

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ANESTEZİ ALTINDA KOLONOSKOPİ YAPILACAK HASTALARDA
MENSTRUEL SIKLUSUN ETKİLERİ

Dr. Damlanur ÜSTÜN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ANESTEZİ ALTINDA KOLONOSKOPİ YAPILACAK HASTALARDA
MENSTRUEL SİKLUSUN ETKİLERİ

Dr. Damlanur ÜSTÜN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ahmet TOPAL

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Uzmanlık eğitimim süresince kliniğinde her zaman çalışmaktan büyük onur ve gurur duyduğum, iyi bir anesteziyoloji ve reanimasyon bilimi uzmanı olarak yetişmemizi sağlayan, engin tecrübe ve bilgilerini bizlere aktaran ve saygın kişilikleri ile bizlere örnek olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN, tez sürecine birlikte başladığımız, tezimin temellerini oluşturan Doç. Dr. Hale BORAZAN ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet TOPAL olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Prof. Dr. Aybars TAVLAN, Prof. Dr. Atilla EROL, Doç. Dr. Tuba Berra SARITAŞ, Doç. Dr. Alper KILIÇASLAN, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR ve Yrd. Doç. Dr. Funda Gök'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık yıllarımı beraber geçirdiğim, zorlukları ve güzellikleri paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışması aşamasında yardım ve desteklerinden dolayı anestezi, ağrı bilim dalı ve reanimasyon çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca biriktirdiğim, hepsi birbirinden değerli tüm dostlarım; İyi ki varsınız..

28 yıldır her daim yanımda olan, benimle ağlayıp benimle gülen, beni benden iyi tanıyan annem Meral Üstün'e, hayatımın her aşamasında olduğu gibi tezimin istatistiksel analizinde de desteğini esirgemeyen babam Dr. Ali Üstün'e, tüm kaprislerimi çeken kardeşlerim Alptekin ve Hilal'e ve ailemin tüm bireyelerine sonsuz teşekkürler.

Şubat, 2017

Dr. Damlanur ÜSTÜN

ÖZET

ANESTEZİ ALTINDA KOLONOSKOPİ YAPILACAK HASTALARDA MENSTRUEL SIKLUSUN ETKİLERİ

DAMLANUR ÜSTÜN, UZMANLIK TEZİ, 2017

Amaç: Kadınlarda progesteron ve östrojenin siklik dalgalanmalarına bağlı olarak anestezi ihtiyacın, ağrı duyarlılığının, postoperatif bulantı kusmanın, hemodinamik yanıtların değişebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda anestezi altında kolonoskopi yapılacak kadın hastalarda menstruel siklusun farklı fazlarının anesteziye etkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulu onayı (17 Nisan 2015 tarihli 2015/194 sayılı kararı) alındı. Anestezi altında elektif kolonoskopi işlemi planlanan 18-49 yaş arası kadın, düzenli menstruel siklusları bulunan, ASA I-II olan 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan menstruel siklusuyla ilgili bilgi alındı. Menstruel siklusun 6.-12. günleri arasında olan hastalar folliküler (grup F) ve 20-24. günleri arasında olan hastalar luteal (Grup L) grup olarak adlandırıldı. Demografik özellikleri kaydedildi. Preoperatif anksiyete değerlendirilmesi için Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS) uygulandı. Hastaların hemodinamik verileri monitörize edildi. İşlem boyunca hastaların uyanıklık durumları Observer's Assessment Alertness/Sedation skalası (OAA/S) ile takip edildi. Tüm hastalara sedasyon başlangıcında 0.02 mg/kg midazolam, 1 µg/kg fentanil ve 0.5 mg/kg propofol uygulandı. Vital bulgular ve OAA/S skalası ilk sedasyon dozundan sonra 3. dakikada, 5. dakikada ve sonrasında her 5 dakikada bir işlem sonuna kadar kayıt edildi. OAA/S skoru 3 hedeflenerek ek propofol dozu yapıldı ve kaydedildi. İşlem süresince ve sonrasında oluşan komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Grupların demografik özellikleri, işlem süreleri, APAIS skorları, OAA/S skorları, bazal hemodinamik değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur. Gruplar arası kiloya göre yapılan ek propofol ve toplam propofol dozları karşılaştırıldığında Grup L'deki hastalarda propofol ihtiyacı anlamlı olarak artmıştır, sırasıyla $p=0.025$ ve $p=0.024$. Regresyon analizine göre sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınç değişimleri analiz edildiğinde Grup F'de anlamlı düşüş saptanırken, Grup L'de bu düşüş anlamlı değildir. Her iki grupta kalp atım hızı (KAH) değerlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Diğer hemodinamik verilerde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.

Sonuç: Sedoanaljezi ile kolonoskopi yapılan kadın hastalarda luteal fazda aneztezik ihtiyacın arttığını ve kan basıncı değerlerinin yüksek seyrettiğini bulduk. Bunun sebeplerinin luteal fazda ağrı duyarlılığının artmış olması, opioid etkinliğin azalmış olması ve sempatik aktivasyonun artmış olması olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: menstrüel siklus, kolonoskopi, sedasyon, anestezi ve analjezi



ABSTRACT

EFFECTS OF THE MENSTRUAL CYCLE IN PATIENTS WHO UNDERWENT COLONOSCOPY UNDER ANESTHESIA

DAMLANUR ÜSTÜN, DISSERTATION, 2017

Aim: Various studies have been carried out to determine the anesthetic need, sensitivity of pain, postoperative nausea and vomiting, hemodynamic responses depending on cyclic fluctuations of progesterone and estrogen in women. In this study, we aimed to investigate the effects of different phases of the menstrual cycle on anesthesia in female patients undergoing colonoscopy under anesthesia.

Method: Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty ethics committee approval (Decision of 2015/194 dated April 17, 2015) was taken. Sixty-four patients between the ages of 18-49 with regular menstrual cycles, ASA I-II, and undergoing elective colonoscopy under anesthesia were enrolled in the study. Information on their menstrual cycles was obtained from all patients. Patients between the 6-12th days of the menstrual cycle were called follicular (group F) and patients between 20-24th days were called luteal (group L) group. Their demographic characteristics were recorded. Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) was used for preoperative anxiety assessment. Hemodynamic data of the patients were monitored. During the procedure, the patients' alertness status was monitored by the Observer's Assessment Alertness/Sedation scale (OAA/S). At the beginning all patients received 0.02 mg/kg midazolam, 1 µg/kg fentanyl and 0.5 mg/kg propofol. Vital signs and OAA/S scores were recorded at 3-5 minutes after the first sedation dose and after that at every 5 minutes until the end of the procedure. OAA/S score of 3 was targeted and an additional propofol dose was administered and recorded to achieve this score. Complications that occurred during and after the procedure were recorded.

Results: There is no significant difference between the demographic characteristics of the groups, duration of treatment, APAIS scores, OAA/S scores, baseline hemodynamic values. When additional propofol and total propofol doses according to the weight were compared between the groups, the propofol requirement increased significantly in the Group L patients, $p = 0.025$ and $p = 0.024$, respectively. According to the regression analysis, when systolic, diastolic and mean arterial pressure changes were analyzed, a significant decrease was detected in Group F, whereas this decrease was not significant in

Group L. There was a significant decrease in heart rate (HR) values in both groups. No significant changes were found in other hemodynamic data.

Conclusion: In female patients who underwent colonoscopy with sedoanalgesia, we found that in luteal phase anesthesia needs increased and blood pressure values were higher. We think that the reasons for this are increased pain sensitivity, decreased opioid activity and increased sympathetic activation in luteal phase.

Keywords: menstrual cycle, colonoscopy, sedation, anesthesia and analgesia



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AMELİYATHANE DIŞI ANESTEZİ UYGULAMALARI VE SEDASYON....	2
2.2. KOLONOSKOPİ VE SEDASYON.....	10
2.3. SEDASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR.....	11
2.3.1. MİDAZOLAM.....	11
2.3.2. PROPOFOL.....	14
2.3.3. FENTANİL.....	17
2.4. MENSTRUEL SİKLUS.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46

TABLolar, ŐEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları Yapılan BÖlÜmler

Tablo 2.2. Ameliyathane dışında yapılan anestezi için kontrol listesi

Tablo 2.3. ASA'nın Sedasyon Analjezi ve Genel Anestezi Tanımı

Tablo 2.4. Observer's Assessment of Alertness/Sedation Skalası (OAA/S)

Tablo 2.5. Modifiye Aldrete Skor Sistemi

Tablo 2.6. Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS)

Tablo 2.7. Midazolamın çeşitli kullanım dozları

Tablo 3.1. Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS)

Tablo 3.2. Observer's Assessment of Alertness/Sedation Skalası (OAA/S)

Tablo 3.3. Modifiye Aldrete Skor Sistemi

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve işlem süreleri

Tablo 4.2. Hastaların ASA sınıflamaları ve anestezi öyküleri

Tablo 4.3. Hastaların APAIS skorları

Tablo 4.4. Grupların OAA/S skorları

Tablo 4.5. Gruplar arası propofol ihtiyacı

Tablo 4.6. Vital bulguların bazal değerleri

Tablo 4.7. Sistolik arter basınçları

Tablo 4.8. Diyastolik arter basınçları

Tablo 4.9. Ortalama arter basınçları

Tablo 4.10. Kalp atım hızı

Tablo 4.11. Oksijen satürasyonu

Tablo 4.12. Grup F'de hemodinamik değişikliklerin regresyon analizine göre p anlamlılık değerleri

Tablo 4.13. Grup L'de hemodinamik değişikliklerin regresyon analizine göre p anlamlılık değerleri

Tablo 4.14. Gruplar arası komplikasyonların karşılaştırılması

Şekil 2.1. Midazolamın Kimyasal Formülü

Şekil 2.2. Propofolün Kimyasal Yapısı

Şekil 2.3. Fentanilin Kimyasal Yapısı

Şekil 2.4. Menstrual siklus, ovarıyan ve uterin döngü

Grafik 4.1. Sistolik arter basıncının zamana göre değişimi

Grafik 4.2. Diyastolik arter basıncının zamana göre değişimi

Grafik 4.3. Ortalama arter basıncının zamana göre değişimi

Grafik 4.4. Kalp atım hızının zamana göre değişimi

Grafik 4.5. Oksijen satürasyonunun zamana göre değişimi

Grafik 4.6. Solunum sayısının zamana göre değişimi

Grafik 4.7. EtCO₂'in zamana göre değişimi

Grafik 4.8. Integrated pulmonary index'in (IPI) zamana göre değişimi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APAIS	Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası
ASA	Amerika Anesteziistler Cemiyeti
BIS	Bispektral İndeks Monitör
DAB	Diyastolik Arter Basıncı
dk	Dakika
EEG	Elektroensefalografi
EtCO₂	End-Tidal Karbondioksit Basıncı
GABA	Gama-Amino Bütirik Asit
IPI	Integrated Pulmonary Index
im	İntramusküler
iv	İntravenöz
KAH	Kalp atım hızı
kg	Kilogram
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MAS	Modifiye Aldrete Skoru
mg	Miligram
MMT	Mini Mental Test
NMDA	N-Metil-D- Aspartat
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness/Sedation Skalası
OAB	Ortalama Arter Basıncı
RSS	Ramsay Sedasyon Skalası
sa	Saat
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SSS	Santral Sinir Sistemi
STAI	Durumluk Süreklilik Kaygı Ölçeği
SpO₂	Periferik Oksijen Saturasyonu
SS	Solunum Sayısı
VAS	Visüel Analog Skala
Vd	Dağılım Hacmi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir kişinin, hekim gözetiminde güvenli bir şekilde müdahale edilebilecekken, duygusal veya psikolojik zorlanma ya da tedavi edilmemiş ağrı yaşamayı kabul edilebilir bir durum değildir (ASA 2013). Hastanelerde uygulanmakta olan fakat ameliyathane şartlarında gerçekleştirilmeyen bazı işlemler hastalar için kabul edilemeyecek düzeyde ağrı ve strese sebep olmaktadır. Bu durum, ‘Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları’ kavramını oluşturmuş ve anesteziyologlar için yeni bir uygulama alanı oluşturmuştur (Tablo 1). Ameliyathane dışı girişimlerde, hasta güvenliğini öncelikli tutarak işlemleri gerçekleştirmek için temel standartların sağlanması gerekmektedir. Anestezinin uygulanabilir, temel standartlar altında yapılması, tamamen anestezistin sorumluluğundadır (Tard 2015).

Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları kapsamında en sık anestezi uygulanan işlemlerden biri gastrointestinal endoskopik işlemler ve bunların arasında kolonoskopidir. Kolonoskopi uygulamaları hastada aşırı rahatsızlık ve ağrıya neden olduğu için, hastaların ağrı ve anksiyetelerinin giderilmesi ve rahatsızlık hissinin ortadan kaldırılması amacıyla işlem esnasında sedoanaljezi uygulanması daha uygundur (Seip 2010).

Sedoanaljezi uygulamalarında beklenen; hasta güvenliğinin ön planda olması, anksiyetenin minimal düzeyde tutulması, işlem sırasında hastanın hareketsizliğinin sağlanması, kaliteli uyku, kaliteli derlenme, komplikasyon olmaması ve işlem sonrası taburculuk süresinin uzamamasıdır (Usta 2010).

Kadınlarda progesteron ve östrojenin siklik dalgalanmalarına bağlı olarak anestezi ihtiyacının, ağrı duyarlılığının, postoperatif bulantı kusmanın, hemodinamik yanıtların değişebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Hastalara en etkin, en güvenli ve en rahat anestezi deneyimi yaşatabilmek için onların fizyolojik süreçleri, yandaş hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçları, anksiyete durumları gibi birçok etkeni iyi anlamak ve bu etkenlerin anesteziye, anestezi ilaçlarına ve hemodinamiye etkilerini öngörmek şarttır. Kadın hastalarımızda menstruel siklus ve gonadal hormonların etkilerini iyi bilmek gerekir. Bu sebeple, biz bu çalışmamızda anestezi altında kolonoskopi yapılacak kadın hastalarda menstruel siklusun farklı fazlarının anesteziye etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AMELİYATHANE DIŞI ANESTEZİ UYGULAMALARI VE SEDASYON

Son yıllarda, noninvaziv cerrahi seçenekler de anesteziyologları ameliyathane dışına çekmektedir. Bu durum, yeni bir uygulama alanı oluşturmuştur (Tablo 1).

Tablo 2.1. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları Yapılan Bölümler (Tard 2015)

Radyoloji	MRG, BT
	Girişimsel Radyoloji
Gastroenteroloji	Gastroskopi Perkutan endoskopik gastrotomi (PEG) Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) Manometre ile anal basınç ölçümü Endoskopik ultrasonografi (EUS) Obesite tedavisi (balon yerleştirme) Endorektal ultrasonografi (ERUS) Double balon

	<p>Kardiyoözefagiyal bileşke pilikasyonu</p> <p>Endoskopik pseudokist drenajı</p> <p>Polipektomiler</p> <p>Kolonoskopi</p>	
Üroloji	<p>Ekstrakorporeal şok dalgası ile litotripsi (ESWL)</p> <p>Prostat Biyopsisi</p>	
Kadın Doğum Hastalıkları	<p>İnvitro fertilizasyon işlemleri (IVF)</p> <p>Jinekolojik muayene</p> <p>HSG çekimleri</p>	
Kardiyoloji	Pediyatrik kardiyoloji	<p>Kardiyak kateterizasyon,</p> <p>Transözefajial ekokardiyografi (TEE)</p> <p>ASD, VSD, PDA kapatılması</p> <p>Elektrofizyolojik çalışma</p>
	Erişkin kardiyoloji	<p>Pace maker takılması</p> <p>Automatic implantable cardioverter-defibrillator (AICD) takılması,</p> <p>Koroner anjiyografi</p> <p>ASD, VSD, PDA kapatılması</p> <p>Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ)</p> <p>Kardiyak kateterizasyon,</p> <p>Transözefajial ekokardiyografi (TEE)</p>
Nöroloji	<p>Elektroensefolografi (EEG)</p>	
Radyasyon Onkolojisi	<p>Çeşitli nedenlerle radyoterapi planlanan olgular (beyin, akciğer, brakiterapi uygulamaları)</p>	

Çocuk Hematoloji ve Onkoloji	Kemik iliği uygulaması Intratekal kemoterapi uygulaması
Psikiyatri	Elektrokonvülfiz Tedavi (EKT)
Göğüs Hastalıkları	Bronkoskopi Endobronşiyal endoskopi (EBUS)
KBB	İşitme testi
Diş Hekimliği	

Ameliyathane dışı girişimlerde hasta bakım standartları, ameliyathanedeki anestezi bakım standartları ile aynı olmalıdır. Ameliyathane dışı girişimlerde, hasta güvenliğini öncelikli tutarak işlemleri gerçekleştirmek için temel standartların sağlanması gerekmektedir. Anestezinin uygulanabilir, temel standartlar altında yapılması, tamamen anesteziistin sorumluluğundadır.

Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında ortam, hasta ve işlem triadı oldukça önemlidir.

- Ortam açısından; Anestezi Ekipmanı, anestezi cihazı, mönitör, resüsitasyon gereçleri, aspiratör, personel, yeterli alan, radyasyon maruziyeti, manyetik alan,
- Hasta açısından; Sedasyonu tolere edebilme, ASA skoru, havayolu değerlendirilmesi, ek hastalıklar, alerjiler, monitörizasyon ihtiyacı,
- İşlem açısından; Tanısal ve tedavi amaçlı işlemin süresi, ağrının düzeyi, hasta pozisyonu, özel gereksinimler, potansiyel komplikasyonlar, cerrahi destek önemlidir.

Bu nedenle mevcut, tecrübeli anestezi personelinden bu iş için ayrılmış kişiler kullanılmalı veya girişimin yapıldığı bölümdeki personel eğitilmelidir (Tard 2015).

American Society of Anesthesiologists - Amerika Anestezistler Cemiyeti (ASA)'nin sedasyon ve analjezi için hazırladığı ilkelere; işlem öncesi hastanın değerlendirilmesi ve hazırlığı, uygun monitörlerin seçimi, bir anesteziistin veya tecrübeli bir anestezi teknisyenin sürekli varlığı, hasta güvenliğinin ve rahatının sağlanarak uygun tanısal, terapötik ya da ameliyat koşullarının sağlanmasına yönelik farmakolojik her türlü girişim dahildir (Akçaboy 2002).

Her işlemden önce; anestezi makinesi, ilaçlar, ekipmanlar ve monitörler kontrol edilmelidir. İşlem öncesi kontrol listesi oluşturulmalıdır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Ameliyathane dışında yapılan anestezi için kontrol listesi (Güçlü 2016)

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

Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında hayati organ fonksiyonlarının monitarizasyonu ameliyathane standartları ile aynı olmalıdır. Bu standartlar ASA tarafından belirlenmiştir ve anestezi bakımının her aşamasında uygulanmalıdır. Uygulanacak monitarizasyon yöntemleri oksijenizasyon, ventilasyon, dolaşım ve ısı monitarizasyonunu içermelidir. Orta dereceli ve derin sedasyon/analjezide de ventilasyonun monitarizasyonu yapılırken klinik belirtilerin yanısıra endtidal karbondioksit monitarizasyonu yapılmalıdır (ASA 2015).

Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında hastanın ve yapılacak işlemin özelliklerine göre anestezi uygulamaları;

- Monitörize hasta bakımı
- Sedasyon/analjezi
 - Bilinçli sedasyon

- Derin sedasyon
- Total intravenöz anestezi
- Genel anestezi
- Rejyonal Anestezi şeklindedir (Tard 2015).

Hastanın ve işlemi uygulayacak kişinin beklentileri, işlemi yapacak kişinin tecrübesi ve işlem süresi de göz önüne alınarak hasta için en iyi olacak yöntem seçilmelidir.

Sedasyon/analjezi terimi, hastaların uygun solunum ve dolaşım fonksiyonlarını korurken, minimal bilinç azalması hali sağlayarak onların hoş gitmeyecek kimi işlemleri tolere edebilmeleri halini tanımlar (Akçaboy 2002).

Sedasyon/analjezi düzeylerinin tanımı ASA tarafından “Continuum of depth in sedation” başlığı altında ilk olarak 1999 yılında yayınlanmıştır ve en son 2014 yılında güncellenmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. ASA'nın Sedasyon Analjezi ve Genel Anestezi Tanımı

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

* Ağrılı uyarıya refleks geri çekme maksatlı yanıt kabul edilmemektedir.

Sedasyon/analjezi sırasında istenen sedasyon düzeyinden daha derin sedasyon ve hatta genel anesteziye geçiş olabilir, solunumsal ve kardiyak depresyon gelişebilir. Bu sebeple, girişim esnasında ve sonrasında sedasyon düzeyleri arasındaki sınırın belirlenmesi için kantitatif sedasyon skorlarının kullanılması yararlı olacaktır (Tark 2015).

1. Ramsay sedasyon skalası (RSS): Sedasyonu değerlendirmek için yoğun bakım hastalarında sıklıkla kullanılan objektif bir sedasyon skalasıdır. Bu skalanın dezavantajı ajitasyon ve artmış sedasyonun derecesini ölçmenin zor olmasıdır.

2. Observer's Assessment of Alertness/Sedation Skalası (OAA/S): Bu skala santral sinir sistemi üzerine ilaçların etkilerini ölçmek için geliştirilmiştir. Bu metodun en büyük dezavantajı hasta kooperasyonu gerektirmesi ve bu test işleminin yapılabilmesi için işlem esnasında hastanın uyarılmasının gerekmesidir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Observer's Assessment of Alertness/Sedation Skalası (OAA/S) Skor

Normal ses tonuyla sorulan sorulara hemen cevap (uyanık)	5
Normal ses tonuyla sorulan sorulara letarjik cevap (uykuya meyil)	4
Yalnızca yüksek sesle ve/veya tekrarlayan sorulara cevap	3
Yalnızca hafif sarsma veya dürtmeye cevap	2
Hafif sarsma veya dürtme ile cevap yok	1

3. Visüel Analog Skala (VAS): Monitörize anestezi bakımında sedasyon derecesini ölçmek için kullanılmaktadır. Hasya uyarılarak sedasyon seviyesini temsil eden 100 mm çizgi üzerine bir nokta koyması istenir. Bu yöntem hasta stimülasyonu ve kooperasyonu gerektirir. Anestezist oranlaması ve VAS skoru arasındaki korelasyon genellikle iyidir.

4. Bispektral İndeks Monitör (BIS): Bispektral analiz, elektroensefalografi (EEG) tarafından oluşturulan verileri kullanarak anestezi derinliği ile uyumlu tek bir sayı hesaplar. BIS değerinin sedasyon düzeyleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. BIS değerleri ayrıca OAA/S skalası standart kabul edilerek onaylanmıştır. Sedasyon derinliği arttıkça BIS değeri de düşer. Bu metod hasta kooperasyonuna ihtiyaç duymaz ve sedasyon seviyesini sorgulamak için hastaların uyandırması gerekliliğini önler. Monitörize anestezi bakımında BIS monitörü ile sedatif ilaçların titrasyonu düzenlenebilir (Glinkin 1999).

Anestezi uygulamalarında sedatif ve analjeziklerin kombinasyonu ile uygun sedasyon düzeyine daha kolay ulaşılır. Ancak dozları ve veriliş süreleri uygun titre

edilmezse solunum depresyonu, hipotansiyon ve hipoksemiye neden olabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca kullanılan ilacın antagonisti varsa ulaşılabilir ve ilgili personelin bildiği bir yerde bulunması gerekmektedir.

Bilinçli ve derin sedasyon sırasında hastaların bilinç düzeyi, kantitatif sedasyon skoru, solunum ve oksijenasyon durumu, hemodinamik değişkenler, kullanılan ilaçların çeşidi ve miktarı ve hastanın genel durumu girişimin başında, girişim esnasında belirli aralıklarla, derlenme ünitesinde ve taburcu edilmeden hemen önce değerlendirilip ameliyathane dışı anestezi izlem formuna kaydedilmelidir. Vital bulguların izlem aralığı, 10 dakikadan uzun olmamalıdır (Tard 2015).

Girişim sonrasında hastaların değerlendirilmesi anesteziist tarafından yapılır, Modifiye Aldrete Skoru bakılır ve ≥ 9 olanlar taburcu edilebilir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Modifiye Aldrete Skor Sistemi (Tard 2005)

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

Preoperatif Anksiyete

Anksiyete, tanımlanması zor bir endişe ve korku duygusudur. Korku duygusunun aksine anksiyete; bilinmeyen, içten gelen, kökeni iç çatışmaya dayalı olan bir tehdide karşı gösterilen bir tepkidir (Köroğlu 2004).

Preoperatif anksiyete hastadaki hastalığa, hastanede yatmaya, cerrahiye ve anesteziye ya da bilinmeyen bir nedene karşı gelişen gerilim veya hoş olmayan huzursuzluk durumu olarak tanımlanır (Maranets 1999). Preoperatif anksiyetenin derecesi tanı ile, tutulan organ ve sistem ile, operasyonun risk ve zorluk derecesi ile, hastanın buna ilişkin önyargılarıyla alakalıdır (Cimilli 2001). Anksiyete vücudu pek çok açıdan etkiler. Fizyolojik olarak, hastanın vital bulguları etkilenir. Mesela; kan basıncı, nabız ve terleme artar (Pritchard 2011). Preoperatif anksiyete, hastada katekolamin salgılanmasını artırır. Katekolaminler taşikardi, aritmi ve hipertansiyona neden olur (Kim 2010).

Preoperatif anksiyetenin önemli nedenlerinden biri anesteziye ilişkin kaygılardır. Genel olarak bu kaygılar; ameliyat sonrası uyanmamak (Domar 1989, Demir 2009, Pritchard 2011), ameliyat sırasında ağrı duymak (Demir 2010), ameliyat sırasında uyanmak (Domar 1989; Pritchard 2011), ameliyat sonrası ağrı duymak (Domar 1989), ameliyat sonrası bulantı-kusma, ameliyat sonrası yoğun bakımda kalmak (Domar 1989), anesteziistin deneyim ve bilgi eksikliği (Domar 1989, Demir 2010), anesteziistin tavırları, iğne korkusu, anesteziistin ameliyathanede bulunmaması, anestezi sırasında anlamsız konuşmak ve ölüm (Domar 1989) olarak bildirilmiştir.

Anksiyete intraoperatif dönemde de hastaları etkilemektedir (Pritchard 2011). Yüksek anksiyete, anestezi ilaç ihtiyacını önemli derecede arttırmakta ve postoperatif iyileşmeyi etkilemektedir (Carr 2005, Kim 2010).

Hastalardaki preoperatif anksiyete ölçümü Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (STAI), Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS) ve Mini Mental Test (MMT) gibi yöntemlerle yapılabilmektedir.

APAIS operasyon öncesi anksiyetenin değerlendirilmesinde kullanılan testlerden biridir (Moerman 1994). Bu skala basit ve hızlı şekilde hastanın kaygı kaynağı ve kaygısının şiddetini kantitatif olarak değerlendirmeye olanak verir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS)

Anestezi nedeniyle endişeliyim

Sürekli anesteziyi düşünüyorum

Anestezi konusunda olabildiğince fazla bilgi edinmek istiyorum

Cerrahi işlem nedeniyle endişeliyim

Sürekli uygulanacak cerrahi işlemi düşünüyorum

Cerrahi işlem konusunda olabildiğince fazla bilgi edinmek istiyorum

1: Hiç yok 2 3 4 5: Aşırı

Kaygı kaynağı anesteziyen duyulan, cerrahiden duyulan kaygı veya bilgi eksikliğinin yarattığı kaygı olarak üçe ayrılmıştır. Anksiyeteyi değerlendirmek için bu üç kaynağa yönelik 6 ifadeyi içerir. Anketi objektifleştirmek üzere her ifadeye şiddete göre 5’li Likert ölçeği’ne dayanan sayısal değerler verilir; bu değerler 1=hiç, 2=hafif, 3=orta, 4=şiddetli, 5=aşırı şiddeti ifade eder. Anestezi anksiyetesi (APAIS A) 1 ve 2. sorulara, cerrahi anksiyete (APAIS C) 4 ve 5. sorulara verilen puanlar ile hesaplanırken toplam anksiyete skoru (APAIS A+C) ise her ikisi toplanarak hesaplanır. 3 ve 6. sorular ise anestezi ve cerrahi ile ilgili bilgi edinme isteğini (APAIS I) dile getiren ifadelerdir.

2.2. KOLONOSKOPI VE SEDASYON

Günümüzde gastrointestinal hastalıkların tanı ve tedavisinde kolonoskopi uygulamaları büyük ilerleme sağlamıştır. Kolon polip ve kanserlerinde, gastrointestinal kanamalarda, demir eksikliği anemisi, kronik persistan diare, inflamatuvar barsak hastalıkları, iskemik kolit, polipektomi işlemleri, darlıkların dilatasyonu gibi birçok durumlarda hem tanı ve takip hem tedavi amacıyla kolonoskopi uygulamaları kullanılmaktadır (Cappell 2002). Kolonoskopi uygulamaları hastada aşırı rahatsızlık ve ağrıya neden olduğu için, hastaların ağrı ve anksiyetelerinin giderilmesi ve rahatsızlık hissinin ortadan kaldırılması amacıyla işlem esnasında sedoanaljezi uygulanması daha uygundur (Seip 2010). Sedoanaljezi uygulamalarında beklenen; hasta güvenliğinin ön planda olması, anksiyetenin minimal düzeyde tutulması, işlem sırasında hastanın hareketsizliğinin sağlanması, kaliteli uyku, kaliteli derlenme, komplikasyon olmaması ve işlem sonrası taburculuk süresinin uzamamasıdır (Usta 2010).

Kolonoskopi süresi ve rahatsızlık derecesi anatomik varyasyonlardan etkilendiği

kadar hastaların ağrı eşiği, ilaç toleransı, kolon sensitivitesi ve uygulamayı yapan hekimin tekniğine de bağlıdır (Froehlich 1997). Kolonoskopi uygulamalarında ağrının belirleyicileri; düşük vücut kitle indeksi, genç yaş, kadın cinsiyet, anksiyete düzeyi, ilk deneyim, çekum entübasyon süresi, hazırlık durumu, geçirilmiş jinekolojik cerrahi olarak saptanmıştır (Takahashi 2005, Anderson 2001).

Bazı merkezlerde kolonoskopi işlemi sadece gastroenterologlar tarafından uygulanan analjezik ajanlarla yapılırsa da, kolon kanseri, irritabl barsak hastalıkları, anksiyete duyan hastalar gibi birçok hasta gruplarında tek başına analjezik ajanlar ve gastroenterologlar yeterli olmamaktadır. Bu yüzden işlem sırasında anestezi eşliğinde derin sedasyon ve minimal analjezi düzeyi sağlanması daha uygundur (Shah 2002, Benjamin 2007, Radaelli 2008, Leung 2009).

Kolonoskopi gibi ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında hastaların birçoğu hospitalize edilmeyeceğinden anestezi ve analjezik ajanların seçimi ve doz ayarı ayrı bir önem arz etmektedir. Genelde birkaç saat içinde hastaların taburculukları planlandığından mümkünse kısa etkili, hızlı ve tam derlenme sağlayan ajanlar seçilmelidir. Kolonoskopi bu kriterleri sağladığı için sıklıkla kullanılan propofol, analjezik etkinliği olmadığından girişim için uygun koşulların sağlanabilmesi amacıyla yüksek dozlarda kullanılır ve hipotansiyon, solunum depresyonu ve koruyucu reflekslerin kaybı gibi komplikasyonlara neden olur (Akcaboy 2006). Bu sebeple propofol, benzodiazepinler, ketamin, opioidler gibi anestezi ve analjezik ajanlar, oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunarak tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Kolonoskopi pratiğinde bu ajanlardan en sık kullanılan sedatif ve analjezik ilaçlar; propofol, midazolam ve opioidlerin tek başına veya kombinasyonu şeklindedir. Ancak optimal yöntem ve kombinasyon arayışı sürmektedir.

2.3. SEDASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR

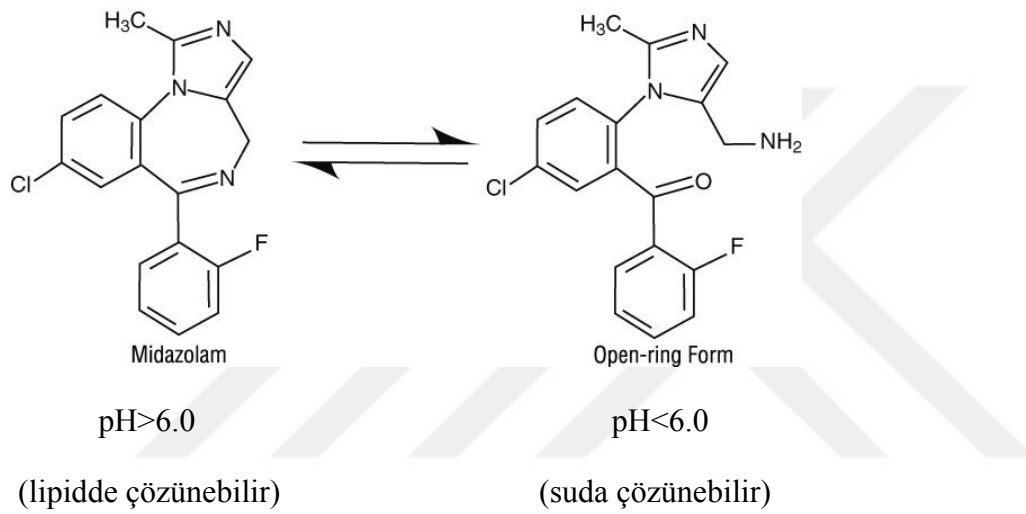
2.3.1. MİDOZOLAM

Benzodiazepinler santral sinir sisteminde (SSS) bulunan δ -amino bütirik asit (GABA) reseptörleri üzerinde etkilidirler ve inhibitör nörotransmitter GABA'nın aktivitesini artırır (Miller 2015). Bu reseptörler en çok serebral korteks, hipotalamus, serebellum, korpus striatum ve medullada bulunurlar.

Midazolam imidazol halkası içeren bir benzodiazepin türevidir. Walser tarafından 1976 yılında sentez edilmiştir (Walser 1978). Klinikte kullanılan benzodiazepin türevi

ilaçlar içinde genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk ilaçtır. Maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır ve suda çözünür. Bu tuzlar dengeli ve iyi tolere edilen enjeksiyon çözeltisi oluşturur. Suda çözünür olmasına rağmen, çözünürlüğü pH'ya bağlıdır. Plazma pH'sında imidazol halkası kapalı olup lipide çözünürlük artar. Asit pH'da halka açık olup suda çözünürlük bozulur. Bu nedenle asidik solüsyonlarla karıştırılmamalıdır. Midazolamın düşük pH'da suda çözünür olması enjeksiyon esnasında diğer benzodiazepinler gibi ağrı ve venöz irritasyon yapmamasına neden olur (Butterworth 2013).

Şekil 2.1. Midazolamın Kimyasal Formülü (Butterworth 2013)



Farmokokinetik özellikleri

Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezik etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra 30-100 saniye içinde başlar. Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır (% 94). Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, midazolamın plazmadaki serbest miktarını artırarak büyük etkilere yol açabilir. Karaciğerde hidrosillenme ile metabolize edilir. Metabolit olarak hidrosimetil oluşur ve etkin bir türedir. Midazolamın ekstrahepatik metabolizması da vardır ve bu metabolizma sonucunda oluşan metabolitlerin önemsiz derecede sedatif özelliği vardır (Park 1989).

Redistribüsyona uğrar ve anestezik etkisinin sona ermesi, redistribüsyon sonucu beyinden çabuk uzaklaşmasına bağlıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1-4 saat) ve bireyler arasında değişiklik gösterir.

Anestezi uygulamalarında midazolamla kombine halde kullanılan opioidler, midazolamla additif veya sinerjik etki gösterirler. Birlikte kullanıldıklarında istenen

düzyeyden daha derin sedasyon oluşabileceği akılda tutularak midazolam dozu azaltılmalıdır.

Organ Sistemlerine Etkileri

Santral Sinir Sistemine Etkileri: Midazolam benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Beyinde esas olarak iki ana benzodiazepin reseptör alt grubu vardır. Bunlar benzodiazepin 1 (Ü 1) ve benzodiazepin 2 (Ü 2) reseptörleridir. Ayrıca periferik dokularda üçüncü bir reseptörü benzodiazepin 3 (Ü 3) bulunmuştur. Benzodiazepin 1 reseptörlerinin uykuya aracılık ettiği, Benzodiazepin 2 reseptörlerinin ise bilişsel yetiler, bellek ve motor kontrolden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Wong 1991).

Midazolam doza bağlı olarak serebral metabolik hızı ve serebral kan akımını azaltır, bu nedenle serebral hipoksi veya intrakranial patoloji varlığında beyin koruyucu etki amacıyla kullanılır. Anterograd amnezi sağlar. Kas gevşetici özelliği nöromüsküler bileşkede değil, spinal kord düzeyindedir. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur. Çocuklarda ajitasyon, hiperaktivite, istemsiz hareketler gibi paradoksal reaksiyonlara yol açabilir.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: Midazolam genellikle kardiyovasküler sistemi diğer anestetik ajanlardan daha az deprese eder. Kardiyak indeks ve sağ-sol kalp dolum basınçları büyük oranda korunur fakat santral venöz basınçta % 15 ila % 33 azalma olabilir. Kan basıncında % 10 oranında azalma görülebilir. Kan basıncındaki azalmaya sekonder gelişen baroreseptör refleksi ile kalp hızında minimal artış görülebilir (Langlois 1987).

Solunum Sistemine Etkileri: Sağlıklı bir kişide midazolamın intravenöz 0,075 mg/kg dozu karbondioksit cevap eğrisinde geçici ve önemli olmayan depresyona sebep olur. Fakat diğer SSS depresanları ile birlikte kullanıldığında ciddi solunum depresyonuna yol açabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) olan hastalarda midazolamın solunum deprese edici etkisi daha fazla olabilir.

Klinik kullanımı ve dozu

Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonra da sedatif ve hipnotik etkiye sahiptir. Aynı zamanda antikonvülzan olan midazolam histamin salınımına yol açmaz. Midazolamın analjezik etkisi bulunmamaktadır. Düşük dozda sedasyonla birlikte amnezi yapar (Kain 2000). Midazolamın, cerrahi sonrası bulantı ve kusma insidansına etkisi yoktur.

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

Midazolam preoperatif sedasyonda en çok kullanılan benzodiazepindir (Kain 1997). Sedasyon ve anksiyoliz sağlaması, etkisinin çabuk başlaması (i.m. enjeksiyondan sonra 7,2 dk.), diazepamdan daha fazla amnezi sağlaması premedikasyonda tercih edilmesinin sebepleridir.

Doz her bireye özgü ayarlanmalı ve hastanın klinik gereksinimi, fiziksel durumu, yaşı ve kullanmakta olduğu ilaçlar göz önünde bulundurularak hedeflenen sedasyon düzeyine erişilmesi için titre edilmelidir.

Tablo 2.7. Midazolamın çeşitli kullanım dozları (Butterworth 2013)

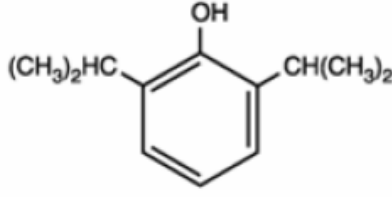
Premedikasyon	İntramusküler (im)	0.07-0.15mg/kg
	İntranazal	0.2-0.3 mg/kg
Sedasyon	İntravenöz (iv)	0.01-0.1 mg/kg
İndüksiyon	İntravenöz (iv)	0.1-0.4 mg/kg

2.3.2. PROPOFOL

Propofol, çok kısa etkili sedatif, hipnotik ve amnezik özelliklere sahip bir iv anestezi ajandır. İndüksiyonda, anestezi idamesinde, kısa ve uzun süreli sedasyonda kullanılmaktadır.

Tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte etki mekanizmasının gama-aminobütirik asitin (GABA) etkilerini artırması şeklinde olduğu düşünülmektedir (Miller 2015). Propofol aynı zamanda glutamat reseptörünün alt tipi N-Metil-D- Aspartat (NMDA) üzerine inhibe edici etki gösterir (Orser 1995).

Şekil 2.2. Propofolün kimyasal yapısı



Propofol (2,6 diisopropilfenol), hipnotik özelliğe sahip bir alkilfenol bileşiğidir (James 1980). Günümüzde kullanılmakta olan % 1'lik formülü % 10 soya yağı, % 2.25 gliserol ve % 1,2 saf yumurta fosfatidi içermektedir (Collins 1993). Bu formülasyon enjeksiyon sırasında ağrıya neden olur. Ağrı, enjeksiyon öncesinde lidokain enjeksiyonu veya lidokainle propofolün karıştırılması ile (18 ml propofol ile 2 ml %1'lik lidokain) azaltılabilir (Traynor 1981). Metabolizması hızlıdır ve iv uygulamadan 2 dakika sonra % 6'sı ve 30 dakika sonra ise % 81'i metabolize olmaktadır. Propofolün çok iyi bir besi yeri olması nedeniyle bakteriyel kontaminasyona yol açabileceği unutulmamalıdır ve hazırlanması ile kullanılması sırasında steriliteye önem verilmelidir. Ampul açıldıktan sonra altı saat içerisinde kullanılmalıdır. Kontamine propofol solüsyonlarına bağlı sepsis ve ölüm bildirilmiştir (De Waele 2006).

Farmakokinetik özellikleri

Propofol, lipofilik özelliğinin fazla olması nedeniyle kandan santral sinir sistemine ve periferel dokulara hızlı dağılır. Kan beyin bariyerini hızlı geçer ve etkisi hızlı başlar. Santral sinir sisteminden kas ve yağ gibi az kanlanan dokulara hızlı geçisi ile çabuk derlenme sağlar. Plazma proteinlerine % 98 oranında bağlanır.

İlk dağılım yarı ömrü 2-8 dk, eliminasyon yarı ömrü ise 1-3 saattir. Pik etkisi 90-100 sn'de görülür. Propofolün metabolizması oldukça hızlı olup 30 dakika içinde %80 oranında metabolitlerine dönüşür. Çocuklardaki metabolizması ise daha hızlıdır (Sampson 1988). Propofol, karaciğerde inaktif glukronid veya sülfatlara metabolize olur. Metabolitlerinin bilinen farmakolojik aktivitesi yoktur. Bu ürünlerin %98'i idrarla %2'si feçesle atılır (Valtonen 1989).

Propofolun farmakokinetiği hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, önceden var olan hastalıkları ve birlikte kullanılan ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Kadınlarda dağılım hacmi ve klirens hızı daha yüksektir. Ancak eliminasyon yarı ömrü kadınlarda ve erkeklerde benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır, buna karşılık daha küçük bir

dağılım hacmi vardır. Propofolün farmakokinetiği siroz veya böbrek yetmezliğinden çok fazla etkilenmemektedir (Butterworth 2013, Miller 2015, Fulton 1995).

Organ Sistemlerine Etkileri

Santral sinir sistemine etkileri: Propofol serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda serebral perfüzyon basıncında önemli bir düşüşe neden olmamak için ortalama arter basıncını düşürmemeye özellikle dikkat edilmelidir. Tepe etki süresi 90-100 saniyedir. SSS doza bağımlı olarak baskılar. Düşük dozlarda sedasyon ve amnezi oluştururken, doz yükseldikçe hipnoz gelişir (Van 1997). Propofolün antikonvülzan etkisi vardır ve status epileptikusun tedavisinde etkilidir (Benoni 1990).

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Propofolün en belirgin kardiyovasküler etkisi anestezi indüksiyonu sırasında arteriyal kan basıncında düşmedir. Mevcut kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak 2-2,5 mg/kg indüksiyon dozuyla sistolik kan basıncında %25 den %40'a kadar azalma oluşur. Ortalama ve diastolik kan basıncında da benzer değişiklikler görülür. Arteriyel basınçta düşme kardiyak debi/kardiyak indeks oranında (%15), atım hacminde (%20) ve sistemik vasküler rezistansta (%15-%25'e) azalmaya bağlıdır. Direkt miyokardiyal depresyon etkisi tartışmalıdır (Miller 2015). Propofolün barorefleks mekanizmasını inhibe ederek hipotansiyona taşikardik yanıtı baskıladığı ileri sürülmüştür. Propofol indüksiyonu ile diastolik basınçta sistolik basınca göre daha fazla bir düşüş görülür (Kanto 1988). Opioidler ile premedikasyon yapılmış hastalarda ortalama kan basıncındaki düşüş daha belirgindir. Fakat propofol endotrakeal entübasyona hemodinamik cevabı tiyopentale oranla daha fazla baskılar (Patrick 1985).

Propofole bağlı olarak gelişen hemodinamik değişiklikler yaşlı ve kardiyovasküler performansı bozuk hastalarda, özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş olanlarda daha belirgindir. Anestezi indüksiyonunda görülen hipotansiyon dozun titre edilerek ayarlanması ile minimuma indirilebilir. Propofol; atım hacminde, kardiyak indekste, sistemik vasküler rezistansta azalma yaparak, sol kalbin işini önemli derecede azaltır (Stakes 1991). Propofol infüzyonu, hem miyokardiyal kan akımını hem de miyokardiyal oksijen tüketimini belirgin olarak azaltır. Bu durum oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunmasını sağlar (Miller 2015).

Solunum sistemine etkileri: Propofol güçlü bir solunum depresanıdır ve genellikle indüksiyon dozlarını takiben apneye neden olmaktadır. Apne süresi genellikle 60 saniye ve

daha az olmasına rağmen 3 dakikaya kadar uzayabilmektedir (Collins 1993). Üst solunum yolu reflekslerini inhibe ederek, kas paralizisi olmadan entübasyona ve laringeal maske kullanımına yardımcı olur (Butterworth 2013).

Diğer etkiler

Propofolün karaciğer üzerine minimal etkisi olmakla beraber, böbreklerin fonksiyonunu etkilemez (Mitterschiffthaier 1988). Antikonvülzan etkisi vardır. Göz içi basıncını düşürür (Foex 1991).

Propofolün sık kullanılan nöromusküler blokerlerden vekuronyum, atrakuryum ve süksinil kolin üzerine etkisi yoktur (Foex 1991). Malign hipertermi gelişme ihtimali olan hastalarda tercih edilen ajandır (Kasraire 1993). Porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilir (Holford 1981, Minto 1997).

Propofolün düşük (subhipnotik) dozlarda önemli bir antiemetik aktivitesi vardır. Postoperatif bulantı tedavisinde 10 mg bolus dozunda kullanılmaktadır. Ayrıca postoperatif refrakter bulantı ve kusmanın tedavisinde de kullanılır (Borgeat 1992).

Propofolün en önemli yan etki “Propofol İnfüzyon Sendromu” diye isimlendirilen, nadir görülen fakat ölümcül seyreden, daha çok çocuk olgularda uzun süre (>48 saat) ve yüksek dozlarda (>4 mg/kg/saat) kullanımı sırasında ortaya çıkabilen; ağır metabolik asidoz, rabdomyoliz, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps ile karakterize bir durumdur (Collins 1993).

Klinik kullanımı ve dozu

Genel anestezi indüksiyon dozu iv 1-2,5 mg/kg'dir. Yaşlı hastalarda doz azaltılması önerilir. Genel anestezi idamesinde iv 50-150 µg/kg/dk'dan azotprotoksit ve opioidlerle kombine olarak verilir. Sedasyon için önerilen doz iv 25-100 µg/kg/dk'dır. Antiemetik olarak 10-20 mg bolus 5-10 dakikada bir tekrarlanabilir veya 10 µg/kg/dk iv infüzyon dozundan yapılabilir (Miller 2015). Total iv anestezi için, ilk 20-30 dakika süresince 12 mg/kg/sa, 20-30 dk süresince 9 mg/kg/sa, sonra 6 mg/kg/sa iv infüzyon hızı önerilir (Kayhan 2004).

2.3.3 FENTANİL

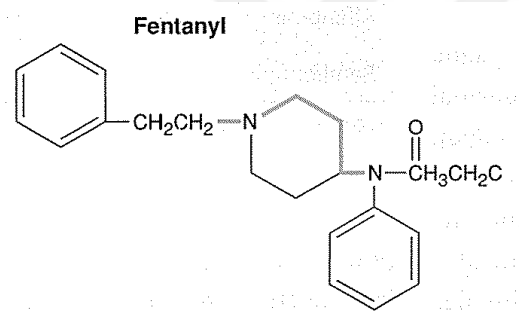
Fentanil fenilpiperidin grubundan sentetik opioid agonist olup güçlü narkotik analjeziktir. İlk olarak 1950'lerin sonunda Belçika'da sentez edilmiş, intravenöz anestezi olarak 1960'larda tıbbi çalışmalarda kullanılmaya başlamıştır. Preparatlarda fentanil sitrat ve

fentanil sitrat injeksiyon (sublimize) şeklinde, içinde 50 µg/ml enjeksiyonluk sudaki steril, apirojen bir çözelti şeklinde bulunur. Solüsyon hiçbir bakteriyostatik, antimikrobik ajan veya ilave tampon içermez. Analjezik etkinliği morfinden yaklaşık 80 kez, meperidinden ise 500 kat daha güçlüdür (Craig 1990, Özalp 2002).

Fentanil mü ve kappa tipi opioid reseptörleri üzerine güçlü aktivite gösterir. pKa değeri fizyolojik pH'da 8.4 olduğu için çoğunlukla iyonize formdadır. Opioid reseptörleri hücre yüzeyinde yer aldığı için farmakolojik etkiyi belirleyen interstisyel sıvıdaki iyonize fentanil (F⁺) konsantrasyonudur. Fentanilin serbest baz formu ise sitomembranlara, mikrosomlara ve diğer yapılara bağlanarak hücre içerisinde birikir.

Fentanilin %80'i plazma proteinlerine bağlanır. pH'daki en ufak düşüş F ve F⁺ arasındaki dengeyi F⁺ lehine bozar. pH'daki 0,2 birimlik düşüş, iyonize fraksiyonu ve dolayısıyla farmakolojik etkiyi ikiye katlar (Miller 2015).

Şekil 2.3. Fentanilin kimyasal yapısı.



Farmakokinetik Özellikleri

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak az kanlanan dokularda yüksek miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Özellikle tekrarlayan doz uygulamaları ve infüzyon sonrasında solunum depresyonu ve analjezik etkinin ortadan kalkması uzar. Yüksek lipofilik özelliğe sahip olması nedeniyle plasenta bariyerini hızla geçebilir (Collins 1993).

Fentanilin intravenöz bolus uygulamadan 30-60 saniye sonra etkisi başlar, maksimum düzeyine 3-6 dakikada ulaşır ve 30 dakika analjezik etkisi devam eder. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür (Sear 1998, Stoelting 1999).

Intravenöz uygulama sonrasında yaklaşık %75 oranında akciğerler tarafından tutulur ve ardından hızla salınır. Karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyon ile

metabolize edilir. Primer metaboliti norfentanildir, analjezik etkisi fentanile oranla daha düşüktür. İlaç enjekte edildikten 90 sn sonra metabolitler plazmada gözlemlenir. Norfentanil 48 saate kadar idrarda atılmaya devam eder (Stoelting 1999).

Fentanilin klinik etki süresi kısadır fakat yarı ömrü morfinden daha uzundur. Her iki opioidin klirensi benzer olduğu halde fentanilin yarı ömrünün uzun olması, fentanilin dağılım hacminin (Vd) yüksek olması ile ilgilidir. Fentanilin plazma konsantrasyonu, inaktif dokulardan yavaş reuptake ile sürdürülür, bu durum uzun yarı ömrü ile paralel seyreden uzamış ilaç etkilerinden sorumludur (Kayaalp 2000). Genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda Vd'de değişme görülmez. Bundan dolayı yaşlılarda fentanil yarı ömrünün uzun olması yaşa bağlı olarak karaciğer kan akımının azlığına, düşük mikrozomal enzim aktivitesine veya fentanilin yüksek oranda (%78-%87) bağlı bulunduğu albumin üretiminin azlığına bağlanabilir. Bu sebeplerden dolayı yaşlı hastalara verilecek fentanil dozu, genç hastalara göre daha uzun süre etkili olacaktır ve daha dikkatli uygulanmalıdır.

Organ Sistemlerine Etkileri

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Çoğu opioid, sempatik tonusu azaltır, vagal ve parasempatik tonusu artırır (Miller 2015). Normal analjezik dozlarda, bradikardi ve vazodilatasyona neden olurlar. Diğer anesteziiklerle birlikte kullanıldıklarında belirgin bradikardi ve vazodilatasyona bağlı hipotansiyon ortaya çıkabilir. Klinik kullanımda geçerli olan dozlarda, belirgin miyokardiyal baskılanma veya aritmi geliştirmezler. Çoğu araştırma, fentanilin, miyokardiyal kontraktilitede çok az değişiklik yaptığını veya hiç yapmadığını desteklemektedir (Stein 2004).

Solunum Sistemine Etkileri

Opioidlerin solunumu baskılayıcı etkileri en ciddi ve en istenmeyen etkileridir. Doza bağlı olarak, medullanın solunum merkezlerindeki μ_2 reseptörleri aracılığıyla, hipoksi ve hiperkapniye solunumsal yanıtı baskırlar (Miller 2015). Solunum depresyonu en fazla 5–15 dk arasında görülür. Solunum depresyonunun morfine göre daha kısa sürmesi ve hemodinamik yan etkilerinin az olması nedeniyle anestezi amacıyla fentanil daha çok kullanılmaktadır (Kayhan 2004).

Fentanil, öksürük refleksini baskılayabilir (Miller 2015). Bu etkiyi, solunumsal etkiden ayrı olmak üzere, medulladaki öksürük merkezleri üzerinden gösterir (Stein 2004). Üst havayolu, trakea ve alt solunum yollarına ait refleksleri de baskırlar; ancak henüz

mekanizma kesin değildir. Trakeal entübasyona karşı gelişen somatik ve otonomik cevapların baskılanması, bu şekilde hastaların öksürme ve öğürme olmaksızın endotrakeal tüpü tolere edebilmelerini sağlar (Miller 2015).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Serebral kanlanma ve kafa içi basıncı üzerindeki etki değişkendir. Genellikle serebral metabolik hızda ve kafa içi basınçta orta derecede bir azalma sağlar; ancak bu etkiler hastanın klinik durumu ve özellikle de birlikte uygulanan diğer ajanlara ve anesteziyelere bağlı olarak değişkenlik gösterir (Miller 2015). Medüller kemotaktik triger zonun aktive olmasına bağlı olarak bulantı ve kusma insidansı yüksektir. Amnestik etkileri yoktur (Butterworth 2013). Nadiren, ajitasyon, disfori oluşturabilir. Kafa travması geçiren hastalarda, hiperkarbiye neden olup kafa içi basıncı artırabilir. Direkt serebral vazodilatasyona da neden olabilir. Ancak bu durum, etkili ventilasyon ile engellenebilir (Shupak 1985).

Diğer Etkileri: Fentanil, diğer opioidlerde olduğu gibi, cerrahiye stres cevabı katekolaminlerin, antidiüretik hormon ve kortizolün salınımını azaltarak baskırlar. Bulantı, kusma, miyozis, kabızlık gibi kolinerjik etkiler görülebilir. Koledokodedonal sfinkter spazmı ve safra yolları basıncında artmaya neden olur (Butterworth 2013).

Fentanile bağlı olarak gelişen, tüm vücuttaki çizgili kaslara ait jeneralize hipertonsite, bugüne kadar trunkal veya göğüs rijiditesi olarak tanımlanmıştır. Mekanizması, striatal GABA salınımının inhibe olması ve dopamin üretiminin artması olarak düşünülmüştür (Costall 1978). Esas sorun, göğüs kompliyansının azalması değil, daha çok farinks ve larinkse ait kas yapısının tonusunun artması ve bu şekilde laringeal girişin daralmasıdır. Trakeostomi varlığı, ventilasyonu kolaylaştırır; ancak kas gevşeticiler ve nalokson da faydalı olur (Stein 2004).

Klinik kullanımı ve dozu: Fentanil düşük dozda (1-2 µg/kg) analjezi sağlamak için, 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır.

2.4. MENSTRUEL SIKLUS

Yetişkin bir kadında üreme döngüsünün süresi ortalama 28 gündür ve 23-35 gün arasında normal sınırlarda kabul edilir. Menstruel siklus üç farklı aşamadan oluşur.

- **Foliküler faz**, adet kanamasının başlangıcıyla (adet döngüsünün ilk günü) başlar ve lüteinizan hormon (LH) dalgalanma gününde sona erer.

- **Ovulasyon**, LH dalgalanmasından 30-36 saat içinde gerçekleşir.
- **Luteal faz**, LH dalgalanmasının başladığı gün başlar ve adet kanamasının başlangıcı ile sona erer.

Foliküler ve luteal fazların her biri üreme çağındaki kadınlarda yaklaşık 14 gün sürer. Bununla birlikte, siklus uzunluğundaki değişkenlik, üreme çağının uç noktalarında (ergenlik ve premenapozal dönemlerde) daha siktir. Luteal faz süresi sabit kalırken, siklus sürelerindeki değişiklik folliküler fazda değişiklik ile sonuçlanır (Beckmann 2010).

Her siklusun sonunda, eğer gebelik gerçekleşmemiş ise, korpus luteumun gerilemesi ve progesteron-östrojen seviyelerindeki düşüş 3-7 gün süren menstrual kanama ile sonuçlanır. Menstrual kanama kızlarda pubertenin önemli göstergelerinden biridir. Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenindeki karşılıklı iletişim yolunda gidiyorsa, ovulasyonla birlikte tekrarlayıcı bir devredir (Kabalak 2004).

2.4.1. Foliküler Dönem

Luteal fazın sonunda serum östradiol, progesteron ve LH konsantrasyonları en düşük seviyelerdedir. Düşük hormon düzeylerine yanıt olarak salınan FSH, bir sonraki döngünün folliküler gelişimini sağlar. Böylece, menstruasyon sırasında yeni üreme döngüsü için foliküler büyüme zaten başlamış olur.

Foliküler faz sırasında östradiol seviyeleri yükselir ve FSH'de düşüşe neden olur. Erken foliküler fazda LH düşük kalır, ancak östrojen seviyelerinin yükselmesi LH üzerine pozitif feedback yapar ve midfolliküler fazda LH yükselmeye başlar. Olgunlaşma sürecine başlayan foliküller içinde en çok sayıda granuloza hücre ve FSH reseptörü bulunan ve en yüksek östradiol üretimi yapan follikül baskın hale gelir, nondominant foliküller atreziye uğrar (Beckmann 2010).

2.4.2. Ovulasyon Dönemi

Dominant follikülün salgıladığı östradiol miktarı artarken hipofize pozitif feedback ile LH yükselmeye başlar. Siklusun 11-13. günlerinde LH piki gerçekleşir ve ovulasyon tetiklenir. LH piki ile, granuloza ve teka hücreleri belirgin değişiklikler geçirir ve progesteron üretimine başlar. LH pikinden sonra dominant folliküldeki oosit ilk mayoz bölünmesini gerçekleştirir. Gebelik gerçekleşene kadar oosit ikinci mayoz bölünmenin metafazında bekler. LH pikinden yaklaşık 36 saat sonra oosit dışarı atılır ve fallop tüpleriyle uterin kaviteye ulaşır. Kalan folliküler yapı korpus luteuma dönüşür (Beckmann 2010).

2.4.3. Luteal Dönem

Menstruel siklusun luteal fazı, östrojen dominant durumdan progesteron dominant duruma geçiş ile karakterizedir.

Ovulasyona yakın, oositi çevreleyen granüloza hücrelerinin lutein hücrelerine dönüşümü ve bu hücrelerden progesteron üretimi başlar. Ovulasyonu takip eden ilk birkaç saatte ise, rüptüre follükülün geride kalan granüloza ve teka hücreleri hızla lutein hücrelerine dönüşür ve korpus luteum oluşur. Bu sürece luteinizasyon denir. LH piki ile lutein hücrelerdeki LH reseptörleri uyarılır ve progesteron seviyeleri hızla yükselir. Progesteron, FSH ve LH üzerine negatif feedback yapar. Bu nedenle her iki hormonun seviyeleri luteal faz sırasında düşer. Korpus luteum, aynı zamanda östradiol üretimi de sağlar.

Progesteron üretimi ovulasyondan yaklaşık 24 saat önce başlar ve hızla yükselir. Ovulasyondan 3-4 gün sonra maksimum seviyelere ulaşır. Korpus luteumun yaklaşık ömrü 9-11 gündür. Bu süreçten sonra gebelik oluşmaz ise korpus luteum geriler ve progesteron üretimi belirgin bir şekilde azalır. Progesteron seviyesindeki düşüş ile FSH negatif feedback etkisinden kurtulur, yükselen FSH düzeyleri ile birlikte yeni bir siklus başlar (Beckmann 2010).

GONADAL HORMONLAR

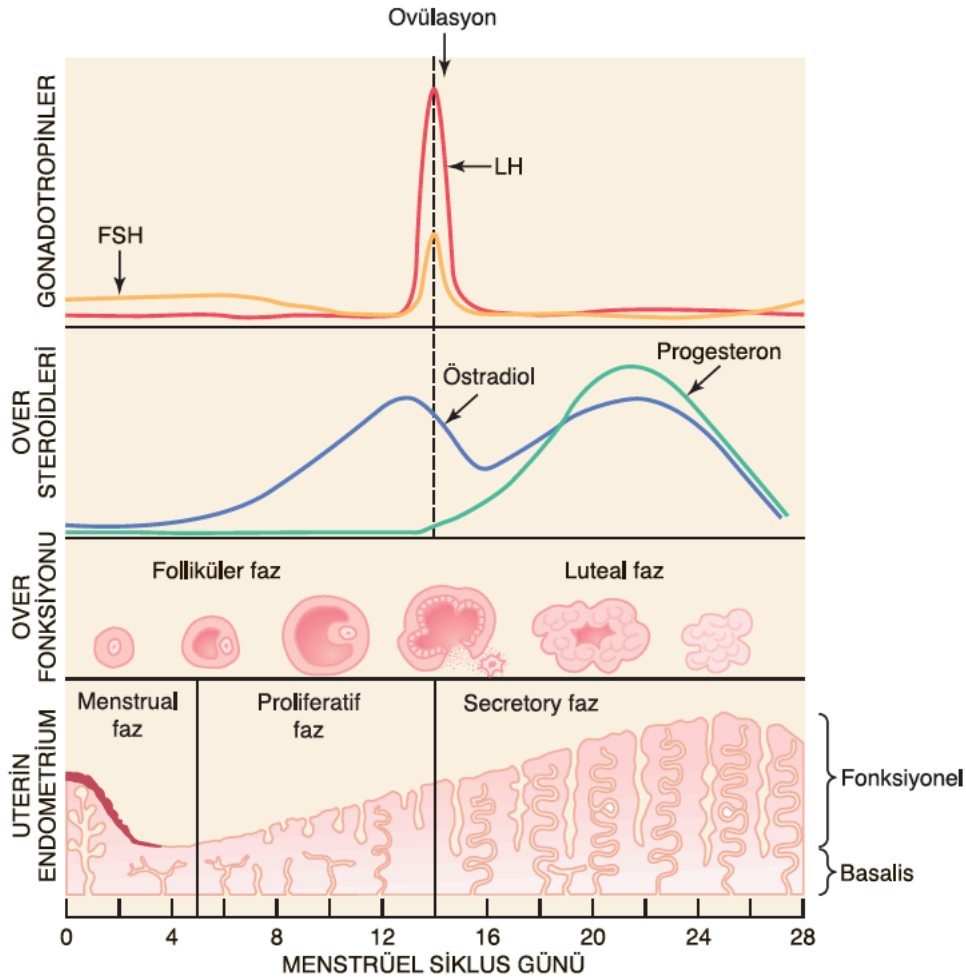
Östrojen: Başlıca over follükülü, korpus luteum, az miktarda da böbrek üstü bezlerinden salgılanır. Vücutta üç formda bulunabilir; östradiol, östriol ve östron. Baskın form östradioldür. Östradiol düzeyi siklus başında yaklaşık 50 pg/mL'dir. Follükülün büyümesine paralel olarak östrojen miktarında artma olur ve siklusun yaklaşık 11-12. günlerinde pik yaparak 300-400 pg/mL'ye ulaşır. Östrojen pik yaptıktan yaklaşık 36 saat sonra, LH pikine neden olur. Ovulasyonu takiben miktarında geçici bir azalma olur. Luteal fazda ise, hiç bir zaman preovulatuvar pik değerini geçmemek üzere, 50-400 pg/mL arasında değişen değerlerde saptanır. Normal siklusun 25-26. günlerinde veya menstruasyona birkaç gün kala 50 pg/mL değere düşer (Yıldırım 2002).

Östrojenin primer fonksiyonu, kadınlarda üreme ile ilgili süreçlerin geliştirilmesi ve sürdürülmesidir. Östrojenler uterus, vagina ve fallop tüplerinin gelişimi ve fonksiyonlarının devamı için gereklidir. Ayrıca dişi sekonder seks karakterlerinin gelişimini sağlarlar. Kardiyoprotektif etkileri mevcuttur. Ayrıca nitrik oksitin düzeylerinde artmaya sebep olabilirler (Sudhir 1996).

Progesteron: başlıca korpus luteumdan salgılanır. Progesteron foliküler fazda salgılanmaz (<0,6 ng/ml). Preovulatuvar dönemde salgılanması başlar. Progesteron tam olarak, ovulasyondan sonra meydana gelen korpus luteum tarafından salgılanır. Midluteal fazda en yüksek seviyeye erişir. Daha sonra tekrar azalmaya başlar ve normal sikluslarda, siklusun 25-26. günlerinde foliküler fazdaki seviyesine iner. Luteal faz boyunca 5-15 ng/mL arasında değişiklik gösterir (Yıldırım 2002).

Progesteronun başlıca etkisi; menstruel siklusun luteal fazında endometriumu gebelik için hazırlamak ve gebeliğin devamını sağlamaktır. Termojenik etkilidir. Progesteron ve metabolitleri GABA reseptörleri üzerinden sedatif, analjezik, anksiyolitik ve antikonvülzan etkiler gösterebilir, östrojende bu etkinin tam tersi olduğu düşünülmektedir (Fu 2013). Aynı zamanda progesteron etkisindeki luteal fazda ağrı duyarlılığın arttığı (Riley 1999) ve opioid etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (Ribeiro-Dasilva 2011).

Şekil 2.4. Menstrual siklus, ovarian ve uterin döngü (Koçak 2009)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Anestezi altında kolonoskopi yapılacak kadın hastalarda menstruel siklusun farklı fazlarının anesteziye etkilerini incelemeyi amaçladığımız çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulu onayı (17 Nisan 2015 tarihli 2015/194 sayılı kararı) alınarak, hastanemizin Gastroenteroloji Kliniğinde ve Genel Cerrahi endoskopi ünitesinde ameliyathane dışı anestezi uygulamaları kapsamında Eylül 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında yapıldı.

Anestezi altında elektif kolonoskopi işlemi planlanan 18-49 yaş arası kadın, düzenli menstruel siklusları bulunan, ASA I-II olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen her hastaya çalışma hakkında bilgi verilerek onamları alındı. Hamilelik durumu bulunan ve emziren, irregüler menstruel siklusları olan, ovulatuvar siklusu etkileyen ilaç ve hormon kullanımı olan, amonerik, iletişim güçlüğü bulunan, ileri derece kalp, böbrek, karaciğer ve serebrovasküler hastalığı bulunan hastaların çalışma dışı bırakıldı.

Örneklem büyüklüğünü saptamak için her iki gruptan 7 hasta ile pilot çalışma yapıldı ve verileri analiz edildi. Toplam propofol dozu (mg/kg cinsinden) baz alınarak, yanılma payı (α) %0.1 ve güç (β) %90 olacak şekilde örneklem büyüklüğü hesaplandı ve her grupta minimum 23 hasta alınması gerektiği tespit edildi. Tüm hastalardan menstruel siklusuyla ilgili bilgi alındı. Menstruel siklusun günleri son siklusun ilk günü (Son adet tarihi-SAT) 1. gün kabul edilerek belirlendi. Menstruel siklusun 6.-12. günleri arasında olan hastalar folliküler (Grup F) ve 20-24. günleri arasında olan hastalar luteal (Grup L) grup olarak adlandırıldı. Ovulatuvar ve perimenstruel dönemler hormon düzeylerinde dalgalanma ile karakterize olduğu için bu dönemler çalışma dışı bırakıldı. Grup F'de 33 ve Grup L'de 31 hasta olmak üzere toplam 64 hasta ile çalışma gerçekleştirildi.

Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Tüm olgulara anksiyete değerlendirilmesi için Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS) uygulandı ve değerler APAIS A (anestezi ile ilgili anksiyete), APAIS C (cerrahi ile ilgili anksiyete), APAIS I (bilgilendirilme isteği) ve APAIS A+C (toplam anksiyete) olarak kaydedildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS)

Anestezi nedeniyle endişeliyim

Sürekli anesteziyi düşünüyorum

Anestezi konusunda olabildiğince fazla bilgi edinmek istiyorum

Cerrahi işlem nedeniyle endişeliyim

Sürekli uygulanacak cerrahi işlemi düşünüyorum

Cerrahi işlem konusunda olabildiğince fazla bilgi edinmek istiyorum

1: Hiç yok 2 3 4 5: Aşırı

Girişim odasına alınan hastalara el sırtından 22 G kanül ile periferik damar yolu açıldı. Kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), solunum sayısı (SS), end-tidal karbondioksit basıncı (EtCO₂) ve integrated pulmonary index (IPI) monitörize edildi. Hastalara işlem süresince nazal kanül yoluyla 2-4 lt/dk O₂ uygulandı. Sedasyon öncesi ölçülen bazal değerler kayıt edildi. İşlem boyunca hastaların uyanıklık durumları Observer's Assessment Alertness/Sedation skalası (OAA/S) ile takip edildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Observer's Assessment of Alertness/Sedation Skalası (OAA/S) Skor

Normal ses tonuyla sorulan sorulara hemen cevap (uyanık)	5
Normal ses tonuyla sorulan sorulara letarjik cevap (uykuya meyil)	4
Yalnızca yüksek sesle ve/veya tekrarlayan sorulara cevap	3
Yalnızca hafif sarsma veya dürtmeye cevap	2
Hafif sarsma veya dürtme ile cevap yok	1

Tüm hastalara sedasyon başlangıcında 0.02 mg/kg midazolam, 1 µg/kg fentanil ve 0.5 mg/kg propofol uygulandı. Vital bulgular ve OAA/S skoru ilk sedasyon dozundan sonra 3. dakikada, 5. dakikada ve sonrasında her 5 dakikada bir işlem sonuna kadar kayıt edildi. İşlem esnasında OAA/S skorunun 3 olması hedeflendi ve bu amaçla 10 mg ek propofol dozu gerektiğinde yapıldı ve kaydedildi.

İşlem süresince ve sonrasında oluşan hipotansiyon (OAB<60mmHg), desaturasyon (SpO₂<%90 olması ve 10 saniyeden uzun sürmesi), apne (kapnografta 15 saniyeden uzun

solunum hareketinin olmaması), bradikardi (KAH<45/dk), taşikardi (KAH>100/dk), bulantı-kusma kaydedildi.

İşlem sonrası OAA/S skoru 4-5 olan hastalar derlenme ünitesine alındı. Hastalar derlenme ünitesinde Modifiye Aldrete Skoru (Tablo 3.3) ile değerlendirildi ve ≥ 9 olanlar önerilerde bulunularak refakatçi eşliğinde ortalama bir saat sonra taburcu edildi.

Tablo 3.3. Modifiye Aldrete Skor Sistemi

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

İSTATİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada toplanan veriler tek yönlü varyans analizi (F testi veya ANOVA) ve regresyon analizi yoluyla analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu (Shapiro-Wilk W testi ile) görüldükten sonra tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasındaki farkın önemli olup olmadığı test edilmiştir. Regresyon analizi kullanılarak hemodinamik verilerin dakika ile arasındaki ilişkinin varlığı ve derecesi ortaya konmaya çalışılmıştır. Verilerin analizinde JMP 8 istatistik programı kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Veriler ortalama \pm standart hata (SE) ile belirtildi. Standart sapma bir çalışma grubundaki her bir verinin ortalamaya göre ne kadar uzaklıkta olduğunu, bir diğer deyişle dağılımın ne yaygınlıkta olduğunu gösteren bir ölçüdür. Standart hata ise aynı popülasyondan seçilecek, aynı büyüklükteki örneklemelerin ortalamalarının yayılmasını gösteren ölçüt, ortalamanın standart hatası (standard error of mean)'dir. Bu sebeple çalışma gruplarına ait veriler, sadece ilgili olduğu grubun özelliğini/özelliklerini (boy, kilo, yaş gibi) göstermek amacıyla verilmiş ise; bu verileri “ortalama \pm standart sapma” şeklinde vermek daha doğru olacaktır. Amaç, bu verileri birbiri ile karşılaştırarak, gruplar arasında bir fark olup olmadığını öğrenmek ise; bu durumda verileri “ortalama \pm standart hata” şeklinde göstermek daha doğru olacaktır (Özbek 2007). Bu yüzden bu çalışmada ortalamanın değişim genişliğini göstermek için standart sapma yerine standart hata kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Grupların demografik özellikleri ve işlem süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve işlem süreleri (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
Yaş (yıl)	32.1±1.5	34.0±1.6	0.384
Kilo (kg)	65.67±2.24	66.61±2.31	0.770
İşlem süresi (dk)	14.64±0.91	13.97±0.94	0.610

Gruplar arası ASA sınıflamaları ve anestezi öyküleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hastaların ASA sınıflamaları ve anestezi öyküleri

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
ASA I/II	16/17	13/18	0.605
Anestezi öyküsü yok/var	7/16	2/29	0.092

Grupların APAIS skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların APAIS skorları (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
APAIS A (1+2)	4.91±0.35	3.97±0.36	0.069
APAIS C (4+5)	6.33±0.47	5.90±0.48	0.525
APAIS A+C	11.24±0.69	9.87±0.71	0.171
APAIS I (3+6)	5.55±0.43	5.65±0.44	0.871

Grupların işlem süresince OAA/S skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların OAA/S skorları (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
OAA/S	3.46±0.06	3.30±0.07	0.082

Gruplar arası kiloya göre yapılan ek propofol ve toplam propofol dozları karşılaştırıldığında luteal fazda olan hastaları içeren Grup L'de propofol ihtiyacı anlamlı olarak artmıştır (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Gruplar arası propofol ihtiyacı (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
Ek propofol (mg/kg)	0.77±0.08	1.04±0.09	0.025*
Toplam propofol (mg/kg)	1.27±0.08	1.55±0.09	0.024*

* $p<0.05$ anlamlı fark

Gruplar arası sedasyon öncesi bazal vital bulgular (KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂, solunum sayısı, EtCO₂, IPI) karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($P>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Vital bulguların bazal değerleri (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
SAB (mmHg)	132.36±3.35	134.23±3.45	0.700
DAB (mmHg)	73.55±2.68	74.13±2.76	0.880
OAB (mmHg)	93.15±2.71	94.16±2.80	0.796
KAH (/dk)	91.67±2.89	96.30±2.98	0.269
SpO ₂ (%)	98.12±0.24	98.13±0.24	0.982
SS (/dk)	17.03±0.77	17.48±0.80	0.684
EtCO ₂ (mmHg)	33.06±0.71	32.06±0.73	0.330
IPI	9.42±0.20	9.26±0.20	0.556

Sistolik Arter Basıncı

Gruplar arası bazal ve 3. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk SAB değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken 20. dk SAB değerleri arasında luteal faz anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.7).

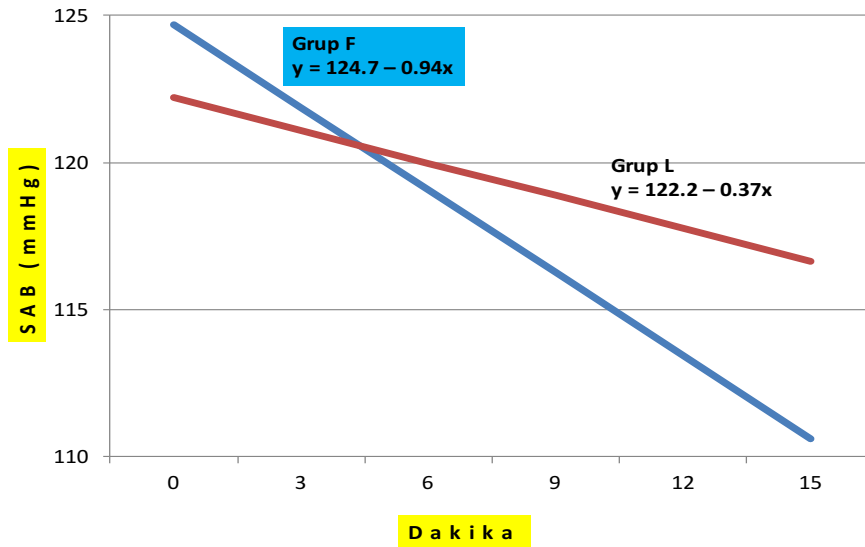
Tablo 4.7. Sistolik arter basınçları (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
Bazal (mmHg)	132.36±3.35	134.23±3.45	0.700
Girişimin 3. dk (mmHg)	115.82±2.92	111.77±3.015	0.339
Girişimin 5. dk (mmHg)	115.55±3.61	116.26±3.73	0.891
Girişimin 10. dk (mmHg)	118.38±2.82	116.81±2.98	0.703
Girişimin 15. dk (mmHg)	108.67±4.36	115.50±5.34	0.332
Girişimin 20. dk (mmHg)	104.80±4.90	135.33±6.31	0.009*

*p<0.05 anlamlı fark

Regresyon analizine göre SAB değişimleri analiz edildiğinde Grup F’de anlamlı düşüş saptanmıştır (p=0.001). Grup L’de de SAB düşüşü olmasına rağmen bu düşüş anlamlı değildir (p=0.229) (Tablo 4.12-Tablo 4.13) (Grafik 4.1).

Grafik 4.1. Sistolik arter basıncının zamana göre değişimi



Diyastolik Arter Basıncı

Gruplar arası bazal ve 3. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk DAB değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken 20. dk DAB değerleri arasında luteal faz anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.9).

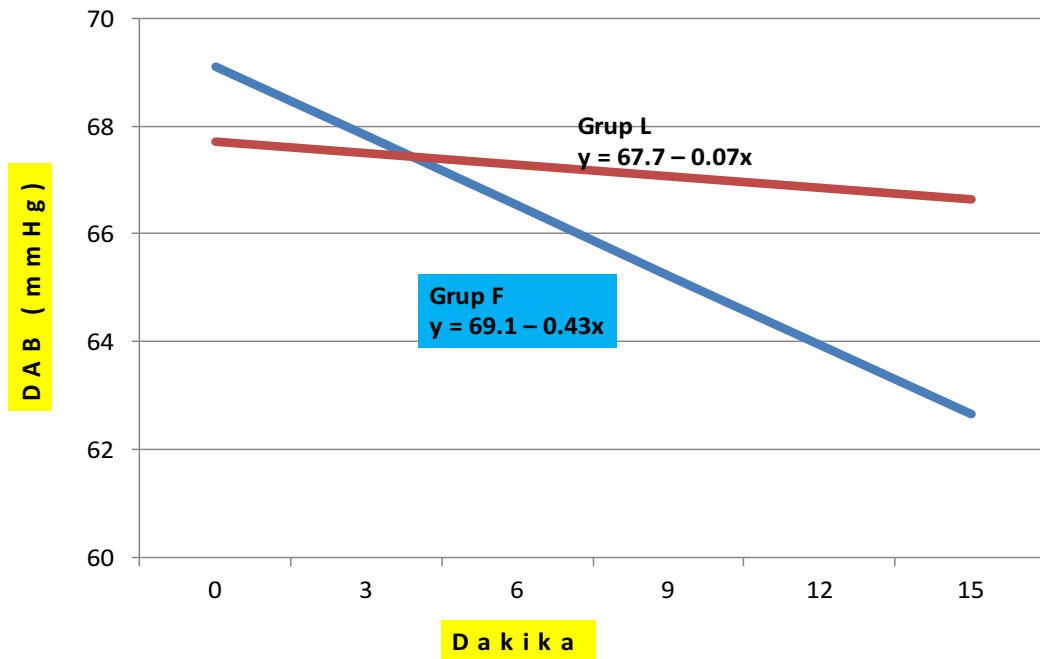
Tablo 4.8. Diyastolik arter basınçları (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
Bazal (mmHg)	73.55±2.68	74.13±2.76	0.880
Girişimin 3. dk (mmHg)	62.48±2.11	62.84±2.18	0.908
Girişimin 5. dk (mmHg)	67.00±2.21	65.39±2.28	0.614
Girişimin 10. dk (mmHg)	64.90±2.20	65.15±2.32	0.916
Girişimin 15. dk (mmHg)	63.13±3.64	66.30±4.46	0.588
Girişimin 20. dk (mmHg)	58.00±3.63	77.00±4.69	0.019*

*p<0.05 anlamlı fark

Regresyon analizine göre DAB değişimleri analiz edildiğinde Grup F’de anlamlı düşüş saptanmıştır (p=0.036). Grup L’de de DAB düşüşü olmasına rağmen bu düşüş anlamlı değildir (p=0.725) (Tablo 4.8) (Grafik 4.2).

Grafik 4.2. Diyastolik arter basıncının zamana göre değişimi



Ortalama Arter Basıncı

Gruplar arası bazal ve 3. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk OAB değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken 20. dk OAB değerleri arasında luteal faz anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.10).

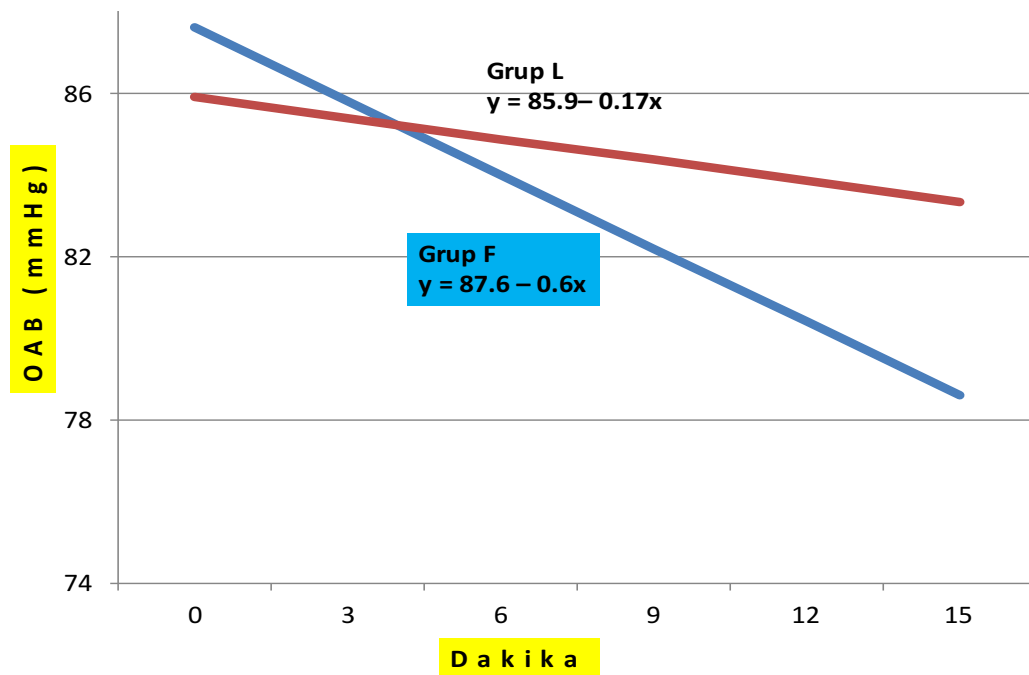
Tablo 4.9. Ortalama arter basınçları (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
Bazal (mmHg)	93.15±2.71	94.16±2.80	0.796
Girişimin 3. dk (mmHg)	80.26±2.25	79.15±2.32	0.731
Girişimin 5. dk (mmHg)	83.18±2.28	82.34±2.35	0.799
Girişimin 10. dk (mmHg)	82.72±2.22	82.37±2.35	0.914
Girişimin 15. dk (mmHg)	78.31±3.79	82.70±4.64	0.471
Girişimin 20. dk (mmHg)	73.60±3.26	96.44±4.21	0.005*

*p<0.05 anlamlı fark

Regresyon analizine göre OAB değişimleri analiz edildiğinde Grup F’de anlamlı düşüş saptanmıştır (p=0.004). Grup L’de de DAB düşüşü olmasına rağmen bu düşüş anlamlı değildir (p=0.458) (Tablo 4.8) (Grafik 4.3).

Grafik 4.3. Ortalama arter basıncının zamana göre değişimi



Kalp Atım Hızı

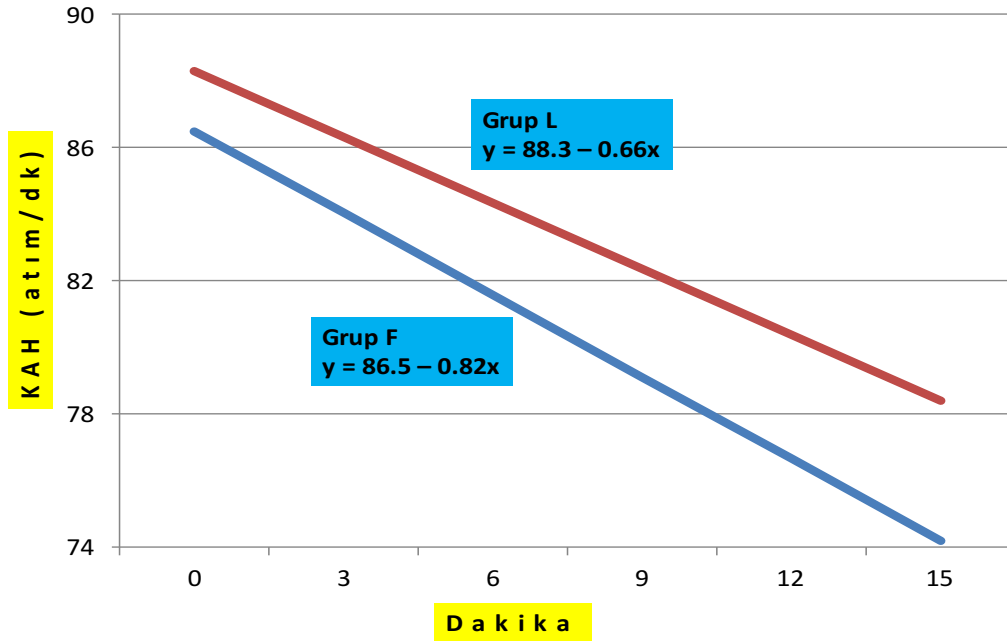
Gruplar arası bazal ve 3. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk KAH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.10. Kalp atım hızları (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
Bazal (/dk)	91.67±2.89	96.30±2.98	0.269
Girişimin 3. Dk (/dk)	80.00±2.14	82.45±2.21	0.428
Girişimin 5. Dk (/dk)	79.18±2.17	80.06±2.24	0.778
Girişimin 10. Dk (/dk)	78.83±2.26	80.12±2.38	0.697
Girişimin 15. Dk (/dk)	77.07±3.33	78.60±4.08	0.774
Girişimin 20. Dk (/dk)	74.00±6.20	87.33±8.00	0.236

Regresyon analizine göre nabız değerlerinde her iki grupta da anlamlı azalma görüldü (Grup F’de $p < 0.0001$, Grup L’de $p = 0.005$) (Tablo 4.8) (Grafik 4.4).

Grafik 4.4. Kalp atım hızının zamana göre değişimi



Solunum Monitarizasyonu

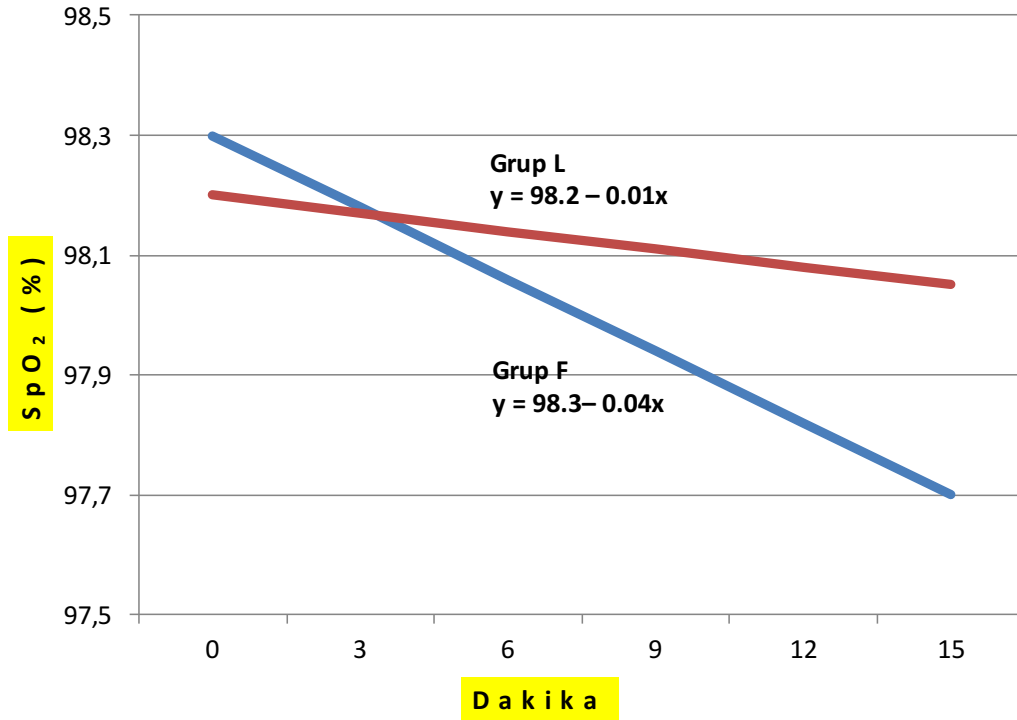
Gruplar arası bazal ve 3. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk SpO₂ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Oksijen saturasyonu (%) (Ort±SE)

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
Bazal (%)	98.12±0.24	98.13±0.24	0.982
Girişimin 3. dk (%)	98.61±0.42	98.06±0.44	0.375
Girişimin 5. dk (%)	98.45±0.37	98.13±0.38	0.542
Girişimin 10. dk	98.86±0.32	98.19±0.33	0.151
Girişimin 15. dk (%)	98.73±0.34	98.80±0.42	0.903
Girişimin 20. dk (%)	98.60±0.73	96.67±0.94	0.155

Regresyon analizine göre veriler analiz edildiğinde her iki grupta da SpO₂ değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.8) (Grafik 4.5).

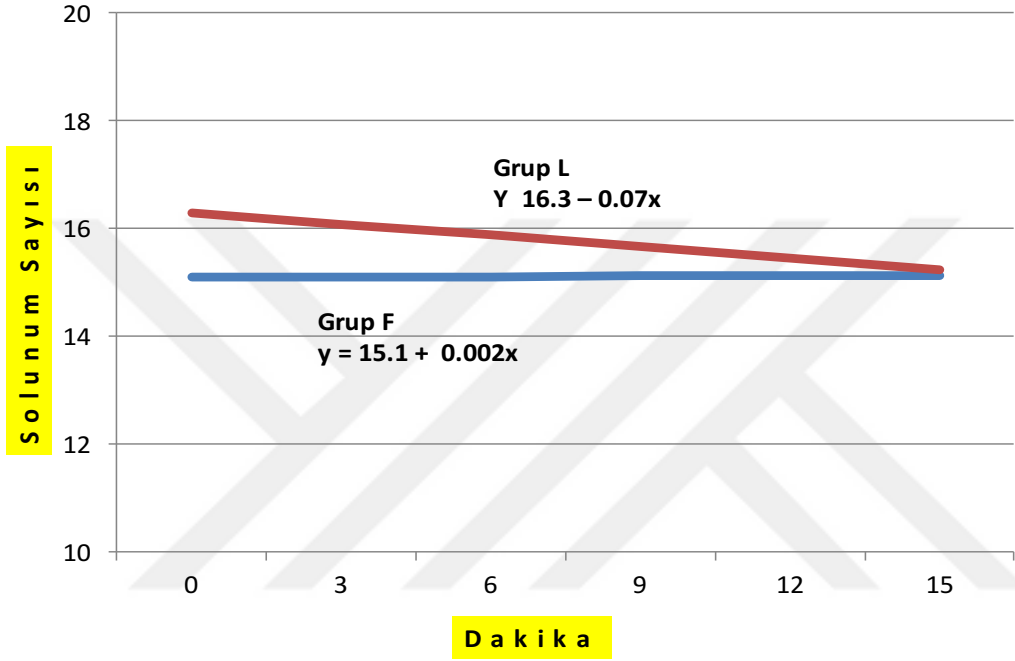
Grafik 4.5. Oksijen saturasyonunun zamana göre değişimi



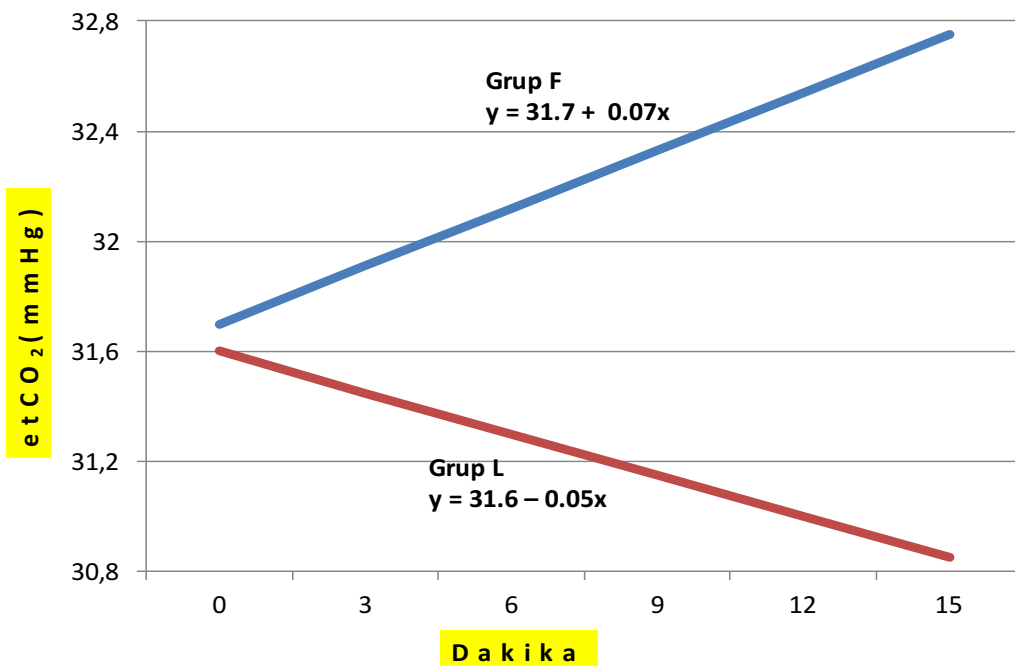
Gruplar arası bazal ve 3. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk solunum sayısı, EtCO₂ ve IPI değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p<0.05).

Regresyon analizine göre veriler analiz edildiğinde solunum sayısı, EtCO₂ ve IPI değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Tablo 4.8) (Grafik 4.6, Grafik 4.7, Grafik 4.8)

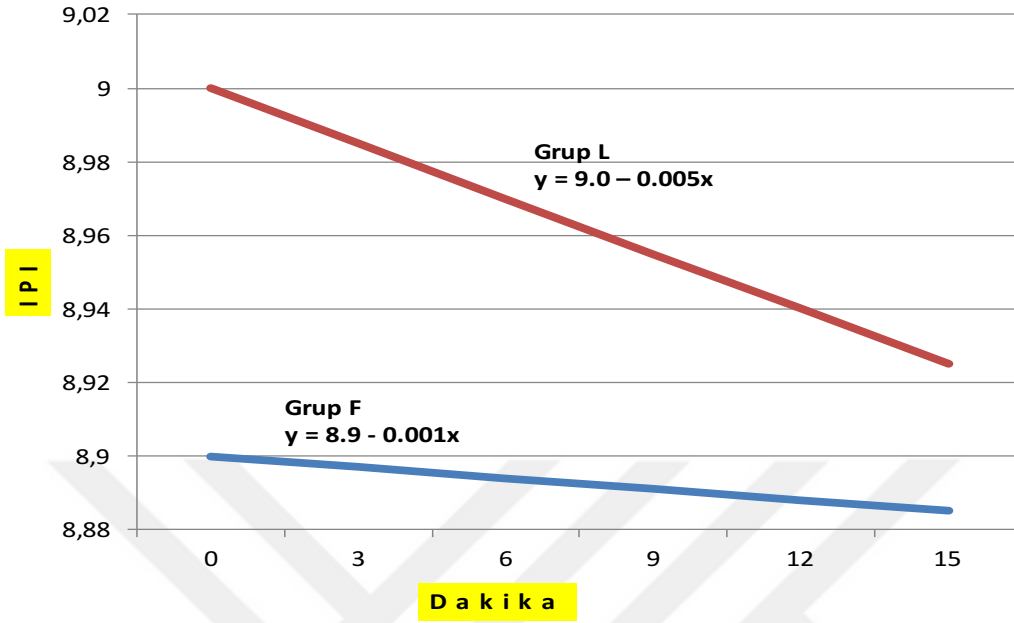
Grafik 4.6. Solunum sayısının zamana göre değişimi



Grafik 4.7. EtCO₂'in zamana göre değişimi



Grafik 4.8. Integrated pulmonary index'in (IPI) zamana göre değişimi



Tablo 4.12. Grup F'de hemodinamik değişikliklerin regresyon analizine göre p anlamlılık değerleri

	Grup F (n=33)
SAB	0.001*
DAB	0.036*
OAB	0.004*
KAH	<0.0001*
SpO2	0.083
SS	0.981
EtCO ₂	0.444
IPI	0.955

*p<0.05 anlamlı fark

Tablo 4.13. Grup L’de hemodinamik değişikliklerin regresyon analizine göre p anlamlılık değerleri

	Grup L (n=31)
SAB	0.229
DAB	0.725
OAB	0.458
KAH	0.005*
SpO2	0.721
SS	0.296
EtCO ₂	0.561
IPI	0.825

İşlem süresi 25. dakikaya kadar süren 3 hasta olduğu için hemodinamik verilerin analizi 20. dakikadan sonra sonlandırıldı. 20. dakikada analize dahil edilen 8 hasta (5 hasta grup F’de, 3 hasta grup L’de) bulunmaktadır.

Gruplar arası komplikasyon oranları karşılaştırıldığında hipotansiyon anlamlı olarak Grup L’de yüksek görülürken ($p=0.037$), apne ve desaturasyonda anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Bradikardi, taşikardi ve bulantı-kusma için ise çok az sayıda görüldüğü için analiz yapılmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Gruplar arası komplikasyonların karşılaştırılması

	Grup F (n=33)	Grup L (n=31)	p değeri
Hipotansiyon	1	6	0.037*
Apne	2	3	0.597
Desaturasyon	2	1	0.599
Bradikardi	0	0	-
Taşikardi	1	0	-
Bulantı-kusma	0	1 (bulantı)	-

* $p<0.05$ anlamlı fark

5. TARTIŞMA

Kadınlarda progesteron ve östrojenin siklik dalgalanmalarına bağılı olarak anestezi ihtiyacın, ağrı duyarlılığının, postoperatif bulantı kusmanın, hemodinamik yanıtların değışebileceğı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Biz, 64 hasta ile yaptığımız bu çalışmamızda sedasyon altında kolonoskopi yapılacak hastalarda bu etkileri araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda gruplar arası kiloya göre yapılan ek propofol ve toplam propofol dozları karşılaştırıldığında Grup L’de propofol ihtiyacı anlamlı olarak artmıştır, sırasıyla $p=0.025$ ve $p=0.024$. Bu sonucu menstruel siklusun ağrı duyarlılığı ve eşğine, ilaç metabolizmasına, opioid etkilğine etkileri üzerinden değerlendirmek mümkündür.

Gonadal hormonlar; primer afferent sinir liflerinde, inflamasyon, iskemi gibi faktörler tarafından uyarılmadıkça inaktif olan ‘sessiz’ afferent liflerde, spinal seviyede çeşitli nöromodülatörlerin düzeyleri üzerinde, nosisepsiyonu etkileyen birçok inhibitör ve eksitatör sistemler üzerine etkilidir (Fillingim 2000). Bu hormonlar ile ağrı algısı arasındaki ilişkide tutarsızlık söz konusudur. Östrojen ve progesteronun ağrı yolları üzerinde hem antinosiseptif hem de pronosiseptif özellikleri gözlenmiştir (Iacovides 2015). Menstruel siklus fazlarının ve gonadal hormonların ağrı duyarlılığı ve ağrı eşğı üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur ve birbiriyle çelişkili sonuçlar bulunmuştur.

Bu konudaki bulduğumuz ilk çalışma Herren tarafından 1933 yılında düzenli menstruel siklusu bulunan 5 gönüllü kadın üzerinde yapılmıştır. Herren 11 siklus boyunca 3 farklı fazda (premenstruel, intermenstruel, postmenstruel) ölçüm yaparak basınca bağılı ağrının değışkenliklerini incelemiştir. Premenstruel dönemde (23-28.günler) ağrı eşğinin düştüğünü göstermiştir.

Sağlıklı gönüllüler ile yapılmış deneysel ağrı modellerinde ağrının cinsine göre ağrı duyarlılığına bakılmıştır. Birçok çalışma ile yapılmış bir meta-analizde basınca, soğuşa, termal ısıya bağılı ağrılarda ve iskemik ağrıda luteal fazdaki progesteronun ağrı eşğini düşürerek ağrıya duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir. Fakat elektriksel ağrıda bu etkinin tam tersi olduğu belirtilmiştir (Riley 1999). Bazı çalışmalarda ise menstruel siklus fazlarına göre ağrı duyarlılığında ve ağrı eşğinde farklılık olmadığı bulunmuştur (Veith 1984, Amodei 1989, Hapidou 1998, Drobek 2002, Kowalczyk 2006, Ring 2009, Teepker 2010, Balter 2013).

Martin 2009'da 19 çalışma ile bir meta-analiz yayınlamıştır. 19 çalışmanın içerisinde 7 çalışma geç luteal ve erken folliküler fazda ve 5 çalışma geç folliküler ve erken luteal fazda ağrı duyarlılığını artırdığını belirtmiştir. 6 çalışma ise menstruel siklusun fazları arasında farklılık olmadığını bildirmiştir. Farklılık bulunan fazların (geç luteal-erken folliküler, geç folliküler-erken luteal) östrojen ve progesteron düzeylerinin yükselme ve düşme zamanlarına denk gelmesi ağrıya duyarlılığı artıran faktörün hormon düzeylerinin değişimi olduğunu düşündürmektedir (Martin 2009). Hayvan çalışmalarında da ağrıya duyarlılığın östrojen ve progesteron düzeylerinde dalgalanmaların olduğu fazlarda pik yapması bu düşüncüyü desteklemektedir (Frye 1992, Frye 1993, Kayser 1996, Sapsed-Byrne 1996, Vincler 2001, Okamoto 2003, Cook 2005, Martin 2007, Ji 2008). Ama desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (Leer 1988, Martinez-Gomez 1994, Giamberardino 1997, Bradshaw 1999, Fischer 2008).

Bahsetmiş olduğumuz çalışmaların büyük bir çoğunluğu sağlıklı gönüllüler üzerine yapılmıştır. Fakat migren, fibromyalji, temporamandibuler eklem ağrısı , kronik pelvik ağrı, dismenore ve irritabl barsak sendromu (İBS) gibi ağrı sendromları bulunan hastalarda ve bu hastalarda yapılan deneysel ağrı modellerinde farklı sonuçlar gözlenebilir. Bu hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmişlerdir ve menstruel siklusun ağrı sendromlu hastalar üzerine etkileri ile ilgili bir konsensüs oluşturulamamıştır (Iacovides 2015).

Menstrual siklus fazlarının visseral ağrı ve özellikle kolon distansiyonuna bağlı ağrıya etkileri daha az çalışılmış bir konudur. Visseral organların yerleşimi itibariyle insanlarda deneysel bir ağrı modeli oluşturmak zordur. Bu sebeple edindiğimiz bilgilerin büyük bir çoğunluğu hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Hayvan çalışmalarında gastrointestinal sistemin tümünde gonadal hormon reseptörleri bulunduğu gösterilmiştir (Waliszewski 1997). Bu bulgu hormonal durumun visseral ağrı algısı üzerinde etkili olabileceğini gösteriyor. Ratlarda yapılan çalışmalarda proestrus fazında (yüksek progesteron ile insanlardaki luteal faz ile benzerlik gösteren faz) kolon distansiyonuna bağlı visseromotor yanıtların daha düşük basınçlarda gerçekleştiği, yani proestrus fazında kolon distansiyonuna duyarlılığın daha fazla olduğu gösterilmiştir (Sapsed-Byrne 1996, Holdcroft 2000). Başka bir çalışma ise ooferektomi yapılan ratlarda abdominal bölgede, arka bacaklarda ve kuyruğun proksimalinde hiperaljezi geliştiğini göstermiştir ve bu hiperaljezi östrojen tedavisi ile düzelmiştir. Aynı çalışmada ratların estrus siklusunun farklı fazlarında değişiklik gözlenmediği de belirtilmiştir (Sanoja 2008). İnsanlarda sağlıklı

gönüllüler üzerine yapılmış 2 çalışma bulunmaktadır. Nguyen ve ark (1995) 10 kadında menstruel sikluslarının 2 fazında (5-7.günler ve 20-22.günler) özafagusta balon distansiyonu ile ağrı oluşturarak duyu ve ağrı eşiklerini değerlendirmişlerdir ve her iki fazda farklılık saptamamışlardır. Benzer şekilde menstruel siklus fazlarına göre rektal distansiyona cevabın karşılaştırıldığı bir çalışmada da fark saptanmamıştır (Jackson 1994). İBS'li hastalar üzerine yapılmış çalışmalar da mevcuttur ve perimenstruel dönemde ağrı semptomlarının artmış olduğu genel olarak kabul görse de bizim çalışmamızın karşılaştırıldığı folliküler ve luteal fazlar arasında belirgin bir ilişki bildirilmemiştir (Houghton 2002, Heitkemper 2003, Mulak 2014). Bizim çalışmamızda ise ilaç dozlarının luteal fazda artmış olması dolaylı yoldan kolon distansiyonuna bağlı ağrı duyarlılığının luteal fazda artmış olduğunu gösterebilir. Bahsetmiş olduğumuz çalışmalar sağlıklı gönüllüler veya İBS tarifleyen hastalar üzerine yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta popülasyonu daha geniştir. İBS semptomlarını tarifleyen hastalar olduğu gibi, inflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle, semptom olmadığı halde anemi etyolojisi araştırılması amacıyla veya anorektal kanama tariflemeleri nedeniyle kolonoskopiye alınan hastalar mevcuttur. Bu sebeple çalışmamız yapılmış araştırmalarla tam olarak benzerlik göstermemektedir ve bu nedenle farklılıklar saptanmış olabilir. İlerleyen dönemlerde bu hasta gruplarına özel çalışmalar yapılabilir.

Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMR) görüntüleme yöntemleri ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda, yüksek ve düşük östrojen ile karakterize fazlarda ağrıya bağlı olarak bazı serebral bölgelerin aktivasyon paternlerinde değişiklikler izlenmiştir. Fakat bu bölgeler ağrı algısı ile ilgili değil kognitif ve motor fonksiyonlarla ilgili bölgelerdedir ve kognitif ağrı modülasyonu ile vücut farkındalığının menstruel siklus etkilerine açık olduğunu düşündürmektedir (Choi 2006, de Leeuw 2006, Veldhuijzen 2013).

Propofol ve rokuronyum ağrısının menstruel fazlara göre değişimine bakılan çalışmalarda da luteal fazda ağrıya duyarlılığın arttığını bildiren çalışmaları desteklemektedir ve luteal fazda ağrının daha fazla hissedildiği yönündedir (Honca 2013, Hancı 2010). Bununla beraber luteal fazda β -endorfin seviyelerinin düşmesinin ve duygudurumu düşüklüğünün ağrının fazla algılanması üzerine etkisi olabileceği savunulmuştur (Veith 1984).

Menstruel siklus ve ağrı ilişkisini kısaca özetleyecek olursak; gonadal hormonlar ve ağrı duyarlılığı ile ilgili bir ilişki var ise bile bu ilişki basit lineer bir ilişki değildir.

Nosiseptif algılama üzerindeki hormonal etkiler muhtemelen; periferik sinirden en yüksek kortikal seviyeye kadar birçok seviyedeki eylemlerin sonucudur ve hormonal profile ve etki alanlarına bağlı olarak pronosiseptif veya antinosiseptif olabilirler (Iacovides 2015).

Gruplar arasında ilaç tüketimini değerlendirirken menstruel siklusun ilaç farmakokinetikleri ve farmokodinamikleri üzerine etkileri olabileceğini de unutmamak gerekir. Menstruel siklus renal, kardiyovasküler, hematolojik ve immün sistemlerde değişikliklere sebep olabilir. Bu değişikliklerin ilaçlar üzerine etkinliğinin değerlendirildiği bir derleme; ilaçların absorpsiyon, dağılım hacmi ve proteinlere bağlanma, metabolizma ve atılım özelliklerinde fazlara göre minimal değişiklikler olsa da ilaç etkinliklerinde, düzeylerinde ve etki sürelerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler olmadığını belirtmiştir (Kashuba 1998). Yaptığımız literatür taramasında menstruel siklusun anestezi ilaçları üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Benzodiazepinler üzerine yapılmış birkaç çalışma bulunmaktadır ve fazlar arasında farmakokinetik veya etkinlik açısından farklılık saptanmamıştır (Kirkwood 1991, de Wit 1997, Sundstrom 1997, Kharasch 1999, McAuley 1999, Rukstalis 1999, Kamimori 2000).

Menstruel siklusun ve gonadal hormonların opioidler üzerine etkileri de tartışılmıştır. Ratlarla yapılan çalışmalarda estrus fazında (düşük östrojen) diğer fazlarla kıyasla mü reseptörüne etkili opioidlerin potensinin azaldığı gösterilmiştir (Kest 2000, Stoffel 2003, Ribeiro-Dasilva 2011). Yaptığımız taramada bu konuda tek bir insan çalışmasına rastladık. Ribeiro-Dasilva ve ark (2011) çalışmalarında morfin ve pentazosinin menstruel siklus fazlarına göre etkinliklerine bakmışlardır. Folliküler fazda morfin etkinliğinin ve morfine bağlı yan etkilerin fazla olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda folliküler fazdaki östrojen yüksekliğinin daha yüksek morfin analjezi ile ilişkili olduğunu bildirmişler. Pentazosin üzerine herhangi bir etki bulunmamıştır.

Kardiyovasküler sistemde seks steroid hormon reseptörlerinin varlığı, kalp ve damarlarda etkilerinin bulunduğu yıllardır bilinmektedir (Shenoy 2014). Östrojenin kardiyoprotektif etkileri mevcuttur. Östrojen parasempatik tonusu artırırken progesteron bu etkiyi ortadan kaldırır, sonuç olarak luteal fazda artmış sempatik aktivite oluşur (Leicht 2003). Ayrıca östrojenin vazodilatasyon etkili nitrik oksit düzeylerinde artmaya sebep olduğu (Sudhir 1996), hem östrojenin hem de progesteronun sempatik barorefleks duyarlılığında değişimlere neden olduğu (Heesch 1995, Masilamani 1997, Minson 2000) ve luteal fazda norepinefrin düzeyinin daha yüksek gözlendiği (Goldstein 1983, Minson 2000) şeklinde çalışmalar da mevcuttur. Birçok çalışma ise strese yanıt olarak salınan

kortizolün luteal fazda folliküler faza göre yüksek olduğunu göstermiştir (Tersman 1991, Kirschbaum 1995, Kirschbaum 1999, Rohleder 2001, Wolf 2001). Bu bilgilere dayanarak luteal fazda stres faktörlerine verilen kardiyovasküler yanıtın daha fazla olacağı hipotezi kurulabilir. Bazı araştırmacılar fizyolojik fonksiyonların menstruel döngü ile dalgalanma gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (Tersman 1991, Jern 1991, Sato 1995, Sato 2004) fakat etkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (Stoney 1990, Weidner 1990, Tousignant-Laflamme 2009, Shenoy 2014). Pflieger'in (1997) menstruel siklus fazlarına göre ağrı ve kan basınçlarını değerlendirdiği çalışmada luteal fazda ağrı duyarlılığının daha fazla olduğunu ve ağrı ile kan basıncı yüksekliği arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Folliküler fazda da benzer ilişki olduğu fakat luteal fazda olduğu kadar yüksek korelasyon göstermediği de görülmüştür. Hancı ve ark (2010) ise menstruel siklusun laringoskopi ve trakeal entübasyona hemodinamik yanıt üzerine etkilerine bakmışlardır. Folliküler faz ile luteal fazı karşılaştırdıkları çalışmada bazal değerlerin karşılaştırmasında anlamlılık olmamasına rağmen entübasyondan 1 dakika sonra kalp hızı ve kan basınçlarının luteal fazda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Stachenfeld (2005) ise progesteronun östrojenden bağımsız olarak plazma volümünü artırdığını bildirmişlerdir. Artmış plazma volümü de luteal fazda hipertansiyona yatkınlığın sebeplerinden biri olabilir. Bizim çalışmamızda ise 2 grup arasında bazal KAH, SAB, DAB ve OAB değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İşlem esnasında yapılan ölçümlerde gruplar arasında KAH değerlerinde farklılık saptanmaz iken 20. dakika SAB, DAB ve OAB değerlerinde luteal fazda anlamlı yükseklik bulunmuştur ($p<0.05$). Regresyon analizine göre hemodinamik verilerin değişimlerine bakıldığında hem folliküler fazda hem de luteal fazda KAH'da anlamlı düşüş saptanırken SAB, DAB ve OAB'de anlamlı düşüş sadece folliküler fazda saptanmıştır. Luteal fazda da düşüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Bu bulgular, luteal fazda stres faktörlerine karşı kardiyovasküler yanıtın daha fazla olabileceği yönünde kurduğumuz hipotezi desteklemektedir.

Gonadal hormonlar içerisinde progesteron ve metabolitleri GABA reseptörleri üzerinden sedatif, analjezik, anksiyolitik ve antikonvülzan etkiler gösterebilir. Östrojen ve metabolitlerinin ise GABA reseptörünü baskılayarak tam tersi etki gösterdiği düşünülmektedir (Fu 2013). Bispektral indeks (BİS) değerlerinin fazlara göre karşılaştırıldığı çalışmalarda luteal fazda BİS değerlerinin düşük seyrettiği, yani luteal fazda sedatif etkinin baskın olduğu gösterilmiştir (Zhou 2014, Han 2016). Biz çalışmamızda gruplar arasında anksiyete düzeyleri ve OAA/S skorları açısından anlamlı

farklılık saptamadık. Fakat hedef OAA/S skoruna ulaşmak için kullanılan propofol dozu luteal fazda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Yapılmış çalışmalarda menstruel siklusun fazlarına göre intraoperatif komplikasyonlar karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (Erden 2005, Gülhaş 2010, Fu 2013). Bizim çalışmamızda hipotansiyon anlamlı olarak Grup L’de yüksek görülmüştür. Luteal fazda kan basıncı değerlerinde anlamlı düşüş olmaması, folliküler faza göre kan basıncının yüksek seyretmesi bu sonuçla çelişkili gibi görünmektedir. Fakat luteal fazda daha fazla ağrı hisseden ve bu ağrıya fazla tepki veren hastaların hedef OAA/S değerine ulaşmak için ihtiyaç duyduğu bolus propofol dozunun daha fazla olduğunu düşünmekteyiz. Yüksek propofol bolusları nedeniyle ilk olarak hipotansif cevap gelişse de artmış sempatik aktivite artışı ile birlikte kan basıncı değerleri hızlıca normal değerlere ulaşmıştır. Bu sebeple hipotansif değerler ortalama değerlere ve regresyon eğrilerine yansımamıştır.

Postoperatif bulantı kusma (POBK) insidansının menstruel siklustan etkilenmediği iddia edilse de (Eberhart 2000) luteal fazda daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (Honkavaara 1991, Sener 2005). Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada (grup L) bulantı gelişti, kusma gerçekleşen hastamız olmadı. Bu sebeple karşılaştırma yapmamız mümkün olmadı. Çalışmamızda gruplar arası apne ve desaturasyonda anlamlı farklılık görülmedi. Bradikardi gelişen hasta olmadı. Taşikardi için ise çok az sayıda (sadece 1 hasta) görüldüğü için analiz yapılmadı.

Son olarak çalışmamıza toplu olarak baktığımızda; OAA/S skorları ve anksiyete skorları da dahil olmak üzere iki grubun temel özellikleri arasında farklılık yok iken, propofol dozları luteal fazda anlamlı olarak artmıştır ve folliküler fazda anlamlı SAB, DAB, OAB düşüşleri mevcut iken bu anlamlı düşüş luteal fazda gözlenmemiştir. Menstruel siklusun anestezide etkilerinin bakıldığı çalışmaların hepsi genel anestezi ile yapılmıştır ve genelde luteal fazda anestezik ihtiyacının azaldığı bulunmuştur (Erden 2005, Fu 2013). Gülhaş ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışma diğer çalışmalardan farklı olarak luteal fazda remifentanil ihtiyacının arttığı göstermiştir. Bu sonucu birkaç yönden ele almak mümkündür. Çalışmada kontrollü hipotansiyon uygulamışlardır ve hedef kan basıncı değerine göre remifentanil dozu ayarlanmıştır. Luteal fazda sempatik aktivite artışı olması sebebiyle kan basıncı folliküler faza kıyasla daha yüksek seyretme eğilimindedir ve hipotansiyon oluşturmak için daha yüksek remifentanil dozuna ihtiyaç duyulmuş olabilir. Diğer bir açıdan inceleyecek olursak folliküler fazda opioid etkinliği daha yüksek olduğu

için folliküler fazda daha düşük, luteal fazda daha yüksek remifentanil ihtiyacı olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda ise bahsettiğimiz çalışmalardan farklı olarak sedoanaljezi uygulanan hastalar incelenmiştir. Genel anestezide sedoanaljeziye oranla anestezi derinliğinin fazla olması progesteronun sedatif etkilerinin ön plana çıkmasına sebep olmuş ve bu sebeple luteal fazda anestezi ihtiyacı azalmış olabilir. Sedoanaljezi altında kolonoskopi uygulanan hastalarda progesteronun sedatif etkilerinden daha fazla luteal fazdaki ağrı duyarlılığının fazla olmasının etkilerini görebiliriz. Luteal fazda anestezi ihtiyacının artmış olması kolon distansiyonuna bağlı ağrıya duyarlılığının luteal fazda artmış olması nedeniyle olabilir. Aynı zamanda çalışmamızda opioid olarak kullanılan fentanilin sabit bir dozda yapılmış olması ve luteal fazda opioid etkinliğinin daha düşük olması ilaç tüketiminin artmış olmasının sebeplerinden biri olabilir. Ağrı ciddi bir stres faktörüdür. Luteal fazdaki hastalarımızda kan basıncı daha yüksek seyretme eğilimindedir ve folliküler fazda anlamlı kan basıncı düşüşleri görülürken bu etkinin luteal fazda görülmemesi bu sebeple olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, sedoanaljezi ile kolonoskopi yapılan kadın hastalarda luteal fazda aneztezik ihtiyacın arttığını ve kan basıncı değerlerinin yüksek seyrettiğini bulduk. Bunun sebeplerinin luteal fazda ağrı duyarlılığının artmış olması, opioid etkinliğinin azalmış olması ve sempatik aktivasyonun artmış olması olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda hormon düzeylerinin ölçümü yapılmadı ve ağrı sendromları (migren, fibromyalji, temporamandibuler eklem ağrısı, kronik pelvik ağrı, dismenore, İBS vb) bulunan ve bulunmayan hastalar ayrı olarak değerlendirilmedi. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.



7. KAYNAKLAR

- Akçaboy E.Y, Akçaboy Z.N. Anestezist olmayan klinisyenler tarafından uygulanacak sedasyon/analjezi. *Güncel Gastroenteroloji* 2002;6:47-57
- Akçaboy ZN, Akçaboy EY, Albayrak D, Altinoren B, Dikmen B, Gogus N. Can remifentanyl be a better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care? *Acta anaesthesiol Scand.* 2006 Jul;50(6):736-41.
- American Society of Anesthesiologist. Continuum of depth of sedation definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia. 2014
- American Society of Anesthesiologist. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. 2015
- American Society of Anesthesiologist. The medical necessity of anesthesiology services american society of anesthesiologists' position statement. 2013
- Amodei N, Nelson-Gray RO. Reactions of dysmenorrheic and nondysmenorrheic women to experimentally induced pain throughout the menstrual cycle. *J Behav Med.* 1989 Aug;12(4):373-85.
- Anderson J.C, Messina C.R, Cohn W, Gottfried E, Ingber S, Bernstein G, et al. Factors predictive of difficult colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001;54:558-62.
- Balter JE, Molner JL, Kohrt WM, Maluf KS. Mechanical pain sensitivity and the severity of chronic neck pain and disability are not modulated across the menstrual cycle. *J Pain.* 2013 Nov;14(11):1450-9.
- Beckmann CRB, Ling FW, Barzansky BM, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP. *Obstetrics and Gynecology.* 6th Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2010
- Benjamin SB. Pain or performance: what's more important during colonoscopy? *Gastrointest Endosc.* 2007 Mar;65(3):430-1.
- Benoni G, Cuzzolin L, Gilli E. Pharmacokinetics of propofol: Influence of fentanyl administration. *Eur J Anaesthesiol* 1990; 183: 1457.
- Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg.* 1992 Apr;74(4):539-41.
- Bradshaw HB, Temple JL, Wood E, Berkley KJ. Estrous variations in behavioral responses to vaginal and uterine distention in the rat. *Pain.* 1999 Aug;82(2):187-97.
- Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Intravenous anesthetics. In: Morgan&Mikhail's *Clinical Anesthesiology.* 5th Edition. Mc Graw Hill Education. 2013;175-188
- Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Intravenous anesthetics. In: Morgan&Mikhail's *Clinical Anesthesiology.* 5th Edition. Mc Graw Hill Education. 2013;175-188

- Cappell M, Friedel D. The role of sigmoidoscopy and colonoscopy in the diagnosis and management of lower gastrointestinal disorders: Technique, indications, and contraindications. *Med Clin N Am* 2002;86:1217–1252.
- Carr E, Brockbank K, Allen S, Strike P. Patterns and frequency of anxiety in women undergoing gynaecological surgery. *Journal of Clinical Nursing* 2005;14:1–12.
- Choi JC, Park SK, Kim YH, Shin YW, Kwon JS, Kim JS, et al. Different brain activation patterns to pain and pain-related unpleasantness during the menstrual cycle. *Anesthesiology*. 2006 Jul;105(1):120-7.
- Cimilli C. Cerrahide Anksiyete. *Klinik Psikiyatri* 2001;4:182-86.
- Collins VJ. Intravenous anesthesia: Nonbarbiturates-nonnarcotics. In: *Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia*. 3rd edition, Philadelphia, Lea & Febiger. 1993;734-87.
- Collins VJ. Intravenous Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. In: *Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia*. 3rd edition, Philadelphia, Lea & Febiger. 1993;701-734.
- Costall B, Fortune DH, Naylor RJ. Involvement of mesolimbic and extrapyramidal nuclei in the motor depressant action of narcotic drugs. *J Pharm Pharmacol*. 1978 Sep;30(9):566-72.
- Craig RC, Stitzel ER: Narcotic analgesics and antagonists. In: *Modern Pharmacology*. 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 1990; 517-532
- Demir A, Akyurt D, Ergün B, Haytural C, Yiğit T, Taşoğlu İ, ve ark. Kalp cerrahisi geçirecek olgularda anksiyete sağaltımı. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2010;18(3):177-82.
- Demir A, Turan S, Balaban F, Karadeniz Ü, Erdemli Ö. Anestezi uygulamaları ile ilgili olarak preanestezik değerlendirme sırasında hastalarda yapılan anket çalışması. *Türk Anest Der Dergisi* 2009;37:225-33.
- Domar AD, Everett LL, Keller MG. Preoperative anxiety: Is predictable entity? *Anesth Analg* 1989;69:763-70.
- Drobek W, Schoenaers J, De Laat A. Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle. *J Oral Rehabil*. 2002 Nov;29(11):1042-51.
- Eberhart LH, Morin AM, Georgieff M. The menstruation cycle in the postoperative phase. Its effect of the incidence of nausea and vomiting. *Anaesthetist*. 2000 Jun;49(6):532-5.
- Erden V, Yangin Z, Erkalp K, Delatioğlu H, Bahçeci F, Seyhan A. Increased progesterone production during the luteal phase of menstruation may decrease anesthetic requirement. *Anesth Analg*. 2005 Oct;101(4):1007-11.

- Filligim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000 Jun;24(4):485-501
- Fischer L, Torres-Chávez KE, Clemente-Napimoga JT, Jorge D, Arsati F, de Arruda Veiga MC, et al. The influence of sex and ovarian hormones on temporomandibular joint nociception in rats. *J Pain.* 2008 Jul;9(7):630-8.
- Foex P, Sear JW, Diedericks J. Cardiovascular effects of Propofol. Focus on infusion-intravenous anaesthesia. Edit Prys- Roberts C, Grundy E, Yate P, Current Med Lit. London 1991; 1: 95.
- Froehlich F, Thorens J, Schwizer W, Preisig M, Köhler M, Hays RD, et al. Sedation and analgesia for colonoscopy: Patient tolerance, pain, and cardiorespiratory parameters. *Gastrointest Endosc.* 1997 Jan;45(1):1-9.
- Fu F, Chen X, Feng Y, Shen Y, Feng Z, Bein B. Propofol EC50 for inducing loss of consciousness is lower in the luteal phase of the menstrual cycle. *Br J Anaesth.* 2014 Mar;112(3):506-13.
- Fulton B, Sorkin EM: Propofol: An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs.* 1995 Oct;50(4):636-57.
- Giamberardino MA, Affaitati G, Valente R, Iezzi S, Vecchiet L. Changes in visceral pain reactivity as a function of estrous cycle in female rats with artificial ureteral calculosis. *Brain Res.* 1997 Nov 7;774(1-2):234-8.
- Galinkin J, Watcha MF. Role of sedation techniques in ambulatory anesthesia. *Problems in Anesthesia* 1999; 11: 83-94.
- Goldstein DS, Levinson P, Keiser HR. Plasma and urinary catecholamines during the human ovulatory cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Aug 1;146(7):824-9.
- Güçlü YÇ. Ameliyathane Dışı Anestezi. In: Keçik Y (ed), Temel Anestezi. Güneş Kitapevi, Ankara, 2016; 981-990
- Gülhaş N, Toprak Hİ, Akgül Erdil F, Öztürk E, Begeç Z, Ersoy MÖ. Menstrüel Siklusun Kontrollü Hipotansiyonda Kullanılan Remifentanil Gereksinimine Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2010;8(1):29-33
- Han C, Ge SJ, Huang SQ, Lu YJ, Li N. Influence of different menstrual phases on the Bispectral Index during dexmedetomidine Sedation. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016 Nov;32(11):586-592
- Hancı V, Ayoğlu H, Yılmaz M, Yurtlu S, Okyay RD, Erdoğan G, et al. Effect of menstrual cycle on the injection pain due to propofol. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 May;27(5):425-7.
- Hancı V, Yurtlu S, Hakimoğlu S, Yılmaz M, Ayoğlu H, Başaran M, et al. The Effects of the Menstrual Cycle on the Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Tracheal Intubation. *Anesth Analg.* 2010 Aug;111(2):362-5.

- Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain*. 1998 Aug;77(2):151-61.
- Heesch CM, Rogers RC. Effects of pregnancy and progesterone metabolites on regulation of sympathetic outflow. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995 Feb;22(2):136-42.
- Heitkemper MM, Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Hertig V, Bond EF. Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb;98(2):420-30.
- Herren RGH. The effect of high and low female sex hormone concentration on the two-point threshold of pain and touch and upon tactile sensitivity. *J. Exp. Psychol*. 16 (1933) 324-327.
- Holdcroft A, Sapsed-Byrne S, Ma D, Hammal D, Forsling ML. Sex and oestrous cycle differences in visceromotor responses and vasopressin release in response to colonic distention in male and female rats anesthetized with halothane. *Br J Anaesth*. 2000 Dec;85(6):907-10.
- Holford NGH, Sheiner LB: Understanding the dose-effect relationship: of pharmacodynamics-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinetic*. 1981; 6:429– 53.
- Honca M, Purtuoğlu T, Honca T, Sizlan A, Deniz S, Kose A, et al. Effects of the menstrual cycle on injection pain due to rocuronium. *J Clin Anesth*. 2013 Aug;25(5):399-402.
- Honkavaara P, Lehtinen AM, Hovorka J, Korttila K. Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy depends upon the phase of the menstrual cycle. *Can J Anaesth*. 1991 Oct;38(7):876-9.
- Houghton LA, Lea R, Jackson N, Whorwell PJ. The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut*. 2002 Apr;50(4):471-4.
- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *Eur J Pain*. 2015 Nov;19(10):1389-405
- Jackson NA, Houghton LA, Whorwell PJ, Currer B. Does the menstrual cycle affect anorectal physiology? *Dig Dis Sci*. 1994 Dec;39(12):2607-11.
- James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation and preliminary structure activity considerations of a series of alkylphenol as intravenous anesthetics agents. *J Med Chem* 1980; 23: 1350-53.
- Jern C, Manhem K, Eriksson E, Tengborn L, Risberg B, Jern S. Hemostatic responses to mental stress during the menstrual cycle. *Thromb Haemost*. 1991 Nov 1;66(5):614-8.
- Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. *Endokrinoloji El Kitabı*. İzmir, İzmir Güven Kitabevi. 2004.

- Kain ZN, Mayes LC, Bell C, Weisman S, Hofstadter MB, Rimar S. Premedication in the United States: a status report. *Anesth Analg*. 1997 Feb;84(2):427-32
- Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, Krivutza DM, Alexander G, Wang SM, et al. Midazolam: effects on amnesia and anxiety in children. *Anesthesiology*. 2000 Sep;93(3):676-84.
- Kamimori GH, Sirisuth N, Greenblatt DJ, Eddington ND. The influence of the menstrual cycle on triazolam and indocyanine green pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2000 Jul;40(7):739-44.
- Voltonen M, Iisalo E, Kanto J, Tikkanen J. Comparison of propofol and thiopental for induction of anaesthesia in children. *Anaesthesia*. 1988 Aug;43(8):696-9.
- Kashuba AD, Nafziger AN. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Mar;34(3):203-18.
- Kasraire N, Causing TB. Propofol and the patient with hereditary porphria. *Anesth Analg*. 1993 Oct;77(4):862-3.
- Kayaalp SO. Opioid analjezikler. In: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 9. Baskı, İstanbul, Hacettepe-Taş Yayıncılık. 2000;981-1003
- Kayhan Z. İntravenöz anestezi. In: *Klinik Anestezi*. 3. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık. 2004;65-125
- Kayhan Z. Narkotik Analjezikler. In: *Klinik Anestezi*. 3. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık. 2004;104-108.
- Kest B, Sarton E, Dahan A. Gender differences in opioid-mediated analgesia: animal and human studies. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):539-47.
- Kharasch ED, Mautz D, Senn T, Lentz G, Cox K. Menstrual cycle variability in midazolam pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 1999 Mar;39(3):275-80.
- Kim WS, Byeon GJ, Song BJ, Lee HJ. Availability of preoperative anxiety scale as predictive factor for hemodynamic changes during induction of anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58:328-33.
- Kirkwood C, Moore A, Hayes P, DeVane CL, Pelonero A. Influence of menstrual cycle and gender on alprazolam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1991 Oct;50(4):404-9.
- Kirschbaum C, Klauer T, Filipp SH, Hellhammer DH. Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychosocial stress. *Psychosom Med*. 1995 Jan-Feb;57(1):23-31.

- Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med.* 1999 Mar-Apr;61(2):154-62.
- Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, Sullivan MA, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *J Pain.* 2006 Mar;7(3):151-60.
- Köroğlu E,Psikonozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri 2004 ,325-380
- Langlois S, Kreeft JH, Chouinard G, Ross-Chouinard A, East S, Oqilvie RI. Midazolam: kinetics and effects on sensorium and haemodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23(3):273-8.
- Leer MN, Bradbury A, Maloney JC, Stewart CN. Elevated shock threshold in sexually receptive female rats. *Physiol Behav.* 1988;42(6):617-20.
- de Leeuw R, Albuquerque RJ, Andersen AH, Carlson CR. Influence of estrogen on brain activation during stimulation with painful heat. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Feb;64(2):158-66.
- Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol.* 2003; 88(3): 441–6.
- Leung JW, Mann SK, Siao-Salera R, Ransibrahmanakul K, Lim B, Cabrera H, et al. A randomized, controlled comparison of warm water infusion in lieu of air insufflation versus air insufflation for aiding colonoscopy insertion in sedated patients undergoing colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc.* 2009 Sep;70(3):505-10.
- Maranets I, Kain ZN. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg* 1999;89:1346-51.
- Martin VT. Ovarian hormones and pain response: A review of clinical and basic science studies. *Gend Med.* 2009;6 Suppl 2:168-92.
- Martinez-Gómez M, Cruz Y, Salas M, Hudson R, Pacheco P. Assessing pain threshold in the rat: Changes with estrus and time of day. *Physiol Behav.* 1994 Apr;55(4):651-7.
- Masilamani S, Heesch CM. Effects of pregnancy and progesterone metabolites on arterial baroreflex in conscious rats. *Am J Physiol.* 1997 Mar;272(3 Pt 2):R924-34.
- McAuley JW, Friedman CI. Influence of endogenous progesterone on alprazolam pharmacodynamics. *J Clin Psychopharmacol.* 1999 Jun;19(3):233-9.
- Miller RD (ed). *Miller's Anesthesia.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015
- Minson CT, Halliwill JR, Young TM, Joyner MJ. Influence of the Menstrual Cycle on Sympathetic Activity, Baroreflex Sensitivity, and Vascular Transduction in Young Women. *Circulation.* 2000 Feb 29;101(8):862-8.

- Minto CF, Schnider TX, Egan TD: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):10-23.
- Mitterschiffthaier G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC. Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth*. 1988 Jan;60(1):109-11.
- Moerman N, Dam van F, Boulogne-Abraham T, Hooff van M. The patient's need for information in the preoperative period. *Proceedings of the 9th European Congress of Anaesthesiology*. Jerusalem, Israel, 1994:257.
- Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2433-48
- Nguyen P, Lee SD, Castell DO. Evidence of gender differences in esophageal pain threshold. *Am J Gastroenterol*. 1995 Jun;90(6):901-5.
- Orser BA, Bertlik M, Wang LY, MacDonald JF. Inhibition by propofol (2,6 diisopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurons. *Br J Pharmacol*. 1995 Sep;116(2):1761-8.
- Özalp Dural EA. Opioid Analjezikler ve Antagonistler. In: *Farmakoloji*. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi. 2002;220-33.
- Özbek H, Keskin S. Standart Sapma mı Yoksa Standart Hata mı?. *an Tıp Dergisi*: 14 (2):64-67, 2007.
- Park GR, Manara AR, Dawling S. Extra-hepatic metabolism of midazolam. *Br J Clin Pharmacol*. 1989 May;27(5):634-7.
- Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS. A comparison of the haemodynamic effects of propofol and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J*. 1985;61 Suppl 3:23-7.
- Pfleeger M, Straneva PA, Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS. Menstrual cycle, blood pressure and ischemic pain sensitivity in women. *Int J Psychophysiol*. 1997 Sep;27(2):161-6.
- Pritchard MJ. Using the Hospital Anxiety and Depression Scale in surgical patients. *Nursing Standart* 2011;25,34,35-41
- Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G. Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1122-30.
- Ribeiro-Dasilva MC, Shinal RM, Glover T, Williams RS, Staud R, Riley JL, Fillingim RB. Evaluation of menstrual cycle effects on morphine and pentazocine analgesia. *PAIN* 152 (2011) 614–622

- Riley JL III, Robinson ME, Wise EA, Price DD: A metaanalytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. 2011 Mar;152(3):614-22.
- Ring C, Veldhuijzen van Zanten JJ, Kavussanu M. Effects of sex, phase of the menstrual cycle and gonadal hormones on pain in healthy humans. *Biol Psychol*. 2009 Jul;81(3):189-91.
- Rohleder N, Schommer NC, Hellhammer DH, Engel R, Kirschbaum C. Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosom Med*. 2001 Nov-Dec;63(6):966-72.
- Rukstalis M, de Wit H. Effects of triazolam at three phases of the menstrual cycle. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Oct;19(5):450-8.
- Sampson IH, Plosker H, Cohen M, Kaplan JA. Comparison of propofol and maintenance of anaesthesia for outpatients surgery. *Br J Anaesth*. 1988 Dec;61(6):707-11.
- Sanoja R, Cervero F. Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur J Pain*. 2008 Jul;12(5):573-81.
- Sapsed-Byrne S, Ma D, Ridout D, Holdcroft A. Estrous cycle phase variations in visceromotor and cardiovascular responses to colonic distension in the anesthetized rat. *Brain Res*. 1996 Dec 2;742(1-2):10-6.
- Sato N, Miyake S, Akatsu J, Kumashiro M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med*. 1995 Jul-Aug;57(4):331-5.
- Sato N, Miyake S. Cardiovascular reactivity to mental stress: Relationship with menstrual cycle and gender. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2004; 23(6): 215–23.
- Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the perioperative period. *Br J Anaesth*. 1998 Jul;81(1):38-50.
- Seip B, Bretthauer M, Dahler S, Friestad J, Huppertz-Hauss G, Høie O, et al. Patient satisfaction with on-demand sedation for outpatient colonoscopy. *Endoscopy*. 2010 Aug;42(8):639-46.
- Sener EB, Kocamanoglu S, Cetinkaya MB, Ustun E, Bildik E, Tur A. Effects of menstrual cycle on postoperative analgesic requirements, agitation, incidence of nausea and vomiting after gynecologic laparoscopy. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(1):49-53.
- Shah SG, Brooker JC, Thapar C, Williams CB, Saunders BP. Patient pain during colonoscopy: an analysis using real-time magnetic endoscope imaging. *Endoscopy*. 2002 Jun;34(6):435-40.
- Shenoy JP, Pa S, Shivakumar J. Study of Cardiovascular Reactivity to Mental Stress in Different Phases of Menstrual Cycle. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jun;8(6):BC01-4.

- Shupak RC, Harp JR. Comparison between high-dose sufentanil-oxygen and high-dose fentanyl-oxygen for neuroanaesthesia. *Br J Anaesth.* 1985 Apr;57(4):375-81.
- Stachenfeld NS, Taylor HS. Progesterone increases plasma volume independent of estradiol. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Jun;98(6):1991-7.
- Stakes DN, Hutten P. Rate dependent induction phenomena with propofol, implication for the relative potency of intravenous anaesthetics. *Anesth Analg.* 1991 May;72(5):578-83.
- Stein C, Rosow CE. Analgesics. 'Anesthetic Pharmacology-Physiologic principles and Clinical practice. Elsevier, Churchill Livingstone, USA, 2004, s. 457-471
- Stoelting RK. Opioid Agonist And Antagonist. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* 3th edition, Lippincot-Raven, Philadelphia 1999;77-111
- Stoffel EC, Ulibarri CM, Craft RM. Gonadal steroid hormone modulation of nociception, morphine antinociception and reproductive indices in male and female rats. *Pain.* 2003 Jun;103(3):285-302
- Stoney CM, Owens JF, Matthews KA, Davis MC, Caggiula A. Influences of the normal menstrual cycle on physiologic functioning during behavioural stress. *Psychophysiology.* 1990 Mar;27(2):125-35.
- Sudhir K, Jennings GL, Funder JW, Komesaroff PA. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women. *Hypertension.* 1996 Sep;28(3):330-4.
- Sundstrom I, Nyberg S, Backstrom T. Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared to control subjects. *Neuropsychopharmacology.* 1997 Dec;17(6):370-81.
- Takahashi Y, Tanaka H, Kinjo M, Sakumoto K. Prospective evaluation of factors predicting difficulty and pain during sedation-free colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1295–1300.
- Teepker M, Peters M, Vedder H, Schepelmann K, Lautenbacher S. Menstrual variation in experimental pain: Correlation with gonadal hormones. *Neuropsychobiology.* 2010;61(3):131-40.
- Tersman Z, Collins A, Eneroth P. Cardiovascular responses to psychological and physiological stressors during the menstrual cycle. *Psychosom Med.* 1991 Mar-Apr;53(2):185-97.
- Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Autonomic reactivity to pain throughout the menstrual cycle in healthy women. *Clin Auton Res.* 2009 Jun;19(3):167-73.
- Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br J Anaesth.* 1981 Feb;53(2):153-60.

- Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Klavuzları. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları 2005; Kasım.
- Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Klavuzları. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları 2015; Aralık.
- Usta B, Türkay C, Karabayırlı S. Endoskopi/Kolonoskopide bilinçli sedasyon ve deksmedetomidin. *Endoskopi*. 2010; 18(3): 87-90
- Üstün C, Koçak İ. Kadın Üreme Fizyolojisi. *Obstetrik ve Jinekolojinin Temelleri*. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi: 2009. p 33-45
- Valtonen M, Lisalo E, Kanto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children, pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1989 Feb;33(2):152-5.
- Van Hemelrijk J, White PF. Nonopioid intravenous anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Eds). *Clinical Anesthesia* 3.ed. Philadelphia Lippincott-Raven. 1997 p: 311-27.
- Veith JL, Anderson J, Slade SA, Thompson P, Laugel GR, Getzlaf S. Plasma beta-endorphin, pain thresholds and anxiety levels across the human menstrual cycle. *Physiol Behav*. 1984 Jan;32(1):31-4.
- Veldhuijzen DS, Keaser ML, Traub DS, Zhuo J, Gullapalli RP, Greenspan JD. The role of circulating sex hormones in menstrual cycle-dependent modulation of pain-related brain activation. *Pain*. 2013 Apr;154(4):548-59.
- De Waele JJ, Hoste E. Propofol infusion syndrome in a patient with sepsis *Anaesth Intensive Care*. 2006 Oct;34(5):676-7.
- Walser A, Benjamin L, Flynn T. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 84. synthesis and reactions of imidazo(1,5)(1,4)- benzodiazepines. *J Org Chem* 1978;43:936.
- Waliszewski P, Blaszczyk M, Wolinska-Witort E, Drews M, Snochowski M, Hurst RE. Molecular study of sex steroid receptor gene expression in human colon and in colorectal carcinomas. *J Surg Oncol*. 1997 Jan;64(1):3-11.
- Weidner G, Helmig L. Cardiovascular stress reactivity and mood during the menstrual cycle. *Women Health*. 1990;16(3-4):5-21.
- de Wit H, Rukstalis M. Acute effects of triazolam in women: relationships with progesterone, estradiol and allopregnanolone. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 Mar;130(1):69-78.
- Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, McEwen BS, Kirschbaum C. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2001 Oct;26(7):711-20.

Wong HY, Fragen RJ, Dunn K. Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology*. 1991 Apr;74(4):675-9.

Yıldırım M. *Klinik Jinekoloji*. Ankara, Çağdaş Medikal Kitabevi. 2002.

Zhou X, Wang T, Huang S. Effects of the menstrual cycle on Bispectral Index and anesthetic requirement in patients with preoperative intravenous dexmedetomidine following propofol induction. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):5663-8.

