskın frekans bileşenlerini temsil eder.

Klinik uygulamalarda, uyanık bireylerde SEF değerleri genellikle 15–20 Hz arasında seyrederken, cerrahi anestezi sırasında bu değerler 8–12 Hz aralığına düşer. SEF değerinin 6 Hz'nin altına inmesi, derin anestezi veya burst suppression

durumunu gösterebilir. Bu nedenle, SEF, anestezi derinliğinin izlenmesinde önemli bir parametre olarak kabul edilir.

2.5.1.3. Density spectral array (126,113)

Density Spectral Array, EEG sinyalinin zaman-frekans analizini renkli bir harita şeklinde sunan bir görselleştirme aracıdır. Masimo'nun SedLine® sistemi, DSA'yı kullanarak EEG'nin her iki hemisferindeki (sol ve sağ) güç spektrumlarını ayrı ayrı gösterir. Bu sayede, hemisferik asimetriler ve nörofizyolojik paternler daha kolay değerlendirilebilir.

Density spectral array özellikle anestezi sırasında EEG'deki değişiklikleri izlemek ve burst suppression gibi anormallikleri tespit etmek için kullanılır. Burst suppression, EEG'de yüksek voltajlı aktivite dönemlerinin, düşük veya hiç aktivite olmayan dönemlerle dönüşümlü olarak görülmesidir. DSA üzerinde bu durum, belirgin siyah çizgilerle temsil edilir. Bu görselleştirme, anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde ve hastanın nörofizyolojik durumunun izlenmesinde klinik karar destek aracı olarak önemli bir rol oynar.

2.5.2. O3® bölgesel oksijenasyon monitörizasyonu

Masimo'nun geliştirdiği O3® bölgesel oksijenasyon sistemi, yakın kızılötesi spektroskopi (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) teknolojisini kullanarak frontal

korteks üzerindeki bölgesel oksijen satürasyonunu (rSO_2) noninvaziv ve sürekli şekilde ölçebilen bir monitörizasyon sistemidir. NIRS teknolojisi, dokulara nüfuz eden kızılötesi ışığın, oksijenlenmiş ve oksijensiz hemoglobin tarafından farklı şekilde absorbe edilmesi prensibine dayanır. Böylece, lokal serebral oksijenasyona dair gerçek zamanlı bilgiler sağlanabilir (114).

Near-Infrared Spectroscopy O3®, özellikle beyin perfüzyonunun değerlendirilmesinin kritik olduğu klinik senaryolarda – örneğin:

- Kardiyak cerrahi (açık kalp ameliyatları, kardiyopulmoner bypass kullanımı),
- Uzun süren genel anestezi uygulamaları,
- Beyin cerrahisi ve nöromonitörizasyon gerektiren durumlar gibi alanlarda klinik karar desteği sağlar.

Near-Infrared Spectroscopy sistemi sayesinde, hastalarda serebral desatürasyon erken dönemde saptanabilir ve bu durumun neden olduğu nörolojik hasar riski azaltılabilir. Oksijen satürasyonunun belirli bir eşik değerin (örneğin %60 veya hastanın bazal değerinin %20 altı) altına düşmesi halinde alarm vererek hekimi uyarır ve müdahale fırsatı tanır (12).

Sistem hem erişkin hem de pediatrik hastalarda kullanıma uygun olarak geliştirilmiş farklı sensör seçenekleri ile sunulmaktadır. Ayrıca, Masimo'nun modüler hasta izleme platformu olan Root® ile entegre çalışarak aynı ekranda SedLine® ve O3® verilerini birlikte sunabilir. Bu da, anestezi sırasında hem fonksiyonel hem de metabolik beyin izlemi yapılmasını mümkün kılar (127).

2.5.3. Analgesia nociception index (13,115)

Analgesia nociception index (ANI®), kalp atım hızının solunuma bağlı varyasyonlarını (HRV – Heart rate variability) analiz ederek, otonom sinir sisteminin parasempatik aktivitesine dayalı bir şekilde analjezi–nosisepsiyon dengesini değerlendiren noninvaziv bir monitörizasyon yöntemidir. Sistem, elektrokardiyografi (EKG) sinyalini temel alarak hesaplama yapar ve 0 ile 100 arasında bir skor üretir.

- ANI ≥ 70: Aşırı analjezi (aşırı parasempatik tonus)
- ANI 50–70: Uygun analjezik denge
- ANI <50: Yetersiz analjezi veya artmış nosiseptif uyarım

Analgesia nociception index, anestezi altında olan hastalarda opioid titrasyonunu daha objektif verilerle yönlendirmeye yardımcı olur. Bu da hem

ağrının yeterince kontrol altına alınması, hem de gereksiz opioid kullanımının önlenmesi açısından klinik fayda sağlar. Özellikle yüksek riskli hastalarda ve hemodinamik olarak stabil ancak nosiseptif uyarıya açık durumlarda, ANI sürekli izlenerek analjezik ajanların dozlarının kişiye özel şekilde ayarlanmasına katkı sunar.

Masimo'nun Root® platformuna entegre çalışan bu sistem, diğer monitörizasyon parametreleri (SedLine®, O3®) ile senkronize şekilde çalışarak çoklu fizyolojik veri seti üzerinden intraoperatif yönetimi daha hassas hâle getirir.

2.6. Derlenme ünitesinde skorlama sistemleri

Derlenme ünitesinde hastaların anesteziden güvenli şekilde uyanıp uyanmadığını değerlendirmek için çeşitli skorlama sistemleri kullanılır. En sık kullanılanlar arasında Modified Aldrete skoru, Postanestezik derlenme skoru (PADSS), White skoru ve pediatrik hastalar için Steward skoru yer alır. Bu sistemler; bilinç durumu, solunum, dolaşım, motor aktivite, ağrı ve bulantı gibi parametreleri değerlendirerek taburculuk kararına rehberlik eder. Ayrıca, postoperatif ağrı düzeyini ölçmek için kullanılan vizüel analog skala (VAS), analjezi ihtiyacının belirlenmesinde önemli bir araçtır. Bu standart sistemler, hasta güvenliğini ve bakım kalitesini artırır (128-131).

2.6.1. Modifiye Aldrete Skorlaması (128)

Modifiye Aldrete Skorlaması (MAS) operasyon sonrası hastaların derlenme odasından servis odalarına çıkış kriterlerini belirlemek için kullanılan skorlama sistemidir. Hastanın derlenme odasındaki aktivite durumu, solunum paterni, kan basıncı, bilinç durumu, satürasyon değerleri bir puanlama sistemi üzerinden değerlendirilir. Dokuz ve üzerinde puan alan hastalar servise çıkabilir kabul edilir. Bulantı, kusma ve ağrı Aldrete Skorlama Sisteminde yer almaz.

Tablo 3. Modifiye Aldrete Skorlaması (MAS) **(128)**

Aktivite	4 ekstremite	2 puan
	2 ekstremite	1 puan
	0 ekstremite	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeyel, sınırlı soluk verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı±20 mmHg preanestezik dönem	2 puan
	Kan basıncı±20-50 mmHg preanestezik dönem	1 puan
	Kan basıncı±50 mmHg preanestezik dönem	0 puan
Bilinç	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O2 satürasyon	Oda havasında> %92	2 puan
	%90 SpO2 için oksijen inhalasyonu gerekli	1 puan
	O2 desteği ile <%90	0 puan

Anestezi sonrası derlenme süresinin belirlenmesinde ajanların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar, hafıza, bilişsel fonksiyonlar ve psikomotor yetiler üzerine etkileri de önemlidir.

2.6.2. Vizüel Analog Skala(129)

Vizüel Analog Skala (VAS), hastanın ağrı düzeyini değerlendirmesine olanak tanıyan subjektif bir ölçüm aracıdır. Genellikle 10 cm uzunluğunda düz bir çizgi üzerinde ağrı seviyesi işaretlenir. 0: Hiç ağrı yok, 10: Hayal edilebilecek en şiddetli ağrı şeklinde uçları tanımlanmıştır. İşaretlenen nokta başlangıca olan uzaklığa göre puanlanır (0-10 arası).

Tablo 4. Vizüel Analog Skala (VAS) (129)

VAS Skoru (0–10)	**Ağrı Şiddeti**
0	Ağrı yok
1–3	Hafif ağrı
4–6	Orta şiddetli ağrı
7–10	Şiddetli ağrı

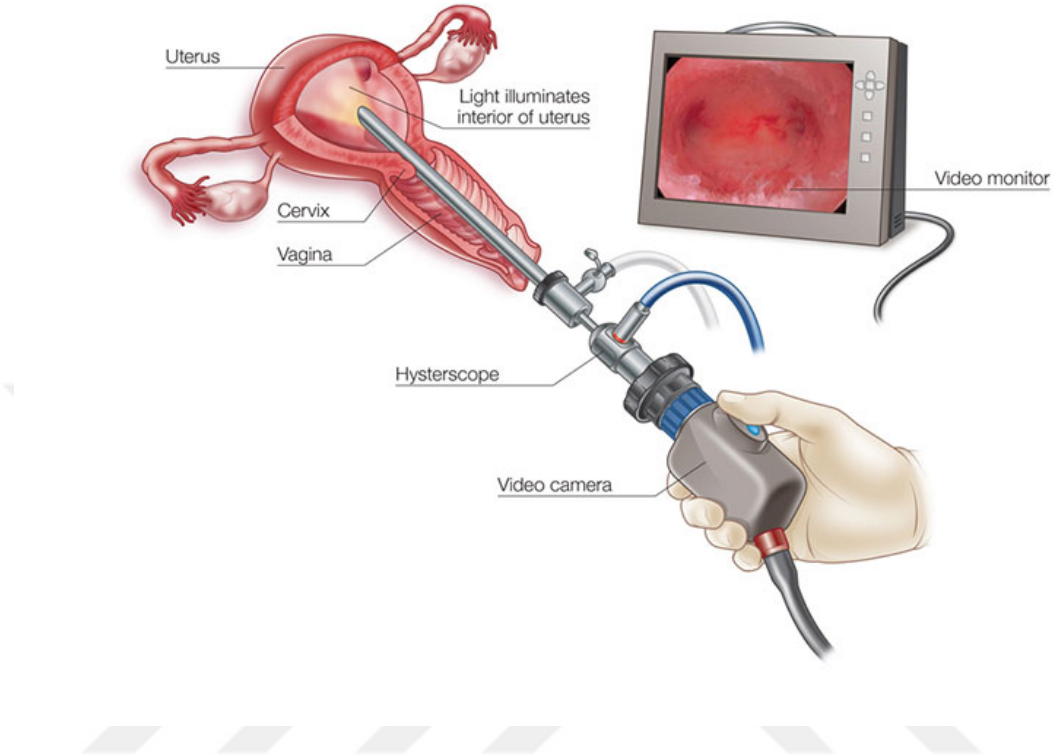
2.7. Histeroskopi

Histeroskopi, endoservikal kanal, vajina ve uterin kavitenin doğrudan optik bir sistem aracılığıyla görüntülenmesine olanak tanıyan, uterin patolojilerin hem tanısında hem de tedavisinde kullanılabilen, pratik ve güvenli bir işlemdir (132).

Histeroskopi ilk kez 1869 yılında Pantaleoni tarafından, Desormeaux'nun geliştirdiği sistoskop kullanılarak yapılmış ve postmenopozal kanaması olan 60 yaşındaki bir hastada endometriyal polip teşhis edilip, tedavi edilmiştir. 20. yüzyılda distansiyon medyumu olarak 1925'te ilk kez karbondioksit kullanılmıştır. 1980'lerin başında, distansiyon medyumu sıvılarındaki ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle ve geliştirilen daha ince histeroskopla birlikte endometrial ve endoservikal patolojilerde tanı ve tedavilerde standart uygulama olmuştur. Günümüzde bipolar enerji sistemleri, çeşitli cerrahi aletler, güvenli distansiyon ortamları ve video sistemleri ile histeroskopi, intrauterin patolojilerin yönetiminde tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Sağladığı çok yönlü avantajlar sayesinde, infertilite etiyolojisinin araştırılmasında histerosalpingografinin yerini almış; anormal uterin kanamaların değerlendirilmesinde ise küretaj ve dilatasyon gibi geleneksel yöntemlerin yerine tercih edilmeye başlanmıştır (133).

Histeroskopik işlemler, büyük cerrahi müdahalelere ihtiyaç duyulmadan birçok uterin patolojinin tedavi edilmesine olanak tanımaktadır. Bu yaklaşım, hasta morbiditesini azaltmasının yanı sıra, hastanede kalış süresini kısaltarak sağlık hizmeti maliyetlerini de düşürmektedir. Histeroskopi sayesinde, uterin kanamalara

neden olan anormal yapıların (örneğin myom, polip, endometrial hiperplazi ve maligniteler) hem tanısı konulabilmekte hem de gerekli durumlarda aynı seansta tedavileri gerçekleştirilebilmektedir. Literatürde yer alan çok sayıda derlemede, histeroskopinin endometriyal patolojileri saptamadaki duyarlılığı %90 ile %97 arasında, özgüllüğü ise %62 ila %93 arasında bildirilmiştir. Özellikle submuköz myomların tanısında duyarlılık oranları %53 ile %100, özgüllük oranları ise %97 ile %100 arasında değişmektedir. Endometrial hiperplazi veya karsinomların tespitinde ise histeroskopinin duyarlılığı %90-100, özgüllüğü ise %97-100 aralığında raporlanmıştır (1, 134). Her ne kadar kullanılan ekipmanın maliyetli olması, genellikle anestezi gerektirmesi, distansiyon kaynaklı olası komplikasyonlar ve invaziv doğası gibi bazı dezavantajlara sahip olsa da, bildirilen komplikasyon oranı oldukça düşüktür ve yaklaşık %1 civarındadır (135).



Şekil 7. Histeroskopi ile uterus içi görüntüleme (136)

2.7.1. Histeroskopi endikasyonları (137)

1. İnfertilite

A. Tanısal Amaçlı:

- Müllerian füzyon defektlerinin (MFD) incelenmesi
- Submüköz myom ve polip incelenmesi
- Salpingoskopi
- İntrauterin yapışıklıkların incelenmesi
- Açıklanamayan infertilitenin araştırılması
- Anormal histerosalfingografi (HSG) sonrası kavitenin incelenmesi

- İnvitro fertilizasyon (IVF) tubal mikroşirurji öncesi

B. Tedavi Amaçlı:

- Uterin septum cerrahisi
- Histeroskopi ile adezyolizis
- Submüköz myomların cerrahisi
- Polip ekstirpasyon cerrahisi
- Tubal kanülasyon ve balon tuboplasti işlemi

2. Anormal uterin kanama

A. Tanı Amaçlı:

- Premenapozal ve postmenapozal anormal uterin kanama
- Mol gebeliği incelenmesi
- Postpartum ve postabortif kanamalar
- Direkt gözlem altında endometriyal biyopsi

B. Tedavi Amaçlı:

- Submüköz myom ve endometriyum polip cerrahisi
- Parsiyel endometriyal ablasyon tedavisi

3. Kayıp intrauterin rahim içi araç (RIA) lokalizasyonunun saptanması ve çıkarılması

4. Endometriyum ve serviksin premalign lezyonlarının araştırılması

5. Diğer kullanım alanları:

- Fetoskopi ve embriyoskop
- Fallop tüplerinin tuboskopik değerlendirilmesi
- Histeroskopik tubal sterilizasyon

- Korion villus biyopsisi

2.7.2. Histeroskopi kontrendikasyonları (137)

A. Kesin kontrendikasyonlar

- Akut endometriyal veya adneksiyal enfeksiyon
- İnvaziv serviks karsinomu
- Büyük submüköz myom ve çok geniş tabanlı septum

B. Rölatif kontrendikasyonlar

- İntrauterin büyük kanama
- Erken postabortal ve postpartum evre
- Serviks stenozu ve servikal konizasyon sonrası
- İntrauterin gebelik (Gebelik+RIA+koryonik villus örneklemi (CVS)+Fetoskopi hariç).
- Evre IV intrauterin yapışıklık

Endometrial malignitelerde histeroskopinin distansiyon medyumu vasıtası ile yayıldığını ve aynı zamanda prognozu kötüleştirdiğine dair kanıt olmadığını belirten çalışmalar olduğu gibi aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (138). Histeroskopi, gebelik durumunda düşük riskini artırabileceği gerekçesiyle genellikle kontrendike kabul edilir. Ancak, implantasyon döneminde dikkatli ve uygun teknikle gerçekleştirilen histeroskopik işlemlerin sanıldığından daha düşük düzeyde risk taşıdığı bildirilmektedir (139).

2.7.3. Histeroskopi komplikasyonları

Histeroskopik işlemler genellikle düşük komplikasyon oranlarıyla seyretse de nadiren de olsa bazı olgular ciddi sonuçlara ve mortalite riskinde artışa yol açabilmektedir. Geniş kapsamlı retrospektif bir analizde, 26.000'den fazla tanısal histeroskopik girişim incelenmiş ve yalnızca sekiz olguda uterin perforasyon, kanama veya mevcut medikal komorbiditelere bağlı ciddi komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir. İngiltere'de sadece 2019–2020 yılları arasında yaklaşık 71.000 histeroskopi yapılmış ve komplikasyonların bildirilen genel insidansı %0,95 olarak belirlenmiştir (140,141).

Cerrahi uygulamalar; serviksin dilatasyonu, uterin kavitenin sıvı veya gaz ile distansiyonu ve rezeksiyon ya da koagülasyon için enerji kullanımı gibi adımları içerir. Bu adımlar, kanama, uterin perforasyon, servikal laserasyon gibi fiziksel travmalara neden olabilir. Erken dönem komplikasyonlar arasında ritim bozuklukları, uterin perforasyon, distansiyon medyasına bağlı hiponatremi veya sıvı yüklenmesi, venöz gaz embolisi ve elektrokoter yanıkları yer alır. Bu komplikasyonlar, genellikle anestezistin doğrudan müdahalesini gerektirir. Örneğin; sıvı defisitinin takip edilmemesi, ciddi hipervolemiye ya da hiponatreminin tetiklediği nörolojik bozukluklara neden olabilir (141).

Geç dönem komplikasyonlar ise haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkabilir. Bunlar arasında intrauterin sineşi oluşumu, pelvik enfeksiyonlar, hematometra ve

ablasyon sonrası sterilizasyon sendromu gibi durumlar bulunmaktadır. Ayrıca, önceki cerrahilere bağlı uterin skar dokusu, ilerideki gebeliklerde uterin rüptür riskini artırabilir. Bu komplikasyonlar genellikle klinik semptomlar yoluyla anlaşılır ve çoğu zaman daha ileri cerrahi ya da doğurganlık tedavileri gerektirebilir. Distansiyon sıvısı ile ilgili komplikasyonlar özellikle önemli olup, kullanılan sıvının türü ve miktarı doğrudan etkilidir. Glisin gibi hipotonik sıvıların kullanımı ciddi hiponatremiye neden olabilirken, %0,9 NaCl (Sodyum Klorür) gibi izotonik sıvılar kullanıldığında ise özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda sıvı yüklenmesi riski doğar. Bu nedenle sıvı dengesinin anlık olarak izlenmesi ve sıvı defisitinin belirli sınırların üzerine çıkması durumunda işlemin durdurulması önem arz eder. Ayrıca, sedasyon altında yapılan işlemlerde sıvı emilimi daha az olabilir. Enfeksiyon gelişimi ise uygun sterilizasyon koşullarında oldukça nadirdir. %2'lik gluteraldehit solüsyonu, uterin kavitenin etkin dezenfeksiyonu için yeterli kabul edilmektedir (141,142).

Venöz gaz embolisi ise en ciddi ve ölümcül olabilen komplikasyon olarak öne çıkar. Genellikle servikal laserasyonlar veya uterus içi venöz sinüsler aracılığıyla gazın sistemik dolaşıma geçmesiyle oluşur. Trendelenburg pozisyonu, yüksek infüzyon basıncı ve tekrarlayan alet girişleri gibi faktörler bu riski artırır. Erken tanı konulabilmesi için kapnografi ile ani end-tidal karbon dioksit ($EtCO_2$) düşüşü, hipoksi, mill-wheel üfürümü gibi bulgular takip edilmeli; tanı konulduğunda ise hızla inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2) %100 uygulanmalı,

infüzyon kesilmeli ve gerekirse kardiyopulmoner resüsitasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gibi ileri yaşam desteği uygulanmalıdır (141).

Histeroskopi çoğu hasta için güvenli ve etkili bir yöntemdir. Ancak bu işlemler sırasında karşılaşılabilecek komplikasyonların ciddiyeti göz önünde bulundurulmalı, anestezi ve cerrahi ekipleri tarafından dikkatle izlenmelidir. Erken fark edilen komplikasyonlar büyük ölçüde yönetilebilir olmakla birlikte, önleyici stratejiler uygulanarak bu risklerin en aza indirilmesi esastır. Cerrahi girişimler sırasında hastaya uygun pozisyon verilmesindeki temel amaç, cerrahın işlem sırasında görüş alanını ve cerrahi manevralarını kolaylaştırmaktır. Cerrahi masaya alınan hastada, cerrah optimal bir cerrahi saha elde etmeyi hedeflerken, anestezi uzmanı ise hastanın hava yolu açıklığını, damar yolu erişimini ve fizyolojik stabilitesini koruyan, güvenli bir pozisyonun sağlanmasına öncelik verir. Bu nedenle, her iki disiplinin ihtiyaçlarını dengeleyecek şekilde, hastaya zarar vermeyecek ve komplikasyon riskini en aza indirecek ideal pozisyonun belirlenmesi esastır (143).

Ürolojik ve jinekolojik cerrahi girişimlerde en sık tercih edilen pozisyon litotomi pozisyonudur (Şekil 7). Ancak bu pozisyon, bazı fizyolojik riskleri de beraberinde getirebilir. Batın içi sıvı birikimi, gebelik veya intraabdominal kitleler

gibi intraabdominal basıncı artıran durumlar inferior vena kava'ya baskı yaparak diyafram hareketlerini kısıtlayabilir ve buna bağlı olarak solunum güçlüğüne neden olabilir. Ayrıca, litotomi pozisyonunda bacak bantlarının aşırı sıkılığı, ayak bileklerinde uzun süreli aşırı dorsifleksiyon veya cerrahi ekibin askıya alınmış bacaklara uzun süre dayanması, nadiren de olsa bilateral kompartman sendromu gelişimine yol açabilmektedir. Cerrahi işlem sonrasında hastanın litotomi pozisyonundan normal yatış pozisyonuna alınması sırasında, bacaklarda göllenmiş olan yaklaşık 500–800 ml kanın sistemik dolaşıma dönmesi, işlem esnasında sınırda tolere edilen kan kaybı varlığında ani hipotansiyon gelişmesine neden olabilir (143,144).



Şekil 8. Litotomi pozisyonu **(**144**)**

2.7.4. Histeroskopide anestezi yöntemleri

- Lokal anestezi
- İntraservikal ya da paraservikal blok
- Sedoanaljezi
- Spinal ve/veya epidural anestezi
- Genel anestezi

Çeşitli çalışmalar, lokal anestezi yöntemlerinin histeroskopik işlemler sırasında oluşan ağrının kontrolünde etkili bir alternatif olabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle sprey formundaki lokal anesteziklerin kolay uygulanabilir olması, önemli bir avantaj olarak öne çıkmaktadır. Wieser ve arkadaşları, lidokain spreyinin servikal geçiş sırasında oluşan ağrıyı azalttığını, böylece genel anestezi ihtiyacını düşürerek işlem kalitesini artırdığını belirtmişlerdir. Ağrının kontrolü amacıyla intraservikal ve paraservikal sinir blokları da denenmiştir. Ancak bu blokların uygulanması sırasında ağrı oluşabilmesi ve bazı olgularda komplikasyon riskinin yüksek olması, bu yöntemlerin kullanımını kısıtlamaktadır (145).

Downes ve çalışma arkadaşları, perimenopozal dönemdeki 100 kadında uygulanan intraservikal blokla yeterli analjezi sağlandığını ve günübirlik histeroskopik işlemlerin tolere edilebilir hale geldiğini bildirmiştir (146). Buna karşılık, Lau ve ekibinin 100 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çift kör, kontrollü ve plasebo karşılaştırmalı çalışmada, paraservikal blok uygulamasının ağrıyı

azaltmadığı, aksine ciddi bradikardi ve hipotansiyon gibi yan etkilere neden olduğu raporlanmıştır (147).

Histeroskopik işlemler sırasında karşılaşılan ağrı, uygulamanın yaygınlığını sınırlayan en önemli faktörlerden biridir. Literatürde, işlem esnasında hissedilen ağrının vazovagal senkopa yol açabileceği vurgulanmıştır. Cooper ve arkadaşlarının 2010 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, lokal anestezi uygulamasının ortalama ağrı skorlarını azalttığı gösterilmiş olsa da, bu düşüşün klinik açıdan anlamlı bir fark yaratmadığı ifade edilmiştir (50).

Cerrahi işlemlerde minimal invaziv tekniklerin giderek daha fazla tercih edilmesi, genel anesteziye duyulan gereksinimi azaltmış ve sedoanaljezi uygulamalarının kullanım alanını genişletmiştir. Bu tür girişimlerde, hastaların daha hızlı toparlanması ve fizyolojik reflekslerin korunması gibi avantajları sayesinde, bilincin tamamen ortadan kalktığı ve hava yolu desteği gerektiren genel anesteziye kıyasla sedoanaljezik teknikler daha üstün kabul edilmektedir. Ayaktan gelen hastalara günübirlik cerrahi işlemler kapsamında uygulanan sedoanaljezi; bekleme süresini kısaltmakta, sosyal ve ekonomik anlamda önemli katkılar sağlamakta ve genel olarak cerrahi etkinliği artırmaktadır. Tüm bu özellikleriyle sedoanaljezi, minimal invaziv cerrahi girişimler için etkinlik, güvenlik ve maliyet açısından avantajlı bir alternatif haline gelmiş ve genel anestezinin yerini alabilecek bir yöntem olarak öne çıkmıştır (148).

Spinal ve epidural rejyonal blok uygulamaları, histeroskopik girişimler sırasında yeterli düzeyde anestezi ve analjezi sağlamada etkili yöntemlerdir. Bu tür işlemlerde, duyusal bloğun T10 dermatom seviyesine kadar ulaşması, çoğu histeroskopik girişim için yeterli analjezi düzeyini temin etmektedir. Histeroskopi işlemlerinde genel anestezi sıklıkla tercih edilmekte olup, hem inhalasyon anestezikleri hem de intravenöz ajanlarla uygulanabilir. TIVA propofol ve remifentanil gibi ajanlarla sağlanmakta; hızlı derlenme ve düşük bulantı riski nedeniyle sık kullanılmaktadır. Günümüzde TIVA uygulamaları, HKİ sistemleri ile daha hassas ve bireyselleştirilmiş hale gelmiştir. Her iki yöntemde de genellikle LMA kullanılarak havayolu sağlanır. İntravenöz anestezi titrasyon kolaylığı sunarken, inhalasyon anestezisi bronkodilatasyon ve derinlik kontrolü avantajlarıyla deneyimli ellerde güvenle uygulanabilmektedir. Anestezi yöntemi, hasta durumu ve cerrahiye göre bireyselleştirilmelidir (149).

Histeroskopi işlemleri genellikle kısa süreli, minimal invaziv cerrahilerdir. Bu nedenle hava yolu yönetiminde LMA**,** özellikle genel anestezi altında yapılan vakalarda entübasyona alternatif olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. LMA'nın avantajları arasında daha az invaziv olması**,** hemodinamik yanıtı azaltması**,** hızlı takılması ve çıkarılması**,** ayrıca daha düşük postoperatif boğaz ağrısı riski yer alır (150).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2024-KAEK-07 karar numarası ile onay alındıktan sonra, bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na ait ameliyathanenin 9. katında bulunan operasyon salonlarında yürütüldü. Nisan 2025 ile Temmuz 2025 tarihleri arasında, elektif koşullarda histeroskopi uygulanması planlanan kadın hastalar, belirlenen kriterlere göre prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların seçiminde yaş, genel sağlık durumu ve vücut kitle indeksi esas alındı. Bu çalışmaya yaşları 18 ile 65 arasında, Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) sınıflandırmasına göre ASA I–II fiziksel durumda, ciddi sistemik hastalığı bulunmayan ve BMI 35'in altında olan bireyler dahil edildi. Uygunluk kriterlerini karşılayan ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmadan 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri olanlar, BMI ≥35 olanlar, ciddi sistemik hastalığı bulunanlar, gebelik veya emzirme durumu olanlar, kullanılacak ilaçlara karşı alerji öyküsü bulunanlar, alkol veya ilaç bağımlılığı bulunanlar, iletişim kurulamayacak düzeyde bilişsel problemi olanlar, psikiyatrik hastalığı olanlar ve anestezi sırasında girişime uygun olamayan klinik durumu bulunanlar dışlandı.

Çalışma, iki farklı hedef kontrollü infüzyon (HKİ) protokolünü karşılaştırmak amacıyla iki grup halinde planlandı. Yapılan istatistiksel power analizine uygun olarak her bir grupta 45 hasta yer aldı ve toplamda 90 hasta

çalışmaya dahil edildi. Birinci grupta (Standart Grup), propofol için Schnider modeli, remifentanil için ise Minto modeli kullanılarak HKİ protokolü uygulandı. Bu grupta, propofol için hedef etki bölgesi konsantrasyonu başlangıçta 5 µg/mL, remifentanil içinse 4 ng/mL olarak ayarlandı (8,151,152). Bu gruptaki infüzyonlar, Agilia SP TIVA® (Fresenius Kabi, Fransa) marka HKİ cihazı aracılığıyla gerçekleştirildi (153) (Şekil 8).

İkinci grupta (Eleveld Grup) ise hem propofol hem de remifentanil infüzyonları Eleveld farmakokinetik modeline göre ayarlandı. Bu grupta propofol dozu, hastanın yaşına göre Eleveld algoritmasına [BIS 46 = 4.0 – (yaş × 0.02)] uygun biçimde titrasyonla ayarlandı(94-96), remifentanil etki bölgesi konsantrasyonu ise 3 ng/mL olacak şekilde hedeflendi(8). Bu gruptaki uygulamalarda Spaceplus Perfusor® (B. Braun, Almanya) HKİ cihazı kullanıldı (154) (Şekil 8).

Her iki grupta da intravenöz anestezik ajan olarak %2 propofol (Fresenius Kabi, Almanya) ve remifentanil 5 mg flakon (Ultiva®, GlaxoSmithKline, Belçika) kullanıldı.

Çalışma kapsamında yer alan tüm hastalar, operasyon günü ameliyathaneye alınmadan önce ilgili servis hemşiresi ve anestezi ekibi tarafından preoperatif değerlendirmeye tabi tutuldu. Hastaların vital bulguları kontrol edildi, açlık süreleri sorgulandı ve varsa sistemik hastalıklarına ilişkin son tetkikler gözden geçirildi.

Hastalara yapılacak işlem hakkında yeniden bilgilendirme yapıldı ve onam formlarının eksiksiz olarak imzalanmış olduğu doğrulandı.

Hastalar ameliyathane odasına alındıktan sonra, intravenöz damar yolu kontrol edildi. Mevcut damar yolu yoksa, sağ veya sol üst ekstremiteden uygun bir vene 20 G kanül (Bıçakçılar®, Türkiye) ile periferik damar yolu açılarak 1000 ml %0,9 NaCl izotonik sıvı infüzyonu başlatıldı.

Girişim öncesi standart anestezi monitörizasyonu, ASA yönergelerine uygun şekilde sağlandı. Bu kapsamda, Dräger® tansiyon manşonu, elektrokardiyografi (EKG) elektrodu ve pulse oksimetre probu (Dräger, Almanya) kullanılarak hastaların non-invaziv arteriyel kan basıncı (NIKB), EKG, periferik oksijen satürasyonu (SpO_2) ve kalp atım hızı (KAH) sürekli olarak monitörize edilerek takibi yapıldı. Ayrıca, intraoperatif analjezi sağlamak ve postoperatif konforu artırmak amacıyla her hastaya intravenöz parasetamol 1 gram (Parol®, 10 mg/mL, MEFAR İlaç, Türkiye) uygulandı.

Standart monitörizasyonun ardından, bilinç düzeyi, doku oksijenasyonu ve otonom sinir sistemi temelli analjezi-nosiseptif yanıtları izleyebilmek amacıyla Masimo Root® (Masimo Corp., ABD) monitörizasyon cihazı (Şekil 5) ve skin conductance algesimeter (SCA) cihazı (MedStorm®, Norveç) kullanıldı. Her 2 gruptaki hastalara: SedLine® elektroensefalogram (EEG) sensörü; bilinç düzeyinin takibi için alnına, near-infrared spectroscopy (O3® NIRS) sensörü; doku oksijenizasyon takibi için frontal bölgeye yerleştirildi. Ayrıca analjezi düzeyini

ölçmek için analgesia nociception index (ANI®) sensorü ve SCA cihazının ağrı indeksi kullanıldı. ANI sensörü otonom sistem takibi için pektoral bölgelere yerleştirildi, SCA cihazının sensörü ise sempatik sinir sistemi aktivitesiyle ilişkili cilt iletkenliği değişimlerini ölçmek için el avuç içine yerleştirildi. Sensörlerin veri akışı doğrulandı (120).

Hazırlıklar tamamlandıktan sonra ilgili HKİ cihazında (birinci grupta Agilia SP TIVA®, ikinci grupta Spaceplus Perfusor®) hastanın yaşı, boyu, kilosu ve cinsiyeti girildikten sonra, gruba uygun hedef konsantrasyonlar tanımlandı. HKİ başlamadan önce tüm ekipman, ilaçlar ve monitörizasyon sistemlerinin çalışır durumda olduğu kontrol edildi; ayrıca uzatma hatları, damar yolu bütünlüğü, üç yollu muslukların açık pozisyonu da doğrulandı.

Hedef kontrollü infüzyon uygulamasına başlandıktan sonra hastanın bilinç düzeyi gözlemlendi. SedLine® patient state index (PSI) değeri düşüşü ve uyaranlara yanıt kaybı ile bilinç kaybı sağlandı. Ardından uygun boyutta laringeal maske havayolu (LMA) (Galena®, Türkiye) yerleştirilerek hasta ventilatöre (Avance CS2 Pro®, GE Healthcare, ABD) bağlandı.

Ventilasyon parametreleri fizyolojik gereksinimlere uygun şekilde ayarlandı. Tidal volüm ideal vücut ağırlığına göre 6–8 ml/kg olarak belirlendi. Solunum sayısı end-tidal karbon dioksit ($EtCO_2$) değerinin 35–45 mmHg aralığında kalmasını sağlayacak şekilde ayarlandı. SpO_2'nin %96'nın üzerinde olması

hedeflendi, buna göre inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2) ayarlandı. Tüm solunumsal parametreler ventilatör monitörü üzerinden sürekli olarak izlendi ve optimize edildi. LMA takıldıktan sonra hasta litotomi pozisyonuna alındı. Cerrahi ekip tarafından gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra histeroskopi işlemine başlandı.

Anestezi süresince propofol infüzyonu PSI değeri 25–50 olacak şekilde, remifentanil infüzyonu ise ANI değeri 50–70, SCA ağrı indeksi ≤2 ve ortalama arter basıncı 60 mmHg üzerinde olacak şekilde ayarlandı.

İntraoperatif sürede; sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), KAH, SpO_2, PSI, ANI, SCA, NIRS değerleri ile etki bölgesi konsantrasyonları (propofol için CeP, remifentanil için CeR) belirli aralıklarla izlenerek takip edildi. Bu veriler; anestezi başlangıcı, bilinç kaybı, LMA takılması, cerrahi başlangıcı, 5., 10., 15., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalar ile cerrahi bitiş, LMA çıkarılması ve derlenme odasında sistematik olarak değerlendirildi. İzlenen tüm parametreler, Olgu Rapor Formu (ORF) üzerine kaydedildi.

Bilinç kaybına kadar geçen süre boyunca HKİ cihazında görüntülenen toplam propofol ve remifentanil miktarları ayrı olarak kaydedildi. Cerrahi işlem bittiğinde ve kanama kontrolüne geçildiğinde HKİ cihazı durduruldu. Bu noktadan itibaren cihazda görüntülenen tahmini uyanma süresi (Decrement zamanı) not edildi. Ayrıca hastanın klinik olarak uyanıklık sağladığı zaman da kaydedildi.

Böylece cihazın tahmini süresi ile gözlenen uyanıklık süresi karşılaştırmalı olarak belgelenmiş oldu.

Operasyonun sonunda, toplam anestezi süresi, toplam cerrahi süresi, tüketilen toplam propofol ve remifentanil dozları ile gözlemlenen olası komplikasyonlar ORF üzerinde ilgili alanlara kaydedildi.

LMA çıkarıldıktan sonra hastalar, vital bulguları stabil ve solunumu yeterli şekilde derlenme odasına alındı. Bu aşamada hastaların postoperatif dönemdeki genel durumu hem klinik hem de izlem formları üzerinden düzenli olarak değerlendirildi.

Derlenme odasında modifiye Aldrete skorlama sistemi (MASS) değerlendirildi. Bu skorun ≥9 olması, hastanın taburculuk için uygun durumda olduğunu göstermekteydi. Hastanın ayılma ünitesine giriş ile 5. dakikadaki Aldrete skoru kaydedildi. Aldrete skorunun 10'a ulaştığı zaman ve derlenme odasında geçirilen toplam süre de ORF üzerinde ilgili alanlara işlenerek belgelendi.

Postoperatif dönemde hastaların ağrı düzeyleri, Vizüel analog skala (VAS) yöntemi kullanılarak değerlendirildi ve 0 ile 10 arasında derecelendirildi. Ayrıca hastalarda oluşabilecek bulantı ve kusma gibi komplikasyonlar Postoperatif bulantı-kusma (POBK) skalası ile dört derecede sınıflandırıldı (Derece I-IV) ve ilgili değerlendirme sonuçları ORF'ye kaydedildi.

Derlenme odasındaki izlem süresi boyunca olası komplikasyonlar açısından klinik gözlem sürdürüldü. Gözlenen herhangi bir komplikasyon veya ek medikal müdahale gereksinimi olması durumunda, bunlar açık biçimde kayda geçirildi.

Tüm bu sürecin sonunda hem hastalara hem de cerrahlara yönelik memnuniyet değerlendirmesi yapıldı. Hasta ve cerrah memnuniyeti "evet/hayır" şeklinde sınıflandırıldı ve ORF (Şekil 9) üzerinde yer alan ilgili bölümlere işaretlendi.



Spaceplus perfusor® B. Braun (154) Agilia SP TIVA® Fresenius Kabi (153)

Şekil 9. Hedef kontrollü infüzyon (HKİ) perfüzyon cihazları

Hedef kontrollü infüzyon uygulanan histeroskopi olgularında perioperatif anestezi etkinliğinin değerlendirilmesi – Olgu Rapor Formu

Tarih:
Hasta no: ASA:
Ek hastalık: Kullandığı ilaç:
Yaş: Boy: ____ cm Kilo: ____ kg BMI _____

	SPO2	NBZ	TA S/D/O	PSİ	ANİ	NIRS	Ce P	T P	Ce R	T R
Giriş										
Bilinç kaybı										
LMA takılması										
Cerrahi başlangıç										
5. dk										
10.dk										
15.dk										
20.dk										
30.dk										
40.dk										
50.dk										
60.dk										
Cerrahi bitiş										
LMA çekilmesi										
Derlenme odası giriş				-	-	-	-	-	-	-
Aldrete skoru: 10				-	-	-	-	-	-	-
Derlenme odası çıkış				-	-	-	-	-	-	-

Cerrahi süresi: Başlangıç _____ / Bitiş _____ /
Anestezi süresi: Başlangıç _____ / Bitiş _____ /
Bilinç kaybı için geçen süre: ____ sn

Total:

Cerrahi süresi (Dk)	Anestezi süresi (Dk)	Tüketilen propofol dozu (mg)	Tüketilen remifentanil dozu (mcg)

Komplikasyon:

Derlenme:
Derlenme alanına geliş zamanı: ____
Post operatif bulantı ve kusma (POBK) derecesi: ____

Derece I	Mide bulantısı yok
Derece II	Hafif mide bulantısı, kusma yok
Derece III	Belirgin mide bulantısı, kusma var ancak mide içeriği yok
Derece IV	İlaç gerektiren şiddetli kusma, mide içeriğinin atılması

VAS skoru (0-10): ____
İlaç:

Aldrete skoru:
Geliş _____ / 5.dk____
Aldrete skoru 10 olma zamanı: _____
Derelenme odasından gidiş zamanı: ____
Total derlenme odası süresi: ____ dk
Komplikasyon:

Cerrah memnuniyeti: evet / hayır
Hasta memnuniyeti: evet / hayır

Şekil 10. Olgu rapor formu

3.1. İstatistiksel analiz

Araştırmada veri toplama sürecinde gerekli örneklem büyüklüğünü tahmin etmek üzere G*Power 3.0.10 programı kullanılarak yapılan post-hoc güç analizi sonucunda; %5 hata payı ile belirlenen 90 hasta etki büyüklüğü ile çalışmasının gücü %80 olarak yeterli bulunmuştur.

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Repeated Measures" test (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Friedman" test (χ^2-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ^2" çapraz tabloları kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 5. Gruplara göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	42,38±5,69	42,0 [12,0]	41,02±6,87	41,0 [18,5]	t=1,359 FY
BMI (kg/m^2)	26,56±4,28	26,0 [5,8]	26,38±4,27	25,6 [7,7]	Z=-0,472 FY
	n	**%**	**n**	**%**	
ASA					
I	19	42,2	14	31,1	χ^2=1,196
II	26	57,8	31	68,9	FY
Ek hastalık					
Yok	23	51,1	19	42,2	χ^2=0,714
Var	22	48.9	26	57,8	FY

BMI: Body Mass Index (Vücut Kütle İndeksi), FY=Fark Yok

Gruplar arasında yaş, BMI, ASA ve ek hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). Gruplar belirtilen özellik açısından bağımsız ve homojendir.

Tablo 6. Sistemik hastalıkların gruplara göre dağılımı

Sistemik hastalık	Eleveld Grup (n=22)	Standart Grup (n=26)	Toplam (n=48)
Kardiyovasküler hastalık	7 (%31,8)	15 (%57,7)	22 (%45,8)
Endokrin hastalık	11 (%50,0)	11 (%42,3)	22 (%45,8)
Pulmoner hastalık	0 (%0,0)	3 (%11,5)	3 (%6,3)
Gastrointestinal hastalık	0 (%0,0)	1 (%3,8)	1 (%2,1)
Hematolojik hastalık	0 (%0,0)	1 (%3,8)	1 (%2,1)
Nörolojik hastalık	2 (%9,1)	0 (%0,0)	2 (%4,2)
Onkolojik hastalık	2 (%9,1)	3 (%11,5)	5 (%10,4)
Romatolojik hastalık	0 (%0,0)	3 (%11,5)	3 (%6,3)

Eleveld grubunda yer alan 45 hastanın değerlendirilmesi sonucunda, 22 hastada en az bir ek hastalık bulunduğu tespit edilmiştir. Bu durum, grubun %48,9'ünün ek hastalığa sahip olduğunu göstermektedir. Geriye kalan 21 hastada ise herhangi bir ek hastalık saptanmamıştır. Ek hastalığı olan 24 hastanın 20'de yalnızca tek bir sistemik hastalık mevcutken, 4 hastada birden fazla (≥2) hastalık tespit edilmiştir.

Standart grupta yer alan 45 hastanın değerlendirilmesi sonucunda, 26 hastada en az bir ek hastalık bulunduğu belirlenmiştir; bu da grubun %57,8'inin ek hastalığa sahip olduğunu göstermektedir. Geriye kalan 19 hastada ise herhangi bir sistemik hastalık saptanmamıştır. Ek hastalığı olan 26 hastanın 17'sinde yalnızca tek bir sistemik hastalık mevcutken, 9 hastada birden fazla (≥2) hastalık tespit edilmiştir.

Her iki gruptaki sistemik hastalıklar incelendiğinde, Kardiyovasküler ve endokrin hastalıklar, her iki grupta da en sık görülen ek hastalık kategorileridir (%45,8). Standart Grupta en sık kardiovasküler hastalıklar (%57,7) görülürken, Eleveld Grupta en sık endokrin hastalıklar (%50) görülmüştür. En sık rastlanan hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, diabetes mellitus (DM) ve tiroid hastalıklarıdır. Hipertansiyon toplam 17 hastada (Eleveld: 6, Standart: 11) saptanarak en yaygın komorbidite olarak öne çıkmıştır. Bunu, her iki grupta da 7 olmak üzere DM (Eleveld: 1, Standart: 6) ve tiroid hastalıkları (hipotiroidi ve Hashimoto; Eleveld: 3, Standart: 4) izlemiştir.

Tablo 7. Gruplara göre hastaların histeroskopi endikasyonlarının dağılımı

Endikasyon	Eleveld n=45	Standart n=45	Toplam n=90
Dismorfik uterus	1 (%2.2)	0 (%0.0)	1 (%1,1)
Endometrial patoloji	4 (%8.9)	3 (%6.7)	7 (%7.8)
Endometrial polip	15 (%33.4)	19 (%42.2)	34 (%37.8)
Istmosel	2 (%4.4)	0 (%0.0)	2 (%2.2)
Menometroraji	1 (%2.2)	2 (%4.4)	3 (%3.3)
Metroraji	0 (%0.0)	1 (%2.2)	1 (%1.1)
Missed abortus	3 (%6.7)	0 (%0.0)	3 (%3.3)
Myoma uteri	5 (%11.2)	4 (%8.9)	9 (%10.0)
Primer infertilite	1 (%2.2)	3 (%6.7)	4 (%4.5)
RIA çekilmesi	1 (%2.2)	1 (%2.2)	2 (%2.2)
Sekonder infertilite	1 (%2.2)	5 (%11.1)	6 (%6.7)
Tekrarlayan abortus	1 (%2.2)	0 (%0.0)	1 (%1.1)
Uterin kanama	9 (%20.0)	4 (%8.9)	13 (%14.4)
Uterin septum	1 (%2.2)	3 (%6.7)	4 (%4.5)

Her iki grupta da çeşitli histeroskopi endikasyonları mevcut olup, en sık karşılaşılan endikasyonlar endometrial polip ve uterin kanama olarak öne çıkmaktadır.

Tablo 8. Gruplara göre anestezi sürelerinin ve kullanılan total ilaç miktarlarının karşılaştırılması

Değişken	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
TP (bilinç kaybı) (mg)	127,33±20,90	120,0 [35,5]	118,96±22,56	113,0 [25,0]	Z=-1,963 **p=0,049**
TR (bilinç kaybı) (mcg)	69,00±8,89	43,0 [6,5]	157,89±38,76	77,0 [14,0]	Z=-8,068 **p<0,001**
Bilinç kaybı süresi (sn)	42,75±7,54	70,0 [12,5]	78,13±12,14	150,0 [50,0]	Z=-8,234 **p<0,001**
Dec. P (dk)	18,18±2,94	18,0 [4,0]	4,29±1,16	4,0 [2,0]	Z=-8,225 **p<0,001**
Dec. R (dk)	3,73±1,69	4,0 [2,0]	3,93±1,98	4,0 [3,0]	Z=-0,250 FY
Uyanma zamanı (dk)	5,33±1,35	5,0 [2,0]	4,39±1,10	4,0 [1,0]	Z=-3,615 **p<0,001**
Cerrahi süre (dk)	21,84±9,26	20,0 [12,0]	21,96±10,85	20,0 [15,0]	Z=-0,198 FY
Anestezi süresi (dk)	28,27±9,24	26,0 [13,5]	28,69±10,19	26,0 [16,0]	Z=0,000 FY
Total P (mg)	285,77±93,61	271,0 [111,0]	327,11±94,37	312,0 [133,5]	Z=-2,183 **p=0,029**
Total R (mcg)	187,91±87,98	158,0 [87,0]	181,07±51,55	176,0 [65,5]	Z=-0,799 FY
Total derlenme süresi (dk)	17,44±2,74	20,0 [5,0]	16,91±3,98	15,0 [5,0]	Z=-0,565 FY

TP (bilinç kaybı): bilinç kaybına kadar tüketilen propofol
TR (bilinç kaybı): bilinç kaybına kadar tüketilen remifentanil
Dec. P: Propofol için decrement zamanı, Dec. R: Remifentanil için decrement zamanı
Total P: Total propofol tüketimi, Total R: Total remifentanil tüketimi
FY: Fark Yok, mg: milligram, mcg: mikrogram, dk: dakika, sn: saniye

Gruplara göre Dec. P açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-8,225; p<0,001). Eleveld Gruptakilerin Dec.P süresinin, Standart Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre bilinç kaybı süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-8,234; p<0,001). Standart Gruptakilerin bilinç kaybı süresinin, Eleveld Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu belirlenmiştir.

Gruplara göre uyanma zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,615; p<0,001). Eleveld Gruptakilerin uyanma zamanı, Standart Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre Total P değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,183; p=0,029). Standart Gruptakilerin Total P değerleri, Eleveld Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre TP (bilinç kaybı) ve TR (bilinç kaybı) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Eleveld Gruptakilerin TP (bilinç kaybı) değerleri, Standart Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Standart Gruptakilerin TR (bilinç kaybı) değerleri, Eleveld Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gruplara göre cerrahi süre, anestezi süresi, Dec. R, Total R ve total derlenme süresi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 9. Gruplara göre kalp atım hızı (KAH) değerlerinin karşılaştırılması

KAH (atım/dk)	**Eleveld (n=45)**		**Standart (n=45)**		**İstatistiksel analiz Olasılık**
	$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	**$\bar{X} \pm S.S.$**	**Medyan [IQR]**	
Giriş	80,22±11,52	81,0 [18,0]	79,69±13,74	77,0 [20,5]	Z=-0,670 FY
Bilinç kaybı	74,11±9,49	77,0 [13,5]	71,56±11,18	69,0 [13,0]	Z=-1,910 FY
LMA takılması	65,02±8,78	64,0 [15,0]	66,53±11,45	65,0 [11,0]	Z=-0,388 FY
Cerrahi başlangıç	61,46±8,03	61,0 [12,5]	62,75±8,74	63,0 [10,0]	Z=-0,497 FY
5.dakika	60,44±8,19	60,0 [14,0]	62,60±8,72	61,0 [11,5]	Z=-1,063 FY
10.dakika	59,18±7,67	58,0 [11,5]	62,71±8,96	62,0 [10,5]	Z=-1,786 FY

15.dakika	58,97±8,68	57,5 [13,5]	64,26±9,63	62,5 [12,3]	Z=-0,614 FY
20.dakika	58,30±8,24	58,0 [11,0]	62,83±10,71	59,0 [10,0]	Z=-1,574 FY
30.dakika	57,20±8,72	54,0 [17,0]	65,45±15,32	62,0 [7,0]	Z=-1,309 FY
40.dakika	54,00±7,54	55,0 [15,0]	59,33±3,21	58,0 [6,0]	Z=-1,091 FY
Cerrahi bitiş	59,38±7,75	58,0 [12,0]	61,46±10,45	59,0 [8,5]	Z=-0,683 FY
LMA çekilmesi	64,53±9,92	66,0 [13,5]	65,33±11,39	64,0 [13,0]	Z=-0,105 FY
Derlenme odası giriş	68,68±11,82	68,0 [15,0]	70,82±11,96	68,0 [14,5]	Z=-0,590 FY
Aldrete skor:10	68,33±10,17	67,0 [15,0]	70,02±10,26	69,0 [11,0]	Z=-0,634 FY
Derlenme odası çıkış	68,56±9,59	68,0 [14,0]	69,69±10,07	67,0 [8,5]	Z=-0,242 FY

FY: Fark Yok

Gruplara göre tablodaki tüm süreçlerin KAH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 10. Gruplardaki süreçlere göre kalp atım hızı (KAH) değerlerinin karşılaştırılması

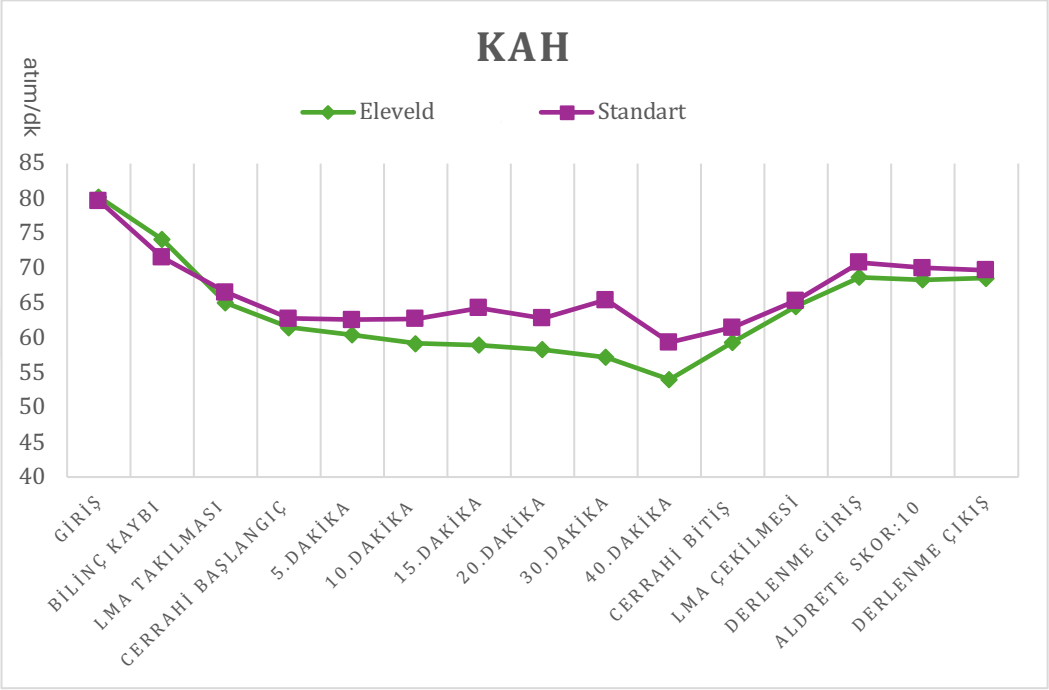
KAH (atım/dk)	**Eleveld (n=45)**		**Standart (n=45)**		**İstatistiksel analiz Olasılık**
	$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	**$\bar{X} \pm S.S.$**	**Medyan [IQR]**	
Giriş (1)	80,22±11,52	81,0 [18,0]	79,69±13,74	77,0 [20,5]	Z=-0,670 FY
Bilinç kaybı (2)	74,11±9,49	77,0 [13,5]	71,56±11,18	69,0 [13,0]	Z=-1,910 FY
Cerrahi başlangıç (3)	61,46±8,03	61,0 [12,5]	62,75±8,74	63,0 [10,0]	Z=-0,497 FY
Cerrahi bitiş (4)	59,38±7,75	58,0 [12,0]	61,46±10,45	59,0 [8,5]	Z=-0,683 FY
Aldrete skor:10 (5)	68,33±10,17	67,0 [15,0]	70,02±10,26	69,0 [11,0]	Z=-0,634 FY
İstatistiksel analiz	F=71,633		χ^2=98,879		
Olasılık	**p<0,001**		**p<0,001**		
Fark	**[1-2,3,4,5] [2-3,4,5] [5-3,4]**		**[3-1,2,5] [4-1,2,5]**		

FY: Fark Yok

Eleveld Gruptakilerin süreçlere göre KAH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=71,633$; $p<0,001$). Gruplardaki anlamlı farkın hangi süreçten kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; giriş ile bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş KAH değerleri, bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı KAH değerleri, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş ile Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Aldrete:10 KAH değerlerinin, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Standart Gruptakilerin süreçlere göre KAH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=98,879$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; cerrahi başlangıç ile giriş, bilinç kaybı ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş, bilinç kaybı ve Aldrete:10 KAH değerleri, cerrahi başlangıç değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, cerrahi bitiş ile giriş, bilinç kaybı ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş, bilinç kaybı ve Aldrete:10 KAH

değerleri, cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



Grafik 1. Gruplardaki kalp atım hızı (KAH) değerlerinin süreçlere göre dağılımı

Gruplardaki KAH değerlerinin süreçlere göre dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 11. Gruplara göre sistolik arter basıncı (SAB) değerlerinin karşılaştırılması

SAB (mmHg)	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Giriş	131,84±16,50	132,0 [30,0]	141,31±18,05	136,0 [21,5]	Z=-2,055 **p=0,040**
Bilinç kaybı	121,80±19,60	117,0 [33,0]	128,44±19,73	125,0 [22,0]	t=-1,602 FY
LMA takılması	107,20±17,28	107,0 [20,0]	110,75±16,36	110,0 [25,0]	Z=-1,231 FY
Cerrahi başlangıç	95,55±11,99	94,0 [12,5]	99,40±18,77	97,0 [22,5]	Z=-0,715 FY
5.dakika	93,04±9,60	93,0 [14,5]	98,07±16,32	96,0 [20,0]	Z=-1,083 FY
10.dakika	96,77±11,62	95,0 [13,0]	100,00±15,19	97,0 [18,5]	Z=-0,880 FY
15.dakika	99,66±11,62	98,0 [12,8]	105,11±14,65	100,5 [22,8]	Z=-1,468 FY
20.dakika	100,65±11,26	99,0 [15,0]	104,38±16,21	100,5 [28,0]	t=-0,917 FY
30.dakika	102,70±12,03	102,0 [13,5]	107,45±14,36	109,0 [16,0]	t=-0,817 FY
40.dakika	109,33±19,08	102,0 [16,0]	102,33±19,86	94,0 [17,0]	t=0,440 FY
Cerrahi bitiş	100,22±10,14	101,0 [14,5]	107,86±16,18	103,0 [27,0]	Z=-1,978 **p=0,048**
LMA çekilmesi	105,24±10,92	103,0 [12,5]	114,93±22,22	111,0 [30,0]	Z=-1,978 **p=0,048**
Derlenme odası giriş	113,15±15,31	111,0 [19,0]	116,84±18,39	117,0 [24,0]	t=-1,034 FY
Aldrete skor:10	113,86±13,61	113,0 [19,0]	115,09±15,13	115,0 [17,0]	t=-0,403 FY
Derlenme odası çıkış	114,91±14,17	113,0 [19,5]	117,64±17,38	118,0 [25,0]	t=-0,818 FY

FY: Fark Yok

Gruplara göre giriş, cerrahi bitiş ve LMA çekilmesi SAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Standart Gruptakilerin SAB değerleri, Eleveld Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 12. Gruplardaki süreçlere göre sistolik arter basıncı (SAB) değerlerinin karşılaştırılması

SAB (mmHg)	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Giriş (1)	131,84±16,50	132,0 [30,0]	141,31±18,05	136,0 [21,5]	Z=-2,055 **p=0,040**
Bilinç kaybı (2)	121,80±19,60	117,0 [33,0]	128,44±19,73	125,0 [22,0]	t=-1,602 FY
Cerrahi başlangıç (3)	95,55±11,99	94,0 [12,5]	99,40±18,77	97,0 [22,5]	Z=-0,715 FY
Cerrahi bitiş (4)	100,22±10,14	101,0 [14,5]	107,86±16,18	103,0 [27,0]	Z=-1,978 **p=0,048**
Aldrete skor:10 (5)	113,86±13,61	113,0 [19,0]	115,09±15,13	115,0 [17,0]	t=-0,403 FY
İstatistiksel analiz Olasılık Fark	χ^2=116,233 **p<0,001 [1-2,3,4,5] [2-3,4] [5-3,4]**		χ^2=125,079 **p<0,001 [1-2,3,4,5] [2-3,4,5] [3-5]**		

FY: Fark Yok

Eleveld Gruptakilerin süreçlere göre SAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=116,233; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; giriş ile bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş SAB değerlerinin, bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş SAB değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı SAB değerlerinin, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak; cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş ile Aldrete:10 değerleri arasında anlamlı farklılık tespit

edilmiştir. Aldrete:10 SAB değerlerinin, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Standart Gruptakilerin süreçlere göre SAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=125,079; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; giriş ile bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş SAB değerlerinin, bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı SAB değerlerinin, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak; cerrahi başlangıç ile Aldrete:10 değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Aldrete:10 SAB değerlerinin, cerrahi başlangıç değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 13. Gruplara göre diastolik arter basıncı (DAB) değerlerinin karşılaştırılması

DAB (mmHg)	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Giriş	78,44±12,18	78,0 [16,5]	80,20±10,87	79,0 [12,5]	t=-0,721 FY
Bilinç kaybı	75,11±14,30	74,0 [13,5]	75,40±14,65	74,0 [14,5]	Z=-0,012 FY
LMA takılması	63,68±11,52	65,0 [17,5]	65,64±12,52	64,0 [20,0]	t=-0,771 FY
Cerrahi başlangıç	54,78±9,06	52,0 [13,0]	56,28±14,46	53,0 [16,0]	Z=-0,224 FY
5.dakika	53,44±8,53	52,0 [11,5]	56,44±13,67	54,0 [12,0]	Z=-0,509 FY
10.dakika	56,07±9,70	56,0 [10,]	58,82±13,20	55,0 [20,0]	Z=-0,606 FY
15.dakika	59,21±11,48	57,5 [16,8]	62,26±11,98	59,5 [16,8]	Z=-1,191 FY
20.dakika	59,43±11,39	58,0 [20,0]	61,92±14,52	56,5 [20,5]	t=-0,650 FY
30.dakika	58,10±12,17	57,0 [23,5]	64,45±14,20	63,0 [10,0]	Z=-0,565 FY
40.dakika	62,66±10,01	62,0 [10,0]	65,67±13,20	63,0 [16,0]	t=-0,313 FY
Cerrahi bitiş	59,84±9,96	61,0 [17,5]	63,04±12,58	62,0 [17,0]	t=-1,338 FY
LMA çekilmesi	64,16±9,12	65,0 [12,5]	69,29±14,72	67,0 [22,0]	Z=-1,389 FY
Derlenme odası giriş	70,44±12,06	70,0 [17,0]	69,78±13,11	69,0 [19,5]	t=0,251 FY
Aldrete skor:10	68,42±11,45	69,0 [16,5]	71,22±11,32	70,0 [17,0]	t=-1,666 FY
Derlenme odası çıkış	67,53±10,09	66,0 [14,0]	70,82±11,42	72,0 [19,5]	t=-1,448 FY

FY: Fark Yok

Gruplara göre tablodaki tüm süreçlerin DAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 14. Gruplardaki süreçlere göre diastolik arter basıncı (DAB) değerlerinin karşılaştırılması

DAB (mmHg)	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Giriş (1)	78,44±12,18	78,0 [16,5]	80,20±10,87	79,0 [12,5]	t=-0,721 FY
Bilinç kaybı (2)	75,11±14,30	74,0 [13,5]	75,40±14,65	74,0 [14,5]	Z=-0,012 FY
Cerrahi başlangıç (3)	54,78±9,06	52,0 [13,0]	56,28±14,46	53,0 [16,0]	Z=-0,224 FY
Cerrahi bitiş (4)	59,84±9,96	61,0 [17,5]	63,04±12,58	62,0 [17,0]	t=-1,338 FY
Aldrete skor:10 (5)	68,42±11,45	69,0 [16,5]	71,22±11,32	70,0 [17,0]	t=-1,666 FY
İstatistiksel analiz	χ^2=94,451		χ^2=82,189		
Olasılık	**p<0,001**		**p<0,001**		
Fark	**[1-3,4,5] [2-3,4] [5-3,4]**		**[1-3,4,5] [2-3,4] [5-3,4]**		

FY: Fark Yok

Eleveld Gruptakilerin süreçlere göre DAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=94,451; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; giriş ile cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş DAB değerlerinin, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı DAB değerlerinin, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, Aldrete: 10 ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Alderete: 10 DAB değerlerinin, cerrahi

başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Standart Gruptakilerin süreçlere göre DAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=82,189; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; giriş ile cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş DAB değerlerinin, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı DAB değerlerinin, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, Aldrete:10 ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Alderete:10 diastolik kan basıncı değerleri, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 15. Gruplara göre ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin karşılaştırılması

OAB (mmHg)	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Giriş	102,18±12,72	102,0 [19,5]	105,98±14,35	102,0 [21,0]	t=-1,329 FY
Bilinç kaybı	94,82±16,85	91,0 [23,0]	98,71±15,49	95,0 [17,5]	Z=-0,505 FY
LMA takılması	80,31±12,86	79,0 [19,0]	82,60±13,91	80,0 [21,0]	t=-0,810 FY
Cerrahi başlangıç	70,98±9,75	70,0 [12,5]	72,80±14,89	71,0 [15,5]	Z=-0,388 FY
5.dakika	69,09±7,68	68,0 [11,5]	73,58±14,90	70,0 [14,0]	Z=-0,889 FY
10.dakika	72,98±10,28	72,0 [11,0]	75,35±12,90	72,0 [16,5]	Z=-0,653 FY
15.dakika	76,23±10,97	73,5 [16,8]	80,38±12,68	76,5 [19,3]	Z=-1,406 FY
20.dakika	76,17±10,60	75,0 [18,0]	79,25±14,05	74,0 [23,3]	Z=-0,597 FY
30.dakika	75,80±12,19	72,5 [19,0]	82,36±12,89	81,0 [11,0]	t=-1,195 FY
40.dakika	78,67±16,07	72,0 [15,0]	84,33±13,65	78,0 [15,0]	t=-0,465 FY
Cerrahi bitiş	76,18±8,98	76,0 [16,0]	82,24±14,41	78,0 [24,5]	Z=-1,821 FY
LMA çekilmesi	81,18±9,25	80,0 [13,5]	88,07±18,34	84,0 [27,0]	Z=-1,417 FY
Derlenme odası giriş	85,53±12,92	84,0 [21,5]	84,29±15,03	84,0 [22,0]	t=0,421 FY
Aldrete skor:10	84,80±11,53	84,0 [15,0]	84,22±11,69	83,0 [17,5]	t=0,236 FY
Derlenme odası çıkış	85,04±11,40	84,0 [15,5]	85,67±13,49	87,0 [21,5]	Z=-0,484 FY

FY: Fark Yok

Gruplara göre tablodaki tüm süreçlerin OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 16. Gruplardaki süreçlere göre ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin karşılaştırılması

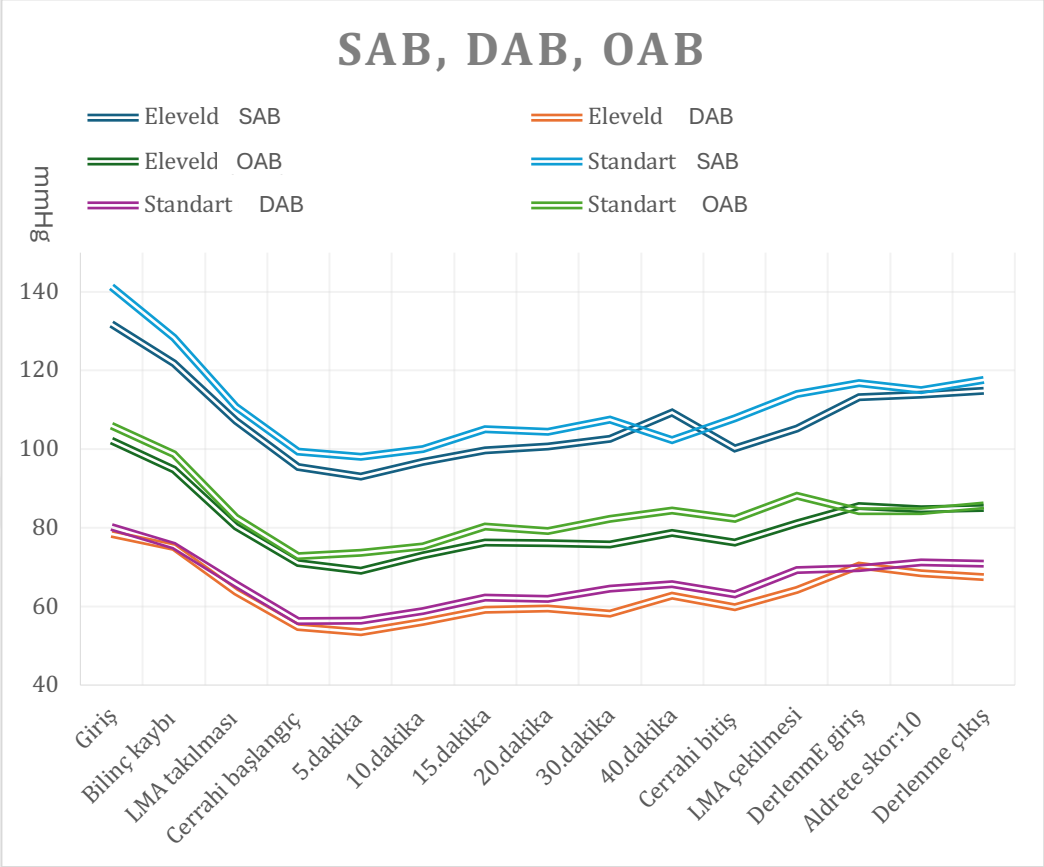
OAB (mmHg)	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Giriş (1)	102,18±12,72	102,0 [19,5]	105,98±14,35	102,0 [21,0]	t=-1,329 FY
Bilinç kaybı (2)	94,82±16,85	91,0 [23,0]	118,71±15,49	95,0 [17,5]	Z=-0,505 FY
Cerrahi başlangıç (3)	70,98±9,75	70,0 [12,5]	72,80±14,89	71,0 [15,5]	Z=-0,388 FY
Cerrahi bitiş (4)	76,18±8,98	76,0 [16,0]	82,24±14,41	78,0 [24,5]	Z=-1,821 FY
Aldrete skor:10 (5)	84,80±11,53	84,0 [15,0]	84,22±11,69	83,0 [17,5]	t=0,236 FY
İstatistiksel analiz Olasılık Fark	χ^2=115,315 **p<0,001 [1-2,3,4,5] [2-3,4] [5-3,4]**		χ^2=108,467 **p<0,001 [1-3,4,5] [2-3,4,5] [3-4,5]**		

FY: Fark Yok

Eleveld Gruptakilerin süreçlere göre OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=115,315; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; giriş ile bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş OAB değerlerinin, bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı OAB değerlerinin, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, Aldrete:10 ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Aldrete:10

OAB değerlerinin, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Standart Gruptakilerin süreçlere göre OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=108,467; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; giriş ile cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş OAB değerlerinin, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı OAB değerlerinin, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak; cerrahi başlangıç ile cerrahi bitiş ve Aldrete:10 değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Cerrahi bitiş ve Aldrete:10 OAB değerlerinin, cerrahi başlangıç değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



Grafik 2. Gruplardaki süreçlere göre sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin dağılımı

Gruplardaki süreçlere göre SAB, DAB ve OAB değerlerinin dağılımı grafikte verilmiştir.

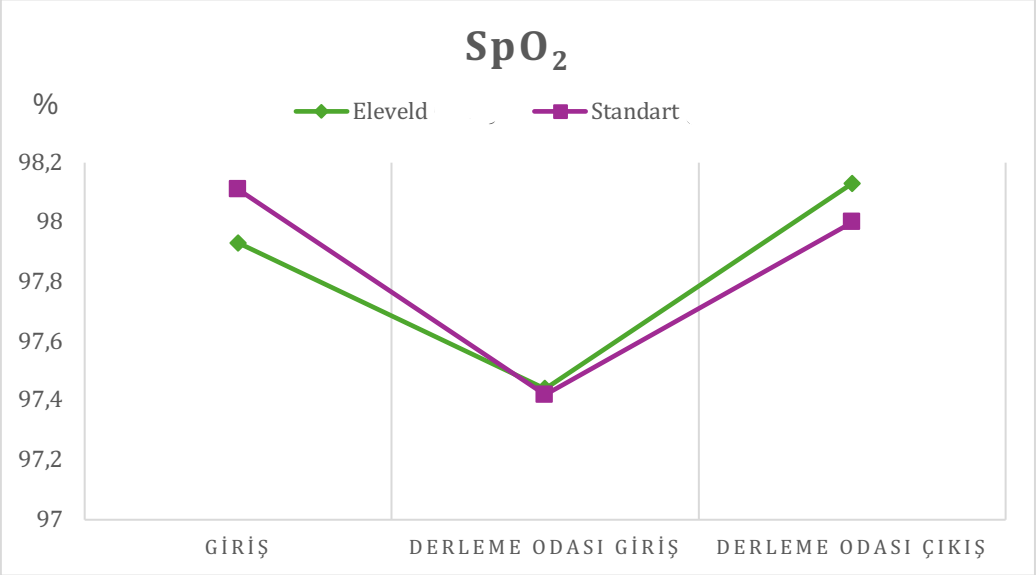
Tablo 17. Gruplardaki süreçlere göre periferik oksijen satürasyonu (SpO_2) değerlerinin karşılaştırılması

SpO_2 (%)	**Eleveld (n=45)**		**Standart (n=45)**		**İstatistiksel analiz Olasılık**
	$\overline{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	**$\overline{X} \pm S.S.$**	**Medyan [IQR]**	
Giriş	97,93±1,83	98,0 [2,0]	98,11±1,65	99,0 [2,0]	Z=-0,400 FY
Derlenme odası giriş	97,44±1,63	98,0 [3,0]	97,42±1,49	98,0 [3,0]	Z=-0,262 FY
Derlenme odası çıkış	98,13±1,39	99,0 [1,0]	98,00±1,33	98,0 [2,0]	Z=-0,578 FY
İstatistiksel analiz	χ^2=3,872		χ^2=4,227		
Olasılık	FY		FY		

FY: Fark Yok

Gruplara göre giriş, derleme odası giriş ve derleme odası çıkış SpO_2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Eleveld Gruptakilerin süreçlere göre SpO_2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). Standart Gruptakilerin süreçlere göre SpO_2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).



Grafik 3. Gruplardaki periferik oksijen satürasyonu (SpO_2) değerlerinin süreçlere göre dağılımı

Gruplardaki SpO_2 değerlerinin süreçlere göre dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 18. Gruplara göre patient state index (PSI) değerlerinin karşılaştırılması

PSI	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Giriş	95,24±1,53	95,0 [2,0]	95,64±1,59	96,0 [1,5]	Z=-1,678 FY
Bilinç kaybı	63,06±8,35	66,0 [10,0]	64,15±9,30	69,0 [10,0]	Z=-1,300 FY
LMA takılması	40,83±7,31	42,0 [15,0]	45,73±5,78	47,0 [9,5]	Z=-3,057 **p=0,002**
Cerrahi başlangıç	37,71±6,81	37,0 [10,0]	36,73±5,37	37,0 [9,0]	t=0,756 FY
5.dakika	38,17±6,87	38,0 [11,0]	35,69±4,54	37,0 [6,0]	t=2,026 **p=0,046**
10.dakika	36,91±7,32	35,0 [7,0]	36,87±4,83	37,0 [5,0]	Z=-0,825 FY
15.dakika	35,60±6,89	34,0 [7,0]	36,26±5,02	36,5 [7,5]	Z=-0,983 FY
20.dakika	35,82±7,69	34,0 [6,0]	37,08±4,60	37,0 [5,0]	Z=-1,492 FY
30.dakika	33,60±4,94	33,5	36,64±4,50	35,0	t=-1,473

		[7,5]		[7,0]	FY
40.dakika	35,00±3,60	34,0	38,33±2,08	39,0	t=-1,387
		[7,0]		[5,0]	FY
Cerrahi bitiş	36,38±5,36	35,0	37,27±4,37	37,0	Z=-1,583
		[6,5]		[6,0]	FY
LMA çekilmesi	74,80±4,08	75,0	69,84±5,71	69,0	Z=-4,511
		[8,0]		[7,5]	**p<0,001**

FY: Fark Yok

Gruplara göre LMA takılması, 5.dakika ve LMA çekilmesi PSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Standart Gruptakilerin LMA takılması PSI değerleri, Eleveld Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Eleveld Gruptakilerin 5.dakika ve LMA çekilmesi PSI değerleri, Standart Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 19. Gruplardaki süreçlere göre patient state index (PSI) değerlerinin karşılaştırılması

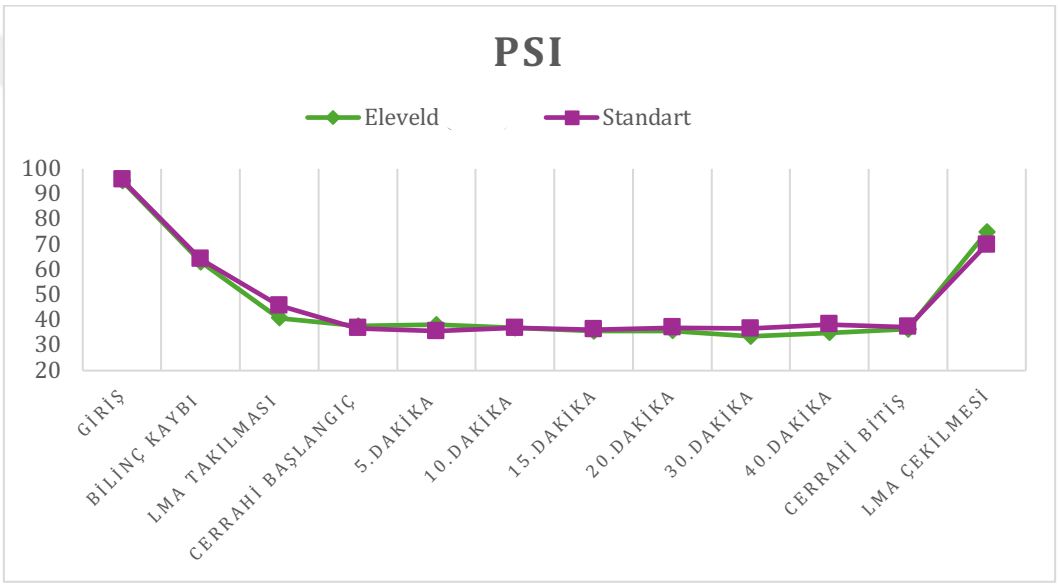
PSI	**Eleveld (n=45)**		**Standart (n=45)**		**İstatistiksel analiz Olasılık**
	$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	**$\bar{X} \pm S.S.$**	**Medyan [IQR]**	
Giriş (1)	95,24±1,53	95,0 [2,0]	95,64±1,59	96,0 [1,5]	Z=-1,678 FY
Bilinç kaybı (2)	63,06±8,35	66,0 [10,0]	64,15±9,30	69,0 [10,0]	Z=-1,300 FY
Cerrahi başlangıç (3)	37,71±6,81	37,0 [10,0]	36,73±5,37	37,0 [9,0]	t=0,756 FY
Cerrahi bitiş (4)	36,38±5,36	35,0 [6,5]	37,27±4,37	37,0 [6,0]	Z=-1,583 FY
LMA çekilmesi (5)	74,80±4,08	75,0 [8,0]	69,84±5,71	69,0 [7,5]	Z=-4,511 **p<0,001**
İstatistiksel analiz	χ^2=168,202		χ^2=163,464		
Olasılık	**p<0,001**		**p<0,001**		
Fark	**[1-2,3,4,5] [2-3,4] [5-3,4]**		**[1-2,3,4,5] [2-3,4] [5-3,4]**		

FY: Fark Yok

Eleveld Gruptakilerin süreçlere göre PSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=168,202; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; giriş ile bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve LMA çekilmesi arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş PSI değerleri, bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve LMA çekilmesi değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı PSI değerleri, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, LMA çekilmesi ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. LMA çekilmesi PSI değerleri, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Standart Gruptakilerin süreçlere göre PSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=163,464; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; giriş ile bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve LMA çekilmesi arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Giriş PSI değerleri, bilinç kaybı, cerrahi başlangıç, cerrahi bitiş ve LMA çekilmesi değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı PSI değerleri, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, LMA çekilmesi ile

cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. LMA çekilmesi PSI değerleri, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



Grafik 4. Gruplardaki süreçlerin patient state index (PSI) değerlerine göre dağılımı

Gruplardaki PSI değerlerinin süreçlere göre dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 20. Gruplara göre propofol etki bölgesi konsantrasyonu (CeP) değerlerinin karşılaştırılması

CeP (mcg/ml)	**Eleveld (n=45)**		**Standart (n=45)**		**İstatistiksel analiz Olasılık**
	$\overline{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	$\overline{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	
Bilinç kaybı	3,19±0,19	3,2 [0,3]	5,00±0,00	5,0 [0,0]	Z=-8,753 **p<0,001**
LMA takılması	3,20±0,21	3,2 [0,3]	5,09±0,35	5,0 [0,0]	Z=-8,540 **p<0,001**
Cerrahi başlangıç	3,29±0,43	3,3 [0,4]	4,25±0,63	4,0 [1,0]	Z=-6,743 **p<0,001**
5.dakika	3,29±4,15	3,4 [0,6]	3,83±0,59	4,0 [0,5]	Z=-4,228 **p<0,001**
10.dakika	3,30±0,54	3,3 [0,5]	3,56±0,69	3,5 [1,0]	Z=-2,021 **p=0,043**
15.dakika	3,24±0,60	3,2 [0,7]	3,29±0,66	3,3 [1,0]	Z=-0,688 FY
20.dakika	3,23±0,85	3,0 [0,7]	3,11±0,56	3,0 [0,5]	Z=-0,325 FY
30.dakika	2,80±0,51	2,7 [1,0]	3,04±0,35	3,0 [0,0]	Z=-1,583 FY
40.dakika	2,87±0,15	2,9 [0,8]	2,83±0,29	3,0 [0,5]	Z=-0,232 FY
Cerrahi bitiş	3,04±0,56	3,0 [0,7]	3,11±0,68	3,0 [1,0]	Z=-0,147 FY

FY=Fark Yok

Gruplara göre bilinç kaybı, LMA takılması, cerrahi başlangıç, 5.dakika ve 10.dakika CeP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Standart Gruptakilerin bilinç kaybı, LMA takılması, cerrahi başlangıç, 5.dakika ve 10.dakika CeP değerleri, Eleveld Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 21. Gruplardaki süreçlere göre propofol etki bölgesi konsantrasyonu (CeP) değerlerinin karşılaştırılması

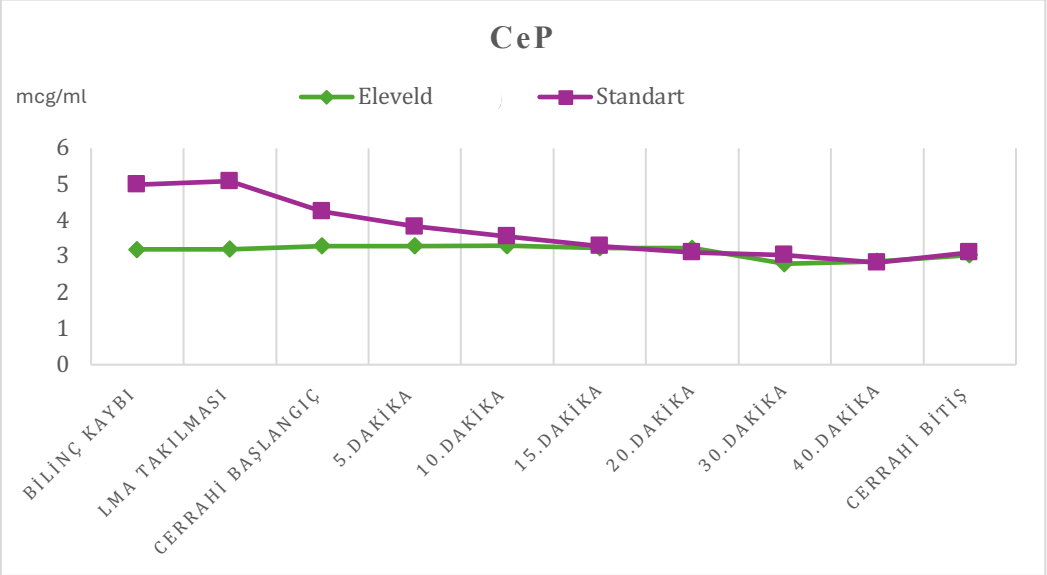
CeP (mcg/ml)	**Eleveld (n=45)**		**Standart (n=45)**		**İstatistiksel analiz Olasılık**
	$\overline{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	**$\overline{X} \pm S.S.$**	**Medyan [IQR]**	
Bilinç kaybı (1)	3,19±0,19	3,2 [0,3]	5,00±0,00	5,0 [0,0]	Z=-8,753 **p<0,001**
Cerrahi başlangıç (2)	3,29±0,43	3,3 [0,4]	4,25±0,63	4,0 [1,0]	Z=-6,743 **p<0,001**
Cerrahi bitiş (3)	3,04±0,56	3,0 [0,7]	3,11±0,68	3,0 [1,0]	Z=-0,147 FY
İstatistiksel analiz	χ^2=7,831		χ^2=76,314		
Olasılık	**p=0,020**		**p<0,001**		
Fark	**[2-3]**		**[1-2,3] [2-3]**		

FY: Fark Yok

Eleveld Gruptakilerin süreçlere göre CeP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=7,831; p=0,020). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; cerrahi başlangıç ile cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Cerrahi başlangıç CeP değerleri, cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Standart Gruptakilerin süreçlere göre CeP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=76,314; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı CeP değerleri, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, cerrahi başlangıç ile cerrahi bitiş arasında anlamlı

farklılık tespit edilmiştir. Cerrahi başlangıç CeP değerleri, cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



Grafik 5. Gruplardaki propofol etki bölgesi konsantrasyonu (CeP) değerlerinin süreçlere göre dağılımı

Gruplardaki CeP değerlerinin süreçlere göre dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 22. Gruplara göre remifentanil etki bölgesi konsantrasyonu (CeR) değerlerinin karşılaştırılması

CeR (ng/ml)	**Eleveld (n=45)**		**Standart (n=45)**		**İstatistiksel analiz Olasılık**
	$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	**$\bar{X} \pm S.S.$**	**Medyan [IQR]**	
Bilinç kaybı	3,00±0,00	3,0 [0,0]	4,00±0,00	4,0 [0,0]	Z=-9,434 **p<0,001**
LMA takılması	3,00±0,00	3,0 [0,0]	3,93±0,33	4,0 [0,0]	Z=-8,762 **p<0,001**
Cerrahi başlangıç	2,76±0,48	3,0 [0,4]	3,03±0,49	3,0 [0,0]	Z=-2,280 **p=0,023**
5.dakika	2,61±0,49	2,6	2,64±0,57	2,5	Z=-0,447

		[0,6]		[0,5]	FY
10.dakika	2,52±0,51	2,5	2,45±0,74	2,5	Z=1-,047
		[0,8]		[1,0]	FY
15.dakika	2,48±0,62	2,5	2,32±0,76	2,5	Z=-1,132
		[1,0]		[0,6]	FY
20.dakika	2,54±0,81	2,5	2,13±0,62	2,0	Z=-1,905
		[1,3]		[1,0]	FY
30.dakika	2,32±1,05	2,5	1,86±0,55	1,5	Z=-1,044
		[1,9]		[1,0]	FY
40.dakika	2,97±0,72	2,6	1,67±0,28	1,5	Z=-1,993
		[1,2]		[1,0]	FY
Cerrahi bitiş	2,41±0,71	2,4	2,15±0,74	2,0	Z=-1,988
		[1,1]		[1,0]	**p=0,047**

FY: Fark Yok

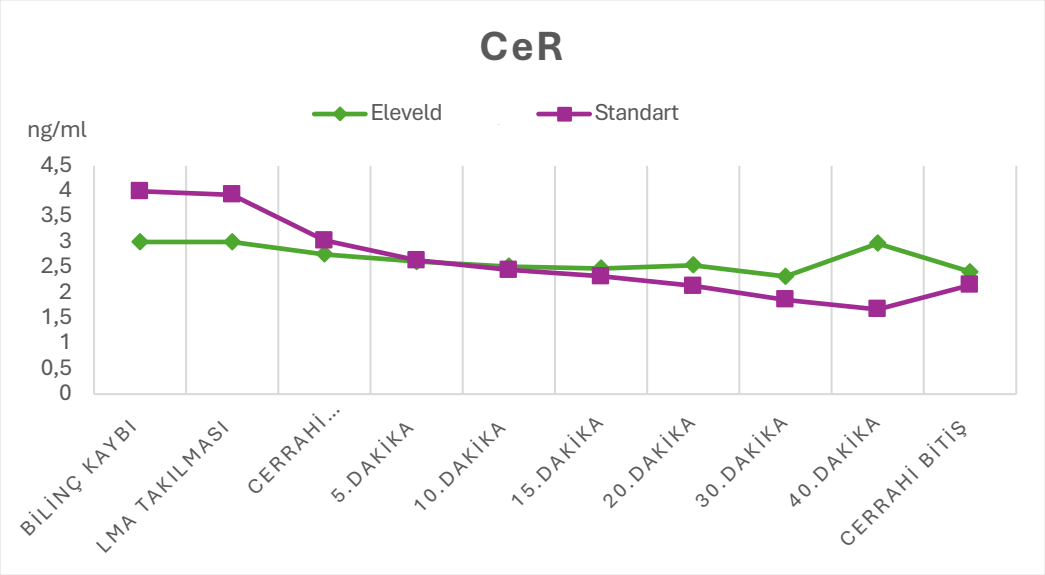
Gruplara göre bilinç kaybı, LMA takılması, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş CeR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Standart Gruptakilerin bilinç kaybı, LMA takılması ve cerrahi başlangıç CeR değerleri, Eleveld Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Eleveld Gruptakilerin cerrahi bitiş CeR değerleri, Standart Gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 23. Gruplardaki süreçlere göre remifentanil etki bölgesi konsantrasyonu (CeR) değerlerinin karşılaştırılması

CeR (ng/ml)	**Eleveld (n=45)**		**Standart (n=45)**		**İstatistiksel analiz Olasılık**
	$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	**$\bar{X} \pm S.S.$**	**Medyan [IQR]**	
Bilinç kaybı (1)	3,00±0,00	3,0 [0,0]	4,00±0,00	4,0 [0,0]	Z=-9,434 **p<0,001**
Cerrahi başlangıç (2)	2,76±0,48	3,0 [0,4]	3,03±0,49	3,0 [0,0]	Z=-2,280 **p=0,023**
Cerrahi bitiş (3)	2,41±0,71	2,4 [1,1]	2,15±0,74	2,0 [1,0]	Z=-1,988 **p=0,047**
İstatistiksel analiz	χ^2=33,056		χ^2=74,440		
Olasılık	**p<0,001**		**p<0,001**		
Fark	**[1,2-3]**		**[1-2,3] [2-3]**		

Eleveld Gruptakilerin süreçlere göre CeR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=33,056; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; bilinç kaybı ve cerrahi başlangıç ile cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı ve cerrahi başlangıç CeR değerleri, cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Standart Gruptakilerin süreçlere göre CeR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=74,440; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; bilinç kaybı ile cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bilinç kaybı CeR değerleri, cerrahi başlangıç ve cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, cerrahi başlangıç ile cerrahi bitiş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Cerrahi başlangıç CeR değerleri, cerrahi bitiş değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



Grafik 6. Gruplardaki remifentanil etki bölgesi konsantrasyonu (CeR) değerlerinin süreçlere göre dağılımı

Gruplardaki CeR değerlerinin süreçlere göre dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 24. Gruplara göre total tüketilen propofol (total P), bilinç kaybı propofol etki bölgesi konsantrasyonu (CeP bilinç kaybı) ve patient state index (PSI bilinç kaybı) parametrelerinin incelenmesi

Korelasyon			*Total P*	*CeP (bilinç kaybı)*	*PSI (bilinç kaybı)*
Eleveld (n=45) *(ortalama)*	*Total P*	*r*	1,000	0,235	-0,188
	(285,7 mg)	*p*	-	FY	FY
	CeP (bilinç kaybı)	*r*	0,235	1,000	-0,244
	(3,19 mcg/ml)	*p*	FY	-	FY
	PSI (bilinç kaybı)	*r*	-0,188	-0,244	1,000
	(63,0)	*p*	FY	FY	-
Standart (n=45) *(ortalama)*	*Total P*	*r*	1,000	0,000	0,086
	(327,1 mg)	*p*	-	FY	FY
	CeP (bilinç kaybı)	*r*	0,000	1,000	0,000
	(5,0 mcg/ml))	*p*	FY	-	FY
	PSI (bilinç kaybı)	*r*	0,086	0,000	1,000
	(64,1)	*p*	FY	FY	-

FY=Fark Yok.

Gruplara göre tablodaki değişkenlerin birbiriyle ilişkisi yoktur (p>0,05).

Tablo 25. Gruplara göre giriş ortalama arter basıncı (giriş OAB), total tüketilen remifentanil (total R) ve bilinç kaybı remifentanil etki bölgesi konsantrasyonu (CeR bilinç kaybı) parametrelerinin incelenmesi

Korelasyon			*OAB (giriş)*	*Total R*	*CeR (bilinç kaybı)*
Eleveld (n=45) *(ortalama)*	*OAB (giriş) (102,1 mmHg)*	*r*	1,000	0,282	0,000
		p	-	FY	FY
	Total R (187,9 mcg)	*r*	0,282	1,000	0,000
		p	FY	-	FY
	CeR (bilinç kaybı) (3 ng/ml)	*r*	0,000	0,000	1,000
		p	FY	FY	-
Standart (n=45) *(ortalama)*	*OAB (giriş) (105,1 mmHg)*	*r*	1,000	-0,003	0,000
		p	-	FY	FY
	Total R (181,0 mcg)	*r*	-0,003	1,000	0,000
		p	FY	-	FY
	CeR (bilinç kaybı) (3 ng/ml)	*r*	0,000	0,000	1,000
		p	FY	FY	-

FY: Fark Yok

Gruplara göre tablodaki değişkenlerin birbiriyle ilişkisi yoktur (p>0,05).

Tablo 26. Gruplara göre remifentanil ve propofol decrement zamanlarının (Dec. Zaman R, P) sürelerle olan ilişkilerinin incelenmesi

Korelasyon			Dec. Zaman P *(18,1 dk)*	Dec. Zaman R *(3,7 dk)*
Eleveld (n=45) *(ortalama)*	Bilinç kaybı süresi	*r*	0,125	-0,008
	(42,7 sn)	*p*	FY	FY
	Uyanma zamanı	*r*	0,136	0,450
	(5,3 dk)	*p*	FY	**0,002**
	Cerrahi süre	*r*	0,220	0,128
	(21,8 dk)	*p*	FY	FY
	Anestezi süresi	*r*	0,233	0,151
	(28,2 dk)	*p*	FY	FY
	Total derlenme süresi	*r*	0,452	0,397
	(17,4 dk)	*p*	**0,002**	**0,007**
			Dec. Zaman P *(4,2 dk)*	Dec. Zaman R *(3,9dk)*
Standart (n=45) *(ortalama)*	Uyanma zamanı	*r*	0,757	0,597
	(4,3 dk)	*p*	**<0,001**	**<0,001**
	Cerrahi süre	*r*	-0,081	-0,056
	(21,9 dk)	*p*	FY	FY
	Anestezi süresi	*r*	0,022	0,038
	(28,6 dk)	*p*	FY	FY
	Total derlenme süresi	*r*	0,131	-0,004
	(16,9 dk)	*p*	FY	FY

FY: Fark Yok

Eleveld Gruptakilerin Dec. Zaman P ile total derlenme süresi arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (r=0,452; p=0,002). Dec. Zaman P arttıkça, total derlenme süresi artacaktır. Eleveld Gruptakilerin Dec. Zaman R ile uyanma zamanı ve total derlenme süresi arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p<0,05). Dec. Zaman R arttıkça, uyanma zamanı ve total derlenme süresi artacaktır.

Standart Gruptakilerin Dec. Zaman P ile uyanma zamanı arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (r=0,757; p<0,001). Dec. Zaman P arttıkça, uyanma zamanı artacaktır. Standart Gruptakilerin Dec. Zaman R ile uyanma zamanı arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (r=0,597; p<0,001). Dec. Zaman R arttıkça, uyanma zamanı artacaktır.

Tablo 27. Gruplara göre total tüketilen propofol (total P) ve remifentanil (total R) ile cerrahi ve anestezi süresi parametrelerinin incelenmesi

Korelasyon			*Total P*	*Total R*	*Cerrahi süre*	*Anestezi süresi*
Eleveld (n=45) *(ortalama)*	*Total P*	*r*	1,000	0,851	0,741	0,770
	(285,7 mg)	*p*	-	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
	Total R	*r*	0,851	1,000	0,729	0,757
	(187,9 mcg)	*p*	<0,001	-	**<0,001**	**<0,001**
	Cerrahi süre	*r*	0,741	0,729	1,000	0,987
	(21,8 dk)	*p*	<0,001	<0,001	-	**<0,001**
	Anestezi süresi	*r*	0,770	0,757	0,987	1,000
	(28,2 dk)	*p*	<0,001	<0,001	<0,001	-
Standart (n=45) *(ortalama)*	*Total P*	*r*	1,000	0,737	0,852	0,870
	(327,1 mg)	*p*	-	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
	Total R	*r*	0,737	1,000	0,703	0,703
	(181,0 mcg)	*p*	<0,001	-	**<0,001**	**<0,001**
	Cerrahi süre	*r*	0,852	0,703	1,000	0,979
	(21,9 dk)	*p*	<0,001	<0,001	-	**<0,001**
	Anestezi süresi	*r*	0,870	0,703	0,979	1,000
	(28,6 dk)	*p*	<0,001	<0,001	<0,001	-

Eleveld Gruptakilerin Total P ile Total R, cerrahi süre ve anestezi süresi arasında pozitif yönde, orta/yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p<0,05). Total P arttıkça, Total R, cerrahi süre ve anestezi süresi

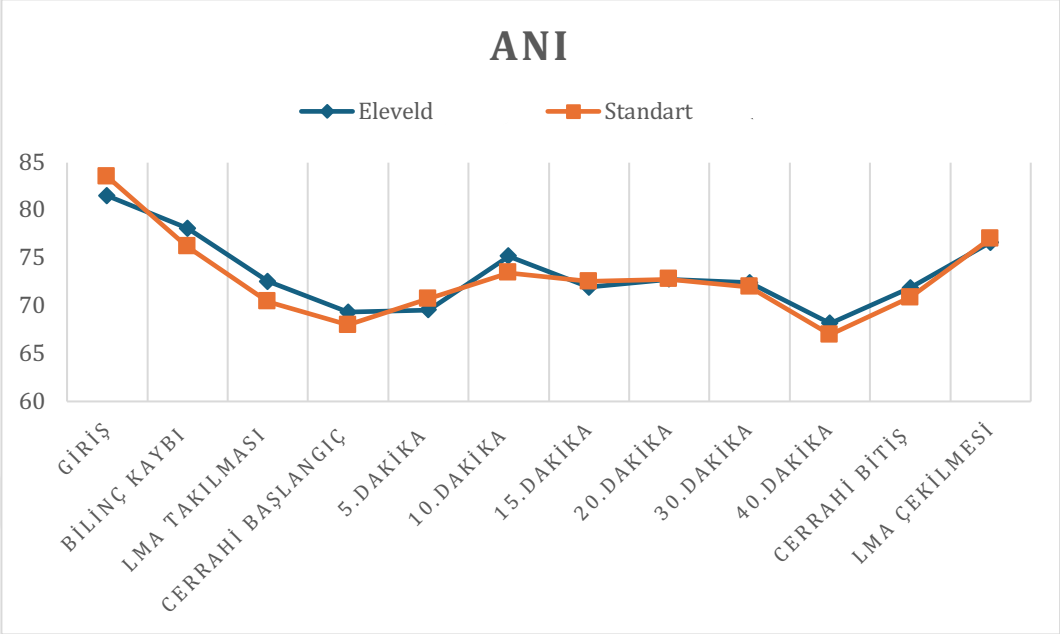
artacaktır. Eleveld Gruptakilerin Total R ile cerrahi süre ve anestezi süresi arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Total R arttıkça, cerrahi süre ve anestezi süresi artacaktır. Eleveld Gruptakilerin Cerrahi süre ile anestezi süresi arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Cerrahi süre arttıkça, anestezi süresi artacaktır.

Standart Gruptakilerin Total P ile Total R, cerrahi süre ve anestezi süresi arasında pozitif yönde, orta/yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Total P arttıkça, Total R, cerrahi süre ve anestezi süresi artacaktır. Standart Gruptakilerin Total R ile cerrahi süre ve anestezi süresi arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Total R arttıkça, cerrahi süre ve anestezi süresi artacaktır. Standart Gruptakilerin Cerrahi süre ile anestezi süresi arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Cerrahi süre arttıkça, anestezi süresi artacaktır.

Tablo 28. Gruplara göre analgesia nociception index (ANI) değerlerinin karşılaştırılması

ANI	Eleveld (n=45)		Standart (n=45)		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\overline{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\overline{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Giriş	81,54±4,30	82,5 [19,0]	83,54±5,62	83,5 [19,0]	Z=-1,302 p=0,193
Bilinç kaybı	78,13±4,45	77,5 [18,0]	76,21±6,95	76,5 [18,0]	Z=-0,570 p=0,569
LMA takılması	72,55±3,77	70,0 [20,0]	70,46±8,98	70,5 [20,0]	Z=-0,444 p=0,657
Cerrahi başlangıç	69,33±8,11	71,0 [25,0]	68,00±11,48	71,0 [25,0]	Z=-0,170 p=0,867
5.dakika	69,58±6,45	71,0 [20,0]	70,75±9,92	71,0 [20,0]	Z=-0,182 p=0,863
10.dakika	75,22±8,33	74,5 [18,0]	73,46±9,49	73,5 [18,0]	Z=-0,184 p=0,584
15.dakika	71,96±9,11	74,0 [20,0]	72,56±10,26	74,0 [20,0]	Z=-0,063 p=0,950
20.dakika	72,79±7,26	75,0 [22,0]	72,79±10,76	75,0 [22,0]	Z=-0,855 p=0,392
30.dakika	72,44±8,45	69,5 [17,0]	72,00±14,32	69,5 [17,0]	Z=-1,367 p=0,172
40.dakika	68,17±5,44	65,0 [18,0]	67,00±8,19	65,0 [18,0]	Z=-0,227 p=0,820
Cerrahi bitiş	71,88±9,39	72,5 [25,0]	70,88±10,75	72,5 [25,0]	Z=-0,230 p=0,818
LMA çekilmesi	76,64±6,78	76,5 [22,0]	77,04±10,66	77,5 [22,0]	Z=-1,079 p=0,281

Gruplara göre tablodaki tüm süreçlerin ANI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).



Grafik 7. Gruplardaki analgesia nociception index (ANI) değerlerinin süreçlere göre dağılımı

Gruplardaki ANI değerlerinin süreçlere göre dağılımı grafikte verilmiştir.

Tablo 29. Gruplardaki hastaların süreçlere göre skin conductance algesimeter (SCA) cihazı ağrı indeksi değerleri

Grup	Hasta no:	Giriş	Bilinç kaybı	Cerrahi başlangıç	Cerrahi 10.dk	Cerrahi bitiş	LMA çekilmesi
Eleveld	1	0	1	1	1	0	1
Eleveld	2	1	1	1	0	1	1
Eleveld	3	0	1	0	0	0	1
Eleveld	4	0	1	1	1	1	0
Eleveld	5	0	1	0	1	1	0
Eleveld	6	1	1	1	0	1	1
Eleveld	7	0	0	0	0	0	1
Eleveld	8	0	0	1	0	1	1
Eleveld	9	0	1	1	1	0	1
Eleveld	10	1	1	0	1	1	1
Eleveld	11	0	1	0	1	0	1
Eleveld	12	0	0	0	0	1	1

Eleveld	13	0	1	0	0	0	1
Eleveld	14	0	0	0	0	0	0
Eleveld	15	1	0	0	0	1	1
Eleveld	16	0	0	0	0	0	0
Eleveld	17	1	0	0	0	1	1
Eleveld	18	1	0	1	0	1	1
Eleveld	19	1	1	1	1	1	0
Eleveld	20	0	1	0	0	1	1
Eleveld	21	1	1	1	1	1	0
Eleveld	22	0	1	1	0	1	1
Eleveld	23	1	1	1	0	1	1
Eleveld	24	1	0	1	1	1	0
Eleveld	25	0	1	1	1	0	0
Eleveld	26	0	0	0	0	0	0
Eleveld	27	0	1	0	0	0	0
Eleveld	28	0	0	0	0	0	0
Eleveld	29	0	0	1	1	0	0
Eleveld	30	0	0	1	0	0	0
Eleveld	31	0	0	0	1	0	0
Eleveld	32	0	1	0	1	0	0
Eleveld	33	1	0	1	1	1	0
Eleveld	34	0	0	1	1	0	0
Eleveld	35	0	0	0	0	0	0
Eleveld	36	0	0	1	0	0	0
Eleveld	37	0	0	0	1	0	0
Eleveld	38	0	0	1	0	0	0
Eleveld	39	0	0	1	1	0	0
Eleveld	40	0	1	0	1	0	0
Eleveld	41	0	0	1	0	0	0
Eleveld	42	0	0	0	1	0	0
Eleveld	43	0	0	1	0	0	0
Eleveld	44	0	0	0	0	0	0
Eleveld	45	0	0	1	0	0	0
Standart	1	0	1	1	0	0	1
Standart	2	1	1	1	0	0	0
Standart	3	0	0	1	0	1	1
Standart	4	0	1	1	0	0	0
Standart	5	0	1	1	0	0	0
Standart	6	1	0	1	1	0	1
Standart	7	0	1	1	0	1	1
Standart	8	0	0	1	1	0	1
Standart	9	0	1	1	1	0	1
Standart	10	1	0	0	1	1	1
Standart	11	0	1	0	0	0	1
Standart	12	0	1	1	0	0	1

Standart	13	0	0	1	0	0	1
Standart	14	0	0	1	0	0	0
Standart	15	1	0	1	1	0	1
Standart	16	0	0	1	0	1	1
Standart	17	1	0	1	0	1	0
Standart	18	1	0	1	0	1	1
Standart	19	1	0	1	0	0	0
Standart	20	0	0	0	0	0	0
Standart	21	1	1	1	1	0	1
Standart	22	0	1	0	0	1	0
Standart	23	1	0	1	1	0	0
Standart	24	1	1	1	0	0	0
Standart	25	1	1	0	1	1	0
Standart	26	1	1	1	0	0	1
Standart	27	1	1	0	0	1	0
Standart	28	1	0	1	1	1	1
Standart	29	1	1	1	1	1	0
Standart	30	1	0	0	1	0	0
Standart	31	0	1	1	0	0	0
Standart	32	0	1	0	1	0	0
Standart	33	1	1	1	0	0	1
Standart	34	1	0	0	0	0	1
Standart	35	1	1	0	1	0	0
Standart	36	0	0	1	1	0	0
Standart	37	1	1	1	0	1	1
Standart	38	0	0	0	0	0	0
Standart	39	0	1	1	1	1	0
Standart	40	0	0	1	1	0	0
Standart	41	0	0	1	1	0	1
Standart	42	0	1	0	0	0	1
Standart	43	1	0	0	0	1	1
Standart	44	1	1	0	0	1	0
Standart	45	1	1	0	0	1	0

Eleveld ve Standart Gruptaki hastaların SCA ağrı indeksi değerleri tüm süreç boyunca 0 ile 1 şeklinde seyretmiştir.

Tablo 30. Gruplardaki hastaların giriş ve laringeal maske havayolu (LMA) çekilmesi zamanındaki near-infrared spectroscopy (NIRS) değerleri

Hasta No:	Eleveld Grup NIRS		Standart Grup NIRS	
	Giriş	LMA çekilmesi	Giriş	LMA çekilmesi
1	68	68	71	71
2	69	69	68	68
3	70	70	68	68
4	67	67	65	65
5	69	69	72	72
6	70	70	60	60
7	68	68	66	66
8	69	69	65	65
9	72	72	67	67
10	70	70	72	72
11	69	69	66	66
12	68	68	66	66
13	70	70	60	60
14	68	68	73	73
15	74	74	63	63
16	72	72	65	65
17	71	71	66	66
18	70	70	69	69
19	68	68	66	66
20	70	70	68	68
21	66	66	71	71
22	60	60	70	70
23	66	66	68	68
24	70	70	67	67
25	70	70	66	66
26	72	72	68	68
27	69	69	66	66
28	70	70	67	67
29	69	69	68	68
30	71	71	68	68
31	73	73	70	70
32	69	69	69	69
33	69	69	72	72
34	70	70	68	68
35	71	71	67	67
36	72	72	71	71
37	69	69	68	68
38	70	70	73	73
39	73	73	67	67

40	70	70	69	69
41	68	68	70	70
42	67	67	68	68
43	69	69	68	68
44	70	70	69	69
45	69	69	69	69

Eleveld ve Standart Gruplardaki hastaların ameliyathane girişinden LMA çekilmesine kadar olan süreçteki NIRS değerlerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Eleveld Grubunda ortalama NIRS değeri 68,9, Standart Grupta ise 66,9 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 31. Gruplarda görülen istenmeyen etkiler

İstenmeyen Etkiler	**Eleveld Grup (n=45)**	**Standart Grup (n=45)**	**Total (n=90)**
Hipotansiyon	1 (%2,2)	5 (%11,1)	6 (%6,7)
Hipertansiyon	0 (%0,0)	1 (%2,2)	1 (%1,1)
LMA Tepkisi	1 (%2,2)	0 (%0,0)	1 (%1,1)
Spontan Solunum	2 (%4,4)	1 (%2,2)	3 (%3,3)
PSI artışı	2 (%4,4)	0 (%0,0)	2 (%2,2)

Her iki grupta da istenmeyen etki gözlenen toplam hasta sayısı 6 (%13) olarak gözlendi. Sayısal eşitlik olmasına rağmen, komplikasyon türleri ve dağılımları farklılık göstermektedir. Total hasta popülasyonuna baktığımızda en çok görülen istenmeyen etki hipotansiyon (%6,7) olup, bunu spontan solunum (%3,3) ve vaka içerisinde istenmeyen PSI artışı (%2,2) takip etmektedir.

Yapılan gözlemlerde, hipotansiyonun Standart Grupta 5 (%11,1) olguda, Eleveld Grubunda ise yalnızca 1 (%2,2) olguda görüldüğü; hipotansiyon-

hipertansiyon dalgalanmasının da yalnızca Standart Grubunda 1 (%2,2) olguda ortaya çıktığı belirlendi. Eleveld Grubunda 2 (%4,4) olguda uyanıklık belirtileri (vaka içinde PSI yüksekliği) ve 1 (%2,2) olguda LMA'ya karşı gelişen tepkilerin izlendiği ancak Standart Grupta ise böyle bir bulgulara rastlanmadığı kaydedildi. Eleveld Grubunda 2 (%4,4) olguda spontan solunum gözlenirken, Standart Grubunda spontan solunumun 1 (%2,2) olguda görüldüğü tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Histeroskopi, uterus kavitesinin doğrudan görsel olarak incelenmesine olanak sağlayan, intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan minimal invaziv bir jinekolojik işlemdir (1). İşlem süresinin kısa ve iyileşme sürecinin hızlı olması nedeniyle sıklıkla ayaktan uygulanmakta; işlem sırasında lokal, rejyonel, genel anestezi ya da sedoanaljezi gibi çeşitli anestezi yöntemleri tercih edilebilmektedir (155). Genel anestezi, TIVA veya inhalasyon anestezisi şeklinde uygulanabilmektedir. Özellikle intravenöz ajanların kontrollü ve kişiye özel şekilde uygulanmasını sağlayan HKİ sistemleri, bu tür kısa süreli cerrahilerde anestezi derinliğinin hassas yönetimine katkı sağlamaktadır(5). Ayrıca, EEG tabanlı bilinç düzeyi monitörleri, otonom sinir sistemi temelli analjezi izlem cihazları ve doku oksijenasyonunu değerlendiren teknolojiler gibi ileri düzey monitörizasyon sistemleri, hasta güvenliği ve konforunun artırılmasına olanak tanımaktadır (107, 156).

Çalışmamızda, elektif koşullarda histeroskopi planlanan hastalara propofol ile remifentanilin sırasıyla Schnider ile Minto modellerine göre (Standart Grup) ve her iki ajanın Eleveld modeline göre uygulandığı (Eleveld Grup) iki farklı protokol kullanılarak HKİ yöntemiyle havayolu kontrolü LMA ile sağlanarak genel anestezi uygulandı. Anestezi derinliği, serebral perfüzyon ve analjezi düzeyi; SedLine® EEG, O3® NIRS, ANI® ve SCA® gibi ileri düzey monitörizasyon sistemleriyle

objektif olarak takip edildi. Anestezi süresince kaydedilen hemodinamik parametreler, bilinç düzeyi, ilaç tüketimi, decrement ve uyanma zamanı verileri; postoperatif dönemde kaydedilen ise MAS, VAS ve POBK skalaları, istenmeyen etkiler ile hasta ve cerrah memnuniyeti verileri literatür ışığı altında tartışıldı.

Hedef kontrollü infüzyon sistemleri, spontan solunumun korunduğu ayaktan histeroskopi işlemlerinde genellikle sedasyon sağlamak amacıyla tercih edilmektedir (157-160). Buna karşın, HKİ sisteminin genel anestezi sağlanarak uygulanması; anestezi derinliği, hemodinamik stabilite ve postoperatif derlenme gibi çok boyutlu parametrelerin daha hassas izlenmesini mümkün kılmakta, istemsiz motor yanıtları azaltarak cerrahi görüş alanını iyileştirmekte ve cerrah memnuniyetini artırmaktadır (161-163). Literatürü taradığımızda histeroskopi işlemlerinde farklı HKİ modellerinin karşılaştırıldığı ve bu sürecin Sedline®, ANI®, NIRS® ve SCA® gibi ileri düzey monitörizasyon yöntemleriyle çok yönlü olarak değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız; yalnızca farmakokinetik model farklılıklarını değil, aynı zamanda bu farklı modellerin anestezi derinliğine, analjezi düzeyine ve serebral perfüzyon düzeyi üzerine olan etkilerini objektif parametrelerle inceleyerek literatüre bu yönde katkı sağlayacak bir araştırma niteliğindedir.

Histeroskopide işlem süresinin kısa olması, ayaktan yapılabilmesi ve iyileşme sürecinin hızlı olması gibi avantajlar, bu yöntemi klinik pratikte oldukça cazip hale getirmektedir. Ancak bu avantajlara rağmen; servikal dilatasyon, uterus

distansiyonu ve endokaviter manipulasyonlar sırasında hastada ağrı, otonom sinir sistemi aktivasyonu ve istemsiz motor refleksler gelişebilmektedir. Uterusu innerve eden sinirlerin büyük bir kısmı torakal, lomber ve sakral düzeydeki sempatik ve parasempatik liflerden kaynaklandığından, bu bölgelere yönelik uyarılar sistemik kardiyovasküler ve gastrointestinal yanıtları tetikleyebilmektedir. Klinik olarak bradikardi, aritmi, hipotansiyon, bulantı, kusma, göğüs sıkışması, solukluk ve terleme gibi semptomlar gözlenebildiğinden, histeroskopi işlemlerinde uygulanacak anestezi yönteminin; hem yeterli analjezi ve anestezi derinliği sağlaması, hem de işlem sonrası hızlı ve konforlu bir derlenme süreci sunması beklenmektedir. Histeroskopi işlemlerinde uygun anestezi yönteminin seçimi; işlemin tanısal ya da terapötik amaçlı olması, kullanılan histeroskopun esnek ya da rijid yapıda olması, hastanın ayaktan ya da yatırılarak izlenecek olması, hastanın psikolojik durumu ve anesteziye yönelik beklentileri, cerrahın deneyimi ve tercihleri ile işlemin süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (155).

Nieto-Pascual ve ark. (164) tarafından yürütülen çalışmada; ayaktan operatif histeroskopi uygulanan 60 hastada topikal olarak uygulanan lidokain içeren termojelin analjezik etkinliği ve güvenirliliği değerlendirilerek, kullanılan jelin ağrı düzeyini anlamlı şekilde azalttığı, yan etkilerin hafif ve geçici karakterde olduğu aynı zamanda cerrah memnuniyetinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Elasy ve ark. (165) tarafından gerçekleştirilen çalışmada günübirlik olarak histeroskopi uygulanan 240 hastada distansiyon medyasına %2 lidokain eklenmesi ile paraservikal blok karşılaştırılmış; lidokain eklenen grupta ağrı düzeyleri daha düşük, hasta ve cerrah memnuniyeti ise anlamlı düzeyde daha yüksek olduğundan bu yöntemin etkili ve konforlu bir analjezi sağladığı gösterilmiştir.

Kiridi ve ark. (166) tarafından yapılan diğer bir çalışmada; histerosalpingografi (HSG) yapılan 380 infertil hastada paraservikal blok ile plasebo uygulaması karşılaştırılmış; paraservikal blok uygulanan grupta ağrı düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandığından ve hastalar işlem sırasında daha az rahatsızlık bildirdiklerinden, bu yöntemin HSG işlemlerinde güvenli ve etkili bir analjezi sağladığı ortaya konulmuştur.

Mumcu ve ark. (167) yaptıkları çalışmada ise HSG yapılan hastalarda müzik dinletisinin ağrı ve anksiyeteyi azalttığını göstermişler; Acemaşiran Makamı dinletilen grupta VAS ve anksiyete skorları anlamlı düzeyde daha düşük bulunduğundan, bu tip işlemlerde müzik uygulamasını etkili ve güvenli bir nonfarmakolojik yöntem olarak önermişlerdir.

Manouchehrian ve ark. (168) tanısal histeroskopi uygulanan 63 hastada spinal anestezi, paraservikal blok ve genel anestezi yöntemlerinin klinik etkileri değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada spinal anestezi, derlenme süresi en uzun olan ancak ağrı kontrolü açısından en etkili yöntem olarak bulunurken; paraservikal

blok, genel anesteziye göre daha az miktarda analjezik gereksinimine neden olmuş ve daha hızlı derlenme süresi sunmuştur. Genel anestezi ise en yüksek analjezik gereksinimi ile ilişkili bulunmuş; buna karşın sedasyon derinliği ve hasta memnuniyeti açısından avantaj sağladığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, rejyonal ve lokal anestezi uygulamalarının ağrı kontrolünde daha etkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Otokwala ve ark. (169) da histeroskopik myomektomi uygulanan 150 hastada spinal anestezinin etkinliğini ve güvenliğini araştırmışlar; işlem boyunca yeterli analjezi sağlandığını ve ciddi bir komplikasyon gözlenmediğini bildirilmişler, spinal anestezinin kısa iyileşme süresi ve düşük komplikasyon oranı nedeniyle histeroskopik cerrahilerde uygun bir seçenek olduğu sonucuna varmışlardır.

Guo ve ark. (170) histeroskopi sırasında sevofluran ile uygulanan genel anestezi sırasında eklenen farklı dozlarda dekmedetomidinin MAC üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada BIS monitörizasyonu eşliğinde uygulanan sevofluran ile anestezi indüksiyonu sonrası LMA yerleştirilmiş ve anestezi derinliği izlenmiş; dekmedetomidinin sevofluran ihtiyacını anlamlı şekilde azalttığı ancak yüksek dozlarda bu etkinin plato çizdiği ve bradikardi insidansını arttırdığı bulunmuştur.

Munmany ve ark. (171) operatif histeroskopi uygulanan 115 hastada kullanılan anestezi türlerinin glisin distansiyon sıvısı emilimi üzerindeki etkisini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada genel anestezi uygulanan 77 hastaya sevofluran, 38 hastaya ise propofol verilmiş; tüm olgularda LMA kullanılmış, anestezi derinliği BIS monitörizasyonu ile takip edilmiş ve ciddi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Çalışmanın sonucunda, sevofluran grubunda glisin emilimi anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış olup, bu durum sevofluranın vazodilatör etkisi ile ilişkilendirilmiştir.

Günümüzde HKİ sistemleri, cerrahi sürecin daha stabil bir şekilde yönetilmesine olanak tanımakta ve bireyselleştirilmiş anestezi uygulamalarını desteklemektedir. Propofol ve remifentanil için geliştirilen Schnider, Minto ve Eleveld gibi farmakokinetik modeller; yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet gibi hasta özelliklerini dikkate alarak doz tahminlerini optimize etmekte ve böylece anestezi derinliğinin daha hassas kontrolünü, aynı zamanda daha hızlı ve konforlu bir derlenme sürecini mümkün kılmaktadır (5, 9).

Coşkun ve ark. (4) tarafından HKİ yöntemi kullanılarak yürütülen bir çalışmada, transvajinal oosit toplama sırasında remifentanilin üç farklı Ce dozunun klinik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Tüm gruplarda benzer sedasyon, analjezi ve hemodinamik stabilite sağlanmış; ancak 2.5 ng/ml dozunda derlenme geciktiği, 1.5 ve 2.0 ng/ml dozlarında ise daha hızlı derlenme sağlandığı için düşük dozdaki grupların diğer gruba göre daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Coşkun ve ark. (9) oosit toplama sırasında yaptıkları diğer bir çalışmada ise HKİ yöntemi ile propofol Schnider modeli kullanılarak Ce 1.5 µg/ml dozunda uygulanırken, bununla birlikte verilen 1 ve 1.5 µg/kg bolus fentanil dozlarının etkinliği karşılaştırılmış; her iki dozun da benzer sedasyon, analjezi ve hemodinamik stabilite sağladığı gösterilmiş ve HKİ yöntemi oosit toplama sırasında etkili ve güvenli bir anestezi yöntemi olarak önerilmiştir. Coşkun ve ark. (6) HKİ yöntemi kullanarak yaptıkları başka bir çalışmada; septorinoplasti olgularında Schnider modeline göre uygulanan propofol anestezisiyle, manuel infüzyon şeklinde verilen remifentanil ve fentanilin klinik etkilerini karşılaştırmışlar, anestezi derinliğini, BIS monitörizasyonu kullanarak titrasyonla yönetmişlerdir. Bu çalışmada remifentanil grubunda propofol gereksinimi daha düşük, derlenme süreleri diğer gruba göre anlamlı ölçüde daha kısa bulunurken; hemodinamik stabilite her iki grupta benzer şekilde korunmuş olarak tespit edilmiş; remifentanilin, propofol verilen HKİ anestezisinde fentanile kıyasla daha hızlı ve kontrollü bir derlenme sağladığı sonucuna varılmıştır.

Mahli ve ark. (151) tarafından yapılan bir çalışmada; septoplasti, polipektomi, endoskopik sinüs cerrahisi ve rinoplasti operasyonlarında BIS monitörizasyonu eşliğinde HKİ yöntemi remifentanil Minto modeli kullanılarak, propofol ise Schnider modeli kullanılarak uygulanmış ve bu yöntemlerle desfluran anestezisi karşılaştırılmış; her iki grupta derlenme süreleri benzer bulunurken, POBK oranları düşük olarak tespit edilmiştir. Propofol grubunda hemodinamik parametre değerleri daha yüksek, desfluran grubunda ise daha düşük tespit

edildiğinden; operasyonlarda kanamanın azalmasının istendiği durumlarda desfluran anestezisinin avantaj sağlayabileceği ancak her iki yöntemin de güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir.

Literatürü taradığımızda bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalara HKİ yöntemiyle anestezi uygulanarak histeroskopi işlemi yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olsa da bulunmaktadır (3,158,172-176)

Wei ve ark (172) histeroskopi yapılan 100 hastada HKİ yöntemi uygulayarak Marsh modeliyle propofol (Cp) ve Minto modeliyle remifentanil (Ce) vermişler; Cp ve Ce konsantrasyonlarının uyanma süreci ve LMA çıkarılmasıyla ilişkisini incelemişlerdir. Anestezi derinliğinin BIS monitörizasyonu ile takip edildiği çalışmada, infüzyonların kesilmesini takiben Cp/Ce değerlerinde görülen düşmenin; bilinç düzeyi ve solunumun geri kazanılmasıyla anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda araştırmacılar, Cp ve Ce değerlerinin ekstübasyon zamanlamasında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Lei ve ark. (158) sedoanaljezi yapılarak günübirlik histeroskopi uygulanan 152 hastada Marsh modeliyle (Cp) propofol uyguladıkları HKİ yöntemi ile birlikte tek doz alfentanil ve sufentanil verilmesini karşılaştırmışlardır. Alfentanil grubunda hipoksi ve bulantı-kusma oranları daha düşük, hemodinamik stabilite ise daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada anestezi derinliği yalnızca klinik gözleme

dayanılarak değerlendirilmiş olup, BIS gibi objektif ölçüm sistemleri kullanılmamıştır.

Li ve ark. (173) histeroskopi yapılan 90 hastada propofolün Marsh modeliyle (Cp) verldiği HKİ eşliğinde uygulanan farklı dozlarda deksmedetomidinin etkisini değerlendirmişlerdir. Anestezi derinliği BIS ile izlenen bu çalışmada; orta doz deksmedetomidinin, propofol gereksinimini anlamlı ölçüde azalttığı ve daha stabil bir hemodinamik seyir sağladığı bulunmuştur.

Yan ve ark. (174) histeroskopi uygulanan 200 hastada *CYP3A4*1G genetik polimorfizminin fentanil analjezik yanıtına etkisini araştırmıştır. Tüm olgulara Marsh modeliyle propofol verilerek HKİ ile sedoanaljezi uygulanmış; analjezi düzeyi ANI, anestezi derinliği ise BIS monitörizasyonu ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada; *CYP3A4*1G genotipi ile fentanile verilen analjezik yanıt arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Zhang ve ark. (175) ise histeroskopi uygulanan 40 hastada Marsh modeliyle (Cp) propofol ve Minto modeliyle (Ce) remifentanil uyguladıkları HKİ yönteminde optimal remifentanil dozunu belirlemeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada genel anestezi sırasında LMA uygulanmış; anestezi derinliği Narcotrend, analjezi düzeyi ise Surgical Pleth İndeksi (SPI) ile izlenmiştir. Çalışma sonucunda da remifentanil için optimal etki bölgesi konsantrasyonu (Ce) 2.75 ng/ml olarak belirlenmiş; bu dozla güvenli ve etkili anestezi sağlandığı gösterilmiştir.

Li ve ark. (176) operatif histeroskopi yapılan 60 hastada HKİ yöntemiyle genel anestezi uygulayarak Marsh (Cp) ve Schnider (Ce) modelleriyle propofol verilmesini karşılaştırmışlardır. Tüm olgularında LMA kullanılan ve anestezi derinliği BIS monitörizasyonu ile izlenilen bu çalışmada; Schnider modelinin hemodinamik yönden daha stabil seyrettiği, daha kısa derlenme süresi ile birlikte olduğu ve bunun yanında daha az miktarda propofol tüketimi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Zhou ve ark. (3) tarafından yürütülen çalışmada; histeroskopi yapılan 150 hastada farklı dozlarda uygulanan remimazolamın propofol gereksinimine etkisi değerlendirilmiştir. Tüm hastalara sabit dozda sufentanil uygulandıktan sonra, HKİ yöntemi kullanılarak Schnider modeliyle propofol (Ce) 3,5 µg/ml dozunda verilerek sedasyon sağlanmış ve sedasyon düzeyi entropi indeksi ile takip edilmiştir. Bu çalışmada; 0,1 mg/kg ve üzerindeki remimazolam dozlarının propofol ihtiyacını anlamlı düzeyde azalttığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda; HKİ sistemlerinde kullanılan farmakokinetik modellerin klinik yansımaları, ileri düzey objektif monitörizasyon sistemleriyle birlikte kapsamlı biçimde değerlendirilmiş ve karşılaştırmalar yapılmıştır. Uyguladığımız propofol infüzyon protokollerinde, iki farklı farmakokinetik model olan Schnider ve Eleveld modelleri karşılaştırılmıştır.

Schnider modeli; daha küçük bir santral dağılım hacmi (Vc = 4.27 L) ve daha yüksek bir etki kompartımanı geçiş hızı (k_{e0} = 0.456) ile karakterize olup, daha hızlı etki başlangıcı ve daha düşük bolus gereksinimi sağlamaktadır. Buna karşılık, Eleveld modeli daha büyük bir dağılım hacmi (Vc = 6.28 L) ve daha düşük bir k_{e0} değeri (0.146) ile tanımlanmakta, bu nedenle etki başlangıcı daha yavaş olmakla birlikte dozlamada bireyselleştirmeyi daha etkin biçimde mümkün kılmaktadır. Aynı hedef CeP girildiğinde, Eleveld modelinin farmakokinetik yapısı nedeniyle Schnider modeline kıyasla daha yüksek başlangıç bolus dozu oluşturduğu gösterilmiştir (95, 177). Bu nedenle çalışmamızda, Schnider modeline sahip grupta sabit bir hedef CeP olarak 5 µg/ml değeri belirlenmiştir (152). Eleveld modelinin kullanıldığı grupta ise yaşa göre bireyselleştirilmiş bir dozlama stratejisi uygulanmış, Eleveld'in önerdiği "BIS 46 = 4.0 – (yaş × 0.02)" formülüne göre her hasta için yaşa özel CeP hedefleri hesaplanmış; böylece modelin gerektirdiği bolus doz ihtiyacı dengelenmiş ve aşırı ilaç yüklemesinden kaçınılmıştır(94-96, 178). Eleveld grubunda bu formülasyona bağlı olarak daha düşük CeP hedefleri kullanılmış; ancak dozlar, modelin farmakokinetik yapısına göre otomatik olarak hesaplandığı için klinik etkinlik başarıyla sağlanmıştır. Bu farklı dozlarla oluşturulan anestezi uygulamaları, iki grup arasında gözlenen propofol tüketimi, bilinç kaybı süresi ve anestezi derinliği gibi klinik parametrelerin yorumlanmasında önemli belirleyici faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hüppe ve ark. (178) tarafından yapılan bir çalışmada; travma cerrahisi geçiren ve HKİ yöntemi ile propofol uygulanan 50 hastada Marsh, Schnider ve

Eleveld modellerinin prediktif doğrulukları karşılaştırılmıştır. Arteriyel kan örneklerinden ölçülen propofol düzeyleri ile modellerin tahmini değerleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Eleveld modeli %22 oranında en düşük mutlak hata oranına sahip olarak bulunmuştur. Geniş hasta kovaryatları içeren yapısı nedeniyle Eleveld modelinin özellikle yaşlı ve obez hastalarda daha başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiş, HKİ sistemlerine entegrasyonu önerilmiş, ancak klinik geçerlilik için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır.

Linassi ve ark. (102) tarafından yürütülen prospektif çalışmada, meme cerrahisi geçiren 78 kadın hastada propofol–remifentanil HKİ eşliğinde Schnider ve Eleveld modellerinin klinik etkileri karşılaştırılmıştır. Anestezi derinliği BIS, analjezi düzeyi ise SPI monitörizasyonu ile değerlendirilmiştir. Eleveld modeliyle anestezi uygulanan hastalarda, bilinç kaybı anında CeP değeri daha düşük; anestezi süresince ve uyanma anında ise daha yüksek bulunmuştur. Schnider modelinde belirgin anestezik histerezis gözlenmiş; buna karşın Eleveld modelinde bu fark minimal düzeyde kalmıştır. Eleveld grubunda derin anestezi olayları (DAE) ve burst supresyon (BSE) insidansı daha yüksek saptanmış, özellikle yaşlı hastalarda bu durum belirginleşmiştir. Sonuç olarak, Eleveld modelinin geniş popülasyonlarda kullanılabilirliği vurgulanmakla birlikte, yaşlı bireylerde dikkatli bir EEG monitorizasyonu ile izlenmesi önerilmektedir.

Tănase ve ark. (179) obstrüktif uyku apnesi tanısı almış 25 hastada gerçekleştirilen ilaçla indüklenen uyku endoskopisi sırasında propofol HKİ uygulamasında Schnider ve Eleveld modellerini karşılaştırmışlardır. Her iki modelde de klinik olarak yeterli düzeyde sedasyonun sağlandığı, ancak Eleveld modeli ile daha düşük etki bölgesi konsantrasyonuyla (Ce) daha kısa sürede bu durumun ortaya çıktığı bildirilmiş, ayrıca işlem süresi de Eleveld modelinde daha kısa olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sedasyon derinliği BIS monitörizasyonu ile değerlendirilmiş; hemodinamik parametreler ve yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmayarak modellerin ikisi de güvenli kabul edilmiş, ancak Eleveld modelinin bazı sedatif parametreler açısından daha avantajlı olabileceği bildirilmiştir.

Linassi ve ark. (180) yaptıkları çalışmada; meme cerrahisi geçiren 80 kadın hastada midazolam ile yapılan premedikasyonun, HKİ yönteminin Schnider ve Eleveld modelleriyle uygulanan propofol anestezisine olan etkisini değerlendirmişler; midazolamın, her iki modelde de propofol dozunu ve loss of responce (LoR) ile idame evresindeki BIS/CeP değerlerini anlamlı şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada Eleveld modelinde burst suppression oranı daha düşük bulunurken, Schnider modelinde anestezik histerezis daha belirgin olarak saptanmış, ayrıca Eleveld grubunda istenmeyen uyanıklık olaylarının daha sık görüldüğü rapor edilerek model seçiminin klinik sonuçlar üzerinde belirleyici rol oynayabileceği vurgulanmıştır.

Šafránková ve ark. (181) tarafından propofol HKİ uygulamalarında kullanılan Marsh, Schnider ve Eleveld modellerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; Eleveld modelinin genellikle daha yüksek prediktif doğruluk sunduğu, ancak özellikle yaşlı hastalarda daha fazla farmakokinetik sapma ve advers olay oluşturduğu belirtilmiştir. Schnider modelinin yaşlı bireylerde daha stabil sonuçlar sağladığı, buna karşın Eleveld modelinin obez hastalarda ilaç klirensini daha isabetli tahmin edebildiği ifade edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca yeni geliştirilen modellerin LBM allometrik ölçekleme ve BIS gibi ileri parametreleri dikkate alarak dozlamayı daha bireyselleştirilmiş hale getirmeyi amaçladığı; ancak bu modellerin henüz geniş hasta gruplarında yeterli dış validasyona sahip olmadığı vurgulanmış; hiçbir modelin tüm hasta popülasyonlarında evrensel geçerlilik sunamadığı ve hemodinamik yanıtları da içerecek şekilde tasarlanmış kapalı devre sistemlerinin geliştirilmesinin gelecekte önemli bir ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Eleveld ve ark. (97) tarafından gerçekleştirilen simülasyon temelli çalışmada; remifentanil için geliştirilmiş Minto ve Eleveld HKİ modelleri karşılaştırılılarak farklı yaş ve kilo gruplarındaki ürün bilgi dozlarının uyumları incelenmiştir. Minto modeli, yetişkin bireylerde 4 ng/ml plazma hedefiyle (Cp) uyumlu sonuçlar verirken; yaşlı ve obez bireylerde etki bölgesi (Ce) hedeflemesinde yüksek indüksiyon dozu riski taşımaktadır. Eleveld modeli ise daha geniş yaş aralığında daha tutarlı doz tahminleri sunmuş, ancak 2 yaşın altında ve genç obez bireylerde aşırı doz oluşturma eğilimi göstermiştir. Her iki model için 4

ng/ml plazma hedefi (Cp) uygun bulunmuş, ancak etki bölgesi (Ce) hedeflemesi isteniyorsa yaşlı hastalarda 1.8–2 ng/ml aralığı önerilmiştir.

Minto ve Eleveld modelleri farmakokinetik parametreler açısından karşılaştırıldığında bazı temel farklılıklar dikkat çekmektedir. Her iki modelde santral kompartıman hacmi (Vc) benzer olmakla birlikte, Eleveld modelinde periferik kompartıman hacimleri (özellikle V2) ve periferik kompartımanlar arası geçiş hızları (k_{12}, k_{13}) daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, eliminasyon hızı (k_{10}) ve etki bölgesine (Ce) geçiş hızını tanımlayan ke_0 değeri de Eleveld modelinde anlamlı düzeyde artmıştır (ke_0: 1.259 vs. 0.665). Bu durum, Eleveld modelinin remifentanilin etki bölgesine daha hızlı ulaşmasını sağladığını ve başlangıçta daha yoğun bir analjezik yanıt oluşturduğunu göstermektedir; aynı CeR hedefi girildiğinde Eleveld modeli daha hızlı ve belirgin bir opioid etki profili ortaya koyabilmektedir. Bu farmakokinetik farklılıklar; özellikle bolus doz planlamasında model bazlı bireyselleştirmenin önemini ortaya koymakta, klinik uygulamada daha güvenli ve etkili doz ayarlamalarına olanak tanımaktadır (8, 63).

Çalışmamızda bu farmakokinetik farklar dikkate alınarak, remifentanil için hedeflenen CeR Minto modeli uygulanan Standart grupta 4 ng/ml, Eleveld grubunda ise 3 ng/ml olarak belirlenmiştir. Eleveld modelinde aynı hedefe ulaşmak için daha yüksek başlangıç bolus dozlarına ihtiyaç duyulabileceği ve bu durumun aniden yoğun bir opioid etkisine yol açabileceği bildirilmiştir (8). Bu nedenle, Eleveld grubunda daha düşük bir hedef CeR seçilmiş; böylece başlangıç bolus

dozunun azaltılması ve remifentanilin oluşturabileceği hemodinamik etkilerin daha dengeli bir biçimde yönetilmesi amaçlanmıştır. Bu dozlama stratejisi, daha kontrollü bir analjezi düzeyi oluşturarak aşırı doza bağlı olarak gelişebilecek olumsuz etkilerin önlenmesini hedefleyen klinik bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir.

Kim (182) tarafından yapılan çalışmada; obez bireylerde anestezik ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki değişimlerin HKİ modellerine etkisi değerlendirilmiştir. Artan yağ dokusu, LBM ve kardiyak debi gibi fizyolojik faktörlerin, özellikle propofol ve remifentanil gibi lipofilik ajanların dağılım hacmini ve klirensini etkileyerek doz ayarlamasını karmaşık hale getirdiği vurgulanmıştır. Propofol için Schnider ve Eleveld, remifentanil için ise Minto ve Kim modelleri karşılaştırılmış; obez hastalardan elde edilen verilerle oluşturulan Eleveld ve Kim modellerinin doz tahmininde daha yüksek doğruluk sağladığı gösterilmiştir. Özellikle Eleveld modelinin büyük santral dağılım hacmi nedeniyle başlangıçta daha yüksek bolus dozu gerektirdiği, ancak zamanla daha düşük klirens ile daha stabil bir dozlama sunduğu ifade edilmiştir. Sonuç olarak, obez hastalarda bireyselleştirilmiş dozlama için geleneksel modeller yerine bu hasta grubuna özgü geliştirilen HKİ modellerinin kullanılması ve BIS gibi objektif izlem yöntemlerinin bu modellerle entegrasyonu önerilmiştir.

Ynineb ve ark. (183) tarafından gerçekleştirilen simülasyon temelli çalışmada; propofol ve remifentanil için kullanılan Schnider–Minto ile Eleveld farmakokinetik-farmakodinamik modelleri, model öngörülü kontrol (Model

Predictive Control – MPC) sistemleriyle karşılaştırılmış; 12 hastadan elde edilen veriler kullanılarak oluşturulan 13 sanal hasta üzerinde, BIS ve RASS (Richmond Agitation–Sedation Scale) hedeflerine dayalı simülasyonlar yürütülmüştür. Eleveld modelinin her iki ajan için de daha düşük infüzyon dozlarıyla yeterli hipnoz ve analjezi sağladığı, böylece ilaç tüketimini azalttığı ve daha stabil bir hemodinamik seyir sunduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda, Eleveld modelinde hem propofol (CeP) hem de remifentanil (CeR) konsantrasyonlarının başlangıç hedeflerine ulaştıktan sonra intraoperatif dönem boyunca daha stabil seyrettiği gözlenmiştir. Standart grupta ise özellikle başlangıçta daha yüksek CeP ve CeR değerleri ile başlanmasına rağmen, zaman içinde belirgin bir azalma eğilimi ve daha fazla dalgalanma izlenmiştir (Grafik 5-6). Bu bulgular; Eleveld modelinin hedef konsantrasyona ulaştıktan sonra doz titrasyon ihtiyacını azaltarak daha dengeli bir ilaç düzeyi sağladığını, intraoperatif anestezi yönetimin de daha öngörülebilir bir farmakodinamik profil sunduğunu ve anestezistin cihaz müdahale sıklığını azaltarak iş yükünü hafiflettiğini ortaya koymaktadır.

Klinik pratikte anestezi derinliğinin takibinde en yaygın kullanılan sistem BIS monitorizasyonu olmakla birlikte, son yıllarda SedLine® monitörü de PSI parametresi aracılığıyla daha geniş spektrumlu EEG analizleri sunması ve artefaktlara karşı daha dirençli yapısıyla dikkat çekmektedir (156, 184). BIS monitörü uzun süredir kullanımda olması ve kullanıcı deneyiminin yüksek olması

nedeniyle önemli avantajlar sağlamanın yanında, özellikle EMG kaynaklı artefaktlara duyarlılığı nedeniyle bazı durumlarda anestezi derinliğini olduğundan yüzeyel gösterebilmektedir. SedLine® monitörü ise çok kanallı EEG ölçüm teknolojisini kullanarak, özellikle yaşlı ve düşük EEG gücüne sahip hastalarda daha stabil sinyaller sağlayabilmekte; ancak algoritmasının daha kompleks olması nedeniyle yorumlamada daha fazla dikkat ve deneyim gerektirmektedir (185).

Çalışmamızda anestezi derinliği takibi için SedLine® monitörü kullanılmış ve PSI değerlerinin 25–50 aralığında seyretmesi her iki grupta da yeterli hipnoz düzeyinin sağlandığını göstermiştir. Bununla birlikte belirli bazı zaman noktalarında anlamlı grup farklılıklarının bulunduğu belirlenmiştir. LMA yerleştirilmesi sırasında Standart grupta PSI değerinin daha yüksek olması, hedef konsantrasyona ulaşılmasında gecikme olduğunu; LMA çıkarımı sırasında ise Eleveld grubunda PSI değerinin daha yüksek bulunması, bu grupta propofol etkisinin daha erken sonlandığını ve uyanıklık düzeyinin daha hızlı toparlandığını göstermektedir (Tablo 17). Bu bulgular, kullanılan farmakokinetik modelin beyin üzerindeki etkilerini yansıtan EEG temelli göstergelere nasıl yansıdığını ortaya koymakta ve literatürdeki benzer gözlemleri desteklemektedir (95, 177).

Yumuk ve ark. (186) tarafından yürütülen çalışmada; Schnider–Minto ve Eleveld–Eleveld farmakokinetik modelleri karşılaştırılarak, hipnoz ve analjezi düzeylerinin model öngörüleriyle ne ölçüde örtüştüğü değerlendirilmiştir. Bulgular, hipnoz düzeyinin tahmininde Eleveld modelinin daha yüksek doğruluk sağladığını;

analjezi indekslerinde ise Schnider–Minto modelinin daha kararlı ve öngörülebilir sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızda LMA çıkarımı sırasında Eleveld grubunda daha yüksek PSI değeri gözlenmesiyle uyumlu olup, propofol etkisinin bu modelde daha erken sonlandığını desteklemektedir. Ayrıca, anestezi derinliği ve analjezi düzeylerinin birbirinden bağımsız sistemlerle değerlendirilmesinin, hem model doğruluğu hem de bireyselleştirilmiş anestezi uygulamaları açısından önemli katkılar sağladığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda intraoperatif analjezi düzeyi, Masimo Root® platformuna entegre ANI® monitörizasyon sistemi ve SCA cihazı ağrı indeksi kullanılarak takip edilmiştir. ANI, kalp atım aralığı varyabilitesine (HRV) dayalı olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemi aktivitesini yansıtan, 0–100 aralığında hesaplanan bir parametre olup, otonom yanıtların objektif değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (115). SCA cihazı, cilt sempatik sinir sistemi aracılığıyla ölçtüğü ağrı indeksi sayesinde, analjezi düzeyini 0–10 skalasında hızlı ve objektif biçimde değerlendiren; dolaşım, ısı, nöromüsküler blok ve yaş gibi değişkenlerden bağımsız çalışan, geniş hasta popülasyonunda kullanılabilen bir nörofizyolojik monitörizasyon aracıdır (119, 120). Cerrahi süreç boyunca ANI değerlerinin 50'nin üzerinde seyretmesi ve SCA ağrı indeks değerlerinin 0 ve1 olması ise yeterli analjezik etkinliğin sağlandığını göstermektedir (13,120). Bu durum, HKİ yöntemiyle uygulanan remifentanil dozlarının nosiseptif uyarılara karşı etkili bir analjezi sağladığını ve her iki farmakokinetik modelin klinik etkinliğinin benzer düzeyde olduğunu düşündürmektedir (Tablo 28-29). Ayrıca ANI ve SCA

değerlerinin, kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncı gibi klasik hemodinamik göstergelerle anlamlı korelasyon göstermemesi, remifentanilin otonom dengeyi doğrudan etkilediğini ve bu nedenle geleneksel hemodinamik yanıtların analjezi düzeyini her zaman doğru şekilde yansıtamayabileceğini ortaya koymaktadır. Bulgularımız, Schnider-Minto modelinin analjezi indekslerinde daha kararlı sonuçlar verdiğini bildiren çalışmayla da uyum göstermektedir (186). Tüm bu veriler, farmakokinetik model seçiminin yalnızca hipnoz değil, aynı zamanda intraoperatif analjezi yönetimi açısından da önemli bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Sabourdin ve ark**.** (187) yaptıkları çalışmada; propofol–remifentanil ile uygulanan HKİ (Schnider, Minto modeli) anestezisi altında jinekolojik cerrahi geçiren 78 hastada ANI ile yönlendirilen remifentanil infüzyonunu standart uygulama ile karşılaştırmışlar; ANI grubunda remifentanil tüketimini istatiksel yönden anlamlı derecede daha düşük (4,4 µg/kg/saat dozuna karşı 5,8 µg/kg/saat), anestezi süresini kısalmış ve memnuniyet oranlarını artmış olarak bildirmişlerdir.

Norbeck ve ark. (188) yaptıkları çalışmada; genel anestezi altında minimal invaziv abdominal girişimlerde SCA, NOL ve KAH yöntemlerini karşılaştırmışlar; 49 hastada remifentanil ile HKİ (Minto modeli) uygulamışlardır. Çalışmadaki bulgular; SCA'nın özellikle cilt insizyonu dışındaki uyaranlarda KAH'a göre belirgin olarak daha duyarlı olduğunu göstermiştir. SCA, eşik değer üzerindeki değişimleri güvenilir biçimde tespit etmiş, hasta demografisinden bağımsız olarak

tutarlı sonuçlar vermiş, SCA'nın, intraoperatif nosisepsiyon takibinde KAH'a kıyasla daha güvenilir bir yöntem olabileceği vurgulanmıştır.

Anestezi indüksiyonu sırasında gelişen sistemik hipotansiyonun serebral perfüzyonu olumsuz etkileyebileceği ve bu durumun erken dönemde NIRS ile saptanabileceği gösterilmiştir (189,190). Çalışmamızda serebral oksijenasyon düzeyleri, Masimo Root® platformuna entegre O3® NIRS monitörü ile takip edilmiş ve her iki grupta da cerrahi süresince başlangıç değerlerine göre istatiksel yönden anlamlı bir satürasyon düşmesi ($\Delta NIRS \geq \%20$) izlenmemiştir (Tablo 30). Yapılan ölçümlerde sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı gibi hemodinamik parametrelerde belirgin değişiklik olmaması ve delta NIRS değerlerinin stabil kalması, kullanılan farmakokinetik modellerin serebral dolaşımı olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir. Bu bulgular, HKİ sistemlerinin yalnızca hipnoz ve analjezi açısından değil, serebral fizyoloji üzerindeki güvenlik profili açısından da değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Hedef kontrollü infüzyon sistemi kullandığımız çalışmamızda, propofol ve remifentanil uygulamalarında farklı farmakokinetik modellerin (Schnider-Minto ile Eleveld) kullanıldığı iki grup arasında; demografik, hemodinamik ve operasyonel parametreler açısından bazı değişkenlerin benzerlik gösterdiği, bazı klinik göstergelerde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, HKİ sisteminde kullanılan modelin, sadece doz oluşturma algoritmasını değil, aynı zamanda hipnoz, analjezi ve derlenme dinamiklerini de farklı düzeylerde

etkileyebileceğini göstermektedir. Eleveld ve Standart (Schnider-Minto) modellerin uygulandığı gruplar arasında yaş, BMI, ASA skoru ve eşlik eden hastalık varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5). Bunun yanı sıra cerrahi ve anestezi süresi, total remifentanil tüketimi ve derlenme süresi açısından da gruplar klinik olarak benzer sonuçlar göstermişlerdir (Tablo 8). Bunlara ek olarak hemodinamik parametreler incelendiğinde; KAH, DAB ve OAB ile SpO_2 düzeyleri arasında aynı şekilde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca, her iki grupta total propofol tüketimi ile etki bölgesi konsantrasyonu (CeP) ve BIS değerleri arasında; OAB ile remifentanil CeR değerleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 24-25). Bu sonuçlar, HKİ sistemiyle uygulanan anestezi yönteminde kullanılan modelden bağımsız olarak operasyon sırasında sağlanan fizyolojik stabilitenin benzer düzeyde olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, propofol ve remifentanil için farklı farmakokinetik modellerin uygulandığı iki grup arasında indüksiyon fazına ait bazı parametrelerde anlamlı farklar saptanmıştır. Eleveld Grubunda decrement zamanı (Dec.P) süresinin daha uzun olması (Tablo 8); bu modelin daha büyük dağılım hacmi ve daha düşük etki bölgesi geçiş hızına (ke_0) sahip olması nedeniyle ilacın etki bölgesinden daha geç uzaklaştığını göstermektedir (95). Bu farmakokinetik yapı, aynı zamanda Eleveld Grubunda bilinç kaybı anına kadar tüketilen propofol miktarının (TP) anlamlı düzeyde daha yüksek olmasına yol açmıştır. Standart Grupta (Schnider–Minto) ise bilinç kaybı süresi daha uzun, fakat bu süre zarfında tüketilen

remifentanil miktarı (TR) daha fazla bulunmuştur (Tablo 8). Bu bulgular, iki modelin indüksiyon fazında hem propofol hem de remifentanil için farklı bolus gereksinimleri oluşturduğunu, bu durumun da klinik hipnoz ve hem de analjezi başlangıcına etki ettiğini göstermektedir.

Milliet (191) tarafından yayınlanan olgu sunumunda; B. Braun Space + HKİ pompasında Eleveld modelinin uygulanmasında bir yazılım hatası tespit edildiğini bildirmiştir. Bu olgu sunumunda; BMI > 30 olan hastada pompanın, Eleveld modelinin öngördüğü gerçek ağırlık yerine Servin formülüyle düzeltilmiş ağırlık kullanmış olduğu ve bu durumun indüksiyon dozunun istenmeyen bir şekilde düşmesine yol açtığı saptaması yapılmıştır. TivaTrainer simülasyonuyla da doğrulanan bu hata, üretici tarafından kabul edilmiş ve yazılım güncellemesi planlanmıştır. Böylece simülasyon araçlarının, algoritma doğrulamasının ve klinik raporlama sistemlerinin ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda da decrement P süresilerinin uyanma sürelerine kıyasla anlamlı derecede yüksek (ortalama 18 dk'ya karşı 5 dk) olarak tespit edilmesi; Eleveld modelinin uygulanmasında pompa yazılımına bağlı bir hata olabileceğini veya algoritma kaynaklı bir doz ayarlama farklılığının ortaya çıkmış olabileceği yönünde düşünmemize neden olmaktadır (Tablo 8).

Çalışmamızda, toplam propofol tüketimi (Total P) Standart Grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 8). Bu durum, Schnider modelinin daha küçük santral dağılım hacmi (Vc) ve daha yüksek etki bölgesi geçiş hızı (ke_0)

nedeniyle, aynı hedef konsantrasyonda daha hızlı ve yoğun bir infüzyon paterni oluşturduğunu göstermektedir (177). Sistolik kan basıncı değerleri açısından bakıldığında; giriş, cerrahi bitiş ve LMA çıkarımı zamanlarında Standart Grupta değerler, Eleveld Grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Öte yandan, her iki grupta da hastaların giriş anındaki sistolik kan basınçlarının ayılma dönemine göre belirgin şekilde yüksek olması, preoperatif dönemde artmış sempatik aktivite ve anksiyete düzeyine bağlı fizyolojik bir yanıt olarak değerlendirilebilir (Tablo 11). Anestezi derinliği açısından değerlendirildiğinde ise LMA yerleştirilmesi sırasında Standart Grupta PSI değerlerinin anlamlı şekilde daha yüksek bulunması, hedef hipnoz düzeyine ulaşmada gecikmeyi işaret etmektedir. Öte yandan, LMA çıkarımı sırasında Eleveld Grubunda PSI değerlerinin daha yüksek seyretmesi, bu grupta propofol etkisinin daha erken sonlandığını ve uyanıklık düzeyinin daha hızlı toparlandığını göstermektedir (Tablo 17).

Bir ilacın etki bölgesi konsantrasyonunun belirli bir oranda; örneğin %50 veya %80 oranında azalması için geçen süre decrement süresi olarak ifade edilir. Bu süre klinik toparlanmanın öngörülmesinde önemli bir göstergedir (192, 193). Çalışmamızda decrement sürelerinin genel olarak uyanma süresiyle klinik olarak korele olduğu gözlemlenmiştir. Her iki grupta da özellikle remifentanil decrement süresi ile uyanma zamanı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Ancak Eleveld Grubunda; propofol için hesaplanan decrement süresi (18 dk.), klinik uyanma süresinden (5 dk.) anlamlı derecede daha uzun olarak bulunmuştur. Bu iki süre

arasındaki farklılık bize Eleveld modelinde propofolün etki bölgesindeki konsantrasyonunun daha geç düşmesine rağmen, hastaların klinik olarak daha erken uyanabildiğini göstermektedir. Bu durum bize, klinik olarak uyanıklılığın yalnızca farmakokinetik yanıta değil, aynı zamanda bireysel farmakodinamik yanıta ve merkezi sinir sistemi hassasiyetine de bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bagshaw (192) tarafından yapılan çalışmada; çocuklarda HKİ ile yapılan TIVA uygulamalarında decrement süresi ile klinik toparlanma süresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Hastaların yarısında bu iki süre arasında 5 dakikadan fazla fark bulunmuş; yaş, doz ve anestezi süresi gibi faktörlerin bu konuda etkisiz olduğu saptanmış; böylece bireysel toparlanmanın tahmininde yalnızca decrement süresine güvenilmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Buna karşın Morse ve ark. (193) tarafından yapılan başka bir çalışmada; propofol infüzyonu sonrası uyanma süresinin, etki bölgesi konsantrasyonunun belirli bir düzeye düşmesiyle tanımlanan decrement süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiş; decrement süresinin klinik uyanma belirtileriyle uyumlu olduğu bulunarak, çocuklarda derlenme süresini öngörmede değerli bir parametre olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda cerrahi süre ve anestezi süresi uzadıkça her iki grupta da toplam propofol ve remifentanil tüketiminin anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir (Tablo 27). Bu durum, işlem süresinin uzamasının farmakokinetik modelden bağımsız olarak kullanılan toplam ilaç miktarını artırdığını göstermektedir. Ancak korelasyon analizleri sonucunda; kullanılan total propofol miktarı ile hedef etki

konsantrasyonu (CeP) ve anestezi derinliği göstergesi olan PSI değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 24). Linassi ve ark. (194) tarafından yürütülen bir çalışmada da propofol CeP düzeyi ile yaş arasında bilinç geri dönüş anında anlamlı bir ilişki saptanmış; ancak idame döneminde CeP'nin yaşla anlamlı şekilde değişmediği gösterilmiştir. Bu durum, anestezi derinliğinin yalnızca toplam ilaç dozuna değil, yaş ve bireysel farmakodinamik farklılıklara da bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Farklı TCI modelleri, intraoperatif advers olay profilleri üzerinde belirleyici olabilmektedir. Bidkar ve ark. (5); özellikle Marsh modelinin yüksek yükleme dozları nedeniyle hemodinamik instabiliteye, Eleveld modelinin ise hızlı çözülme paterniyle bilinç düzeyinde dalgalanmalara yol açabileceğini belirtmiştir. Model kaynaklı bu farklılıklar hem hipnotik etkinin süresi hem de kardiyorespiratuar yan etkiler açısından klinik sonucu etkileyebilmektedir. Bu nedenle, TCI model seçimi sadece doz optimizasyonu açısından değil, güvenlik açısından da kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızda her iki grupta da toplam altı olguda istenmeyen etki bildirilmiş olup, etkilerin niteliği kullanılan farmakokinetik modele göre farklılık göstermiştir. Eleveld Grubunda spontan solunum, istemsiz motor hareketler ve erken uyanıklık belirtileri gibi uyarılmış bilinç düzeyiyle ilişkili semptomlar ön plana çıkarken; Standart Grupta intraoperatif veya erken postoperatif dönemde diğer gruba göre daha sık hipotansiyon gözlenmiştir (Tablo 31). Bu farklılık,

Eleveld modelinin daha düşük CeP hedefleri ve daha erken çözülme paterniyle ilişkili olarak hipnotik etkinin daha hızlı sonlanmasına, dolayısıyla istemsiz farkındalık riskine zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, Standart Grupta gözlenen hipotansiyon, bilinç kaybı sürecinde uygulanan daha yüksek remifentanil miktarına (TR) ve toplam propofol tüketiminin bu grupta daha fazla olmasına bağlı olabilir. Bu bulgular, HKİ model seçiminin yalnızca etkinlik değil, aynı zamanda istenmeyen etki yönünden de belirleyici rol oynayabileceğini göstermektedir.

Videnovic ve ark (195) yaptıkları çalışmada; IVF işlemi sırasında oosit aspirasyonu için uygulanan HKİ tekniğine bağlı komplikasyonları değerlendirmişlerdir. 900 hasta iki gruba ayrılarak HKİ yöntemi ile Sedoanaljezi (midazolam-fentanil) uygulaması karşılaştırılmıştır. HKİ grubunda bradikardi, hipotansiyon ve uzamış solunum depresyonu gibi parasempatik yan etkiler daha sık görülürken; sedoanaljezi grubunda taşikardi, hipertansiyon ve istemsiz motor hareketler gibi sempatik yan etkiler daha yaygın olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi; HKİ tekniğinin ciddi müdahale gerektirmeyen komplikasyonlarla birlikte stabil, güvenli ve konforlu bir anestezi süreci sağladığı vurgulanmaktadır (195).

Daccache ve ark. tarafından yapılan çalışmada (196); TIVA içinde yer alan HKİ uygulamasının, özellikle POKB, ajitasyon ve bilişsel disfonksiyon (POCD) insidansını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, HKİ yöntemi ile yapılan

TIVA uygulamasında postoperatif ağrı skorlarının manuel infüzyona kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, HKİ yönteminin intraoperatif stabilite sağlamanın yanı sıra postoperatif dönemde de olumlu katkılar oluşturduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda her iki grupta yer alan hastalarda intraoperatif dönemde, uyanma sürecinde ve LMA'nın çekilme anında klinik yönünden herhangi ciddi bir komplikasyon gelişmemiştir. Tüm olgular, işlem sonunda hemodinamik olarak stabil, yüksek PSI değerleriyle uyumlu, bilinç düzeyleri korunarak güvenle bir şekilde uyanmışlardır. Postoperatif dönemde istatistiksel yönden anlamlı bir düzeyde ağrı, bulantı, kusma ya da başka bir istenmeyen etki saptanmamış; tüm hastalar Modifiye Aldrete Skoru açısından kısa sürede ≥9 puana ulaşmıştır. Gözlemsel değerlendirmelere göre hem cerrahlar hem de hastalar yapılan işlemlerden yüksek memnuniyet derecesi bildirmişlerdir. İncelenen 90 olgunun tamamında, her iki farmakokinetik model açısından birbirine benzer güvenlik ve memnuniyet profili elde edilmiştir. Bu sonuçlar bize; HKİ uygulamasının, histeroskopi gibi kısa süreli cerrahi işlemlerde güvenli, etkin ve hasta memnuniyetini artıran bir anestezi yöntemi olduğunu göstermektedir.

Yeganeh ve ark. yaptıkları çalışmada (197); mastoid cerrahisi geçiren 60 ASA I–II hastada HKİ ve manuel infüzyon yöntemlerini karşılaştırmışlardır. HKİ grubunda postoperatif derlenme süresi daha kısa, bulantı-kusma insidansı daha düşük, ilaç tüketimi ve maliyeti daha az bulunmuştur. Göz açma ve komutlara yanıt

süresi birbirine benzerken, cerrah memnuniyeti HKİ grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmadaki bulgular, HKİ yönteminin postoperatif süreçte daha avantajlı olduğunu göstererek bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamızdaki tüm olguların kadın hastalardan oluşması ve bu olgulara benzer cerrahi prosedürlerin uygulanması; sonuçların, farklı yaş grupları, cinsiyet, kilo, cerrahi süre ve cerrahi alanlara doğrudan yansıtılmasını kısıtlamaktadır. Bu çalışma, histeroskopi olgularında genel anestezi altında HKİ yönteminin güvenli ve etkili biçimde uygulanabilirliğini değerlendiren ve farklı farmakokinetik modellerin (Schnider–Minto vs. Eleveld) klinik yansımalarını karşılaştırmalı olarak analiz eden özgün araştırmalardan biridir. HKİ yönteminin hipnoz, analjezi ve hemodinamik stabilite üzerindeki performansı; SedLine® (PSI), ANI® , SCA® ve O3® NIRS gibi ileri düzey monitörizasyon teknolojilerinin normal monitorizasyon sistemine entegrasyonu sayesinde; kortikal hipnoz derinliği, otonom sinir sistemi yanıtı ve serebral perfüzyon gibi çok boyutlu fizyolojik parametreler ayrıntılı biçimde değerlendirilmiştir. Decrement zamanı, toplam ilaç tüketimi ve istenmeyen etki profillerinin infüzyon modeli temel alınarak karşılaştırılması; çalışmanın farmakodinamik düzeyde bilimsel derinliğini artırmıştır. Eleveld gibi yeni kullanıma giren farmakokinetik modelin, klasik Schnider–Minto modelleriyle yalnızca doz hesaplama açısından değil; hipnoz derinliği, analjezi düzeyi, derlenme süreci ve istenmeyen etkiler yönünden de çok boyutlu olarak karşılaştırılması; bu çalışmayı literatüre yeni bilgiler sağlama açısından iyi bir düzeye taşımaktadır. Literatürü taradığımızda; histeroskopi işlemi sırasında, HKİ modellerinin bu

şekilde ileri düzey objektif izlem parametreleriyle desteklenerek kapsamlı bir şekilde karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız; HKİ sistemlerinin fizyolojik yanıtlarla olan etkileşimini ortaya çıkararak, klinik karar süreçlerine katkı sunabilecek nitelikte özgün veriler sağlamaktadır.

Gelecekte bu konuda yapılan diğer çalışmalarda, HKİ yönteminin anestezi kalitesine olan katkısı farklı cerrahi işlemlerde ve daha geniş hasta gruplarında değerlendirilebilinir. Yeni farmakokinetik modellerin geliştirilmesinde; anestezi derinliği, analjezi yanıtı ve serebral oksijenasyon gibi çoklu fizyolojik parametrelerin kullanılan modele entegre edilmesi konulan hedefler arasında olabilir. Bu parametreleri ölçebilen, daha erişilebilir ve uygun maliyetli monitörizasyon sistemlerinin geliştirilmesi de HKİ yönteminin yaygın klinik kullanımı açısından önemli bir adımdır. Bunun yanı sıra remifentanil ve propofol için değişken Ce hedefleriyle yapılabilecek değişik doz çalışmaları, klinik uygulamaların optimizasyonuna katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmada HKİ yöntemiyle gerçekleştirilen histeroskopi olgularında, farklı farmakokinetik modellerin klinik uygulanabilirliği karşılaştırılmış ve her iki modelin de intraoperatif stabilite, anestezi derinliği yönetimi ve postoperatif toparlanma açısından güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. HKİ sistemlerinde model seçimi yapılırken yalnızca teorik hesaplamalar değil, hastaya özgü klinik yanıtlar ile çok boyutlu monitörizasyon

verileri de dikkate alınarak bireyselleştirilmiş anestezi uygulamaları hedeflenmelidir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada HKİ yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilen histeroskopi olgularında, propofol ve remifentanil için farklı farmakokinetik modellemelerin (Schnider-Minto ve Eleveld) klinik bulguları değerlendirilmiştir.

Gruplar arasında yaş, BMI, ASA skoru ve eşlik eden hastalık varlığı bakımından istatistiksel olarak benzer olup, cerrahi süre, anestezi süresi, total remifentanil tüketimi ve total derlenme süresi yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kalp atım hızı, DAB ve OAB ile SpO_2 değerleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Standart Grupta giriş, cerrahi bitişi ve LMA çekilmesi sırasında ölçülen SAB değerlerinin, Eleveld Grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tüm hastalarda cerrahi öncesi giriş kan basıncı değerlerinin, derlenme ünitesi çıkış değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Standart Grupta bilinç kaybına kadar geçen sürenin, Eleveld Grubuna göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Bilinç kaybına kadar geçen sürede tüketilen remifentanil miktarı, Standart Grupta daha yüksek bulunurken, bilinç kaybına kadar tüketilen propofol miktarının ise Eleveld Grubunda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Toplam propofol tüketimi açısından Standart Grubun değerlerinin, Eleveld Grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak gruplar arasında Total P, bilinç kaybı anındaki CeP ve PSI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde, gruplar arasında Total R, bilinç kaybı anındaki CeR ve OAB değerleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Standart Grupta LMA takılması sırasında ölçülen PSI değerleri, Eleveld Grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken; Eleveld Grubunda LMA çekilmesi esnasında ölçülen PSI değerleri, Standart Gruba kıyasla anlamlı şekilde daha yüksektir.

Eleveld Grubunda Dec. P süresi, Standart Grubuna göre anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Ayrıca her iki grupta da Dec. R süresi ile uyanma süresi arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir. Standart Grupta Dec. P süresi arttıkça uyanma süresi de uzamaktadır.

Cerrahi ve anestezi süreleri ile toplam propofol ve toplam remifentanil tüketimleri arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır. Süreler uzadıkça ilaç tüketim miktarlarının arttığı gözlenmiştir.

Her iki grupta da altı olguda istenmeyen etki kaydedilmiştir. Eleveld Grubundaki hastalarda daha fazla uyanıklık bulguları gözlenmişken, Standart Grupta hipotansiyon daha sık olarak kaydedilmiştir.

Her iki grupta da intraoperatif takip ve LMA çekimi sırasında komplikasyon gözlenmemiştir. Tüm olgular işlem sonunda hemodinamik olarak stabil şekilde ve yüksek PSI değerleriyle uyumlu biçimde uyanmıştır.

Postoperatif dönemde her iki grupta da hiçbir hastada ağrı, bulantı, kusma ya da başka bir istenmeyen etki saptanmamıştır. Tüm hastalar kısa sürede MASS≥9'a ulaşmıştır. Cerrah ve hasta memnuniyet düzeyleri yüksek bulunmuş; 90 olgunun tamamında her iki modelde de benzer güvenlik ve memnuniyet profili elde edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada HKİ yöntemiyle gerçekleştirilen histeroskopi olgularında, farklı farmakokinetik modellerin klinik uygulanabilirliği karşılaştırılmış ve her iki modelin de intraoperatif stabilite, anestezi derinliği yönetimi ve postoperatif toparlanma açısından güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. HKİ sistemlerinde model seçimi yapılırken yalnızca teorik hesaplamalar değil, hastaya özgü klinik yanıtlar ile çok boyutlu monitörizasyon verileri de dikkate alınarak bireyselleştirilmiş anestezi uygulamaları hedeflenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Sarvi F, Alleyassin A, Aghahosseini M, Ghasemi M, Gity S. Hysteroscopy: A necessary method for detecting uterine pathologies in post-menopausal women with abnormal uterine bleeding or increased endometrial thickness. Turk J Obstet Gynecol. 2016;13(4):183–8.
2. Xia E. Anesthesia for hysteroscopy. Practical manual of hysteroscopy. 2022:65–73.
3. Zhou YH, Li SX, Li L, Deng CM, Shen JJ, Wang DX, et al. Effect of Remimazolam Supplementation on Propofol Requirements During Hysteroscopy: A Double-Blind, Dose-Response Study. Anesth Analg. 2024;139(6):1309–16.
4. Coskun D, Gunaydin B, Tas A, Inan G, Celebi H, Kaya K. A comparison of three different target-controlled remifentanil infusion rates during target-controlled propofol infusion for oocyte retrieval. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(5):811–5.
5. Bidkar PU, Dey A, Chatterjee P, Ramadurai R, Joy JJ. Target-controlled infusion - Past, present, and future. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2024;40(3):371–80.
6. Coskun D, Celebi H, Karaca G, Karabiyik L. Remifentanil versus fentanyl compared in a target-controlled infusion of propofol anesthesia: quality of anesthesia and recovery profile. J Anesth. 2010;24(3):373–9.
7. Eleveld DJ, Proost JH, Cortínez LI, Absalom AR, Struys MM. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. Anesth Analg. 2014;118(6):1221–37.
8. Eleveld DJ, Proost JH, Vereecke H, Absalom AR, Olofsen E, Vuyk J, et al. An Allometric Model of Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Anesthesiology. 2017;126(6):1005–18.
9. Coskun D, Akcali D, Celebi H. Total intravenous anesthesia with target controlled infusion: The pleasant journey of propofol and remifentanil. Anestezi Dergisi. 2012;20:1–12.
10. Bagshaw O, McCormack J, Brooks P, Marriott D, Baxter A. The safety profile and effectiveness of propofol-remifentanil mixtures for total intravenous anesthesia in children. Paediatr Anaesth. 2020;30(12):1331–9.
11. Masimo C. Root® Platform https://www.masimo.com/products/continuous/root/ copyright © Masimo. 2025.
12. Yu Y, Zhang K, Zhang L, Zong H, Meng L, Han R. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(1).

13. Kim MK, Choi GJ, Oh KS, Lee SP, Kang H. Pain Assessment Using the Analgesia Nociception Index (ANI) in Patients Undergoing General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pers Med. 2023;13(10):1461(1–24).
14. Masimo root https://www.masimo.com/products/continuous/root/root-sedline/ copyright © Masimo. 2025.
15. Villars PS, Kanusky JT, Dougherty TB. Stunning the neural nexus: mechanisms of general anesthesia. Aana j. 2004;72(3):197–205.
16. Schena E, Saccomandi P, Cappelli S, Silvestri S. Mechanical ventilation with heated humidifiers: measurements of condensed water mass within the breathing circuit according to ventilatory settings. Physiol Meas. 2013;34(7):813–21.
17. Kayhan Z. İnhalasyon anestezikleri. In: Kayhan Z, editor. Klinik anestezi. 3. baskı. Ankara:Logos Yayıncılık,2004;500-10.
18. Brown EN PK, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. Anesth Analg. 127:1246-1258. 2018.
19. Kayhan Z. Klinik Anestezi: Logos Yayıncılık; 2004. p.1030.
20. Bowman WC. Neuromuscular block. Br J Pharmacol. 2006;147 (Suppl 1):S277–86.
21. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL, editors. Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia:Elsevier,2015.
22. Albin M NT. Always check anaesthetic equipment. Anaesthesiol Intensive Ther. 2018;50: 85-6.
23. Jones JR. Laryngeal mask airway: an alternative for the difficult airway. AANA J. 1995;63(5):444–9.
24. Brain AI. The laryngeal mask--a new concept in airway management. Br J Anaesth. 1983;55(8):801–5.
25. Brimacombe J, Keller C. The ProSeal laryngeal mask airway. Anesthesiol Clin North Am. 2002;20(4):871–91.
26. Van Zundert AAJ, Wyssusek KH, Pelecanos A, Roets M, Kumar CM. A prospective randomized comparison of airway seal using the novel vision-guided insertion of LMA-Supreme(R) and LMA-Protector(R). J Clin Monit Comput. 2020;34(2):285–94.
27. Lim WY, Wong P. Awake supraglottic airway guided flexible bronchoscopic intubation in patients with anticipated difficult airways: a case series and narrative review. Korean J Anesthesiol. 2019;72(6):548–57.
28. Miller AL, Theodore D, Widrich J. Inhalational anesthetic. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing,2023.
29. White PF, Eng MR. Intravenous anesthetics. Clinical anesthesia 6th Ed Philadelphia: Lippincott. 2009:444–64.
30. Vanlersberghe C, Camu F. Propofol. Handb Exp Pharmacol. 2008(182):227–52.

31. Giese JL, Stanley TH. Etomidate: a new intravenous anesthetic induction agent. Pharmacotherapy. 1983;3(5):251–8.
32. Sinner B, Graf BM. Ketamine. Handb Exp Pharmacol. 2008(182):313–33.
33. Bischoff KB, Dedrick RL. Thiopental pharmacokinetics. J Pharm Sci. 1968;57(8):1346–51.
34. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. Neuropharmacology. 2018;134(Pt A):121–32.
35. Torres LM, Calderon E, Velazquez A. Remifentanyl. Indications in anesthesia. Rev Esp Anestesiol Reanim. 1999;46(2):75–80.
36. Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. Clin Pharmacokinet. 1996;31(4):275–92.
37. Wittwer E, Kern SE. Role of morphine's metabolites in analgesia: concepts and controversies. AAPS J. 2006;8(2):E348–52.
38. Lundstrom S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Propofol. J Pain Symptom Manage. 2010;40(3):466–70.
39. Propofol chemical structure. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/39/Propofol_Structural_Formulae_V.1.svg. 2025.
40. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. İnhalasyon anestezikler. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editors. Klinik anesteziyoloji. 6. baskı. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri,2021;149-59.
41. Walsh CT. Propofol: Milk of Amnesia. Cell. 2018;175:10-13.
42. Gale T, Leslie K, Kluger M. Propofol anaesthesia via target controlled infusion or manually controlled infusion: effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth. Anaesth Intensive Care. 2001;29(6):579–84.
43. Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. Clin Pharmacokinet. 2018;57(12):1539–58.
44. Singh A, Anjankar AP. Propofol-Related Infusion Syndrome: A Clinical Review. Cureus. 2022;14(10):e30383.
45. Shimizu J, Tabata T, Tsujita Y, Yamane T, Yamamoto Y, Tsukamoto T, et al. Propofol infusion syndrome complicated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a case report. Acute Med Surg. 2020;7(1):e473.
46. Samain E, Bouillier H, Marty J, Safar M, Dagher G. The effect of propofol on angiotensin II-induced Ca(2+) mobilization in aortic smooth muscle cells from normotensive and hypertensive rats. Anesth Analg. 2000;90(3):546–52.
47. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M, Stock MC, Ortega R. Handbook of clinical anesthesia. 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins,2013.
48. Stoelting RK, Miller RD. Basics of anesthesia. 5th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone,2007.

49. Gao X, Mi Y, Guo N, Luan J, Xu H, Hu Z, et al. The mechanism of propofol in cancer development: An updated review. Asia Pac J Clin Oncol. 2020;16(2):e3–e11.
50. Cooper NA, Khan KS, Clark TJ. Local anaesthesia for pain control during outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2010;340:c1130.
51. Servin FS. Remifentanil: an update. Current Opinion in Anesthesiology. 2003;16(4):367–72.
52. Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G, Mikus G, van den Anker JN. Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: A Comprehensive Review. Clin Pharmacokinet. 2018;57(2):125–49.
53. Cohen J, Royston D. Remifentanil. Curr Opin Crit Care. 2001;7(4):227–31.
54. Remifentanil chemical structure. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Remifentanil2DCSDS.svg. 2025.
55. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. CNS Drugs. 2004;18(15):1085–104.
56. Servin FS, Billard V. Remifentanil and other opioids. Handb Exp Pharmacol. 2008(182):283–311.
57. Mathy-Hartert M, Mouithys-Mickalad A, Kohnen S, Deby-Dupont G, Lamy M, Hans P. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). Anaesthesia. 2000;55(11):1066–71.
58. Yildiz TS, Ozdamar D, Bagus F, Solak M, Toker K. Levobupivacaine-tramadol combination for caudal block in children: a randomized, double-blinded, prospective study. Paediatr Anaesth. 2010;20(6):524–9.
59. Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000. Curr Opin Anaesthesiol. 2000;13(4):449–55.
60. Stoelting RK, Hillier SC. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 4th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins,2012.
61. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. Clin Pharmacokinet. 1995;29(2):80–94.
62. Absalom AR, Lee M, Menon DK, Sharar SR, De Smet T, Halliday J, et al. Predictive performance of the Domino, Hijazi, and Clements models during low-dose target-controlled ketamine infusions in healthy volunteers. Br J Anaesth. 2007;98(5):615–23.
63. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology. 1997;86(1):10–23.
64. Steblaj B, Schauvliege S, Pavlidou K, Gasthuys F, Savvas I, Duchateau L, et al. Comparison of respiratory function during TIVA (romifidine, ketamine, midazolam) and isoflurane anaesthesia in spontaneously breathing ponies

Part I: blood gas analysis and cardiorespiratory variables. Vet Anaesth Analg. 2014;41(6):583–91.
65. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. Arch Toxicol. 2021;95(8):2627–42.
66. Carvalho H, Kalmar A, Saxena S. Remifentanil vs Neuromuscular Blockers During Rapid Sequence Intubation Among Patients at Risk of Aspiration. JAMA. 2023;329(17):1517–8.
67. Makita K, Ishikawa S. Remifentanil. Masui. 2006;55(7):817–25.
68. Absalom A, Struys MMRF. An overview of TCI and TIVA. Gent:Academia Press,2019.
69. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. Drugs. 2007;67(7):1053–76.
70. Cazalad J, Levron J, Servin F. Anesthetic agents using in TCI. Sauveur, Fresenius Kabi. 2009:1–105.
71. Schnider TW, Minto CF, Struys MM, Absalom AR. The Safety of Target-Controlled Infusions. Anesth Analg. 2016;122(1):79–85.
72. Yuill G, Simpson M. An introduction to total intravenous anaesthesia. BJA CEPD Reviews. 2002;2(1):24–6.
73. Aydin N, Budak K, Cengiz Y, Gur E, Ozenç E. The Comparison of the Effects of TIVA and Inhalation Anaesthesia on Hemodynamic Conditions. Med Bull Haseki. 2005;43:193–6.
74. Viviand X, Léone M. Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target-controlled infusion systems. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2001;15(1):19–33.
75. Holford N, Ma G, Metz D. TDM is dead. Long live TCI! Br J Clin Pharmacol. 2022;88(4):1406–13.
76. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, Danella A, Doroni L, Baldassarri R, et al. Target controlled infusion: TCI. Minerva Anestesiol. 2005;71(6):335–7.
77. Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. Anesthesiology. 2016;125(2):399–411.
78. Kıskın Özkayra A. Laparoskopik ameliyatlarda propofol-remifentanil anestezisinin sevoflurane-remifentanil anestezisi ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul:TC Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi,2004.
79. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. Br J Anaesth. 2001;86(4):523–7.
80. Schwilden H, Schuttler J. Target controlled anaesthetic drug dosing. Handb Exp Pharmacol. 2008(182):425–50.

81. Struys MM, De Smet T, Glen JIB, Vereecke HE, Absalom AR, Schnider TW. The history of target-controlled infusion. Anesthesia & Analgesia. 2016;122(1):56–69.
82. Schrag S, Flaschar J, Georgieff M. Target Controlled Infusion (TCI)-Stellenwert und klinische Perspektiven. AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie. 2000;35(01):12–20.
83. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Lange klinik anesteziyoloji. 4. baskı. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri,2008;970-4.
84. Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. Anaesthesia. 1988;43 Suppl:14–7.
85. Atım A, Kuyumcu M, Temür S, Özkan S, Gökben M. Bispektral indeks monitörizasyonu altında iki farklı anestezi uygulamasının nöroendokrin ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması. Gülhane Tıp Derg. 2012;54:14–22.
86. Hogue CW, Jr., Bowdle TA, O'Leary C, Duncalf D, Miguel R, Pitts M, et al. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. Anesth Analg. 1996;83(2):279–85.
87. Sivasubramaniam S. Target controlled infusion in anaesthetic practice. Anaesthesia tutorial of the week 75 [serial online] 2007. Available from: URL: https://www.e-safe anaesthesia.org/e_library/05/Target_controlled_infusions_in_anaesthetic_practice_TOTW_075_2007.pdf
88. Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. Bja Education. 2016;16(3):92–7.
89. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth. 1991;67(1):41–8.
90. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology. 1999;90(6):1502–16.
91. Absalom A, Kenny G. 'Paedfusor'pharmacokinetic data set. British journal of anaesthesia. 2005;95(1):110–.
92. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. Anesthesiology. 1994;80(1):104–22.
93. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. Anesthesiology. 2000;92(2):399–406.
94. Vellinga R, Hannivoort LN, Introna M, Touw DJ, Absalom AR, Eleveld DJ, et al. Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia. Br J Anaesth. 2021;126(2):386–94.

95. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. Br J Anaesth. 2018;120(5):942–59.
96. Eleveld Cet calculator https://eleveld.ascargroup.com/. 2025.
97. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys M. Target-controlled-infusion models for remifentanil dosing consistent with approved recommendations. Br J Anaesth. 2020;125(4):483–91.
98. Kim TK, Obara S, Egan TD, Minto CF, La Colla L, Drover DR, et al. Disposition of Remifentanil in Obesity: A New Pharmacokinetic Model Incorporating the Influence of Body Mass. Anesthesiology. 2017;126(6):1019–32.
99. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. Anesthesiology. 1997;86(1):24–33.
100. Gelb AW, Morriss WW, Johnson W, Merry AF. World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) international standards for a safe practice of anesthesia. Anesthesia & Analgesia. 2018;126(6):2047–55.
101. Absalom A, Struys MMRF. An overview of TCI and TIVA. Gent:Academia Press,2005.
102. Linassi F, Zanatta P, Spano L, Burelli P, Farnia A, Carron M. Schnider and Eleveld models for propofol target-controlled infusion anesthesia: a clinical comparison. Life (Basel) 2023;13(10):2065.
103. Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. Anaesthesia. 1998;53 Suppl 1:13–21.
104. Liu N, Chazot T, Hamada S, Landais A, Boichut N, Dussaussoy C, et al. Closed-loop coadministration of propofol and remifentanil guided by bispectral index: a randomized multicenter study. Anesth Analg. 2011;112(3):546–57.
105. Dumont GA, Ansermino JM. Closed-loop control of anesthesia: a primer for anesthesiologists. Anesth Analg. 2013;117(5):1130–8.
106. Kheterpal S. Random clinical decisions: identifying variation in perioperative care. Anesthesiology. 2012;116(1):3–5.
107. Hemmerling TM. Automated anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2009;22(6):757–63.
108. Gentilini A, Schaniel C, Morari M, Bieniok C, Wymann R, Schnider T. A new paradigm for the closed-loop intraoperative administration of analgesics in humans. IEEE Trans Biomed Eng. 2002;49(4):289–99.
109. Pohl B, Hofmockel R, Simanski O, Wende K, Lampe BP. Feedback control of muscle relaxation with a varying on-off controller using cisatracurium. Anaesthesist. 2004;53(1):66–72.
110. Oliveira CRD, Bernardo WM, Nunes VM. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by

clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition). 2017;67(1):72–84.
111. Åström KJ, Murray R. Feedback systems: an introduction for scientists and engineers. Princeton:Princeton University Press,2021.
112. Liu Y, Li M, Yang D, Zhang X, Wu A, Yao S, et al. Closed-loop control better than open-loop control of profofol TCI guided by BIS: a randomized, controlled, multicenter clinical trial to evaluate the CONCERT-CL closed-loop system. PLoS One. 2015;10(4):e0123862.
113. Masimo C. SedLine® Brain Function Monitoring https://www.masimo.com/products/continuous/root/root-sedline/ copyright © Masimo. 2025.
114. Masimo C. O3® Regional Oximetry https://www.masimo.com/technologies/o3-regional-oximetry/ copyright © Masimo. 2025.
115. Abdullayev R, Yildirim E, Celik B, Topcu Sarica L. Analgesia Nociception Index: Heart Rate Variability Analysis of Emotional Status. Cureus. 2019;11(4):e4365.
116. Liang Z, Wang Y, Sun X, Li D, Voss LJ, Sleigh JW, et al. EEG entropy measures in anesthesia. Front Comput Neurosci. 2015;9:16.
117. Oh SK, Won YJ, Lim BG. Surgical pleth index monitoring in perioperative pain management: usefulness and limitations. Korean J Anesthesiol. 2024;77(1):31–45.
118. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21(6):796–804.
119. Burton AR, Birznieks I, Spaak J, Henderson LA, Macefield VG. Effects of deep and superficial experimentally induced acute pain on skin sympathetic nerve activity in human subjects. Exp Brain Res. 2009;195(2):317–24.
120. SCA pain index https://med-storm.com/technology/the-indices/. 2025.
121. Masimo C. Masimo SET® Pulse Oximetry https://www.masimo.com/technology/pulse-oximetry/masimo-set-pulse-oximetry/ copyright © Masimo. 2025.
122. Wikipedia c. Masimo https://en.wikipedia.org/wiki/Masimo. 2024.
123. Masimo C. SedLine® Brain Function Monitoring. 2024.
124. Masimo C. Cerebral Oximetry https://www.masimo.com/technology/brain-monitoring/cerebral-oximetry/ copyright © Masimo. 2025.
125. Masimo C. SedLine® Brain Function Monitoring https://www.masimo.com/technologies/sedline-brain-function-monitoring/ copyright © Masimo. 2025.
126. Multicenter Perioperative Outcomes G. EEG/SEDLine Monitoring Tips. 2022.

127. Masimo C. Clinical Evidence - Regional Oximetry (O3) https://www.masimo.com/evidence/brain-monitoring/o3/ copyright © Masimo. 2025.
128. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. Anesth Analg. 1970;49(6):924–34.
129. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S240–52.
130. White PF, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. Anesth Analg. 1999;88(5):1069–72.
131. Steward DJ. A simplified scoring system for the post-operative recovery room. Can Anaesth Soc J. 1975;22(1):111–3.
132. Tsonis O, Gkrozou F, Lavasidis L, Paschopoulos M. The history of hysteroscopy as an endoscopic method. Ginekologia i Poloznictwo. 2023;18(2):1–6.
133. Mercorio F, De Simone R, Landi P, Sarchianaki A, Tessitore G, Nappi C. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. Maturitas. 2002;43(4):277–81.
134. Deichert U, Schleif R, van de Sandt M, Juhnke I. Transvaginal hysterosalpingo-contrast-sonography (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnostics. Hum Reprod. 1989;4(4):418–24.
135. Lalchandani S, Phillips K. Evaluation of endometrial cavity—investigation options. Reviews in Gynaecological Practice. 2003;3(3):165–70.
136. Hysteroscopy https://www.ruach.clinic/wp-content/uploads/Picture-1-2.png. 2025.
137. Vilos GA. Hysteroscopic surgery: indications, contraindications and complications. In: Vilos GA, editor. A practical manual of hysteroscopy and endometrial ablation techniques. 1st ed. London:Taylor & Francis,2004;238-57.
138. Bradley WH, Boente MP, Brooker D, Argenta PA, Downs LS, Judson PL, et al. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2004;104(5 Pt 1):1030–3.
139. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG technology assessment in obstetrics and gynecology, number 4, August 2005: hysteroscopy. Obstet Gynecol 2005;106(2):439-42.
140. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. Jama. 2002;288(13):1610–21.

141. Elahmedawy H, Snook NJ. Complications of operative hysteroscopy: an anaesthetist's perspective. BJA Educ. 2021;21(7):240–2.
142. Agostini A, Cravello L, Shojai R, Ronda I, Roger V, Blanc B. Postoperative infection and surgical hysteroscopy. Fertil Steril. 2002;77(4):766–8.
143. Özatamer O. Hasta Pozisyonlarının Fizyolojik Etkisi. Anestezide Güncel Konular II. İstanbul ER: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p. 88–9.
144. Lithotomy position https://st3.depositphotos.com/6660138/17424/v/1600/depositphotos_174244088-stock-illustration-vector-illustration-of-a-lithotomy.jpg. 2025.
145. Wieser F, Kurz C, Wenzl R, Albrecht A, Huber JC, Nagele F. Atraumatic cervical passage at outpatient hysteroscopy. Fertil Steril. 1998;69(3):549–51.
146. Downes E, al-Azzawi F. How well do perimenopausal patients accept outpatient hysteroscopy? Visual analogue scoring of acceptability and pain in 100 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993;48(1):37–41.
147. Lau WC, Lo WK, Tam WH, Yuen PM. Paracervical anaesthesia in outpatient hysteroscopy: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(4):356–9.
148. Rudner R, Jalowiecki P, Kawecki P, Gonciarz M, Mularczyk A, Petelenz M. Conscious analgesia/sedation with remifentanil and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam, and propofol for outpatient colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2003;57(6):657–63.
149. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Genitoüriner ameliyatlarda anestezi. In: Tulunay M, Çuhruk H, çeviri editörleri. Klinik anesteziyoloji. Ankara:Güneş Kitabevi,2004;692-705.
150. Tang S, Lu J, Xu C, Wei L, Mei S, Chen R, et al. Feasibility and Safety of Remazolam versus Propofol When Inserting Laryngeal Masks Without Muscle Relaxants During Hysteroscopy. Drug Des Devel Ther. 2023;17:1313–22.
151. Mahli A, Coskun D, Karaca GI, Akcali DT, Karabiyik L, Karadenizli Y. Target-controlled infusion of remifentanil with propofol or desflurane under bispectral index guidance: quality of anesthesia and recovery profile. J Res Med Sci. 2011;16(5):611–20.
152. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. BJA: British Journal of Anaesthesia. 2009;103(1):26–37.
153. Fresenius kabi perfusor https://www.fresenius-kabi.com/hk/products/infusion-and-nutrition-systems/agilia-sp-tiva. 2025.
154. Braun tci perfusor https://catalogs.bbraun.com/en-01/p/PRID00011858/spaceplus-perfusor. 2025.
155. Cai H. Anesthesia for hysteroscopy. In: Xia E, editor. Practical manual of hysteroscopy. 1st ed. Cham:Springer,2022;65-71.
156. Han L, Drover DR, Chen MC, Saxena AR, Eagleman SL, Nekhendzy V, et al. EEG response of dexmedetomidine during drug induced sleep endoscopy. Front Neurosci. 2023;17:1144141.

157. Deng S, Huang X, Lei X. Effects of different doses of alfentanil combined with target-controlled infusion (TCI) of propofol for daytime hysteroscopy. Heliyon. 2024;10(14):e34161.
158. Lei X, Zhang T, Huang X. Comparison of a single intravenous infusion of alfentanil or sufentanil combined with target-controlled infusion of propofol for daytime hysteroscopy: a randomized clinical trial. Ther Adv Drug Saf. 2024;15:20420986241292231.
159. Zhang X, Li S, Liu J. Remimazolam-remifentanil causes less postoperative nausea and vomiting than remimazolam-alfentanil during hysteroscopy: a single-centre randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2023;23(1):199.
160. Zhang X, Li S, Liu J. Efficacy and safety of remimazolam besylate versus propofol during hysteroscopy: single-centre randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2021;21(1):156.
161. Kamath MS, Kalampokas EE, Kalampokas TE. Use of GnRH analogues pre-operatively for hysteroscopic resection of submucous fibroids: a systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;177:11–8.
162. Munro MG, Christianson LA. Complications of Hysteroscopic and Uterine Resectoscopic Surgery. Clin Obstet Gynecol. 2015;58(4):765–97.
163. Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options - a review of literature. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2021;30(5):278–87.
164. Nieto-Pascual L, López-Yarto M, Agüero Mariño M, Martínez García S, López González G, Navarrete Domínguez J, et al. A multi-center study on the use of lidocaine thermogel for pain control in outpatient operative hysteroscopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024;303:230–5.
165. Elasy AN, Heraiz AI, Farag AM. Office Hysteroscopy and Pain Management by Adding Lignocaine with Distension Media Versus Paracervical Block: A Randomized Controlled Clinical Trial. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2023;91(1):3841–5.
166. Kiridi EK, Oriji PC, Ugwoegbu JU, Abasi IJ. Effectiveness of paracervical block for pain relief in women undergoing hysterosalpingography in Bayelsa State, South-South Nigeria: a randomized control trial. Int J Clin Trials. 2022;9(2):53.
167. Mumcu B, Aydın A. The effect of music on pain and anxiety during hysterosalpingography: a randomized controlled trial. BMC Nurs. 2025;24(1):862.
168. Manouchehrian N, Pilehvari S, Rahimi-Bashar F, Esna-Ashari F, Mohammadi S. Comparison of the effects of spinal anesthesia, paracervical block and general anesthesia on pain, nausea and vomiting, and analgesic requirements in diagnostic hysteroscopy: A non-randomized clinical trial. Front Med (Lausanne). 2023;10:1089497.

169. Otokwala JG, Uyoata JU. Spinal Anaesthesia for Hysteroscopic Myomectomy: Efficacy and Safety in a Fertility Hospital in South-South, Nigeria. 2024.
170. Guo YX, Luo K, Jiang PP, Wang D, Wang YZ, Yang XL. Minimal alveolar concentration of sevoflurane in combination with dexmedetomidine in patients with hysteroscopy: An up-down sequential allocation study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022;131(5):364–71.
171. Munmany M, Gracia M, Nonell R, Cardona M, Pons M, Martin M, et al. The use of inhaled sevoflurane during operative hysteroscopy is associated with increased glycine absorption compared to intravenous propofol for maintenance of anesthesia. J Clin Anesth. 2016;31:202–7.
172. Wei Y, Wang J, Xu Z, Ma R. The Evaluation of Reference Values of Plasma and Effect-Site Concentrations of Propofol and Remifentanil During Extubation in Patients Who Had Hysteroscopy Procedures. J Pain Res. 2025;18:1211–9.
173. Li H, Zhao Q, Yu Y, Li W. Clinical observation of different dosages of dexmedetomidine combined with a target-controlled infusion of propofol in hysteroscopic submucosal myomectomy. Front Surg. 2022;9:1025592.
174. Yan Q, Su Y, Gao L, Ding N, Zhang HY, E W, et al. Impact of CYP3A4*1G Polymorphism on Fentanyl Analgesia Assessed by Analgesia Nociception Index in Chinese Patients Undergoing Hysteroscopy. Chin Med J (Engl). 2018;131(22):2693–8.
175. Zhang X, Xu T, An X, Wang J, Meng Q, Xu Z. Determining the optimum dose of remifentanil in combination with propofol for total intravenous anaesthesia in hysteroscopy under Narcotrend and SPI monitoring. Ther Adv Drug Saf. 2024;15:20420986241289204.
176. Li L, Jianfeng Z, Fuding L, Meixian C. The application of target controlled infusion with propofol by Marsh model versus Schnider model during hysteroscopic surgery. Lingnan Modern Clinics In Surgery. 2018;18(06):698.
177. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology. 1998;88(5):1170–82.
178. Huppe T, Maurer F, Sessler DI, Volk T, Kreuer S. Retrospective comparison of Eleveld, Marsh, and Schnider propofol pharmacokinetic models in 50 patients. Br J Anaesth. 2020;124(2):e22–e4.
179. Tănase NV, Hainăroșie R, Brîndușe LA, Corneci D, Voiosu C, Rusescu A, et al. A clinical comparative study of Schnider and Eleveld pharmacokinetic-pharmacodynamic models for propofol target-controlled infusion sedation in drug-induced sleep endoscopy. Biomedicines 2025;13(4):822.
180. Linassi F, Zanatta P, Kreuzer M, Ciavattini E, Rizzetto C, Carron M, et al. Evaluating midazolam's influence on bispectral index and propofol concentrations using Schnider and Eleveld models in target-controlled

infusion general anesthesia: a prospective observational study. Life (Basel) 2025;15(2):219.
181. Šafránková P, Bruthans J. Target-Controlled Infusion of Propofol: A Systematic Review of Recent Results. J Med Syst. 2025;49(1):54.
182. Kim TK. Obesity and anesthetic pharmacology: simulation of target-controlled infusion models of propofol and remifentanil. Korean J Anesthesiol. 2021;74(6):478–87.
183. Ynineb A, Farbakhsh H, Othman GB, Wahlquist Y, Birs I, Yumuk E, et al. Comparative Analysis of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models for Propofol and Remifentanil Using Model Predictive Control. 2024 European Control Conference (ECC). 2024:3045–50.
184. Sedline vs BİS https://investor.masimo.com/news/news-details/2018/New-Study-Investigates-the-Utility-of-Masimo-SedLinesupsup-Patient-State-Index-in-Monitoring-Anesthesia-Depth-of-Patients-with-Healthy-and-Cirrhotic-Livers/. 2025.
185. Jones JH, Nittur VR, Fleming N, Applegate RL, 2nd. Simultaneous comparison of depth of sedation performance between SedLine and BIS during general anesthesia using custom passive interface hardware: study protocol for a prospective, non-blinded, non-randomized trial. BMC Anesthesiol. 2021;21(1):105.
186. Yumuk E, Copot D, Ionescu CM, Neckebroek M. Data-driven identification and comparison of full multivariable models for propofol–remifentanil induced general anesthesia. Journal of Process Control. 2024;139:103243.
187. Sabourdin N, Burey J, Tuffet S, Thomin A, Rousseau A, Al-Hawari M, et al. Analgesia Nociception Index-Guided Remifentanil versus Standard Care during Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2022;11(2):333.
188. Norbeck DW, Lindgren S, Wolf A, Jildenstal P. Reliability of nociceptive monitors vs. standard practice during general anesthesia: a prospective observational study. BMC Anesthesiol. 2025;25(1):51.
189. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. Anesth Analg. 2007;104(1):51–8.
190. Chaix I, Manquat E, Liu N, Casadio MC, Ludes PO, Tantot A, et al. Impact of hypotension on cerebral perfusion during general anesthesia induction: A prospective observational study in adults. Acta Anaesthesiol Scand. 2020;64(5):592–601.
191. Milliet N. Identification of an error in the implementation of the Eleveld model in a commercial TCI pump. J Clin Monit Comput. 2025:1–3.
192. Bagshaw O. Relationship between decrement time and recovery time in pediatric total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil. Paediatr Anaesth. 2023;33(6):486–91.

193. Morse JD, Cortinez LI, Meneely S, Anderson BJ. Propofol context-sensitive decrement times in children. Paediatr Anaesth. 2022;32(3):396–403.
194. Linassi F, Kreuzer M, Maran E, Farnia A, Zanatta P, Navalesi P, et al. Age influences on Propofol estimated brain concentration and entropy during maintenance and at return of consciousness during total intravenous anesthesia with target-controlled infusion in unparalyzed patients: An observational prospective trial. PLoS One. 2020;15(12):e0244145.
195. Videnovic N, Zdravkovic R, Pavlovic A, Trpkovic S, Videnovic V, Mladenovic S. Complications of total intravenous anesthesia (tiva - tci) as anesthetic technique applied in İvf – our experience. 2014.
196. Daccache N, Wu Y, Jeffries SD, Zako J, Harutyunyan R, Pelletier ED, et al. Safety and recovery profile of patients after inhalational anaesthesia versus target-controlled or manual total intravenous anaesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Anaesth. 2025;134(5):1474–85.
197. Yeganeh N, Roshani B, Yari M, Almasi A. Target-controlled infusion anesthesia with propofol and remifentanil compared with manually controlled infusion anesthesia in mastoidectomy surgeries. Middle East J Anaesthesiol. 2010;20(6):785–93.

8. ÖZET

Bu çalışmada, histeroskopi operasyonlarında hedef kontrollü infüzyon (HKİ) yöntemiyle uygulanan genel anestezide farklı farmakokinetik modellerin klinik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Etik kurul onayı sonrasında, çalışmaya katılmayı kabul eden ASA I–II sınıfında, 18–65 yaş aralığında ve vücut kitle indeksi 18.5–35 arasında olan toplam 90 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar, uygulanan HKİ protokolüne göre iki gruba ayrılmıştır. Standart Grupta propofol için Schnider, remifentanil için Minto modeli; Eleveld Grubunda ise her iki ajan için Eleveld modeli kullanılmıştır. Bilinç kaybının ardından uygun boyutta LMA yerleştirilmiş, anestezi süresince hastalar ileri düzey monitörizasyon sistemleriyle izlenmiştir. SedLine®, ANI® ve O3® sensörleriyle sırasıyla bilinç düzeyi, analjezik yanıt ve serebral oksijenizasyon objektif olarak değerlendirilmiştir. İlaç dozları fizyolojik yanıtlara göre bireysel olarak titrasyonla ayarlanmıştır. İntraoperatif dönemde hemodinamik ve farmakodinamik parametreler belirli aralıklarla kaydedilmiş; toplam ilaç tüketimi, cerrahi ve anestezi süreleri olgu rapor formlarına işlenmiştir. Ayrıca decrement süresi ile klinik uyanıklık zamanı karşılaştırılmıştır. Postoperatif derlenme Modifiye Aldrete Skoru, analjezi düzeyi ise Vizüel Analog Skala ile değerlendirilmiş; hasta ve cerrah memnuniyeti de kaydedilerek çalışma bütüncül biçimde belgelenmiştir.

Gruplar yaş, BMI, ASA skoru, eşlik eden hastalıklar, cerrahi ve anestezi süresi, toplam remifentanil tüketimi ve derlenme süresi açısından benzer bulunmuştur. Kalp atım hızı, diastolik ve ortalama arter basıncı ile SpO_2 düzeylerinde anlamlı fark izlenmezken, sistolik arter basıncı Standart grupta belirli zaman noktalarında daha yüksek saptanmıştır.

Bilinç kaybına kadar geçen süre Standart Grupta daha uzun olup, bu dönemde daha fazla remifentanil tüketilmiştir. Buna karşılık, Eleveld Grubunda aynı dönemde propofol tüketimi daha yüksek bulunmuştur. Toplam propofol tüketimi Standart Grupta daha fazladır. CeP, CeR, PSI ve ortalama arter basıncı ile toplam ilaç tüketimleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. PSI değerleri LMA yerleştirilme anında Standart Grupta, çıkarılma anında ise Eleveld Grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Eleveld Grubunda decrement propofol süresi daha uzun bulunmuştur. Her iki grupta da remifentanil decrement süresi ile uyanma süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Standart Grupta propofol decrement süresi uzadıkça uyanma süresinin de uzadığı belirlenmiştir. Cerrahi ve anestezi süresi uzadıkça toplam ilaç tüketiminde artış gözlenmiştir.

Her iki grupta da altı advers olay bildirilmiş olup, Eleveld Grubunda erken uyanma bulguları, Standart Grupta ise hipotansiyon daha sık izlenmiştir. Ciddi komplikasyon gelişmemiştir. Tüm hastalar stabil şekilde, yüksek PSI değerleriyle

uyanmış; postoperatif dönemde ağrı, bulantı-kusma gözlenmemiştir. Tüm hastalar kısa sürede MASS ≥9 skoruna ulaşmış, hasta ve cerrah memnuniyeti her iki grupta da yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada HKİ yöntemiyle gerçekleştirilen histeroskopi olgularında, farklı farmakokinetik modellerin klinik uygulanabilirliği karşılaştırılmış ve her iki modelin de intraoperatif stabilite, anestezi derinliği yönetimi ve postoperatif toparlanma açısından güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. HKİ sistemlerinde model seçimi yapılırken yalnızca teorik hesaplamalar değil, hastaya özgü klinik yanıtlar ile çok boyutlu monitörizasyon verileri de dikkate alınarak bireyselleştirilmiş anestezi uygulamaları hedeflenmelidir.

Anahtar kelimeler: Hedef kontrollü infüzyon, histeroskopi, anestezi derinliği

9. SUMMARY

In this study, it was aimed to compare the clinical efficacy of different pharmacokinetic models in general anesthesia administered using the target-controlled infusion (TCI) method during hysteroscopy operations.

Following ethics committee approval, a total of 90 female patients aged 18–65 years, classified as ASA I–II and with a body mass index between 18.5 and 35, who agreed to participate in the study, were included. The patients were divided into two groups according to the TCI protocol applied. In the Standard group, the Schnider model was used for propofol and the Minto model for remifentanil, whereas in the Eleveld group, the Eleveld model was used for both agents. After loss of consciousness, a suitable size LMA was inserted, and patients were monitored throughout the anesthesia period using advanced monitoring systems. Consciousness level, analgesic response, and cerebral oxygenation were objectively assessed using SedLine®, ANI®, and O3® sensors, respectively. Drug doses were titrated individually based on physiological responses. Hemodynamic and pharmacodynamic parameters were recorded at regular intervals during the intraoperative period; total drug consumption, surgical and anesthesia durations were documented on the case report forms. Additionally, decrement time was compared with clinical awakening time. Postoperative recovery was assessed using the Modified Aldrete Score, and analgesic efficacy was evaluated with the Visual Analog Scale. Data on patient and surgeon satisfaction were also recorded to provide a comprehensive evaluation.

The groups were similar in terms of age, BMI, ASA classification, comorbidities, surgical and anesthesia duration, total remifentanil consumption, and recovery time. No significant differences were found regarding heart rate, diastolic and mean arterial pressure, or SpO_2 levels. However, systolic arterial pressure was significantly higher at certain time points (induction, end of surgery, and LMA removal) in the Standard group.

The time to loss of consciousness was longer in the Standard group, with greater remifentanil consumption during this period. In contrast, propofol consumption during the same period was higher in the Eleveld group. Total propofol consumption was higher in the Standard group. No significant correlation was found between CeP, CeR, PSI, mean arterial pressure, and total drug consumption. PSI values were higher during LMA insertion in the Standard group, and during LMA removal in the Eleveld group.

The decrement time for propofol was longer in the Eleveld group. A positive correlation was observed between remifentanil decrement time and awakening time in both groups. In the Standard group, a longer propofol decrement time was also associated with prolonged awakening time. As surgical and anesthesia duration increased, total drug consumption also increased.

Six adverse events were reported in each group. Early awakening signs were more common in the Eleveld group, while hypotension was more frequently

observed in the Standard group. No serious complications were observed. All patients awoke stably with high PSI values. No postoperative pain, nausea, or vomiting was observed, and all patients reached a MASS score ≥9 within a short time. Patient and surgeon satisfaction were high in both groups.

In conclusion, this study compared the clinical applicability of different pharmacokinetic models in hysteroscopy cases performed using the TCI method. The findings indicate that both models are safe and effective in terms of intraoperative stability, anesthesia depth management, and postoperative recovery. When selecting a pharmacokinetic model in TCI systems, not only theoretical calculations but also patient-specific clinical responses and multidimensional monitoring data should be considered to achieve individualized anesthesia management.

Keywords: Target-controlled infusion, hysteroscopy, depth of anesthesia

10. ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hedef kontrollü infüzyon uygulanan histeroskopi olgularında perioperatif anestezi etkinliğinin değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU (VARSA)	

Etik Kurulun Adı:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA AİT BİLGİLER

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

TİTCK Tarafından Verilen Etik Kurul Kodu [1]

2024-KAEK-07

Açık Adresi	Telefon	E-Posta
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu GÜTF Dekanlığı-Beşevler/Ankara 06500	+90312-202 69 58	tipetikkurul@gazi.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA YAPILAN BAŞVURUYA AİT BİLGİLER

Etik Kurula Başvuru Tarihi	18.03.2025
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı [2]	Prof. Dr. Demet COŞKUN
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Destekleyici	
Destekleyicinin Yasal Temsilcisi	
Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	
Başvuru Sahibi	Destekleyici / *Lütfen başvuru sahibini belirtiniz (Ad soyad/Sponsor (Firma) adı)*
Araştırmanın Fazı	Gözlemsel ilaç çalışması -Düşük riskli bilimsel çalışma- Uzmanlık Tezi
Araştırmanın Türü (Tıbbi Cihaz Araştırma/Çalışmaları İçin)	
Destekleyicinin Statüsü	Araştırmacı/Akademik (Investigator initiated trials)

KARAR BİLGİLERİ

Karar No:	061	Tarih:	24.03.2025

İlk Uygunluk Başvurusu:

Uygun ☒

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

☐ *Uygun bulunan araştırmanın 27 Mayıs 2023 tarih ve 32203 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alması nedeni ile araştırmanın başlatılabilmesi için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.*

☐ *Uygun bulunan araştırmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti taşımayan tıbbi cihaz ile yapılan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması olması nedeniyle araştırmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması.*

☐ *Uygun bulunan araştırmanın/çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti taşıyan ve teknik dokümantasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun olarak kullanılan tıbbi cihazla yapılan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ve Tıbbi Cihazlar ile Yürütülen Piyasaya Arz Sonrası Çalışma olması nedeni ile araştırmanın/çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirim yapılması gerekmektedir.*

☐ *Uygun bulunan çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamındaki İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar İle Yürütülen;*

- *Amacı yalnızca performans değerlendirmek olan ve cerrahi prosedürler yoluyla numune alımının yapıldığı Performans Değerlendirme Çalışması,*
- *Yürütülmesinde ilave girişimsel prosedürler veya gönüllüler için başka riskler bulunan Performans Değerlendirme Çalışması,*
- *Test sonuçlarının hasta yönetimi kararlarını etkileyebildiği veya tedaviye yön vermek üzere kullanılabildiği Performans Değerlendirme Çalışması,*

olması nedeni ile çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

☐ *Uygun bulunan çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamındaki;*

- *Destek tanı cihazına ilişkin sadece artık numune kullanılarak yapılan Performans Değerlendirme Çalışması,*
- *Teknik dokümantasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun olarak kullanılan ve gönüllülerin ilave olarak girişimsel veya külfetli prosedürlere tabi tutulduğu İn-Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar İle Yürütülen Piyasaya Arz Sonrası Çalışması,*

olması nedeni ile çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirim yapılması gerekmektedir.

☐ *Uygun bulunan 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamındaki İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar ile yürütülen yukarıda yer alan çalışmalar dışında kalan Performans Değerlendirme Çalışmaları etik kurul kararı ile başlatılabilir, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izni veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu' na bildirim yapılması gerekmemektedir.*

☐ *Uygun bulunan çalışmanın Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün 5/4/2018 tarihinde yayımladığı 2018/10 sayılı Genelge kapsamında yer alan kök hücreler ile yapılan klinik araştırma olması nedeni ile araştırmanın başlatılabilmesi için Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden izin alınması gerekmektedir.*

☐ *Uygun bulunan beşeri tıbbi ürünlerin gözlemsel çalışması etik kurul kararı ile başlatılabilir, Bakanlık izni gerektirmemektedir.*

☐ *Uygun bulunan çalışmanın 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10. Madde kapsamında yer alan*

- *Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına ilişkin araştırmalar dışındaki tedavi yöntemlerine ilişkin çalışma.*
- *Özel tıbbi amaçlı gıdalarda kullanım amacına ilişkin çalışma,*
- *Gıda ve takviye edici gıdalarda sağlık beyanı kullanımına ilişkin çalışma*
- *Düşük riskli bilimsel çalışma olması nedeni ile çalışmanın başlatılabilmesi için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru yapılması gerekmektedir.*

Uygun Değil ☐

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın/çalışmanın yürütülmesi uygun bulunmamıştır.

Gerekçe:

Revizyon ☐

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup aşağıda belirtilen eksiklikler tespit edilmiştir;

Talep edilen revizyonları belirtiniz.

Değişiklik/Önemli Değişiklik Başvurusu:

Uygun ☐

Araştırmanın yürütülmesine ilişkin yukarıda belirtilen bilgi/belge değişikliği/önemli değişikliği talebi/talepleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup değişikliğin/değişikliklerin uygulanmasında etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Uygun Değil ☐

Araştırmanın yürütülmesine ilişkin yukarıda belirtilen bilgi/belge değişikliği/önemli değişikliği talebi/talepleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve değişikliklerin uygulanması uygun bulunmamıştır.

Gerekçe:

Revizyon ☐

Yukarıda belirtilen bilgi/belge değişikliği/önemli değişikliği talebi/talepleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup aşağıda belirtilen eksiklikler tespit edilmiştir;

Revizyon talep edilen dokümanı belirtiniz.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Etik Kurulun Çalışma Esası

- Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları Sözleşmesi
- Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokol
- Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun Ek 10 uncu maddesi
- Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
- İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
- Klinik Araştırmalar ve Biyoyararlanım / Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurullarının Standart Çalışma Yöntemi Esasları

ETİK KURUL ÜYELERİ

ASİL ÜYELER:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Zorunlu Üye	Kurum Dışı Üye	Araştırma ile İlişkisi[9]	Katılım
1. Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nöroloji BD.	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Evet
2. Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARDIMCISI	GÜTF Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Farmakolog	Hayır	Yok	Evet
3. Dr. Öğr. Üyesi Cansu ÖZBAŞ BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Evet
4. Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Evet
5. Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİBOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (Ankara EAH)	Dahili bilimler	Evet	Yok	Evet
6. Prof. Dr. Ramazan KARABULUT ÜYE	Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı(*)	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	Evet
7. Prof. Dr. Ayşe KALKANCI ÜYE	Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Evet
8. Prof. Dr. Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	Evet
9. Prof. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı(*)	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Evet
10. Doç. Dr. M. Hakan AKSU ÜYE	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Hayır
11. Av. İlknur YILDIZ ERGİN ÜYE	Ankara 1. Barosu (*)	Hukukçu	Evet	Yok	Evet
12. Nejla Can GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci (*)	SMMOÜ	Evet	Yok	Evet

YEDEK ÜYELER:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Zorunlu Üye	Kurum Dışı Üye	Araştırma ile İlişkisi	Katılım	İmza
1.Prof. Dr. Canan ULUOĞLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji AD. (*)	Farmakolog	Hayır	Yok	Evet	
2. Prof. Dr. Zafer GÜNENDİ ÜYE	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Evet	
3.Doç. Dr. Hasan Selçuk ÖZGER ÜYE	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Evet	
4. Doç. Dr. Hacer DOĞAN VARAN ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Evet	
5. Doç. Dr. Esra KAYA KILIÇ ÜYE	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (Ankara EAH)	Dahili bilimler	Evet	Yok	Evet	
6. Doç. Dr. Volkan ŞIVGIN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (*)	Cerrahi bilimler	Evet	Yok	Evet	
7.Doç. Dr. Esra İŞÇİ BOSTANCI ÜYE	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı(*)	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	Evet	
8. Doç. Dr. Mehmet Cüneyt ÖZMEN ÜYE	Göz Hastalıkları Anabilim Dalı (*)	Cerrahi bilimler	Hayır	Yok	Evet	
9. Doç. Dr. Aybeniz CİVAN KAHVE ÜYE	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Dahili bilimler	Hayır	Yok	Evet	
10. Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	Dahili bilimler	Evet	Yok	Evet	
11. Av. Hurşit ÖZTÜRK ÜYE	Ankara 1. Barosu (*)	Hukukçu	Evet	Yok	Evet	
12. Betül HASDEMİR BORA ÜYE	Sivil Temsilci (*)	SMMOÜ	Evet	Yok	Evet	

Toplantıya katılım sağlayan yedek üye/üyeler varsa katılım gerekçesini (alanı ile ilgili görüş almak, zorunlu üyenin toplantıya katılım sağlayamaması, yeterli üye sayısına ulaşmak vb) belirtiniz. Yedek üye asil üye olarak atanmadığı sürece asil üyeler arasında ismi belirtilmemelidir.	

** Kararı uygun bulmayan üye varsa katılım durumu evet işaretlenmeli ancak kararı imzalamamalıdır!

Kararı uygun bulmayan üye var mı?	Bir öğe seçin.
Kararı uygun bulmayan üyenin gerekçesini/şerh düşmesini dayanakları ile birlikte belirtiniz [10].	

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Subhan RUSTAMLI

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

2020 - 2025 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

2010 - 2018 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp

Yabancı Dili: İngilizce, Rusca,

Üyesi Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği

Bilimsel Etkinlikleri:

1. Ercan, T. M. F., Genç, Z., Rustamli, S., Demir, T., vd. (2020). Bir Lisenin 10. Sınıf Öğrencilerinin Sağlığı Geliştirme Davranışlarının Bazı Faktörler İle İlişkisinin Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 51(3), 140-145. https://doi.org/10.16948/zktipb.463434

2. Rustamli, S., Zelyurt, G., Özdemirkan, Z. A., Emmez, G., Günay, İ., Tokgöz, M. H., & Pampal, H. K. Pelvik fraktüre sekonder ileusla indüksiyon sonrası aspirasyon ve diğer komplikasyonların yönetimi. 22. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi, 22–25 Şubat 2024, Antalya, Türkiye. Sözlü Bildiri – Yayın No: S-054.