

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**MAJÖR ORTOPEDİK CERRAHİDE DEKSMEDETOMİDİN-
REMİFENTANİL- KOMBİNE İNFÜZYONLARININ
PERİOPERATİF HEMODİNAMİ, POSTOPERATİF AĞRI VE
KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Berkan PANUŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Rıza Hakan ERBAY

DENİZLİ – 2024

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**MAJÖR ORTOPEDİK CERRAHİDE DEKSMEDETOMİDİN-
REMİFENTANİL- KOMBİNE İNFÜZYONLARININ
PERİOPERATİF HEMODİNAMİ, POSTOPERATİF AĞRI VE
KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Berkan PANUŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Rıza Hakan ERBAY

DENİZLİ – 2024

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Rıza Hakan ERBAY danışmanlığında Dr. Mehmet Berkan PANUŞ tarafından yapılan “Majör Ortopedik Cerrahide Deksmetomidin- Remifentanil-Kombine İnfüzyonlarının Perioperatif Hemodinami, Postoperatif Ağrı ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi” başlıklı tez çalışması 11/01/2024 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Simay KARADUMAN

ÜYE: Prof. Dr. Rıza Hakan ERBAY

ÜYE: Doç. Dr. Habip ATALAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve tezimi başından sonuna kadar destekleyerek her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Hakan ERBAY'a başta olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Simay KARADUMAN'a, değerli hocalarım, Prof. Dr. Hülya SUNGURTEKİN, Prof. Dr. Erkan TOMATIR, Doç. Dr. Habip ATALAY'a, Dr. Öğrt. Üyesi Aslı METE'ye, Dr. Öğrt. Üyesi İlknur Hatice AKBUDAK'a ve Dr. Öğrt. Üyesi Turan EVRAN'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her konuda birbirimize destek olduğumuz değerli Araştırma Görevlisi arkadaşlarım ve Teknisyen arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme, destekleri ve sabrı için sevgili eşim Ülgen'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet Berkan PANUŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alt Ekstremitte Cerrahisi	3
2.2. Geriatrik Popülasyonda Anestezi	3
2.2.1. Yaşlılıkta Fizyolojik ve Patolojik Değişiklikler	3
2.1.2. Ameliyat Öncesi Bilişsel Değerlendirme ve Deliryum Riski	4
2.3. Remifentanil	4
2.3.1. Farmakokinetik Özellikleri	5
2.3.2. Farmakodinamik Özellikleri	6
2.4. Deksmetomidin	6
2.4.1. Farmakokinetik Özellikleri	7
2.4.2. Farmakodinamik Özellikleri	7
2.4.2.1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	7
2.4.2.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	8
2.4.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	8
2.4.2.4. Kullanım Alanları	8
2.5. Ağrı ve Fizyolojisi	9
2.5.1. Ağrının Sistemlere Etkileri	9
2.5.2. Postoperatif Ağrı	9
2.5.2.1. Postoperatif Ağrı Tedavisi	10
2.5.2.1.1. Opioid Analjezikler	10
2.5.2.1.2. Opioid Olmayan Analjezikler	10
2.6. Kognitif (bilişsel) Fonksiyon	11

2.6.1. Postoperatif Deliryum.....	11
2.6.2. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon.....	11
2.6.3. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluklarında Tanı.....	12
2.7. Mini Mental Durum Testi ve Değerlendirilmesi.....	12
GEREÇ YÖNTEM	14
3.1. İstatistiksel Analiz	17
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA	24
SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
DKB	: Diyastolik kan basıncı
EKG	: Elektrokardiyogram
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (US Food and Drug Administration)
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
IASP	: Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu
ISPOCD	: Uluslararası Ameliyat Sonrası Bilişsel Bozukluk Çalışması
KAH	: Kalp Atım Hızı
MAC	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
MMT	: Mini Mental Test
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
OAB	: Ortalama arter basıncı
POD	: Postoperatif Deliryum
POKD	: Postoperatif kognitif disfonksiyon
RD	: Remifentanil Deksmetomidin
SKB	: Monitörize edilerek sistolik kan basıncı
sPO ₂	: Periferik oksijen satürasyonu
TDA	: Total Diz Artroplastileri
TKA	: Total kalça artroplastisi
vb.	: ve benzeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Remifentanilin kimyasal yapısı	5
Şekil 2. Deksmetomidinin kimyasal yapısı.....	6
Şekil 3. Standardize Mini Mental Test	17

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Hastaların demografik verileri.....	18
Tablo 2. Gruplar arası kronik hastalık varlığı.....	18
Tablo 3. Gruplar arası satürasyon değerleri karşılaştırması	19
Tablo 4. Gruplar arası kalp atım hızı değerleri karşılaştırması.....	19
Tablo 5. Gruplar arası sistolik arteriyel basınç değerlerinin karşılaştırması	20
Tablo 6. Gruplar arası diastolik değerleri karşılaştırması.....	21
Tablo 7. Gruplar arası sedatif ve analjezik ajanlar	22
Tablo 8. Gruplar arası NAS skorlarının karşılaştırması.....	23
Tablo 9. Gruplar arası MMS skorlarının karşılaştırması	23

ÖZET

Majör Ortopedik Cerrahide Deksmetomidin- Remifentanil- Kombine İnfüzyonlarının Perioperatif Hemodinami, Postoperatif Ağrı ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Total diz ve total kalça artroplastileri en sık yapılan ortopedik cerrahi girişimler arasında yer almaktadır. Toplumda yaş ortalamasının yükselmesiyle birlikte bu cerrahiler giderek daha da sık karşımıza çıkacaktır. Yaşlı kalça kırıklı hastalarda postoperatif komplikasyonların başında deliryum ve kognitif fonksiyon bozukluğu gelmektedir. Postoperatif ağrı hem yaşam kalitesini bozması hem de postoperatif kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olması yönünden önemle üzerinde durulması gereken bir sorundur. Günümüzde opioid ajanlardan kaçınılarak multimodal analjezi çalışmaları ön plana çıkmaktadır. Deksmetomidin kullanımı ile de postoperatif ağrı ve kognitif fonksiyonlar üzerine bazı olumlu etkiler bildirilmektedir. Bu çalışmada postoperatif ağrı ve kognitif disfonksiyon açısından yüksek riskli 65 yaş üstü majör ortopedik cerrahi (kalça protezi, diz artroplastisi) geçirecek hastalarda standart opioid analjezik kullanımını azaltabilecek intraoperatif deksmedetomidin ve düşük doz opioidle kombine deksmedetomidin infüzyonunun postoperatif ağrı ve kognitif disfonksiyon üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Majör ortopedik cerrahi geçirecek 65 yaş ve üzeri 72 hasta deksmedetomidin, remifentanil, deksmedetomidin ve remifentanil kombinasyonu olarak üç eşit gruba randomize edildi. Deksmetomidin grubuna 0,5 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu, remifentanil grubuna 1 µg/kg/saat remifentanil infüzyonu, kombine gruba 0,5 µg/kg/saat remifentanil ve 0,25 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu verildi. Tüm hastalar sevofluran inhalasyon anestezisi aldı ve BIS 40-60 arası anestezik derinlikte takip edildi. Ameliyat bitiminde tüm hastalara analjezi için parasetamol 1 gr ve deksketoprofen 50 mg yapıldı. Hastaların intraoperatif hemodinamisi izlendi. Hastaların postoperatif ağrı durumları numerik ağrı skoru ile postoperatif 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi. Hastaların numerik ağrı skorları 4-6 arası ise öncelikle 1 gr parasetamol yapıldı, 1 saat sonra değerlendirilip ağrı skoru 4-6 arası devam ediyorsa 50 mg deksketoprofen uygulandı. Ağrı skoru 6 ve üzerinde olan hastalara 100 mg tramadol uygulandı. Hastaların kognitif fonksiyonları preoperatif 4 saat önce ve postoperatif 24. saatte mini mental test ile değerlendirildi.

Gruplarda demografik veriler, ek hastalıklar ve hemodinamik parametreler benzerdi. İstatistiksel olarak non-opioid analjezik ihtiyacı (P=0,012) ve tramadol ihtiyacı (P=0,002) deksmedetomidin grubunda azaldı. Dördüncü saatteki numerik ağrı skorları gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (P=0,008), en yüksek numerik ağrı skoru ortalaması remifentanil grubunda, en düşük skor ise deksmedetomidin grubunda idi. Postoperatif kognitif fonksiyonlar gruplarda benzer bulundu. Tüm gruplarda postoperatif mini mental test skorları ameliyat öncesine göre düşük bulundu.

Sonuç olarak, major ortopedik cerrahi geçirecek hastalarda intraoperatif deksmedetomidin kullanımının standart opioid bazlı anestezi yaklaşımına ve düşük doz remifentanil deksmedetomidin kombinasyonuna oranla postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi olmaksızın hemodinamiyi bozmadan postoperatif ağrıyı azaltabileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Postoperatif ağrı, postoperatif kognitif disfonksiyon, deksmedetomidin, remifentanil, tramadol.

SUMMARY

The effect of Dexmedetomidine-Remifentanil-combined infusions on perioperative hemodynamics, postoperative pain and cognitive functions in major orthopedic surgery

Total knee and total hip arthroplasties are among the most common orthopedic surgical procedures. With the increasing average age in society, these surgeries are becoming more prevalent. In elderly patients with hip fractures, delirium and cognitive dysfunction are common postoperative complications. Postoperative pain is a significant concern due to its impact on both quality of life and postoperative cognitive function. In today's practice, multimodal analgesia studies are emphasized, avoiding the use of opioid agents. The use of dexmedetomidine has been reported to have some positive effects on postoperative pain and cognitive function. In this study, we aimed to investigate the effects of intraoperative dexmedetomidine infusion alone and in combination with low-dose opioids on postoperative pain and cognitive dysfunction in high-risk patients aged 65 and over undergoing major orthopedic surgery.

A total of 72 patients aged 65 and over undergoing major orthopedic surgery were randomized into three equal groups: dexmedetomidine, remifentanil, and a combination of dexmedetomidine and remifentanil. The dexmedetomidine group received an infusion of dexmedetomidine at a rate of 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, the remifentanil group received an infusion of remifentanil at a rate of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, and the combination group received an infusion of remifentanil at a rate of 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and dexmedetomidine at a rate of 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. All patients received sevoflurane inhalation anesthesia, and the anesthetic depth was monitored between BIS 40-60. At the end of the surgery, all patients received 1 gram of paracetamol and 50 mg of dexketoprofen for analgesia. Intraoperative hemodynamics of patients were monitored. Postoperative pain status was evaluated with a numeric pain score at 2, 4, 8, 12, and 24 hours after the surgery. If the numeric pain score of patients was between 4-6, 1 gram of paracetamol was administered initially. If the pain score persisted between 4-6 after one hour, 50 mg of dexketoprofen was administered. Patients with a pain score of 6 and above received 100 mg of tramadol. The cognitive functions of patients were evaluated with a mini-mental test 4 hours before the surgery and 24 hours after the surgery.

Demographic data, comorbidities, and hemodynamic parameters were similar among the groups. There was a statistically significant reduction in the need for non-opioid analgesics (P=0.012) and tramadol (P=0.002) in the dexmedetomidine group. Numeric pain scores at the fourth hour showed a significant difference among the groups (P=0.008), with the highest average numeric pain score in the remifentanyl group and the lowest score in the dexmedetomidine group. Postoperative cognitive functions were similar among the groups. Mini-mental test scores for all groups were lower postoperatively compared to preoperative scores.

In conclusion, the use of dexmedetomidine in the intraoperative period in patients undergoing major orthopedic surgery can reduce postoperative pain without affecting hemodynamics compared to the standard opioid-based anesthetic approach and the combination of low-dose remifentanyl and dexmedetomidine, without affecting postoperative cognitive functions.

Keywords: Postoperative pain, postoperative cognitive dysfunction, dexmedetomidine, remifentanyl, tramadol.

GİRİŞ

Ortopedik girişimler, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de en sık uygulanan ameliyatlardır; 2012 yılında 700.000'den fazla yapılan diz artroplastisi ilk sırada yer alırken kalça artroplastisi de 470.000 civarında bir sayı ile dördüncü sırada uygulanmıştır. Bu istatistikler en sık operasyon nedeninin osteoartrit olduğunu göstermektedir. Osteoartrit gelişimi için primer risk faktörü olarak yaş ön planda yer almaktadır. Nüfusun yaşlanması ile birlikte, ABD'de 2050 yılında 65 yaş üstü nüfusun 2012 yılının iki katına çıkacağı öngörülmektedir. Bu durumda osteoartrit ve buna bağlı diz ve kalça artroplastisi operasyonu oranlarının artacağı düşünülmektedir (1).

Diz artroplastisi ve kalça protezi gibi girişimler hastaların ağrılarının giderilmesi, yaşam kalitelerinin artırılması ve fonksiyonellikleri için önemli olsa da bu ameliyatların sıklıkla genel anestezi altında gerçekleştiriliyor olması deliryum ve postoperatif kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi istenmeyen etkileri de beraberinde getirmektedir.

Genel anesteziye, analjezi ve postoperatif erken derlenme açısından kısa etkili opioidler yaygın kullanılmaktadır. Remifentanil, lipofilik, kan beyin bariyerini hızla geçebilen, kısa etki başlangıcına sahip, plazmada, eritrositlerde ve interstisyel dokularda bulunan esterazlar yoluyla yıkılan, infüzyonun durdurulmasından 5-10 dakika sonra etkisi sona eren bir opioiddir. Bu özellikleri remifentanili çok çeşitli cerrahi girişimler için hızlı ve doğru bir doz titrasyonuna olanak veren bir seçenek haline getirmektedir (2). Remifentanil uygulamasının değişen intraoperatif uyarılara yanıtı iyi kontrol etmesi ve genel anesteziden hızlı derlenmeye yanıt veren olumlu özelliklerinin yanı sıra; hipotansiyon, bradikardi, postoperatif hiperanaljezi ve buna bağlı postoperatif opioid tüketiminde artış gibi istenmeyen etkileri de önemlidir (3).

Deksmedetomidin etkisini lokus seruleus, beyin sapı ve spinal korddaki α_2 adrenerjik reseptörler üzerinden gösteren sedatif, analjezik, hipnotik, anksiyolitik ve sempatolitik özelliklere sahip bir ajandır. Deksmedetomidin sedatif etkisini santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 adreno reseptörlerin uyarılması ile; analjezik etkisini ise Merkezi Sinir Sistemi (MSS) ve omurilikteki α_2 reseptörleri yoluyla gösterir. Hayvan modellerinde serebral iskemi ve reperfüzyon sonrası deksmedetomidinin serebral nekrozu azalttığı ve nörolojik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Deksmedetomidin intraoperatif uygulandığında intravenöz ve volatil anestezi ajan gereksimini azaltır,

postoperatif uygulandığında ise birlikte kullanılan analjezik ve sedatif gereksimini azalttığı gösterilmiş, böylelikle opioidlere bağlı bulantı, kusma, kaşıntı, hiperaljezi ve solunum depresyonu gibi yan etkilerinden kaçınmakta etkili bulunmuştur (4).

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD), ameliyattan haftalar veya aylar sonraya kadar sürebilen, uzun süreli bilişsel işlev bozukluğu sendromu olarak tanımlanır ve ameliyat öncesi ve sonrası nörobilişsel test sonuçlarını karşılaştırarak tanısı mümkün olan hafıza, entelektüel yetenek ve yürütme işlevindeki sınırlamalar içermesiyle deliryum ve demanstan farklıdır. Deksmetomidinin santral sempatik çıkışı ve cerrahi stres yanıtını azaltan bir antiinflamatuvar özelliğe sahip olması intraoperatif kullanımının POKD insidansını azaltabileceğini düşündürmektedir (5).

Literatürde intraoperatif remifentanil ve deksmedetomidin infüzyonlarının postoperatif ağrı ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri ile ilgili deksmedetomidinin remifentanile üstün olabileceği veya aralarında anlamlı fark olmadığı yönünde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Grape S ve ark. (6) intraoperatif analjezi için remifentanil ve DEX'i karşılaştırdıkları meta analizlerinde postop 2. ve 24. saat DEX grubunda ağrı skorlarının daha düşük olduğunu göstermişler, Naik BI ve ark. (7) spinal cerrahi geçiren 131 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada DEX infüzyonunun postop ağrı ve opioid ihtiyacını azaltmadığını saptamışlardır. Lei D ve ark. (8) intraoperatif dexmedetomidin infüzyonunun postop 1 ve 7. günlerde kognitif disfonksiyonu azalttığını belirtmişlerdir. Deiner S ve ark. (9) ise 404 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada intraoperatif dexmedetomidin infüzyonunun POKD'ı azaltmadığını göstermişlerdir.

Bu çalışmada postoperatif ağrı ve kognitif disfonksiyon açısından yüksek risk barındıran 65 yaş üstü majör ortopedik cerrahi geçirecek (kalça protezi, diz artroplastisi) hastalarda perioperatif deksmedetomidin kullanımının standart opioid bazlı anesteziye yaklaşıma ve düşük doz remifentanil deksmedetomidin kombinasyonuna göre postoperatif ağrı ve kognitif disfonksiyon üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. Alt Ekstremitte Cerrahisi

Kalça ve diz replasmanı ameliyatları en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Total kalça artroplastisi (TKA) için lateral ve anterior olmak üzere iki yaklaşım vardır. Cerrahların çoğu operasyon yapılan kalçanın yukarıda kaldığı lateral dekübit pozisyonu tercih etmektedir. Bu pozisyon lateral ve posteriordan yaklaşım nedeniyle femur ve asetabulumda minimal kas hasarı oluşturarak yaklaşıma kolaylığı sağlamaktadır. Bu pozisyonun akciğerde yer çekimi etkisiyle oluşabilecek ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı oksijenasyon problemleri doğurabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu operasyonlar genel anestezi, spinal anestezi ve epidural anestezi teknikleri kullanılarak yapılabilmektedir. Birçok çalışmada genel anesteziye oranla rejyonel tekniklerde venöz tromboz, pulmoner emboli ve solunumsal problem riski daha az bulunsa da tartışmalar devam etmekte olup anestezi seçimi hasta, cerrah ve anesteziistin tercihinine göre farklılıklar göstermektedir. Total Diz Artroplastileri (TDA) için de TKA gibi genel ve rejyonel anestezi teknikleri kullanılabilen, daha az oranda femoral ve siyatik sinir blokları ile de yapılmaktadır (10).

2.2. Geriatrik Popülasyonda Anestezi

Dünya çapında 70 yaş üstü nüfus 1975'te 130 milyon iken 2015'te 400 milyon üzerine çıkmıştır. Bu yaşlı nüfus artışı ameliyat olan yaşlı hasta oranlarının artırmakta ve yaşla birlikte gelen ek özelliklere ayrı bir önem vermeyi gerektirmektedir. Geriatrik tıpta genel ilke fizyolojik değişikliklerin artmasıdır. Yaşlı hastalarda artan ek yandaş hastalıklar ve fizyolojik rezervlerdeki azalma bu popülasyonda anestezinin daha incelikli ele alınması zorunluluğunu doğurmuştur (11).

2.2.1. Yaşlılıkta Fizyolojik ve Patolojik Değişiklikler

Yaşlanmayla birlikte kardiyovasküler sistemde; miyokard hipertrofisi, beta reseptör duyarlılığında azalma, kalp atımında ve kardiyak debide azalma, damar duvarında kalınlaşma, sistolik fonksiyonlar ek kardiyak hastalık yoksa sıklıkla korunurken diyastolik fonksiyonlarda azalma olarak bazı değişiklikler gelişir. Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, ateroskleroz, koroner arter hastalığı gibi ek kardiyak hastalık sıklığı artar (11).

Solunum sisteminde; solunum kasları zayıflar, hastaların hipoksi ve hiperkapniye verdikleri santral yanıtlar bozulur (bu da anestezi kaynaklı solunum depresyonu için ek risk oluşturur), akciğer rezidü volümleri artar, fonksiyonel akciğer hacimleri azalır ve solunum iş yükü artar. Atelektaziye yatkınlık artar, mukosilyer temizlemenin azalması ve etkin öksürüğün iyi olmaması aspirasyon ve pnömoniye yatkınlığı artırır. Opioidler gibi solunum depresanları, nöromüsküler bloke edici ajanların etkilerini daha da artırarak hypoventilasyona ve solunumsal asidoza yol açabilir. Bu nedenle yaşlı hastalarda opioidlerden kaçınan analjezik stratejiler tercih edilmelidir. Ayrıca bu hastalarda uyku apnesi oranlarının fazla olması anestezik değerlendirmede dikkat edilmesi gereken bir durum oluşturmaktadır (11).

Üriner sistemde; tübüler fonksiyonlar, böbrek nefron kapasitesi, kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek yoluyla elimine edilen ilaçların uzaklaştırılmasında azalma; idrar yolu enfeksiyonu, üriner retansiyon vb ürolojik hastalıklarda artış şeklindedir (11).

Yaşlanma ile birlikte sinir sisteminde; beyin kortikal hacminde ve işlevlerinde azalma, beyin kan akımında azalma, hafıza kaybı, uyku bozuklukları, hareket bozuklukları, depresyon, demans ve deliryuma yatkınlık oluşur.

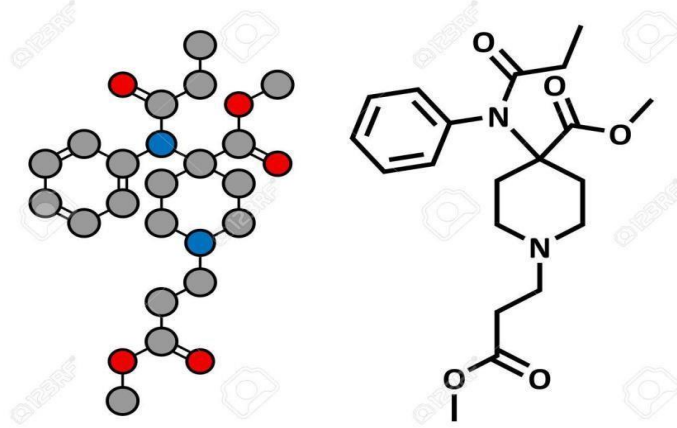
2.1.2. Ameliyat Öncesi Bilişsel Değerlendirme ve Deliryum Riski

Yaşlı hastalarda ameliyat öncesi gizli kognitif bozukluk insidansı %20'den fazladır. Anestezistlerin kognitif disfonksiyonu ve deliryum açısından dikkatli olmaları için 2016 yılında ASA "65 yaş ve üstü kişilerde mevcut bilişsel eksikliklerin etkisini en aza indirmek, kognitif iyileşmeyi ve perioperatif süreci optimize etmek için kolay erişimli bir program" önermiştir. Ameliyat öncesi uzman nöropsikiyatrik değerlendirmesi yaklaşık bir saat kadar süre gerektirdiğinden daha pratik olan tarama testleri geliştirilmiştir (Minicog, Montreal Bilişsel Değerlendirmesi, Mini Mental Durum Muayenesi gibi) (12).

2.3. Remifentanil

Remifentanil, 1996 yılından beri ABD'de kullanım onayı vardır. Genel anestezi prosedürlerinin vazgeçilmez bir parçası olarak dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Fentanil türevi bir opioid bileşik olmasına rağmen ester yapısı sayesinde plazma kolinesterazı tarafından parçalanması önemli ayırt edici özelliklerindedir.

Flakonları 1, 2 ve 5 mg'lık şeklinde bulunan ilacın 25 veya 50 µg/ml solüsyonlar halinde uygulanması tavsiye edilir. 7,07 pKa değeriyle zayıf bir baz olan solüsyon 3,0 pH değeri ile 24 saat stabil kalabilme özelliğine sahiptir (13).



Şekil 1. Remifentanilin kimyasal yapısı

2.3.1. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin kanda yapılan in vitro çalışmalarda ve köpeklerde yapılan invivo çalışmalarda 3,8-8,3 dakikalık bir son yarılanma ömrüne sahip olduğu gösterilmiştir. Remifentanil, diğer opioidlerden farklı olarak içerdiği ester bağı ile nonspesifik esterazlar tarafından yıkılır. Bu özellik ileri derece karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi organ yetmezliklerinde yarılanma ömrünü değiştirmeyerek bu gibi hastalığı olanlarda kullanım güvenliği sağlar. Remifentanilin birincil metaboliti böbrekten atılmasına rağmen 24 saatlik infüzyonlardan sonra bile böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolitin önem arz edecek seviyede birikmediği gösterilmiştir. Ayrıca kolinesterazlar için iyi bir substrat niteliği taşımadığı için kolinesteraz eksikliği olan hastalarda da sorun yaşanmaz (13).

Remifentanil, diğer opioidler gibi plasentadan fetüse geçer fakat fetüste hızla metabolize olur. Yaşlı hastalarda ise, etki başlangıcının yavaş, dağılım hacminin ve klirensinin düşük olması nedeniyle bu hasta grubunda başlangıç yükleme dozunun %50 azaltılması ve sonrasında infüzyonun hasta bazlı titre edilmesi önerilmektedir (13).

2.3.2. Farmakodinamik Özellikleri

Remifentanilin analjezik etkisi doza bağımlıdır. Alfentanil'e göre 20-30 kat daha potenttir. Hızlı etki başlangıcı, sonlanması ve potensi genel anestezide kolaylık sağlamasına rağmen, analjezik özelliği ilacın kesilmesinden 6-8 dakika sonra bittiği için hastalarda remifentanil infüzyonu kesilmeden önce analjezik destek sağlanmalıdır (13).

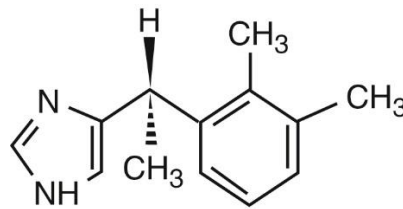
Remifentanil 2 µg/kg doza kadar kalp hızı ve kan basıncında minimal düşüğe neden olur. Hipotansiyon ve bradikardi oluşması durumunda remifentanil dozunun kademeli olarak düşülmesi, diğer anestezi ilaçlarının dozunun azaltılması, sıvı açığının giderilmesi ve inotropolarla desteklenmesi gibi kademeli tedavi yöntemleri düşünülmelidir (14).

Remifentanil anestezi sırasında yeterli solunum depresyonu ve analjezi sağlama özellikleri yanı sıra ilacın kesilmesinden yaklaşık 8-10 dakika sonra solunum depresyonu etkisinin düzelmesi nedeniyle diğer opioidlerden ayrılır. Remifentanile bağlı solunum depresyonu doz, yaş, ek hastalıklar, genel tıbbi durum ve ağırlı uyaran varlığı gibi değişkenlere bağlıdır.

Remifentanil, diğer opioidler gibi kafa içi basıncı, serebral metabolik hızı ve serebral kan akışını azaltır. Remifentanil kullanılan hastalarda nöbet gözlenmemiş, EEG'de doz bağımlı olarak supresyon yapmıştır. 1 dakikada 2 µg/kg'dan düşük dozlarda kas rijiditesine sebep olmamıştır. İntraokuler basınç değişikliği gözlenmemiştir (15).

2.4. Deksmetomidin

Deksmetomidin, α -2 adrenerjik reseptör agonisti olan sedatif, analjezik, anksiyolitik ve sempatolitik etkilere sahip bir ajandır. Deksmetomidin ilk olarak 1999 yılında ABD'de kullanıldı ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylandı. Klonidine oranla α -2 reseptörlere afinitesi yaklaşık 80 kat fazladır (4).



Şekil 2. Deksmetomidinin kimyasal yapısı

Medetomidin veterinerlikte uzun yıllardır analjezi ve sedasyon amaçlı kullanılmaktadır. Deksmetomidin, medetomidinin S-enantiyomeridir. Suda kolaylıkla çözünür. İnfüzyon öncesi %5 dekstroz, salin, mannitol veya ringer laktat solüsyonu eklenerek 4 µg/mL veya 8 µg/mL dozlarda hazırlanır (4).

2.4.1. Farmakokinetik Özellikleri

Deksmetomidin karaciğerde N-glukuronidasyon ve sitokrom P450 (CYP) enzimlerinin aracılık ettiği hidrosilasyon reaksiyonları ile biyotransformasyona uğrar. Atılımı ise %95 böbrekten metabolitler olarak, %4 oranda gaita ile ve %1'i değişmeden gerçekleşir. Deksmetomidin plazmada %94 oranında albümin ve α 1- glikoproteine bağlıdır. Eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir. Deksmetomidin klirensi yaklaşık 0,6-0,7 L/dk'dır. Yarılanma süresi infüzyon süresiyle artar. (4) Deksmetomidinin α -2 reseptörlere afinitesi diğer bir α -2 agonist olan klonidinden çok daha fazladır. Deksmetomidinin α -2/ α -1 selektivitesi 1620/1; klonidinin α -2/ α -1 selektivitesi 220/1 oranıyla kıyaslanınca yaklaşık 8 kat özgülüğe sahiptir (16).

Deksmetomidin dağılım hacmi ve klirensi böbrek yetmezliğinden etkilenmez, ileri derecede böbrek yetmezlikli hastalar proteinlere bağlanma oranı düşeceği için sedatif etkinliği artabilir. Karaciğer yetmezliği durumunda deksmetomidinin klirensi yavaşlar, şiddetli karaciğer yetmezliğinde klirensi %53'e azalır (17).

2.4.2. Farmakodinamik Özellikleri

2.4.2.1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Locus caeruleus üzerinde bulunan α -2 reseptörleri üzerinden sedatif ve hipnotik etkilerini, omurilikteki α -2 reseptörleri üzerinden ise analjezik etkisini gösterir. Deksmetomidin, propofol ve benzodiazepin gibi Gama Amino Bütirik Asit (GABA) aracılı sedasyon sağlayan diğer ajanlardan farklı bir reseptör üzerinden etki göstererek sedasyon ve doğal uyku düzenine katkı sağlar (18). Yoğun bakım ünitelerinde propofol, lorazepam ve midazolam sedasyonuna oranla deksmetomidin kullanılan hastalarda deliryum daha az görülmüştür (19).

Deksmetomidin analjezik etkisini dorsal boynuzdaki α 2C ve α 2A reseptörleri üzerinden gösterir. P maddesi ve glutamatın salınımı yoluyla ve internöronların

hiperpolarizasyonunu azaltarak ağrı yollarını baskılar. Ameliyat sırasında uygulandığında inhalasyon anesteziklerinin minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değerlerinde azalma kaydedilmiş, yoğun bakım ünitelerinde ise ağrısı olan hastaların narkotik ihtiyaçlarında %50 azalma belirtilmiştir (20).

Tamamlanmamış iskemi reperfüzyon hayvan deneylerinde deksmedetomidinin serebral nekrozu azalttığı ve nörolojik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu etkiyi beyin hasarı sırasında eksitatör bir nörotransmitter olan glutamat salınımını azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca deksmedetomidinin intraserebral katekolamin salınımını azaltması da beyin koruyucu etkilerini açıklamakta öne sürülmüştür (21).

2.4.2.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Spontan solunum sırasında yüksek dozlarda deksmedetomidin verilmesi dakika ventilasyonunu azaltır, CO₂'de hafif bir artışa neden olurken; pH ve arteriyel oksijenasyonda değişikliğe neden olmaz (22).

2.4.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Alfa-2 agonistlerin kardiyovasküler sisteme başlıca etkileri, kalp hızı yavaşlaması ve sistemik vasküler dirençte azalmadır. Sekonder etki olarak miyokardial kontraktilite, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmadır. Deksmetomidin kardiyak sistem üzerinde başlangıçta periferik α -2 reseptörleri aracılığıyla yaptığı vazokonstriksiyon etkisiyle hipertansiyona neden olurken, idame dozlarda belirgin etkisini bradikardi ve hipotansiyon olarak gösterir. Hipotansiyon ve bradikardi insidansına genellikle hızlı yapılan yükleme dozları neden olurken 20 dakikadan daha uzun sürede yapılan yükleme dozları ile hipotansiyon ve bradikardi insidansları azalmıştır (4).

2.4.2.4. Kullanım Alanları

Yoğun bakım ünitelerinde entübe yetişkin hastalarda kısa süreli sedasyon amacıyla onaylanmıştır. Ayrıca bir premedikasyon ajanı olarak 0,33–0,67 μ g/kg dozlarda intravenöz olarak cerrahiden 15 dakika önce verildiğinde kardiyovasküler yan etkilerin en aza indirir. Uyanık kraniyotomi, derin beyin stimülasyonu, konuşma bölgelerine yakın cerrahi gibi cerrahi prosedürlerde sedatif olarak kullanılmaktadır. Cerrahinin sonunda deksmedetomidinin 1 μ g/kg intravenöz olarak uygulanmasıyla uyanma kalitesi iyileşmekte, ajitasyon, titreme, öksürük, hipertansiyon ve taşikardinin önüne

geçilmektedir (23). Yoğun bakım ünitelerinde opioid bağımlılık tedavilerinde seçilmiş bir ajan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca solunum fonksiyonunu koruyucu özelliği sayesinde uyanık fiberoptik entübasyonda uygun bir seçenek olarak göze çarpmaktadır (24).

2.5. Ağrı ve Fizyolojisi

Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu (IASP), ağrıyı “vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyum” olarak tanımlamıştır.

2.5.1. Ağrının Sistemlere Etkileri

Stres ve ağrı sempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla çeşitli fizyolojik değişikliklere neden olur, bu fizyolojik değişimler hastanın bireysel özellikleri, ağrı şiddeti ve süresinden etkilenir (25).

Ağrı, kardiyovasküler sistem üzerinde; taşikardi, hipertansiyon, kardiyak outputta artış, miyokardın iş yükü ve oksijen tüketiminde artışla kendini belli eder (25).

Solunum sistemi üzerinde; takipne, tidal hacimde azalma, atelettazi riskinde artış, ventilasyonun bozulmasına bağlı hipoksi, öksürük refleksinin azalması ve buna bağlı pulmoner enfeksiyonlarda artışa neden olabilir (25).

Sinir sisteminde; çocuklarda anksiyetede artış ve uyku bozuklukları, yaşlılarda kognitif fonksiyonlarda ve yer zaman oryantasyonunda bozulmaya neden olabilir (25).

Endokrin sistemde; glukoz toleransında azalma, hiperglisemi, sodyum ve su tutulumu, idrar çıkışında azalma, yara iyileşmesinde bozulma, immün yanıtın baskılanması gibi sonuçlar doğurabilir (25).

2.5.2. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı kontrolü yetersiz olduğunda akut fizyolojik ve kronik etkilere (yara iyileşmesinde gecikme, kronik ağrı vb.) neden olmaktadır. Akut ağrının yetersiz tedavisi hekimler, hastalar, hasta yakınları, hastanede kalış süresinin uzamasına bağlı

getirdiği ek maaliyetler açısından ekonomistler ve siyasetçiler açısından son kırk yılda üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiş ve bu durum için Sağlık Hizmetleri Kalitesi ve Araştırma Ajansı kurulmuştur.

2.5.2.1. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Postoperatif ağrı tedavisi nonfarmakolojik, farmakolojik ve girişimsel işlemler olarak farklı yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Operasyon ncesi uygulanacak bir analjezik rejimin postoperatif akut ağrıyı ve kronik ağrı sürecini önleyeceğini düşünen preempitif analjezi anlayışından son yıllarda vazgeçilmiş olup ağrı oluşumunda birden çok mekanizmanın bulunduğu ve bunların hepsini önlemeyi amaçlayan multimodal analjezi kavramı ve uygulamaları daha ön plana geçmiştir.

Multimodal analjezi postoperatif ağrı tedavisinde özellikle opioid ajanların kullanımını ve dozunu azaltarak istenmeyen yan etkileri en aza indirmek için birbirinden farklı ağrı yolaklarını ele alan farmakolojik ve girişimsel yöntemlerin bir arada kullanılmasını ve bu sinerjik etki ile daha güvenli ağrı kontrolü sağlamayı amaçlar (26).

2.5.2.1.1. Opioid Analjezikler

Opioid analjezikler postoperatif ağrı tedavisinde temel seçeneklerden biri olup, ağrı kesici etkisini santral sinir sistemindeki μ -reseptörleri üzerinden gösterir. Bu ajanlar orta ve şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde intravenöz olarak sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak, bulantı, kusma, sedasyon, solunum depresyonu gibi yan etkileri nedeniyle sınırlayıcı özelliklere sahiptir. Opioid analjezikler ayrıca İV hasta kontrollü analjezide, intramuskuler, intravenöz, oral, intratekal ve epidural aralığa belirli dozlarda uygulanabilir (27).

2.5.2.1.2. Opioid Olmayan Analjezikler

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan opioid dışı analjezikler, parasetamol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, gabapentin, pregabalin, ketamin ve diğer girişimsel yöntemler olarak özetlenebilir. Bu analjezik yöntemlerin seçiminde kişisel ağrı eşikleri, cerrahi bölgesi ve ağrı şiddeti, hastanın ek hastalıkları, cerrahi tipi ve ağrı süresi gibi değişkenler klinisyenin seçimini etkileyen seçeneklerdir (27).

2.6. Kognitif (bilişsel) Fonksiyon

Kognitif fonksiyonlar bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zekâ, eylem, duygu, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama becerilerini içerir. Postoperatif kognitif fonksiyon değerlendirmesinin amacı ameliyat sonrası anestezinin artık etkilerini belirlemek ve cerrahi veya anesteziye bağlı hastanın bilişsel işlevlerinde bozulma olup olmadığını belirlemektir.

Postoperatif bilişsel bozulma genellikle kısa süreli olmakta fakat uzadığı zaman hasta ve yakınları için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Kognitif fonksiyon bozuklukları nöropsikolojik testlerle saptanmaktadır ve sebep olan ana mekanizma henüz yeterince aydınlatılamamıştır.

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

2.6.1. Postoperatif Deliryum

Deliryumun patofizyolojisi karmaşıktır. Hipoksi, hipoglisemi, metabolik rahatsızlıklar gibi doğrudan beyin hasarı ve hipotalamo-hipofizer mediatörler, sempatik sinir sistemi mediatörleri, inflamatuvar araçlar gibi stres tepkilerinin birleşimi olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Deliryum yaşlı hastalarda en sık görülen postoperatif komplikasyondur. Vakaların yaklaşık %40'ında ameliyat sonrası deliryum görülmektedir. En sık deliryumla karşılaşılan operasyonlar femur fraktürü ve ürolojik operasyonlardır. İleri yaş, operasyon süresi ve büyüklüğü, operasyonun aciliyeti, ek hastalıkların varlığı, düşük vücut kitle indeksi, hipotermi, polifarmasi, kırılabilirlik gibi etkenler postoperatif deliryum sıklığını artırmaktadır (28).

2.6.2. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon

Uluslararası Ameliyat Sonrası Bilişsel Bozukluk Çalışması (ISPOCD), cerrahi işlem ve anesteziye bağlı, hastanın bilişsel işlevinin beklenen daha uzun süre düşüş göstermesi durumunu postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak tanımlamıştır. Bilişsel işlevler hastanın operasyon öncesinde düşük olabileceği gibi perioperatif süreçte de düşüş gösterebilir. Özellikle dünyada yaşlı nüfus artışı ve bu popülasyonun daha sık

operasyona alınması, bilim insanlarının perioperatif bilişsel işlevlerle 1990 sonrasında daha fazla ilgilenmelerine neden olmuştur (29).

Postoperatif kognitif disfonksiyon ameliyat sonrası geriatric yaş grubunda sık karşılaşılan hafıza bozukluğu, entelektüel kapasitede azalma, ruhsal durum ve kişilikte değişikliklerle karakterize bir durumdur (30).

2.6.3. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluklarında Tanı

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi mental durum testleri ile olmaktadır. Postoperatif kognitif fonksiyonların daha doğru değerlendirilmesi için hastanın operasyon öncesindeki mental durumunun değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Kognitif fonksiyonları değerlendirmek için birçok tanı testi kullanılmaktadır. Beş dakikadan kısa sürede değerlendirme imkânı veren Mini Cog, Clock-Drawing Test, Saint Louis Üniversitesi Zihinsel Durum Değerlendirmesi gibi ölçekler bulunmaktadır. Ayrıca orta uzunlukta (5-15 dk) olan ve postoperatif kognitif fonksiyonları değerlendirmek için daha sık kullanılan Mini Mental Durum Testi ve Montreal Bilişsel Değerlendirmesi ölçekleri mevcuttur. Addenbrooke Bilişsel Sınavı ve Alzheimer Hastalığı Nöropsikolojik Bataryası için bir Kayıt Oluşturma Konsorsiyumu ölçekleri ise 15 dakikadan daha uzun süren ve daha detaylı ölçeklerdir. Testlerin kullanım kolaylığı, süre kısıtlaması ve duyarlılık özgüllük konusunda birbirlerine karşı üstünlükleri bulunmakta ve hasta grubu ve testi uygulayan kişinin deneyim ve fiziki olanaklarına göre hangisini kullanacağı değişmektedir.

2.7. Mini Mental Durum Testi ve Değerlendirilmesi

Standardize Mini Mental Test (MMT) Folstein tarafından 1975 yılında yayınlanan ve hastaların kognitif durumunu derecelendirmek için geliştirilmiş kolay uygulanabilir bir testtir. Oryantasyon, hafıza, dikkat, görsel ve motor becerileri, dil kullanımını ölçer ve 5-10 dakikada yapılabilir (31).

Mini Mental Durum Testi, zamansal ve mekânsal yönelimi (10 puan), hatırlama ve hafızayı (6 puan), dikkati/konsantrasyonu (5 puan), sözlü ve yazılı şekilde dili (8 puan), görsel ve uzaysal işlevi (1 puan) değerlendiren maddelerden oluşan 30 puanlık bir ölçektir. MMT'de ≤ 23 puanlar anormal olarak kabul edilir. 18-23 arası puanlar hafif

bilişsel bozukluğu, 18'den daha düşük puanlar ise ciddi demansı gösterdiği kabul edilmektedir.

Mini Mental Test başlangıçta psikiyatri servislerinde çeşitli etyolojilerle yatan hastalardaki durumu ve değişiklikleri tanımlamak için oluşturulmuş sonrasında daha sıklıkla ayaktan değerlendirmelerde demans hastalarını değerlendirmek için kullanılmıştır. MMT demans hastalarını değerlendirmede %89 özgüllük %81 duyarlılığa sahiptir. MMT toplum ve birinci basamakta demans tanısı koymak için diğer testlerle karşılaştırıldığında en iyi değere sahip mütevazi bir test olarak kabul edilmektedir (32).

GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 28.02.2023 tarih ve 02 numaralı kurul toplantısının E-57051259-020-348395 sayılı onayı ile başlatıldı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji bölümüne başvuran ve genel anestezi altında majör ortopedik cerrahi geçirecek (total kalça protezi, total diz protezi, proksimal femur çivisi vb.) 65 yaş ve üstü, ASA I-II-III 72 adet hasta çalışmaya alındı. Hastalara uygulanacak anestezi yöntemi ve testler ile ilgili bilgi verilip, kabul eden hastalardan yazılı ve sözlü onam alınarak işlemlere başlandı.

İşlemleri ve testleri kabul etmeyen, ciddi böbrek yetmezliği, ileri karaciğer yetmezliği ve kalp yetmezliği olan, 2. veya 3. derece atriyoventriküler blokajı, unstabil anjinası olanlar, son 6 hafta içinde miyokard infarktüsü geçirenler, kalp hızı 50 atım/dakika altında ve sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında olanlar, testleri değerlendirmede zorluğu olup nörolojik ya da psikolojik hastalığı olanlar, preoperatif yapılan mini mental test puanı <18 olanlar (ciddi demans), 65 yaşından küçük olanlar, digoksin, α_2 agonist ya da antagonist kullanan ve çalışma ilaçlarından herhangi birine alerjisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara preoperatif en az 4 saat önce Ortopedi ve Travmatoloji servis odasında Mini Mental Test (MMT) yapıldı ve sonuçları kaydedildi.

Tüm hastalar için işlem odasına alındığında non-invaziv arteriyel kan basıncı aleti (Datex-ohmeda S/5 ADU, SWEDEN), elektrokardiyogram (EKG) ile monitörize edilerek sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama arter basıncı (OAB), dakika kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (sPO_2) monitörize edilerek bazal değerler kaydedildi ve işlem boyunca izlemi yapıldı.

Hastalar bilgisayar destekli randomizasyon ile (www.randomizer.org adresi üzerinden) gruplara ayrıldı. Hastalar işlem odasına alındığında hastaların açlık süresinin 6-8 saat olduğu doğrulandıktan sonra, en az bir adet 20 gauge İV kanülasyon yapılarak işlem masasına alındı, dengeli elektrolit sıvısı açlık süresine göre hesaplanan infüzyon hızında başlandı. Hastalar perioperatif Bispektral indeks (BIS Aspect A-2000) ile 40-60 arası anestezi derinlik sağlanacak şekilde izlendi.

Hastalar tüm çalışma gruplarında yaşlı, genellikle evre 2-3 hipertansif ve induksiyon sırasında hipotansiyona yatkın olacakları öngörüsü ile düşük doz ile anestezi induksiyonu planlanarak 0.5-1.5 mg/kg propofol uygulandı. Daha sonra rokuronyum (*Muscuron 50mg/5 ml- Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi AŞ.*) 0,5 mg/kg IV verildi ve 3 dakika sonra entübe edildi. Anestezi idamesi 0,8-1,2 MAK olacak şekilde inhalasyon anestezi ajanı (Sevorane Likit %100 100 ml solüsyon-Abbvie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi), başlandı. Hastalar girişim boyunca ortalama arteriyel basınç (OAB)>80 mmHg ve KAH >50 atım/dk olacak şekilde izlendi. İndüksiyon öncesi, entübasyon sonrası 5., 10., 15., 30., 60. ve 120. dakikalarda sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızı değerleri kaydedildi. Hastalara ekstübasyon öncesi analjezi amaçlı 1 gr parasetamol (*Partemol 1gr/100 ml- VEM ilaç*) ve 50 mg Deksketoprofen (*Metadem 50mg/2 ml- VEM ilaç*) uygulandı.

Remifentanil (R) grubu hastalara (n=24) anestezi induksiyonu sonrası anestezi idame olarak remifentanil (*RENTANIL 2mg- VEM ilaç (kapaklı)*) 1 µg/kg/saat dozunda ayarlandı. Hastaların anestezi derinlikleri ve hemodinamik parametrelerine göre doz titrasyonu yapıldı.

Remifentanil + Deksmetomidin (RD) Grubu hastalara (n=24) ameliyat boyunca idame anestezi ajan olarak remifentanil (*RENTANIL 2mg- VEM ilaç (kapaklı)*) 0,5 µg/kg/saat, dexmedetomidin (*SEMOTIDIN 200 mcg/2 ml-VEM ilaç (kapaklı)*) 0,25 µg/kg/saat infüzyon dozunda uygulandı. Hastanın anestezi derinliğine göre dexmedetomidin dozu sabit tutulmak koşuluyla remifentanil dozu titre edildi.

Deksmetomidin (D) Grubu hastalara da vaka boyunca idame intravenöz anestezi ajan olarak dexmedetomidin (*SEMOTIDIN 200 mcg/2 ml - VEM ilaç (kapaklı)*) 0,5 mcg/kg/saat dozda verildi. Anestezi derinliğine ve hemodinamik değişiklikler dikkate alınarak deksetomidin doz titrasyonu yapıldı.

Çalışmada birincil sonuç olarak hastaların ameliyat sonrası ağrı durumu, analjezik ihtiyaçlarına kadar geçen süre ve opioid analjezik ihtiyaçları değerlendirilmiştir.

Hastalar postoperatif 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde numerik ağrı skalası ile değerlendirilip, 4-6 arası (orta şiddetli ağrı) ağrısı olan hastalara öncelikle 1gr Parasetamol (*Partemol 1gr/100 ml- VEM ilaç*) verilmiş, 1 saat sonra tekrar ağrı skoru 4-6 arasında kalırsa 50 mg ek Deksketoprofen (*Metadem 50mg/2 ml- VEM ilaç*) analjezik amaçlı uygulanmıştır. Hastaların takibinde 6 ve üzeri (şiddetli ve çok şiddetli ağrı) ağrı

skoru olması durumunda hastalara Tramadol (Tradolex 100 mg/2 ml- Menta Pharma ilaç san. Ve tic. AŞ.) 1mg/kg uygulanmıştır. Hastalarımız ilk 24 saat boyunca; 1, 4 ve 24. saatlerdeki ağrı skorları, ilk analjezik ihtiyaçları, analjezik ihtiyacına kadar geçen süre, şiddetli ve üzeri ağrı değerlerine sahip olup Tramadol ihtiyacı olan hasta sayısı, grupların 1, 4 ve 24.saatlerdeki ağrı skor ortalamaları açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmada ikincil sonuç olarak hastalarda bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etki değerlendirildi. Preoperatif ve postoperatif 24. saatte hastalara Mini Mental Test (Şekil 1) yapıp sonuçları değerlendirildi.

Çalışmada ayrıca hastaların intraoperatif sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı ve inotrop ihtiyaçları incelenmiştir.

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:

Tarih:

Yaş:

Eğitim (yıl):

Meslek:

Aktif El:

T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
- Hangi mevsimdeyiz ()
- Hangi aydayız ()
- Bugün ayın kaçını ()
- Hangi gündeyiz ()
- Hangi ülkede yaşıyoruz ()
- Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
- Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
- Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
- Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

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

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

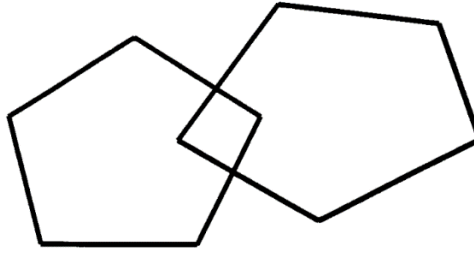
- 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. ()
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

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

LİSAN (Toplam puan 9)

-
- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan) ()
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan) ()
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)) ()
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)) ()
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (Arka sayfada) (1 puan)) ()
-



Şekil 3. Standardize Mini Mental Test

3.1. İstatistiksel Analiz

Yapılan güç analizine göre; referans çalışmada (33) elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu ($d=0.7$) görülmüştür. Bu düzeyde bir etki büyüklüğü elde edilebileceği düşünüldüğünde ve çalışma 3 grup olacağından, $f=0.4$ etki büyüklüğü düzeyi için yapılan güç analizi sonucunda; çalışmaya en az 66 kişi (her grup için en az 22 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır. Denek kaybı oluşabileceği düşünülerek her gruba %10 oranında daha fazla denek alınması (toplam 72 kişi) planlandı.

SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software, Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edilecektir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Bağımlı grup incelemelerinde; Parametrik test varsayımları sağlandığında "tekrar eden" ölçümlerde varyans analizi ve parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Friedman testi kullanıldı. Tüm incelemelerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya 72 hasta alındı ve Grup RD (n=24) remifentanil + Deksmetomidin alan grup, Grup R remifentanil grubu (n=24) ve Grup D (n=24) Dexmedetomidin grubuna eşit olarak bölündü. RD grubunda 74,71±7,50, R grubunda 72,50±5,87 ve D grubunda 77,71±9,08 yaş ortalamaları vardı. Yaş ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P=0,126). Grupların ile cinsiyet karşılaştırıldığında RD grubunda 17 (%70,8) kadın, R grubunda 16 (%66,7) kadın, D grubunda 14 (%65,3) kadın ile çoğunlukta idi. Cinsiyet ile grupların karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P=0,651), (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	Ort±S.S.	Grup RD	Grup R	Grup D	P değeri
Yaş		74,71±7,50	72,50±5,87	77,71±9,08	0,126
	n(%)				
Cinsiyet	Kadın	17 (%70,8)	16 (%66,7)	14 (%65,3)	0,651
	Erkek	7 (%29,2)	8 (%33,3)	10 (%34,7)	

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık P<0,05

Gruplar arasında DM, HT, KAH, KOAH karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arası kronik hastalık varlığı

N(%)		Grup RD	Grup R	Grup D	P değeri
DM	Yok	19 (%79,2)	15 (%62,5)	18 (%75,0)	0,407
	Var	5 (%20,8)	9 (%37,5)	6 (%25,0)	
HT	Yok	9 (%37,5)	9 (%37,5)	11 (%45,8)	0,794
	Var	15 (%62,5)	15 (%62,5)	13 (%54,2)	
KAH	Yok	19 (%79,2)	16 (%66,7)	20 (%83,3)	0,367
	Var	5 (%20,8)	8 (%33,3)	4 (%16,7)	
KOAH	Yok	22 (%91,7)	22 (%91,7)	20 (%83,3)	0,570
	Var	2 (%8,3)	2 (%8,3)	4 (%16,7)	

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık P<0,05 , DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Periferik oksijen satürasyon değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05). Grup içi satürasyon değerleri karşılaştırıldığında RD ve D gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken (P>0,05), R grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0,0001). Grup R'de en yüksek satürasyon değeri ortalaması 120. dakikadayken (98,36±1,37) en düşük satürasyon değeri ortalaması işlem öncesindeydi (94,79±3,66) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arası satürasyon değerleri karşılaştırması

Ort±S.S.	Grup RD	Grup R	Grup D	P değeri
İşlem öncesi	95,13±8,81	94,79±3,66	94,91±3,01	0,069
5.dk	98,17±1,88	97,75±2,51	96,71±2,60	0,089
10. dk	98,38±1,81	96,63±3,63	97,04±2,51	0,093
15. dk	97,67±1,97	96,92±2,69	97,21±2,06	0,638
30. dk	97,50±2,27	94,88±8,55	97,42±2,04	0,170
45. dk	98,04±1,97	95,58±8,65	96,88±2,76	0,211
60. dk	96,17±8,75	96,83±2,33	96,67±2,41	0,236
90.dk	95,75±9,79	96,74±3,23	97,06±2,46	0,660
120. dk	98,33±2,06	98,36±1,37	99,33±0,58	0,858
P†	0,054	<0,0001*	0,248	

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p<0,05$ †,
P†<0,05 grup içi karşılaştırma sonucu istatistiksel anlamlılık

Kalp atım hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$). Grup içi kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında RD grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P†<0,0001$). En yüksek kalp atım hızı değeri ortalaması işlem öncesindeyken ($89,25±13,53$) en düşük 30. dakikadaydı ($70,63±8,84$).

Grup içi kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında R grubunda ($P†=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. En yüksek kalp atım hızı değeri ortalaması işlem öncesindeyken ($87,29±16,62$) en düşük 45. dakikadaydı ($73,50±17,13$). D grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplar arası kalp atım hızı değerleri karşılaştırması

Ort±S.S.	Grup RD	Grup R	Grup D	P değeri
İşlem öncesi	89,25±13,53	87,29±16,62	79,96±11,46	0,063
5.dk	83,50±15,15	85,67±19,40	78,00±11,47	0,193
10. dk	76,08±11,66	80,17±19,30	75,13±10,07	0,711
15. dk	73,58±11,72	78,33±17,80	71,39±8,62	0,243
30. dk	70,63±8,84	74,96±16,63	71,00±9,03	0,763
45. dk	73,13±12,52	73,50±17,13	70,22±10,84	0,752
60. dk	72,22±8,89	74,25±14,07	69,39±10,76	0,618
90.dk	72,30±11,00	74,26±20,30	70,94±10,83	0,883
120. dk	74,33±7,97	78,09±20,22	67,50±2,12	0,409
P†	<0,0001*	0,001*	0,681	

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p<0,05$
P†<0,05 grup içi karşılaştırma sonucu istatistiksel anlamlılık

Sistolik arteriyel basınç değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında işlem öncesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P=0,016$). En yüksek sistolik arteriyel

basınç ortalaması değeri R grubunda (163,33±22,37) iken en düşük değer D grubundaydı (143,71±29,08).

Sistolik arteriyel basınç değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında işlem öncesi dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$).

Grup içi sistolik arteriyel basınç değerleri karşılaştırıldığında RD grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P†=0,003$). En yüksek sistolik arteriyel basınç değeri ortalaması işlem öncesindeyken (154,42±15,21) en düşük değer 90. dakikadaydı (102,00±16,73).

Grup içi sistolik arteriyel basınç değerleri karşılaştırıldığında R grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P†<0,0001$). En yüksek sistolik arteriyel basınç değeri ortalaması işlem öncesindeyken (163,33±22,37) en düşük değer 90. dakikadaydı (107,88).

Grup içi sistolik arteriyel basınç değerler karşılaştırıldığında D grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P†>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplar arası sistolik arteriyel basınç değerlerinin karşılaştırması

Ort±S.S.	Grup RD	Grup R	Grup D	P değeri
İşlem öncesi	154,42±15,21	163,33±22,37	143,71±29,08	0,016*
5.dk	125,88±25,61	135,42±22,50	121,67±22,01	0,129
10. dk	117,50±28,65	124,46±20,29	119,83±18,44	0,542
15. dk	112,96±35,68	125,50±20,87	112,46±22,10	0,104
30. dk	110,38±25,65	122,54±24,56	110,33±15,40	0,146
45. dk	113,96±25,52	120,63±19,89	106,25±18,29	0,053
60. dk	106,22±23,52	115,38±26,58	100,46±17,51	0,142
90.dk	102,00±16,73	107,88±25,82	104,06±21,20	0,882
120. dk	104,89±19,46	121,82±32,36	120,00±9,54	0,208
P†	0,003*	<0,0001*	0,447	

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p<0,05$

P†<0,05 grup içi karşılaştırma sonucu istatistiksel anlamlılık

Diastolik arteriyel basınç değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında 5. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P=0,024$). En yüksek diastolik arteriyel basınç değeri ortalaması R grubundayken (79,08±11,65) en düşük değer D grubundaydı (70,17±17,14).

Diastolik arteriyel basınç değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında 45. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P=0,024). En yüksek diastolik arteriyel basınç değeri ortalaması R grubundayken (74,71±15,32) en düşük değer D grubunda saptandı (65,46±16,50).

Diastolik arteriyel basınç değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında 60. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P=0,024). En yüksek diastolik arteriyel basınç değeri ortalaması R grubundayken (71,71±14,28) en düşük değer D grubunda saptandı (62,46±12,18).

Diastolik arteriyel basınç değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında 120. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P=0,035). En yüksek diastolik arteriyel basınç değeri ortalaması R grubundayken (77,82±17,79) en düşük değer D grubunda saptandı (60,00±15,80).

Grup içi diastolik arteriyel basınç değerleri karşılaştırıldığında RD grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P†=0,020). En yüksek diastolik arteriyel basınç değeri ortalaması işlem öncesinde görülürken (83,08±11,44) en düşük 120. Dakikada saptandı (61,00±8,76).

Grup içi diastolik arteriyel basınç karşılaştırıldığında R ve D gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P†>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar arası diastolik değerleri karşılaştırması

Ort±S.S.	Grup RD	Grup R	Grup D	P değeri
İşlem öncesi	83,08±11,44	85,25±11,07	98,50±19,28	0,146
5.dk	74,21±15,25	79,08±11,65	70,17±17,14	0,024*
10. dk	70,96±15,87	71,29±10,94	69,71±12,53	0,531
15. dk	67,54±12,35	74,29±14,77	66,83±12,89	0,177
30. dk	65,79±12,76	74,46±16,98	67,04±15,22	0,134
45. dk	67,54±17,26	74,71±15,32	65,46±16,50	0,024*
60. dk	63,91±10,12	71,71±14,28	62,46±12,18	0,024*
90.dk	62,50±12,03	70,71±13,66	62,33±11,08	0,153
120. dk	61,00±8,76	77,82±17,79	60,00±15,80	0,035*
P†	0,020*	0,474	0,712	

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0,05

P†<0,05 grup içi karşılaştırma sonucu istatistiksel anlamlılık

Gruplar arası inotropik ajan ve atropin ihtiyacı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

Analjezik ihtiyacı olan hastaların RD grubunda 20 (%83,3) kişi, R grubunda 23 (%95,8) kişi, D grubunda 13 (%54,2) kişi ile çoğunlukta olduğu görüldü. Analjezik ihtiyacı ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P=0,002). Tramadol ihtiyacı olmayan hastalar RD grubunda 15 (%62,5) kişi ve D grubunda 20 (%83,3) kişi ile çoğunlukta iken R grubunda tramadol ihtiyacı duyan hastalar 14 (%58,3) kişi ile çoğunlukta idi. Tramadol ihtiyacı ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P=0,012).

Gruplar arası ortalama analjezik ihtiyacında RD grubunda 0,84, R grubunda 0,96 ve D grubunda 0,54 olduğu görüldü. Gruplar arası tramadol ihtiyacında RD grubunda 0,38, R grubunda 0,58 ve D grubunda 0,49 olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arası sedatif ve analjezik ajanlar

		Grup RD	Grup R	Grup D	P değeri
İnotrop ihtiyacı	Yok	21 (%87,5)	24 (%100)	23 (%95,8)	0,157
	Var	3 (%12,5)	0	1 (%4,2)	
Atropin ihtiyacı	Yok	22 (%91,7)	23 (%95,8)	22 (%91,7)	0,807
	Var	2 (%8,3)	1 (%4,2)	2 (%8,3)	
Analjezik ihtiyacı	Yok	4 (%16,7)	1 (%4,2)	11 (%45,8)	0,002*
	Var	20 (%83,3)	23 (%95,8)	13 (%54,2)	
Tramadol ihtiyacı	Yok	15 (%62,5)	10 (%41,7)	20 (%83,3)	0,012*
	Var	9 (%37,5)	14 (%58,3)	4 (%16,7)	
Ort±S.S.		Grup RD	Grup R	Grup D	P†
Analjezik ihtiyacı		0,84±0,38	0,96±0,20	0,54±0,51	0,002*
Tramadol ihtiyacı		0,38±0,50	0,58±0,50	0,17±0,49	0,012*

P†: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0,05

Gruplar arası NAS skorları karşılaştırıldığında sadece 4. saat sonundaki veriler istatistiksel olarak anlamlıdır (P†=0,008). En yüksek NAS skoru R grubunda iken (4,38±2,50) en düşük skor D grubunda saptandı (2,42±1,72).

Grup içi NAS skorları karşılaştırıldığında RD grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P†=0,001). En yüksek NAS skoru işlem öncesindeyken (3,39±1,92) en düşük skor 24. saat sonunda saptandı (1,83±1,01).

Grup içi NAS skorları karşılaştırıldığında R grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P†<0,0001) En yüksek NAS skoru 4. saat sonundayken (4,38±2,50) en düşük skor 24. saat sonundaydı (1,71±1,23).

Grup içi NAS skorları karşılaştırıldığında D grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P \dagger < 0,0001$). En yüksek NAS skoru işlem öncesindeyken ($3,21 \pm 2,06$) en düşük skor 6. saat sonundaydı ($1,79 \pm 1,44$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arası NAS skorlarının karşılaştırması

Ort±S.S.	Grup RD	Grup R	Grup D	P değeri
Operasyon öncesi	3,39±1,92	2,54±2,21	3,21±2,06	0,325
1. saat	2,83±1,81	3,21±1,87	2,63±1,14	0,690
4. saat	3,21±1,56	4,38±2,50	2,42±1,72	0,008*
6. saat	2,58±1,14	2,88±2,13	1,79±1,44	0,062
24. saat	1,83±1,01	1,71±1,23	1,83±1,01	0,898
$P \dagger$	0,001*	<0,0001*	<0,0001*	

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p < 0,05$
 $P \dagger < 0,05$ grup içi karşılaştırma sonucu istatistiksel anlamlılık

Gruplar arası MMS skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0,05$).

Grup içi MMS skorları karşılaştırıldığında RD grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P \dagger < 0,0001$)

Grup içi MMS skorları karşılaştırıldığında R grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P \dagger < 0,0001$).

Grup içi MMS skorları karşılaştırıldığında D grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P \dagger < 0,0001$) (Tablo 9).

Tüm gruplarda MMS skorları ameliyat sonrası 24. Saatte ameliyat öncesine göre daha düşük bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arası MMS skorlarının karşılaştırması

Ort±S.S.	Grup RD	Grup R	Grup D	P değeri
Operasyon öncesi	21,63±1,01	22,25±2,69	22,00±1,67	0,804
Operasyon sonrası	20,42±1,02	20,67±3,64	21,29±2,31	0,313
$P \dagger$	<0,0001*	<0,0001*	0,001*	

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p < 0,05$
 $P \dagger < 0,05$ grup içi karşılaştırma sonucu istatistiksel anlamlılık

TARTIŞMA

Dünya nüfusunda artış, teknolojik gelişmelerin tıbbı katkı ve sağlık hizmet sunumundaki gelişmeler yaşlı nüfus oranını artırmaktadır. Yaşlanma ile birlikte oluşan hareketlilikteki azalma, osteoporoz riskinin artması, kırılmalık gibi durumlar daha hafif fiziksel travmalarla yaşlılarda kırıklara neden olmaktadır. Yaşlanma, diz eklemlerinin sık kullanımı, eklem sıvısının azalmasına ve osteoartrit bağlı diz eklem problemlerini de yaşlılarda sıkça karşıma çıkarmaktadır. Total diz artroplastileri günümüzde en sık uygulanan ortopedik cerrahi girişimlerdir ve yaşlı nüfusun artışı ilerleyen yıllarda da en sık karşılaşılan ameliyatlarda arasında olmasına katkı sağlayacaktır. Osteoporotik kalça kırıkları %12,7 ile önemli bir mortalite nedeni olarak karşıma çıkmaktadır (34). Geriatrik kalça kırığı olan hastaların yaklaşık %7'sinde birden fazla komplikasyon ortaya çıkmakta, bunlardan sık görülenler arasında ameliyat sonrası bilişsel işlevlerde bozulma ve deliryum gelmektedir (35). Yaşlı hastalar ameliyat sonrası ve sonrası bakımında oldukça kırılmalık yapıları ve fizyolojik özellikleri nedeniyle özenli yaklaşımı gerektirmektedir.

Yaşlı hastalarda diğer önemli dikkat edilmesi gereken konu da ameliyat sonrası ağrı tedavisidir. Yaş bağlı ek hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı ve ilaç etkileşimleri ameliyat sonrası ağrı tedavisinde ilaç seçimini zorlaştırmaktadır. Ameliyat sonrası ağrı hem mobilizasyonu geciktirerek emboli gibi sorunlara neden olmakta hem de hasta psikolojisine kötü etkileri ile hastanede kalış süresine ve prognoza etki etmektedir (36). Ameliyat sonrası ağrı yaklaşımında Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileştirme (ERAS) protokollerinde multimodal ağrı tedavisinin parçası olarak deksmedetomidin kullanımı son yıllarda yerini almıştır (37). Ameliyat sonrası bilişsel fonksiyonların iyileşmesi açısından deksmedetomidinin etkili olabileceği görüşünün yaygınlaşması da cerrahi geçiren hastalarda perioperatif deksmedetomidin kullanımının detaylı incelenmesini hak ettirmektedir (38).

Bu çalışmada 65 yaş ve üzeri ortopedik cerrahi hastalarında ameliyat sırasında deksmedetomidin kullanımının geleneksel opioid bazlı yaklaşımla hemodinami, ameliyat sonrası ağrı durumu, analjezik ihtiyacı, opioid analjezik ihtiyacı ve ameliyat sonrası bilişsel işlevler yönünden karşılaştırması yapılmıştır.

Hastalarda yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1). Tüm gruplarda kadın hasta oranı erkeklerden fazla

bulunmuştur. Brauer ve arkadaşlarının 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kalça kırıklarının insidansı ve ölüm oranları üzerine yaptıkları çalışmada 786.717 kalça kırığı olan hastaların %77,2'si kadınlardan oluşmaktaydı. Major ortopedik ameliyatlardan en sık görülen diz artroplastileri ve kalça kırıklarıdır, bunların kadınlarda daha sık görülmesi menopoz sonrası osteoporoz oranlarının artmasıyla açıklanabileceği düşünülmektedir (34).

Çalışmamızda gruplar arasında ek hastalıklar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 2). Tüm gruplarda en sık görülen ek hastalık hipertansiyonken, ikinci sırada diyabetli hastalar dikkat çekmektedir. Brauer ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada kalça kırığı olan hastalarda en sık görülen ek hastalıklar konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve diyabet olarak saptanmıştır (34). Bizim çalışmamızda konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığının az olmasının nedeni, ciddi kalp yetmezliği, 2.-3. derece atriyoventriküler bloğu olan hastaların dışlanması olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda gruplar arasında periferik oksijen saturasyon değerleri (Tablo 3) ve kalp atım hızları (Tablo 4) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sistolik arter basınçları (Tablo 5) işlem öncesinde deksmedetomidin ve remifentanil grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Genel anestezi altında takiplerdeki diğer süreçte sistolik arteriyel basınçlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. İşlem öncesi farklılıklara rağmen anestezi ajanlarının kullanımı sonraki süreçlerde hemodinamik stabilite sağlama ve normotansiyonun korunmasında remifentanil ve deksmedetomidinin birbirlerine üstünlükleri olmadığını göstermektedir. Diyastolik arteriyel basınç ortalaması (Tablo 6) değerlerine bakıldığında anestezinin 5, 45, 60 ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Belirtilen dakikalarda deksmedetomidin grubunda diyastolik arteriyel basınç ortalaması daha düşük görülmüş, en yüksek diyastolik arter basıncı ortalaması ise remifentanil grubunda saptanmıştır. Bu etkinin deksmedetomidinin α -2 reseptör agonisti sempatotolitik etkisine bağlı olduğu düşünülebilir. Diyastolik arteriyel basınçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen her iki grupta da inotrop ihtiyacı doğuracak bir hipotansiyon gözlenmemiş olup (Tablo 7) diyastolik arteriyel basınç ortalamaları 60 mmHg altında seyretmemiştir. Bu nedenle bu istatistiksel anlamlılık klinik pratikte hastaların hemodinamileri üzerine sorun teşkil edecek düzeyde değildir.

Huh ve arkadaşlarının (39) 140 hastadan oluşan endoskopik sinüs cerrahisi hastalarında perioperatif remifentanil ve deksmedetomidin kullanımının hemodinamik etkilerini incelediği çalışmada da kalp atım hızı, sistolik arteriyel basınç ve diyastolik arteriyel basınçlarda anlamlı fark bulmamışlar. Xu Niang ve arkadaşlarının (40) genel anestezi altında kontrollü hipotansiyon için remifentanil ve deksmedetomidin kullanımını karşılaştırdıkları 543 hastalık meta analizlerinde de hastaların sistolik arteriyel basınç, diyastolik arteriyel basınç, ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmalar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Janatmakan ve arkadaşları (41) 2021 yılında spinal cerrahi geçirecek 60 hastalık grupta remifentanil ve deksmedetomidinin ağrı ve hemodinamik etkilerini değerlendirmişlerdir. Deksmetomidin grubunda remifentanil grubuna göre ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızı daha stabil seyrettiğini belirtmişlerdir. Ayrıca deksmedetomidin grubunda oksijen saturasyonu değerleri daha yüksek ve stabil seyrettiği saptanmıştır. Beloeil ve arkadaşlarının (42) major ve orta dereceli nonkardiyak cerrahi geçirecek 314 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada deksmedetomidin grubunda remifentanil grubuna göre daha düşük oksijen saturasyonu, gecikmiş ekstübasyon süresi ve daha fazla bradikardi geliştiğini saptamışlardır. Bu çalışmalar bizim çalışmamızdan farklı sonuçlara işaret etmektedir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar hastaların yaşları ve geçirdikleri cerrahilerin farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Remifentanil ve deksmedetomidin anestezisi alan hastaların hemodinamisi arasındaki heterojenite farklı çalışmalarda deksmedetomidin infüzyon dozlarının farklı kullanımı, deksmedetomidin yükleme dozunun kullanıp kullanılmaması ve yükleme yapıldıysa yükleme doz sürelerinin farklı olması ile açıklanabilir. Zhang ve arkadaşlarının (43) travmatik tibiofibular kırıklı 120 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 0,5 µg/kg/saat ve 0,8 µg/kg/saat deksmedetomidin dozlarının genel anestezi idamesinde uygun olduğunu, 0,8 µg/kg/saat dozunda intraoperatif hipotansiyon ve bradikardi gibi istenmeyen etkilerin arttığını, bu nedenle 0,5 µg /kg/saat dozun tercih edilmesini önermiştir. Yaşlı hasta grubu deksmedetomidinin hipotansif etkisine daha duyarlıdır. Yükleme dozlarının uzun sürede yapılması veya önerilen yükleme dozunun yarısı kadarının yapılması yaşlı hastalarda hipotansiyon ve bradikardi insidansını azaltmaya yardımcı olabilir (44).

Çalışmamızda postoperatif analjezik ve tramadol ihtiyaçları (Tablo 7) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Sadece deksmedetomidin verilen hastalar,

remifentanil grubu ve remifentanil + deksmedetomidin verilen gruba göre daha az analjezik ve tramadol ihtiyacı duymuşlardır.

Çalışmamızda numerik ağrı skorları (NAS) (Tablo 8) gruplar arasında postoperatif 4. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. En yüksek skor remifentanil alan grupta görülmüşken, en düşük skora sahip grup deksmedetomidin grubunda saptanmıştır. Deksmetomidin alan grupta numerik ağrı skoru işlem öncesi en yüksek saptanmış olup ameliyat sonrası skorlarda düşüş gözlenmiştir. Deksmetomidin ve remifentanil kombinasyonu alan grupta en yüksek ağrı skorları işlem öncesi olup en düşük değerler 24. saatte saptanmıştır. Remifentanil grubunda ise en yüksek ağrı skoru postoperatif 4. saatte olup 24. saatte en düşük değer saptanmıştır. Bu veriler deksmedetomidin kullanımının postoperatif ağrı skorlarını azalttığını göstermiştir. Sadece remifentanil kullanılan grupta ameliyat bitiminde yapılan analjeziklerin etkisi geçince en yüksek ağrı skorları saptanmış bu da remifentanilin kısa yarı ömrü nedeniyle postoperatif ağrı yönetimi için yetersiz olduğu yorumunu doğurmuştur. Remifentanil ve deksmedetomidin kombinasyonu uygulanan hastalarda, yalnızca deksmedetomidin alan gruba göre daha düşük deksmedetomidin dozlarının uygulanması ve remifentanil infüzyonu aldığı için opioide bağlı hiperaljezi oluşması nedeniyle en düşük ağrı skorlarının daha geç elde edilmesine neden olmuştur diye yorumlanabilir. Verilerimiz postoperatif ağrı skorlarında deksmedetomidinin anlamlı düşüş sağladığını saptamıştır.

Li ve arkadaşlarının (36) 5 çalışmayı dahil ettikleri meta analizlerinde diz artroskopisi geçiren hastalarda deksmedetomidin kullanımının remifentanil kullanımına göre postoperatif ağrı skorlarını ve ameliyat sonrası diklofenak kullanım oranlarını azalttığını saptamışlardır. Janatmakan ve arkadaşları (41) 18-65 yaş arası spinal cerrahi geçiren 60 hastanın dahil edildiği çalışmalarında deksmedetomidin grubunu remifentanil verilen hastalara göre ağrı yoğunluğu açısından daha düşük saptamışlardır. Ayrıca deksmedetomidin grubunda hemodinamik stabilite daha iyi ve oksijen saturasyonları daha yüksek göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise 1260 hastadan oluşan çok merkezli bir kohort çalışmada gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda deksmedetomidin kullanımının postoperatif ağrı üzerine etkisini incelemişlerdir. 1260 hastanın 711 tanesine deksmedetomidin uygulanmış, intraoperatif deksmedetomidin uygulanan hastalarda postoperatif hasta memnuniyeti artmış, ameliyat sonrası şiddetli ağrı süresi azalmış, ameliyat sonrası opioid tüketimi ve anksiyete azalmış olarak bulunmuştur (45). Liu ve arkadaşlarının (6) beyin cerrahisi ameliyatı geçiren 674 hastayı içeren 11 randomize

kontrollü çalışmayı içeren meta analizlerinde intraoperatif deksmedetomidin kullanımının etkilerini incelemişler. 335 hastaya deksmedetomidin 339 hastaya remifentanil infüzyonu uygulanmıştır. Deksmetomidin grubunda intraoperatif fentanil ihtiyacı, remifentanil kullanılan hastalara göre anlamlı düzeyde az saptanmıştır. Postoperatif vizüel ağrı skoru (VAS) 4 çalışmada değerlendirilmiş ve postoperatif VAS değerleri deksmedetomidin grubunda daha düşük saptanmıştır. Postoperatif opioid ilişkili yan etkiler deksmedetomidin grubunda belirgin şekilde azalmış ve intraoperatif bradikardi ve hipotansiyon gibi deksmedetomidin kullanımını kısıtlayabilecek etkilerde iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (46). Grape ve arkadaşlarının 2019 yılında 1309 hastayı içeren çalışmalarında intraoperatif deksmedetomidin ve remifentanil kullanımının sonuçlarını incelemişlerdir. Çalışma sonunda remifentanile kıyasla deksmedetomidin kullanılan hastaların postoperatif erken dönemde ve 24 saate kadar ağrı skorlarının daha düşük olduğunu ve daha iyi analjezi sağladığını saptamışlardır. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir ve intraoperatif deksmedetomidin kullanımının daha düşük postoperatif ağrı skorları ve daha iyi analjezik etki gösterdiğini saptamışlardır.

Tsaousi ve arkadaşları (47) omurga cerrahisi geçiren hastalar üzerinde yaptıkları meta analizde deksmedetomidin kullanımını plasebo, ketamin ve midazolam kullanımı ile karşılaştırmışlardır. Uygunluk kriterini sağlayan 15 çalışma değerlendirilmiş, 415 hastanın deksmedetomidin anestezisi aldığı toplam 913 hasta ile karşılaştırılmıştır. Değerlendirme sonucunda deksmedetomidin alan hastaların plasebo, magnezyum ve midazolam alan gruba göre intraoperatif daha iyi analjezi sağladığı saptanmıştır. Deksmetomidin grubunun plaseboya kıyasla postoperatif analjezik ihtiyacı daha az olmasına rağmen ketamin kullanılan gruba göre daha fazla analjezik ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Bu çalışma deksmedetomidin anestezinin postoperatif ağrı kontrolü için yeterli analjezik etkinliğe sahip olmadığını ileri sürmüştür. Naik ve arkadaşlarının (7) lomber ve torasik omurga cerrahisi geçiren 131 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, intraoperatif deksmedetomidin kullanımının postoperatif erken dönem ve 3 güne kadar süreçte ağrı skorlarında düşüş sağlamadığını ve postoperatif analjezik özelliklerinin yetersiz olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmalar bizim sonuçlarımızla çelişmektedir. Naik ve arkadaşlarının çalışmasında deksmedetomidin kullanımının postoperatif ağrıda anlamlı bir fark yaratmaması ameliyat öncesi tüm gruplara uygulanan metadonla bağlantılıdır. Metadon uzun etki süresine sahip μ opioid agonisti ve NMDA reseptör

antagonisti özelliği ile akut, kronik ve nöropatik ağrı tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu ajanın ameliyat öncesi verilmesi tüm gruplarda ameliyat sonrasına uzayan analjezik etki sağlamıştır.

Çalışmamızda tüm gruplarda postoperatif mini mental test puanları ameliyat öncesine göre düşük bulunmuş, düşüşler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Tablo 9). Preoperatif tüm grupların mini mental test skor ortalamaları hafif düzeyde bilişsel bozuklukla uyumlu olup istatistiksel olarak gruplar benzer bilişsel düzeylere sahiptir. Ameliyat sırasında kullanılan intravenöz ajanlar ameliyat sonrası bilişsel işlevleri koruma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Zhou ve arkadaşlarının (48) 13 randomize kontrollü çalışmayı derledikleri meta analizlerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda postoperatif ilk günde kognitif disfonksiyon görülme sıklığının daha az olduğunu saptamıştır. Ayrıca postoperatif ilk günde mini mental test skorlarının deksmedetomidin grubunda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Postoperatif 1. günden sonra kognitif fonksiyonları değerlendiren 7 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Deksmetomidin alan hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Başka bir çalışmada, 65 yaş ve üzeri femur fraktürü olan 969 hastayı içeren 10 çalışmanın sistematik derlemesinde postoperatif 1., 3. ve 7. günde bilişsel fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Postoperatif 1., 3. ve 7. günlerde mini mental test puanları deksmedetomidin alan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda deksmedetomidin grubunda postoperatif deliryum ve ağrı skorları da daha düşük bulunmuştur (49). Bu meta analizde deksmedetomidinin intraoperatif kullanımının postoperatif erken dönemde kognitif fonksiyonları iyileştirebileceği bulgusu bizim çalışmamızın verileriyle farklılık göstermektedir. Bu durumu bizim çalışmamızın az sayıda hasta üzerinde yapılmasına bağlayabiliriz, ayrıca postoperatif 24.saatten sonra bilişsel değerlendirme yapmadığımız için deksmedetomidin kullanımının bilişsel işlevler üzerine uzun dönem etkileri ile ilgili yorum yapmamıza engel olmaktadır.

Deksmetomidinin genel anestezi sonrası kognitif fonksiyonlar ve inflamasyon üzerine etkilerini inceledikleri bir meta analizde mini mental test skorlarını postoperatif ilk günde deksmedetomidin grubunda daha yüksek saptamışlardır. Alt grup incelemelerinde 60 yaş üstü hasta grubunda ve major cerrahi geçiren hastalarda

istatistiksel anlamlılık saptanırken, ortopedik cerrahi geçiren hastalarda postoperatif 1. günde mini mental test skorlarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamışlardır. 601 hastayı içeren 7 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının incelendiği postoperatif 3. günde de ortopedik cerrahi geçiren hastalarda mini mental test skorları açısından anlamlı farklılık saptanamamış, diğer alt grup analizlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Bu meta analizde ayrıca postoperatif kognitif disfonksiyona inflamasyonun neden olabileceği düşüncesiyle, postoperatif IL-6 ve TNF- α düzeyleri değerlendirilmiştir. Her iki biyobelirteç de deksmedetomidin grubunda anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Fakat bu biyobelirteç yüksekliklerinin tek başlarına bilişsel işlev bozukluğunu neden olduğunu gösteren kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bilişsel işlevleri korumak için önleyici stratejiler geliştirilmesi gerektiğine parmak basılmış ve bunun için hasta bazında en uygun ve en kısa süre anestezi alabilecekleri ameliyat ve anestezi yönteminin seçilmesi için anestezi cerrah işbirliğinin önemine vurgu yapılmıştır (50). Bu meta analiz postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine deksmedetomidinin koruyucu etkisinin ortopedik cerrahi geçiren hastalarda gösterilememesi yönüyle çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Wang ve arkadaşlarının (51) 60-85 yaş arası 100 cerrahi hasta üzerinde yaptıkları çalışmada deksmedetomidin uygulamasının postoperatif kognitif fonksiyonlar ve inflamasyona etkisini incelemişler. Bilişsel fonksiyonları ameliyattan 24 ve 72 saat sonra mini mental test (MMT) ve Montreal bilişsel değerlendirmesi (MoCA) ile değerlendirmişler. Deksmetomidin anestezi alan hastalar daha yüksek MMT ve MoCA skorları saptanmış. Ayrıca deksmedetomidin grubunda interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) seviyeleri postoperatif 15 ve 30. dakikalarda daha düşük bulunmuştur. Postoperatif 6. ve 24. saatlerde S100- β ve nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyleri de deksmedetomidin grubunda daha düşük saptanmıştır. Lei ve arkadaşlarının (52) 1400 hastadan oluşan meta analizlerinde deksmedetomidin kullanılan hasta grubunda ameliyat sonrası 1. ve 7. günlerde bilişsel işlevlerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptamışlardır. Aynı günlerde bakılan mini mental test puanları da deksmedetomidin grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu meta analizin 3 çalışmasında postoperatif ilk gün NSE değerleri, 6 çalışmada da IL-6 düzeyleri incelenmiş ve her ikisi de deksmedetomidin alan hastalarda daha düşük saptanmıştır. Başka bir çalışmada yaşlı over kistektomi ameliyatı olacak 96 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların postoperatif kognitif fonksiyonları ve inflamatuvar mediatörler üzerine deksmedetomidin

etkisini incelemişlerdir. Kognitif fonksiyonlar Montreal Bilişsel Değerlendirmesi (MoCA) ile değerlendirilmiş ve hem deksmedetomidin grubunda hem de kontrol grubunda ameliyat öncesine göre daha düşük skorlar tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki deksmedetomidin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük skorlar saptanmıştır. Deksmetomidin uygulamasının postoperatif kognitif fonksiyonları daha iyi koruduğunu saptamışlardır. Hastaların postoperatif 1., 3. ve 7. günlerde IL-6 ve CRP (C- reaktif protein) düzeyleri ameliyat öncesine göre yüksek bulunmuş, fakat deksmedetomidin grubundan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Postoperatif 1. ve 3. günlerde bakılan NSE ve HMGB1 (High Mobility Group Box 1 Protein) düzeyleri ameliyat öncesine göre daha yüksek bulunmuş, fakat deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Bu veriler ışığında postoperatif oluşan inflamasyonun kognitif fonksiyonları kötü etkilediği ve deksmedetomidinin inflamasyonu azaltarak kognitif fonksiyonları koruyucu etkisi olduğunu saptamışlardır (53). Kolorektal kanserli 140 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada postoperatif mini mental test değerleri, kognitif fonksiyon bozukluğu, S100- β ve IL-6 düzeyleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ve deksmedetomidin grubunda postoperatif 1. ve 3. günde mini mental test skorları ameliyat öncesine göre daha düşük bulunmuş, fakat kontrol grubunda deksmedetomidin grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmış. IL-6 ve S100- β değerleri de her iki grupta ameliyat öncesine göre daha yüksek saptanmış, fakat deksmedetomidin grubunda kontrole göre daha düşük seviyelerde kalmış. Bu çalışma postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğunu deksmedetomidin kullanımının azaltabileceğini fakat bilişsel işlev bozukluğunun yaş, cerrahi şekli ve anestezi süresi, intraoperatif kan kaybı, S100- β ve IL-6 düzeylerinin yüksekliği gibi multifaktöriyel sebeplere bağlamış (54). Bu çalışma mini mental test puanlarının ameliyat sonrası her iki grupta da ameliyat öncesi duruma göre daha düşük olması yönüyle bizim çalışmamızı destekler niteliktedir, fakat deksmedetomidin bilişsel işlevi koruyucu etkisi bizim çalışmamızda saptanamamıştır. Bu çalışmalarda postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğunun temelinde inflamasyon yattığını ve intraoperatif deksmedetomidin kullanımıyla azaltabileceğini belirtmiştir, biz çalışmamızda postoperatif inflamatuvar mediatörleri araştırmadığımız için çalışmamız bu konuda yorum yapmamıza izin vermemektedir.

Diğer yandan, Deiner ve arkadaşları (9) major elektif nonkardiyak cerrahi geçiren 68 yaş ve üzeri 404 hasta üzerinde postoperatif deliryum ve kognitif disfonksiyonu

araştırmışlardır. Hastalara ameliyat salonuna alındıktan hemen sonra 0,5 µg/kg/saat dozunda deksmedetomidin başlanmış ve postoperatif 2. saate kadar devam edilmiştir. Bilişsel işlevleri daha iyi değerlendirebilmek için hastalara benzodiazepin ve nitröz oksit verilmesinden kaçınmışlardır. Deksmetomidin ve kontrol grubu arasında postoperatif deliryum için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Deliryum riskini artıran faktörleri cerrahi tipi, anestezi süresi, başlangıçta olan hafif bilişsel bozukluk ve düşük eğitim düzeyi olarak saptamışlar. Ortopedik, ürolojik ve omurga cerrahileri daha yüksek riskli bulunmuştur. Hastalar postoperatif 3 ve 6. aylarda da bilişsel fonksiyonlar açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Bu çalışma deksmedetomidinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi yönüyle bizim çalışmamızla benzer sonuçlar saptamıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların çoğunun hafif bilişsel bozukluğunun olması, hasta sayımızın kısıtlı olması ve postoperatif kognitif fonksiyonlar açısından takibinin 24 saat ile kısıtlı kalması literatürdeki deksmedetomidinin postoperatif kognitif fonksiyonları koruyucu etkisini gösteren çalışmalarla çelişkili sonuçlar bulmamıza neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda artan yaşlı nüfusun postoperatif ağrısının azaltılması ve kognitif fonksiyonlarının korunarak ameliyat kalitesinin artırılmasına odaklanılmıştır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hastalara yapılan bilişsel değerlendirmenin uzman bir psikiyatrist tarafından yapılmamış olması da bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi konusunda standardizasyon ve geçerliliğini azaltmaktadır. Hasta grubumuzun postoperatif yatış süresinin kısa olması ve taburculuk sonrası kognitif fonksiyonlarının değerlendirilememesi literatürde çalışmalarla karşılaştırılabilir olamamıştır. İlerleyen süreçte yapılacak çalışmalara bir ışık tutması, deksmedetomidinin postoperatif ağrı ve kognitif fonksiyonlara etkisinin sonuçlarına bir katkı sağlamış olması ve yaşlı cerrahi hastalarının perioperatif yönetiminden postoperatif sürecine daha özenli ve farklı bir perspektif bakabilmeyi sağlamak açısından benzer çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

SONUÇ

Major ortopedik cerrahi geçiren 65 yaş ve üzeri hastalarda intraoperatif deksmedetomidin, remifentanil ve kombine kullanımlarının perioperatif hemodinami, postoperatif ağrı ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada,

1. Demografik veriler, ek hastalıklar, satürasyon değerleri, kalp atım hızı açısından gruplar benzer bulunmuştur.
2. Sistolik arteriyel basınç ameliyat öncesi kombine grupta yüksek deksmedetomidin grubunda düşük bulunmasına rağmen perioperatif takiplerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ameliyat öncesi bu farklılığın ilaçların hemodinamiyi stabilizeleme konusunda aralarında istatistiksel bir fark yaratmadığını göstermiştir.
3. Diyastolik arteriyel basınçlar perioperatif 5., 45., 60. ve 120. dakikalarda deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak daha düşük bulunmuş fakat klinik anlam ifade edecek düzeyde değildi.
4. Perioperatif hemodinami açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup, her iki ilacın ve kombinasyonunun yaşlı cerrahi hastalarında intraoperatif kullanımında sakınca görülmemiştir.
5. Postoperatif ağrı deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir. İntraoperatif deksmedetomidin kullanımının postoperatif ağrıyı azaltabileceği gösterilmiştir.
6. Postoperatif kognitif fonksiyonlar ameliyat öncesine göre tüm gruplarda azalmış, kognitif fonksiyonları koruma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak, major ortopedik cerrahi geçirecek hastalarda intraoperatif deksmedetomidin kullanımının hemodinamiyi bozmadan postoperatif ağrıyı azaltabileceği saptanmış ve postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gordon H V., Murphy FL. Anesthesia for orthopedic surgery. In: Wylie and Churchill-Davidsons: A Practice of Anesthesia, Seventh Edition . 2003 . p. 707–18.
2. Johnson KB, Healy A. The Clinical Pharmacology of Opioids. In: Johnson KB, editor. Clinical Pharmacology for Anesthesiology . New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
3. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: A systematic review. *Anaesthesia*. 2007;62(12):1266–80.
4. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. 23 - Intravenous Anesthetics . Ninth Edit. Miller's Anesthesia. Elsevier; 2023. 638–679.e10 p.
5. Kitsis P, Zisimou T, Gkiatas I, Kostas-Agnantis I, Gelalis I, Korompilias A, et al. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients with Elective Hip or Knee Arthroplasty: A Narrative Review of the Literature. *Life (Basel, Switzerland)* . 2022 Feb 1;12(2).
6. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanil vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* . 2019 Jun 5;74(6):793–800.
7. Naik BI, Nemergut EC, Kazemi A, Fernández L, Cederholm SK, McMurry TL, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Opioid Consumption and Pain after Major Spine Surgery. *Anesth Analg*. 2016;122(5):1646–53.
8. Lei D, Sha Y, Wen S, Xie S, Liu L, Han C. Dexmedetomidine May Reduce IL-6 Level and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients After Surgery: A Meta-Analysis. *Dose-Response*. 2020;18(1):1–8.
9. Deiner S, Luo X, Lin HM, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, et al. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery. *JAMA Surg*. 2017 Aug 16;152(8):e171505.
10. Kindler CH, Evgenov O V, Crawford LC, Vazquez R, Lewis JM, Nozari ALA. Surgery . Ninth Edit. Miller's Anesthesia. Elsevier; 2023. 2071–2101.e6 p.
11. Rai GS. Geriatric Anesthesia. In: Miller's Anesthesia, 2-Volume Set . Ninth Edit. Elsevier; 2020. p. 2102–14.
12. Ray R. Zhang, Alexandra B. Schroeder, Joseph J. Grudzinski, Eben L. Rosenthal, Jason M. Warram, Anatoly N. Pinchuk1, Kevin W. Eliceiri, John S. Kuo and JPW. Preoperative Cognitive Stratification of Older Elective Surgical Patients: A Cross-Sectional Study. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;176(3):139–48.
13. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil . Vol. 89, *Anesthesia and Analgesia*. Anesth Analg; 1999.
14. Glass PSA. Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of an Ultra-Short-Acting Opioid: Remifentanil. *Anesth Analg* . 1993;1031–40.
15. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, et al.

- Intracranial Pressure and Hemodynamic Effects of Remifentanyl Versus Alfentanil in Patients Undergoing Supratentorial Craniotomy. *In Anesthesia & Analgesia*; 1996. p. 348–53.
16. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(10):GE01–4.
 17. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1205–9.
 18. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644–53.
 19. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients A randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489–99.
 20. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1999;54(12):1136–42.
 21. Engelhard K, Werner C, Eberspa E, Bachl M, Blobner M, Hildt E, et al. The Effect of the α_2 -Agonist Dexmedetomidine and the N-Methyl-. *Neurosurg Anesth*. 2003;96:524–31.
 22. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I - Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004;101(5):1066–76.
 23. Maroof M, Khan RM, Jain D, Ashraf M. Dexmedetomidine is a useful adjunct for awake intubation [9]. *Can J Anesth*. 2005;52(7):776–7.
 24. Aouad MT, Zeeni C, Al Nawwar R, Siddik-Sayyid SM, Barakat HB, Elias S, et al. Dexmedetomidine for Improved Quality of Emergence From General Anesthesia: A Dose-Finding Study. *Anesth Analg*. 2019;129(6):1504–11.
 25. Reisli R. Pharmacologic treatment of acute postoperative pain: A clinical practice guideline of The Turkish Society of Algology. *Ağrı - J Turkish Soc Algol* 2021;33(Suppl 1):1–51.
 26. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, Vadivelu N, Urman RD. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014 Mar;28(1):59–79.
 27. Kreitzer JM, Freedman G. Acute Postoperative Pain. Ninth Edit. *Miller's Anesthesia*. Elsevier; 2023. 429–437 p.
 28. Swarbrick CJ, Partridge JSL. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022;77(S1):92–101.
 29. Evered L, Culley DJ, Eckenhoff RG. Cognitive Dysfunction and Other Long-Term Complications of Surgery and Anesthesia . Ninth Edit. *Miller's Anesthesia*. Elsevier; 2023. 2639–2652.e4 p.
 30. Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. The potential mechanism of

- postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol* [Internet]. 2020;130(November 2019):110791.
31. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *J Psychiatr Res* . 1975 Nov;12(3):189–98.
 32. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*. 2009;43(4):411–31.
 33. Ge DJ, Qi B, Tang G, Li JY. Intraoperative Dexmedetomidine Promotes Postoperative Analgesia and Recovery in Patients after Abdominal Hysterectomy: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Sci Rep* . 2016;6(March 2015):1–7.
 34. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* . 2009 Oct 14;302(14):1573–9.
 35. Merchant RA, Lui KL, Ismail NH, Wong HP, Sitoh YY. The relationship between postoperative complications and outcomes after hip fracture surgery. *Ann Acad Med Singapore*. 2005 Mar;34(2):163–8.
 36. Li C, Qu J. Efficacy of dexmedetomidine for pain management in knee arthroscopy. *Medicine (Baltimore)* . 2017 Oct;96(43):e7938.
 37. Kaye AD, Chernobytsky DJ, Thakur P, Siddaiah H, Kaye RJ, Eng LK, et al. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 May 2;24(5):21.
 38. Zhao W, Zhang H, Li J. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing orthopaedic surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2023 Jan 26;24(1):62.
 39. Huh H, Park JJ, Seong HY, Lee SH, Yoon SZ, Cho JE. Effectiveness Comparison of Dexmedetomidine and Remifentanyl for Perioperative Management in Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2020 Nov 21;34(6):751–8.
 40. Xu N, Chen L, Liu L, Rong W. Dexmedetomidine versus remifentanyl for controlled hypotension under general anesthesia: A systematic review and meta-analysis. Yemul Golhar SR, editor. *PLoS One*. 2023 Jan 17;18(1):e0278846.
 41. Janatmakan F, Nassajian N, Jarirahmadi S, Tabatabaee K, Zafari M. Comparison of the Effect of Dexmedetomidine and Remifentanyl on Pain Control After Spinal Surgery: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Anesthesiol Pain Med* . 2021 May 8;11(2).
 42. Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, Gerbaud A, Bila J, Cuvillon P, et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* . 2021 Apr 1;134(4):541–51.
 43. Zhang J, Sun X, Cheng W, Ren W. Application of Different Doses of Dexmedetomidine Combined with General Anesthesia in Anesthesia of Patients with Traumatic Tibiofibular Fractures and Its Effect on the Incidence of Adverse Reactions. Rajakani K, editor. *J Healthc Eng*. 2021 Dec 14;2021:3080098.
 44. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine.

Clin Pharmacokinet. 2017 Aug 19;56(8):893–913.

45. Lv X, Zhang H, Gao J, Hou A, Ma Y, Zhou Z, et al. Intraoperative dexmedetomidine on postoperative pain in gastrointestinal surgery: an observational study. *Int J Surg.* 2023 Apr;109(4):887–95.
46. Liu Y, Liang F, Liu X, Shao X, Jiang N, Gan X. Dexmedetomidine Reduces Perioperative Opioid Consumption and Postoperative Pain Intensity in Neurosurgery: A Meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2018 Apr;30(2):146–55.
47. Tsaousi GG, Pourzitaki C, Aloisio S, Bilotta F. Dexmedetomidine as a sedative and analgesic adjuvant in spine surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Nov;74(11):1377–89.
48. Zhou C, Zhu Y, Liu Z, Ruan L. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis. *J Int Med Res.* 2016;44(6):1182–90.
49. Zeng T, Lv J, Cui Y, Li XF, Zhang Q. Effectiveness of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with fracture: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2023 Mar 17;102(11):e31749.
50. Yang W, Kong LS, Zhu XX, Wang RX, Liu Y, Chen LR. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Med (United States).* 2019;98(18).
51. Wang W, Ma Y, Liu Y, Wang P, Liu Y. Effects of Dexmedetomidine Anesthesia on Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. *ACS Chem Neurosci.* 2022 Aug 3;13(15):2309–14.
52. Lei D, Sha Y, Wen S, Xie S, Liu L, Han C. Dexmedetomidine May Reduce IL-6 Level and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients After Surgery: A Meta-Analysis. *Dose-Response.* 2020 Jan 1;18(1):155932582090234.
53. Xu H ying, Fu G hua, Wu G sheng. Effect of dexmedetomidine-induced anesthesia on the postoperative cognitive function of elder patients after laparoscopic ovarian cystectomy. *Saudi J Biol Sci.* 2017 Dec;24(8):1771–5.
54. Zhang J, Liu G, Zhang F, Fang H, Zhang D, Liu S, et al. Analysis of postoperative cognitive dysfunction and influencing factors of dexmedetomidine anesthesia in elderly patients with colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2019 Jul 12;18(3):3058–64.