

T1415



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

+  
**LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİLERDE  
PROPOFOL İLE TİVA'DA REMİFENTANİL VE  
ALFENTANİL'İN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

T 1415 /A-1

Dr. İbrahim EMER

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr.Nursel ŞAHİN

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2002

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u> :
Giriş	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 26
Remifentanil	3 - 11
Alfentanil	12 - 16
TİVA	16 - 18
Propofol	18 - 21
Laparoskopik Cerrahi	21 - 24
Sis-Atrakuryum	24 - 26
Gereç ve Yöntem	27 - 30
Bulgular	31 - 42
Tartışma	43 - 52
Sonuç	53
Özet	54 - 55
Kaynaklar	56 - 66

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime emeği geçen tüm hocalarıma, tez hocam Sayın Yrd.Doç.Dr.Nursel ŞAHİN'e, çalışma arkadaşlarıma ve tezimin istatistiksel değerlendirmesindeki yardımları nedeniyle Sayın Uz.Dr.K Hakan GÜLKESEN'e,

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince benden hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili eşim Halime ve oğlum Emre Can'a sabır ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim

**Dr.İbrahim EMER**

**Antalya, 2002**

## GİRİŞ

Anesteziyolojinin gelişimi, ileri cerrahi tekniklerin uygulanabilirliğini artırmış ve daha kapsamlı, komplike cerrahi girişimlerin yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Cerrahi işlemlerin daha kısa sürmesi, gününbirlik cerrahinin sınırlarının giderek genişlemesi, kolay kontrol edilebilen ve kısa etkili anesteziik maddelerin geliştirilmesine neden olmuştur.

Kısa etkili hipnotik ve opioidlerin bulunması ve modern infüzyon sistemleri sayesinde dengeli ve total intravenöz anestezi teknikleri (TİVA) hızla yaygınlaşmaktadır. TİVA; inhalasyon anestezisine göre ameliyathane havasının kirlenmemesi, daha stabil hemodinami sağlanması, postoperatif derlenme süresinin kısalması gibi avantajlara sahiptir. TİVA ile değişen şiddetteki cerrahi uyarılara karşı; anestezi derinliğini kontrol etmede, anestezinin analjezik ve hipnotik komponentleri ayrı ayrı titre edilebilir. Günümüzde TİVA uygulamalarında hipnotik olarak propofol en iyi seçeneklerden birisidir.

Modern anestezi uygulamasının her alanında, opioidler merkezi bir rol oynamayı sürdürmektedir. Mükemmel analjezik özellikleri doza bağlı toksisite pahasına ortaya çıkmaktadır. Fentanil ve türevleri gibi opioidler söz konusu olduğunda, iyi tolere edilen ve etkili olan dozu belirleme yeteneğimiz, hem farmakokinetik hem de farmakodinamik özelliklerdeki değişkenlik nedeniyle kısıtlıdır. Daha yeni opioidlerin geliştirilmesinde amaç analjezik etkililiği solunum depresyonu yaratma gücünden ayırmak ve farmakokinetik özellikler açısından da etkisi hızla ortaya çıkıp hızla kaybolan, dozu titre edilebilen bir analjezik elde etmektir. Bir ilacın etkisi ne kadar sürede ortadan kalkar sorusuna kolayca yanıt verilebilmelidir. Dağılımı "çok kompartmanlı" olan fentanil ve türevleri için bu yanıtı vermek kolay değildir. Bu ilaçlar hızla vücudun tümüne dağılmakta ve ardından daha yavaş şekilde hepatik biyotransformasyonla inaktive edilmektedir (1).

Alfentanil; fentanil ve sufentanile oranla yağda daha az erimesine karşın etkisi daha çabuk ve kısa sürelidir. Bunun nedeni fizyolojik pH'da iyonizasyonun yüksek ve dağılım volümünün küçük olmasıdır. Bütün bu ilaçların etki süresini saptayan fenomen yeniden dağılımdır. Çok büyük dozlarda verildikten sonra, plazma düzeylerinin düşmesi

biyotransformasyonla sağlanır. Biyotransformasyonda en önemli rolü karaciğer oynamaktadır.

Remifentanilin ester yapısı, kan ve dokulardaki non-spesifik esterazların etkisi ile hidrolize olur. Biyotransformasyonu hızlı olduğundan uzun süre ve yüksek dozda da verilse etkisi çabuk kaybolur. Bu özelliği ile diğer opioidlerden ayrılmaktadır. Ekstrahepatik hidrolizi nedeniyle, hepatic ve renal fonksiyon bozukluklarında da toksik değildir (2).

Propofolün remifentanil ile kullanımı alfentanil, fentanil ya da sufentanil ile kombinasyonuna göre bilincin en hızlı şekilde geri dönmesini sağlamaktadır (3).

Özellikle kısa süreli cerrahilerde TIVA uygulamalarında daha kısa etkili, etki başlangıç ve sonlanması hızlı, koşullara duyarlı yarılanma ömrü kısa ve derlenme süresi önceden tahmin edilebilen remifentanil avantaj sağlayabilir (4).

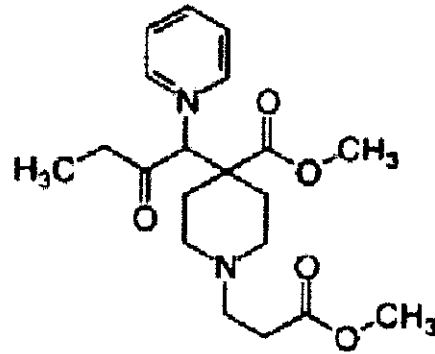
Çalışmamızda; elektif laparoskopik kolesistektomi planlanan ASA I ve II grubu hastalara propofol ile total intravenöz anestezide remifentanil ve alfentanili kombine ederek hemodinami, uyanma zamanı, ekstübasyon zamanı, ilk analjezik gereksinimi zamanı, yan etki ve komplikasyonlar açısından karşılaştırdık.

## GENEL BİLGİLER

### REMİFENTANİL

#### KİMYASAL VE FİZİKSEL ÖZELLİKLER :

Remifentanil yeni, kısa etkili bir  $\mu$ -opioid reseptör agonistidir. Bir piperidin türevidir olan remifentanil (GI-87084B) propanoik asit metil esterinin hidroklorid tuzudur 3-(4-metoksikarbonil-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin). Diğer opioidlerden farklı olarak kanda ve dokularda bulunan non-spesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır (Şekil-1) (5)



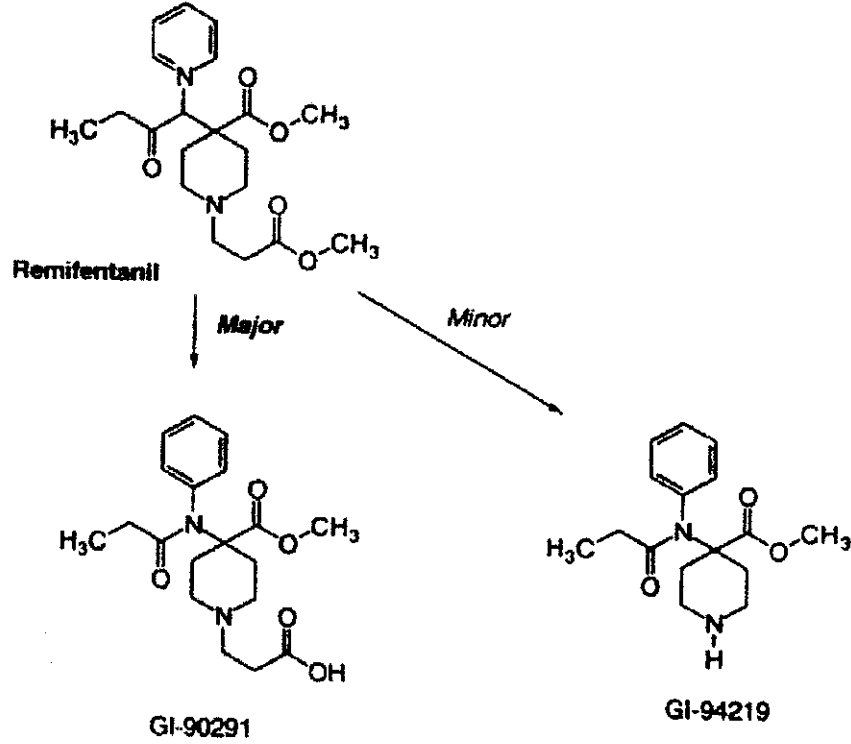
Şekil 1 : Remifentanilin yapı formülü

Bu nedenle hızlı eliminasyon özelliği kazanan remifentanil ultra kısa etkili opioidlerin ilkidir. Remifentanilin molekül ağırlığı 412.9 D, molekül formülü C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> HCl'dir. 4-anilidopiperidin yapı sınıfının bir üyesi olduğu için kimyasal olarak fentanil, alfentanil ve sufentanil gibi ajanlara benzerlik gösterir. Remifentanil hidroklorür olarak serbest baz ve glisin içeren liyoflize beyaz toz halindedir. pH'sının 3.0'a ayarlanması için HCl veya NaOH eklenmiştir. Suda çözünür (pKa= 7.07) ve enjeksiyon için su, % 5 dextroz, % 0.9 NaCl veya laktatlı ringer ile sulandırılır (5). Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, < 4 pH'da 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipofiliktir; oktanol /su partiyon katsayısı pH 7.4'te 17.9'dur. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin  $\mu$ -opioid reseptörüne afinitesinin güçlü,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir. Remifentanil opioid reseptörü olmayan yapılara önemli düzeyde bağlanmamaktadır. Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder. Majör metaboliti olan remifentanil asit de aynı reseptörlere bağlanır ancak afinitesi çok daha zayıftır. Plazma proteinlerine % 92 oranında bağlanır (6).

## FARMAKOKİNETİK PROFİL

### METABOLİZMA VE ATILIM:

İntravenöz enjeksiyondan sonra remifentanil nonspesifik kan ve doku esterazları aracılığıyla ekstrahepatik hidrolize uğrar. Şekil 2 remifentanilin metabolik yol ve ürünlerini göstermektedir (5, 7, 8)



Şekil 2 : Remifentanilin metabolik yolları

Remifentanilin primer metabolik yolu karboksilik asit metaboliti GI-90291 oluşturmak üzere de-esterifikasyondur. Remifentanilin GI-94219'a N-Dealkillasyonu minör metabolik yoldur. İlaç idrarda % 90'a yakın oranda asit metaboliti olarak bulunur. Çok geniş doz aralığında kullanılsa bile remifentanilin farmakokinetiği lineerdir ve dozdan bağımsızdır (5). Bu nedenle klinik etkinin ortadan kalkması diğer opioidlerde olduğu gibi redistribüsyondan ziyade klirensin sonucudur. Glass ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada remifentanil için santral klirens 41.2 ml/kg/dk bulunmuşken bu değer alfentanil için 9.0 ml/kg/dk'dır (5, 9).

Remifentanilin majör metaboliti GI-90291, ekstrahepatik hidrolize uğramadığı için klirensi hızlı değildir. Westmoreland ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bu metabolitin kanda remifentanilden 12 kat daha fazla bulunduğu ortaya konmuştur. Bu oran renal problemlili hastalarda önemlidir, çünkü başlıca atılım yolu idrardır (5, 8)

Remifentanil 0.39 L/kg dağılım volümüne sahip olup dağılım yarılanma ömrü 0.94 dakikadır. Plazma ile etkili olduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrü 1.3 dakikadır ve bu nedenle etki başlangıcı çok hızlıdır. Total klirensi vücut ağırlığı, yaş ve cinsiyet farkından etkilenmemiştir. Remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılım hacminin küçük olduğu, yeniden dağılımının hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrününün 8.8-40 dakika olarak saptandığı belirtilmektedir (Tablo 1) (7,8,10)

**Tablo 1 :** Remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin alfentanil ve fentanil ile karşılaştırılması

	Alfentanil	Fentanil	Remifentanil
$V_1$ (l/kg)	0.1-0.4	0.5-1.0	0.1-0.2
$V_{DSS}$ (l/kg)	0.25-0.75	3-5	0.3-0.4
Cl (ml/kg/dk)	3-8	10-20	40-60
$t_{1/2\beta}$ (dk)	60-120	180-300	8-20
$t_{1/2ke0}$ (dk)	0.6-1.2	4-5	1.0-1.5

$V_1$ : Merkezi kompartman dağılım hacmi ;  $V_{DSS}$ : Kararlı durum dağılım hacmi ; Cl : Klirens ;  $t_{1/2\beta}$  : Eliminasyon yarılanma ömrü;  $t_{1/2ke0}$ : Plazma ve etkilediği kompartman arasında dengelenme için gereken yarılanma ömrü

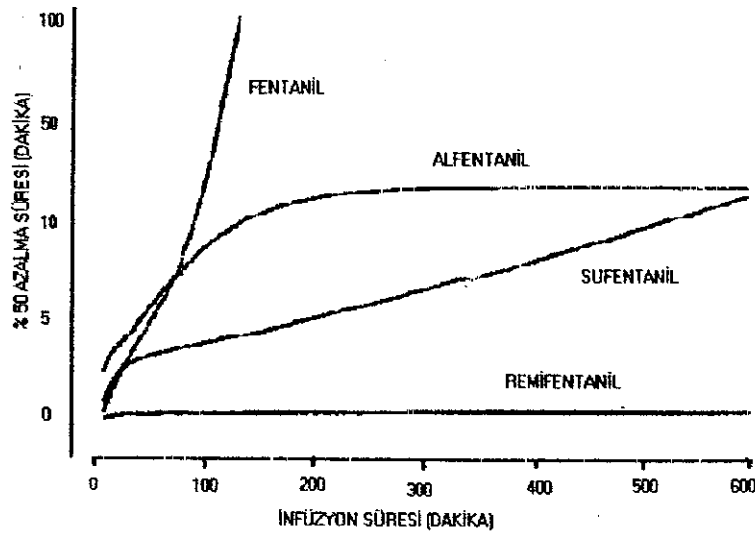
Remifentanilin hızla etki gösterdiği, plazma ile etkide bulunduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrününün kısalığından ( $t_{1/2ke0} = 1.0-1.5$  dakika) da bellidir; bu süre alfentanilinkine benzerdir (7, 10) Bu kısa  $t_{1/2ke0}$ , hızlı yeniden dağılımla birlikte, bolus uygulamadan sonra etkinin doruğa erişme süresininin 1.5 dakika olmasına yol açmaktadır. Bu süre de alfentanilinkine benzerdir ve fentanilden sonraki 3-4 dakika yada morfinden sonraki 20 dakikadan farklıdır. Etkisinin böyle hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla, doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir. Yayımlanmış bütün çalışmalar, remifentanil uygulaması



sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğunda görüş birliğindedir. Konsantrasyondaki bu hızlı azalmayı en iyi ortaya koyan, infüzyon süresinden bağımsız bir şekilde 3-5 dakika gibi, son derece kısa süreli olan kontekst sensitif yarılanma ömrüdür (koşullara duyarlı yarılanma ömrü). Kontekst sensitif yarılanma ömründe, hem eliminasyonun hem de yeniden dağılımın, ilaç konsantrasyonunun azalma hızı üzerindeki etkileri hesaba katılmaktadır. Herhangi bir infüzyon süresi için konsantrasyonun % 80 azalması için gereken süre 15 dakikadan kısadır. Remifentanilin azalma çizgisi, alfentanilden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Solunum depresyonundan geri dönüşün araştırıldığı iki çalışmada, remifentanilin opioid etkisinin hızla sonlandığı açıkça gösterilmiştir (9).

Alfentanile eşdeğer güçteki konsantrasyonlarda 3 saat süreli remifentanil infüzyonlarından sonra, solunum uyarısı remifentanille 15 dakikada tam olarak normalleşirken, alfentanille bu süre 45 dakikadan uzundur. Bir başka çalışmada, infüzyon hızlarının 80 kat aralığında infüzyondan 10 dakika sonra remifentanil uygulanan hastaların tümünde solunum yeterli hale gelmiştir (11). Azot protoksite yaklaşık olarak eşdeğer güçte alfentanil ve remifentanil eklenen bir klinik çalışmada, infüzyon kesildikten 5 dakika sonraki naloksan gereksinimi, alfentanil grubunda remifentanil grubundakinden anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (12).

Şekil 3'te remifentanil, fentanil, sufentanil, ve alfentanilin uzamış i.v infüzyonlarından sonra, kan ilaç konsantrasyonunda % 50 azalma olması için gerekli süreler izlenmektedir.



Şekil 3.

## **FARMAKODİNAMİK PROFİL**

### **OPIOİD RESEPTÖR AKTİVİTE :**

Remifentanilin opioid reseptör agonist özellikleri invitro olarak gösterilmiştir. Remifentanil opioid reseptör aktivitesini göstermek için kullanılan 3 izole hayvan dokusunda ginea pig ileumu, rat ve fare vas deferensinde elektriksel uyarılmış kontraksiyonu inhibe eder. Remifentanilin etkisi naloksan ile tamamen geri döndürülebilir (5). Remifentanil köpeklerde ve insanlarda EEG'de amplitüdünü artırırken frekansı azaltmaktadır (5, 13)

### **POTENS:**

Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder (6). Remifentanil, analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Tek bir bolus doz uygulamasından sonra analjezi sağlayan eşdeğer dozlarında remifentanil alfentanilden 20-30 kat güçlü bulunmuştur (10). Birçok literatürde gösterilmiştir ki, remifentanilin potensiyi fentanilden düşük ve alfentanilden fazladır. Glass ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada remifentanilin analjezik potensiyi alfentanilden 22 kat fazla bulunmuş, fentanilden ise az miktarda düşük olduğu gösterilmiştir. Remifentanilin majör metaboliti olan GI90291'in potensiyi remifentanilin potensiyinin 1/300-1/1000'i kadardır (5,14). Bilinç kaybı için gerekli ortalama etkin doz (ED 50) 12 µg/kg'dır (15)

### **ETKİ BAŞLAMA SÜRESİNİN HIZI :**

Remifentanilin pik kan ilaç konsantrasyonu ve pik farmakodinamik etki arasındaki süre olan  $t_{1/2k_{e0}}$  değeri alfentanilinkine benzerdir ve 1-3 dakikadır (5, 10)

### **KARDİYOPULMONER ETKİLER :**

Diğer etkileri gibi remifentanilin solunum depresyonu yapıcı etkileri fentanil grubu opioidlerle benzerdir, fakat çok daha kısa sürelidir. Bu sınıfın bütün potent opioidleri solunumsal depresyonun sonucu olarak doz bağımlı PaCO<sub>2</sub>'de artmaya neden olur (5). Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil, yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması ve başka uyarılar gibi çok sayıda etmene bağımlıdır. Remifentanilin diğer µ-opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi

sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin derecede solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır (6). Remifentanilin hemodinamik etkileri diğer fentanil türevlerine benzerdir. Doza bağımlı bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak outputta düşme olur. Bu etkiler santral aracılı vagal aktivite artışının sonucudur. Morfinden farklı olarak arteriyel kan basıncındaki düşme histamin salınımına sekonder değildir. 2-30 µg/kg dozlarda remifentanil histamin salınımına yol açmaz (16). Remifentanilin 1µg/kg/dk infüzyon hızlarının, sternotomiden sonra ortaya çıkan stres yanıtını ortadan kaldırdığı adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarında değişiklik olmamasıyla gösterilmiştir (6).

### **MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Remifentanil EEG'de doza bağı bir baskılanmaya neden olur. İnsanlarda remifentanil infüzyonu sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerinde etkileri, diğer µ opioidlerinkine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (17, 18, 19, 20).

Hemen hemen tüm opioidler nöroeksitasyonun pek çok formuna (mental durum değişikliğinden generalize tonik-klonik nöbete) neden olurlar. Bir erişkin ve daha önce de bir çocukta generalize tonik-klonik nöbet benzeri aktivite gözlenmiş, birlikte bilinç kaybı ve desatürasyon oluşmuş ve olgu opioid nöbet sendromu olarak değerlendirilmiştir (21).

### **ÖZEL POPÜLASYONLAR :**

Şiddetli karaciğer hastalığı bulunanlarda remifentanilin farmakokinetik özellikleri değişmemiş ancak bu hastalarda opioide duyarlılığın daha fazla olduğu ve dakika ventilasyonunun % 50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gerektiği saptanmıştır (22).

Nanapurkar ve ark karaciğer nakli sırasında yaptıkları ölçümlerle anhepatik fazda remifentanil metabolizmasının değişmediğini saptamışlardır (23).

Renal yetmezlikli hastalarda remifentanilin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri değişmemiştir, fakat majör metabolit olan GI90291 eliminasyonu belirgin olarak azalmıştır. Buna rağmen 2 µg/kg/dk hızında 12 saatlik infüzyonlardan sonra

önemli opioid etkiler görülmemiştir. Bu durumda renal yetmezlikli olgularda doz ayarlamasına gerek olmadığı açıktır (24).

Yaşları 2 ile 12 arasında değişen pedyatrik hastalarda remifentanilin farmakokinetik özellikleri, erişkinler için bildirilene çok benzemektedir (25).

Ross ve ark yeni doğan ve 2 aylıktan küçük infantlarda dağılım volümünün daha büyük ve klirensin daha hızlı olması nedeniyle remifentanil infüzyon hızının diğer çocuklara göre daha yüksek olması gerektiğini saptamışlardır (26).

Yaşlılarda daha küçük bir dağılım hacmi ve hafifçe daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır, bu nedenle yaş ilerledikçe dozun azaltılması gerekir. Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlar ve remifentanile daha duyarlıdırlar. Bu yüzden başlangıçtaki yükleme dozu 65 yaş üzerindeki hastalarda % 50 oranında daha düşük tutulmalı ve sonra o hasta özelinde gerektiği şekilde titre edilmelidir (27, 28)

Piperidin sınıfından diğer opioidler gibi remifentanil de plasentadan kolayca geçer, ancak diğerlerinin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder Maternal ve neonatal yan etkiler görülmezsizin maternal sedasyon ve minimal solunum inhibisyonu oluşturmaktadır (29)

Blair ve arkadaşları remifentanili gebelerde doğum ve sonrasında hasta kontrollü analjezide kullanmışlar, maternal ve fetal yan etki saptamamışlardır (30)

Santos ve arkadaşları kardiyak ve nörolojik risk faktörleri bulunan iki acil sezeryan olgusunda genel anesteziye remifentanili başarıyla kullanmışlar ve infantlarda solunum yetersizliği ve apgar skorlarında değişiklik yapmadığını gözlemişlerdir (31)

Royston ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipotermik kardiyopulmoner by-pass sırasında remifentanil yarılanma ömrünün uzadığı saptanmıştır. Yine de yarılanma ömrü 10 dakika civarına uzamasına rağmen kısadır ve hipotermik periyotta kullanılmasını engellemez (32).

Hemorajik şok remifentanilin farmakokinetik özelliklerini değiştirir, bu nedenle dozunun azaltılması gerekir, bunun yanında farmakodinamik özellikleri üzerine etkisi yoktur (33)

Remifentanilin psödokolinesterazlarla yıkımı remifentanil hidrolizinde çok az yer tuttuğundan psödokolinesteraz eksikliği olan kişilerde remifentanil dozunun azaltılmasına gerek yoktur (34, 35)

Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli bir alan olmadığı düşünülmektedir (23, 36).

Remifentanil süksünil kolin ile trakeal entübasyondan sonra oluşan göziçi basınç artışını azaltır (37, 38)

Obez hastalarda remifentanil total vücut ağırlığı yerine ideal vücut ağırlığına göre verilmelidir (39).

Koroner hastalığı olan ve kalsiyum kanal blokörü,  $\beta$  blokör veya ACE inhibitörü ilaçlar kullanan hastalarda bolus doz uygulaması hemodinamik instabilite, bradikardi, hipotansiyon, kardiyak output ve kardiyak indeks azalması veya miyokard iskemisine yol açabilir. Böyle vakalarda bolus enjeksiyon yerine yavaş infüzyon uygulanması önerilmektedir (40).

Farelerde intratekal olarak verildiğinde etkin ancak kısa etkili olduğu saptanan remifentanil formülasyonundaki glisin içeriği nedeniyle insanlarda sadece intravenöz yolla kullanılmaktadır (41)

#### DİĞER ETKİLER :

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilden yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır. Bir dakikada verilen  $< 2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık dozların rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir. Bu nedenle remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'yi aşmamalıdır. Anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, remifentanil uygulamasından sonraki 30-60 saniyede hipnotik bir ilaç kullanıldığında rijidite gözlenmemektedir (6).

Postoperatif bulantı, kusma ve kaşıntı diğer opioidlere benzer şekilde görülür, ancak 2 mg midazolam yada eşdeğer miktarda propofol bu etkileri azaltır (42).

Postoperatif titreme ve ateş  $\geq \%5$ , remifentanil kesildikten sonra  $> \%1$  fakat  $< \%5$  oranında solunum depresyonu, baş dönmesi, görme bozukluğu, hipotansiyon ve baş ağrısı görülebilir (43).

#### FARMAKODİNAMİK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ :

Bilinç kaybı için hesaplanan ED<sub>50</sub>  $12 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'dır.  $3-5 \mu\text{g}/\text{kg}$  remifentanil dozu bilinç kaybı için gerekli tiyopental dozunu yaklaşık  $\% 30$  oranında azaltmıştır (15). Ancak bu tek remifentanil dozunun etkisi laringoskopi ve entübasyona yanıtları da ortadan

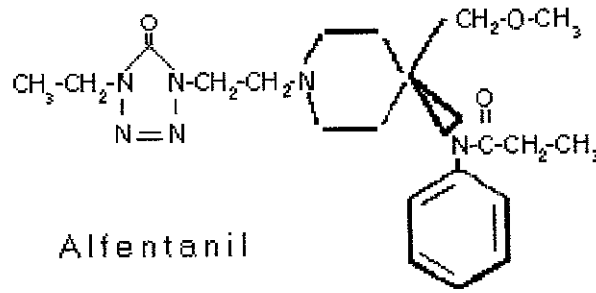
kaldırarak kadar uzun sürmemektedir İndüksiyon için en iyi doz düzenlemesi, bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30 saniyede 0.5 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonuna başlanmasıdır.

1.37 ng/ml remifentanil konsantrasyonu, izofluran MAC'sini % 50 azaltır En yüksek düzeyde MAC azalması (%91), 32 ng/ml remifentanil konsantrasyonu ile sağlanmaktadır (44).

## ALFENTANİL (R39209)

### KİMYASAL VE FİZİKSEL ÖZELLİKLER

Alfentanil hidroklorür fenilpiperidin grubundan kısa etkili bir saf  $\mu$ -opioid reseptör agonisti olup kimyasal olarak N-[1-[2-(4-ethyl-4, 5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)ethyl]-4-(methoxymethyl)-4-piperidinyl]-N-phenylpropanamide monohydrochloride'dir. Lipofiliktir, molekül ağırlığı 452,98 ve pH 7,4'te n-oktanol : su çözünürlük katsayısı 128 : 1'dir. Alfentanil her mililitresinde 500  $\mu$ g alfentanil baz içeren steril, nonpirojen koruyucu madde içermeyen acııcı solüsyon şeklindeki hidroklorür tuzu olarak bulunur. Solüsyona sodyum klorid eklenerek izotonisitesi sağlanmış olup pH'ı 4-6'dır. Alfentanilin yapısı şekil 4'te görülmektedir (45).



Şekil 4 : Alfentanilin yapı formülü

Alfentanilin iyonizasyon sabiti pKa 6,50'dir, bu nedenle pH 7,4'te acııcı solüsyon içinde % 89'u iyonize olmadan kalır. Noniyonize ilaç daha serbest diffüze olabileceğinden bu özelliği önemli bir faktördür. Alfentanil 7,4 pH'da % 92 oranında plazma proteinlerine daha az oranda da lipoproteinlere bağlanır. Özellikle  $\alpha$ 1 asit glikoprotein fraksiyonu olmak üzere çoğunlukla glikoproteinlere bağlanmaktadır. Yalnız % 7,3 oranında eritrositlere girer, ortalama kandaki serbest fraksiyonu ise sonuç olarak % 6,8 oranındadır (46). Opioid bağlanma çalışmaları  $\mu$  reseptörüne bağlanma ayrılma hızının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu özellik hızlı etki başlangıcı ve hızlı etki sonlanması gibi avantajlara neden olur. Alfentanil 0,01 mg/kg i.v naloxan ile kolaylıkla antagonize edilebilir (45). Alfentanil intravenöz, intramüsküler, intratekal, intranasal ve epidural yollarla verilebilir.

## FARMAKOKİNETİK PROFİL

### METABOLİZMA VE ATILIM

Alfentanil intravenöz yolla verildikten sonra fare ve domuzlarda hızla metabolize olarak yaklaşık olarak %90 oranında idrarla atılmaktadır. Bu iki hayvan türünde ana metabolik yollar piperidin nitrojeninde oksidatif N-dealkilasyon, O-demetilasyon ve aromatik hidroksilasyondur. Yalnız çok düşük bir oranda ( % 0,16-0,47 ) metabolize olmadan idrarla atılır. İnsanlarda majör biyotransformasyon yeri karaciğerdir ve ana metabolik yolak noralfentanil (AM11) oluşumu ile sonuçlanan piperidin nitrojeninde oksidatif N-dealkilasyondur. Diğer faz I yollar aromatik hidroksilasyon, fenil propanamid nitrojeninden piperidin halkasının N-dealkilasyonu, O-demetilasyon ve N-asetilasyonu takiben amid hidrolizidir. Ana faz II yolak, aromatik yada alifatik hidroksilasyonlarının glukuronik asit konjugasyonudur. Alfentanilin ikinci majör metaboliti N-(4-hidroksifenil) propanamid glukuronididir (AM5) (47).

Alfentanilin akciğerlerde ilk geçiş retansiyonu önemsiz derecede azdır, atılımında ve metabolizasyonunda akciğer önemli bir alan değildir (48).

Çalışmalar alfentanilin özellikle insan karaciğeri mikrozomal oksidasyonuna sitokrom P-450 3A4 enzim sisteminin katkıda bulunduğunu göstermiştir (49).

Alfentanilin etkisi hızlı başlangıç gösterir, bolus uygulamadan sonra etkinin doruk noktaya ulaşma süresi 1 dakikadır ve dikkatli ölçümlerle etkinin başlaması 15 saniye sonra saptanabilir (45). Plazma ile etkili olduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrü 1,5 dakikadır (50). Farmakokinetik koşullara duyarlı yarılanma ömrü  $47,3 \pm 12$  dakika ve farmakodinamik sonlanma süresi  $54,0 \pm 48$  dakikadır. Terminal eliminasyon yarı ömrü gönüllülerde  $76,5 \pm 12,6$  dakikadır (9).

Alfentanil analjezi ve solunum depresyonunda doza bağımlı bir artış oluşturur. Merkezi kompartman dağılım hacmi ( $V_1$ ) 0,1-0,4 l/kg, kararlı durum dağılım hacmi ( $V_{DSS}$ ) 0,25-0,75 l/kg, klerens 3-8 ml/dk/kg, eliminasyon yarılanma ömrü 60-120 dakika, plazma ile etkili olduğu kompartman arasındaki dengelenme için gereken yarılanma ömrü 0,6-1,2 dakikadır. Tablo 1(7,8,10). Dağılım yarılanma ömrü  $7,4 \pm 3,1$  dakika,  $EC_{50}$  375,9 ng/ml, en düşük  $ED_{50}$  0,044 mg/kg,  $LD_{50}/ED_{50}$  47,5mg/kg,  $LD_{50}$  1080'dir (45). Bilinç kaybı için  $ED_{50}$  176 µg/kg,  $EC_{50}$  tam kanda 1,012 ng/ml'dir (15).



## FARMAKODİNAMİK PROFİL

### OPIOİD RESEPTÖR AKTİVİTE

Alfentanil potent  $\mu$  reseptör agonistlerinin karakteristik EEG değişikliklerini oluşturur. Bu değişiklikler EEG dalgalarında frekansta azalma ve dalga yüksekliğinde artma şeklindedir (13).

### POTENS

Hayvan çalışmaları alfentanilin morfinden 30-72 kez daha güçlü ve fentanilin  $\frac{1}{4}$  gücünde olduğunu göstermiştir (45).

Alfentanil 28,8 ng/ml plazma konsantrasyonu sağlandığında izofluran MAK değerini % 50 oranında azaltmaktadır. Fentanil ise bu etkiyi 0,5 ng/ml konsantrasyonda gerçekleştirdiğinden potens oranı fentanil / alfentanil : 58 / 1 olarak saptanmıştır (51).

### DOZ, DOZAŞIMI VE ANTAGONİZMA

Alfentanil spontan solunumu sürdürülen gününbirlik prosedürlerde 5-11  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bölünmüş veya tek doz şeklinde yavaş enjeksiyonla verilebilir. Kümülatif dozu 160  $\mu\text{g}/\text{kg}$  – 5 mg/kg'dır. Masif dozda, negatif inotropik etki görülmüş ancak bu dozun 50 dakikada sabit infüzyon hızıyla verilmesinde aynı etkiye rastlanılmamıştır. 160  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozda etki süresi 17 dakikadır ve hemen kas rijiditesi veya katatoniyeye, ışık refleksi, kornea refleksleri bloke olur. Tüm bu fenomenler 0,01 mg/kg i.v tek doz naloxan ile antagonize edilebilir (45).

### KARDİYOPULMONER ETKİLER

İnsanlarda gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda alfentanilin 6,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozda 30-50 dakika süreyle solunum depresyonu oluşturduğu gösterilmiştir (52). Uzun süreli alfentanil infüzyonu sonrası postoperatif dönemde gecikmiş solunum depresyonu olduğu bildirilmiştir (53).

Alfentanil sürekli sabit infüzyon şeklinde kullanıldığında kardiyovasküler yanıtlar stabil seyretmektedir (52). 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık yüksek bolus doz uygulanan CABG operasyonlarında yapılan bir çalışmada alfentanil 20 dakikalık stabil bir periyot sağlamıştır. Bu hastalarda cerrahi başlamadan önce yapılan ölçümlerde SVI stabil iken

kalp hızı, arteriyel basınç, kardiyak indeks, LCWI ve RCWI'de önemli ölçüde azalma saptanmıştır. Cerrahi sırasında aynı değişiklikler 20 dakika devam etmiştir. Kardiyovasküler depresyon ve miyokardiyal oksijen gereksiniminde bozulma oluşmamıştır (54)

#### MERKEZİ SINIR SİSTEMİ ETKİLERİ

Alfentanil EEG'de doza bağlı bir baskılanmaya neden olur, diğer fentanil grubu opioid analjezikler gibi intrakranial basıncı artırır ve OAB doza bağımlı olarak azalır. Serebral perfüzyon basıncı değişiklikleri OAB değişiklikleri ile ilişkilidir (17)

Alfentanil infüzyonu EEG'de  $\beta$  fraksiyonunda alçalma,  $\delta$  fraksiyonunda ise yükselmeye yol açar (18)

#### ÖZEL POPÜLASYONLAR

Kronik böbrek yetmezliği olgularında alfentanil kararlı durum dağılım volümü ( $405 \pm 86$  ml/kg) böbrek fonksiyonları normal olan olgulardan ( $281 \pm 97$  ml/kg) daha büyüktür. Bu olgularda alfentanil plazma serbest fraksiyonu da daha yüksektir (55)

Karaciğer disfonksiyonu olan olgularda alfentanil klirens hızı önemli oranda azalmıştır, ek olarak operasyon sonrası solunum depresyonu tedavisi gereken olgularda daha düşük klirens hızı ve daha uzun eliminasyon yarılanma ömrü belirlenmiştir (56)

Meistelman ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada total dağılım hacmini çocuklarda ( $163 \pm 110$  ml/kg) erişkinlere göre ( $457 \pm 160$  ml/kg) daha düşük olarak saptamışlardır (57)

Kardiyovasküler bypass sırasında uygulanan hipotermi alfentanil eliminasyonunu etkilememektedir (58)

Obez hastalarda alfentanilin eliminasyon yarılanma ömrü 172 dakikaya uzar (normal kişilerdeki 92 dakikanın tersine), fakat dağılım volümü normaldir. Klirens önemli ölçüde azalmıştır (46)

Maitre ve arkadaşları dağılım hacminin kadınlarda %15 daha fazla olduğunu ancak bunun klinik öneminin olmadığını ileri sürmüştür (59)

Scott ve arkadaşları kompartmanlar arası hızlı klirenste küçük bir değişiklik dışında alfentanil farmakokinetiğinin yaş faktöründen etkilenmediğini saptamışlardır. Scott ve Stanski etkin konsantrasyonun yaklaşık %50'sinin yaşlılarda genç hastalarla aynı EEG

depresyonu paternini oluşturduğunu ve yaşlıların alfentanil gereksiniminin % 50 daha az olduğunu bulmuşlardır (60)

Alfentanilin intravenöz ve epidural yolla sürekli infüzyon şeklinde kullanımı postoperatif analjezide hafif düzeyde sedasyonla birlikte benzer şekilde analjezi sağlamıştır. İntravenöz yükleme dozunu takiben ani olarak meydana gelen bradipne dışında vital bulgulara önemli değişiklikler görülmemiştir (61).

Alfentanil kısa, ağrılı prosedürlerde, gününbirlik analjezide, premedikasyon ve akut ağrı tedavisinde intramüsküler injeksiyon şeklinde kullanılabilir. 30 µg/kg dozunda i m injeksiyonla 5 dakika sonra etki başlangıcı ve 60 dakika kadar etki süresi sağlanmış olup, herhangi bir solunumsal veya kardiyovasküler yan etki gözlenmemiştir. Ayrıca 0,4 mg naloksan ile alfentanilin analjezik etkisinin antagonize edilebildiği belirlenmiştir (62).

#### DİĞER ETKİLER

Alfentanil hızlı enjeksiyon ve yüksek konsantrasyon kullanımı ile diğer opioidler gibi kas rijiditesi oluşturur. Rijidite diğer opioidlerle daha çok göğüs duvarında görülürken, alfentanille oluşan rijidite bütün kas gruplarını etkiler (63)

Alfentanil refleks pupil dilatasyonunu bloke eder, ancak ışık refleksini etkilemez (64)

Alfentanil propofol ile kombine edilerek uygulanan anestezi induksiyonu sırasında süksinil kolin ve endotrakeal entübasyon ile oluşan göziçi basınç artışını önlemektedir (65).

Alfentanil infüzyonu ve laparoskopik cerrahi bulantı ve kusma insidansını sinerjik olarak artırmaktadır (66).

#### TİVA (Total İntravenöz Anestezi)

Genel anestezi hipnotik ve analjezik etkinin intravenöz ajanlarla sağlandığı dengeli bir anestezi şekli olarak tanımlanabilen TİVA 1959 yılından bu yana uygulanmaktadır. 1975 yılında Savage ve arkadaşlarının altezin kullanarak yaptıkları TİVA uygulamaları ile popülerite kazanmıştır (67)

TİVA'da amaç infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek belirli bir plazma düzeyini oluşturmak ve idame ettirmektir. Bu nedenle ilaçları düzenli ve kontrollü infüzyon şeklinde verebilmek için ayarlanabilen dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası ve

enjektör pompası gibi cihazlar kullanılmaktadır. İlaçlar aralıklı bolus şeklinde de verilebilir, ancak EEG (Elektroensefalografi) analizleri hipnotik ajanların sürekli infüzyonunun aralıklı bolus uygulamadan daha dengeli hipnotik etki oluşturduklarını göstermiştir (68)

TİVA uygulamasında ventilasyon için % 100 oksijen veya oksijen / hava karışımı kullanılır (69) Anestezi derinliği EEG, frontal elektromyografi yada kan basıncı ve kalp atım hızı gibi klasik yöntemlerle saptanabilir (70 )

TİVA'nın kullanım alanı oldukça geniştir Kısa, orta ve uzun süreli operasyonlarda, ayaktan tedavi olan hastalarda, intrakranial ve intraabdominal cerrahide, kardiyovasküler cerrahide ve kas gevşemesi gerektirmeyen girişimlerde de kullanılmaktadır (71, 72, 73).

İdeal bir intravenöz anestezi ajanının farmakolojik özellikleri (74, 75, 76) :

- Uyku kol-beyin dolaşım süresinde başlamalıdır
- Hızlı metabolize olmalı, kümülatif etkisi olmamalı ve metabolitleri inaktif olmalıdır
- İndüksiyon sırasında kas rijiditesi ve myokloniye neden olmamalıdır
- Kardiyovasküler sistemi minimal etkilemelidir.
- Solunum frekansını ve derinliğini etkilememelidir.
- Antianaljezik etkiye sahip olmamalıdır
- Nöromusküler bloker ajanlarla etkileşmemelidir.
- Anestezide kullanılan diğer ilaçlarla uyumlu olmalıdır
- Bulantı ve kusmaya neden olmamalıdır
- Hepatotoksik etkileri olmamalı ve metabolitleri de nontoksik olmalıdır

Yukarıdaki özelliklerin hepsini taşıyan ideal intravenöz anestezi henüz mevcut değildir

TİVA'nın avantajları (74, 75, 76):

- Kullanılan intravenöz anestezi ajanlarının depolanması kolaydır.
- Araç-gereç ihtiyacı azdır (vaporizatör ve rotametre gerektirmemektedir)
- Ameliyathane personeli anestezi gazlara maruz kalmamaktadır
- Spesifik ajanlar ile spesifik etkiler elde edilmekte, yan etki azalmaktadır
- Kardiyovasküler yan etkiler az olmaktadır.
- Doz-etki ilişkisi önceden bilinmektedir
- Antagonizasyon mümkün olmaktadır (opioidler, benzodiazepinler, kas gevşeticiler)

- Uyanma rahat olmakta ve iyi bir postoperatif analjezi sağlanmaktadır
- Bulantı ve kusma gibi postoperatif komplikasyonlar az olmaktadır

TIVA'nın dezavantajları (74, 75, 76):

- Solunum depresyonu olabilmesi nedeni ile uyanma odası şarttır
- TIVA'da kombine ilaç kullanımı ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkiler
- Hastaların fizik durumlarına göre doz ihtiyacı değişir
- Yetersiz plazma konsantrasyonu ve intraoperatif uyanıklık oluşabilir
- İntravenöz ilaçların birikici etkisi olabilir
- İntravenöz infüzyon için kullanılan damarda nadir de olsa tromboflebit oluşabilir

### **PROPOFOL (ICI 35868)**

Kimyasal olarak 2-6 di-isopropyl phenol olup, ilk kez 1977'de İngiltere'de kullanılmıştır İlk olarak % 16'lık Cremophor El'le (polyoxyethylated castor oil) % 1 oranında formüle edildiğinde; allerjik reaksiyonlara ve yüksek oranda enjeksiyon yerinde ağrıya neden olmuştur 1983 yılında soya yağı içinde hazırlanan pürifiye fosfolipidlerdeki emülsiyonu nötr pH'ya sahip olup, enjeksiyonu daha kolaydır Yağlı bir emülsiyonda hazırlandığından oda ısısında saklanmalı ve kullanmadan önce iyice çalkalanmalıdır (77, 78, 79)

Etkisinin hızlı başladığı, kısa sürede karaciğerde inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olduğu, metabolitlerinin % 88'inin idrarla, % 2'den az bir kısmının da feçesle atıldığı, % 0.3'lük kısmının ise değişmeden kaldığı ve organizmada birikmediği, redistürbüsyona neden olmadığı bilinmektedir (77, 78, 79, 80).

Propofolün anestezik aktivitesi maymunların, domuzların, kedilerin, tavşanların değişik doku örneklerinde araştırıldığında, hızla etki gösterdiği, ayılmanın süratli olduğu bulunmuştur Aynı zamanda histamin salınımına neden olmadığı, bronkomotor tonus, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma zamanını da etkilemediği pekçok hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır Premedikasyon ajanları, inhalasyon anestezikleri, kas gevşeticiler ile arasında olumsuz bir etkileşim görülmemiştir (77, 78, 79)

Propofolün etki mekanizması aminobütirik asit aracılığıyla inhibitör nörotransmisyonu kolaylaştırmak yoluyla Propofol genel anestezi induksiyonunda yalnızca İV yolla uygulanabilir Propofolün yüksek lipid solübilitesi, tiyopentalden daha hızlı etki

başlangıcına neden olur. Tek bir bolus doz sonrası uyanma, çok kısa başlangıç dağılım yarı ömrü nedeniyle kısadır (2-6 dk). Birçok araştırmacı propofolün; metohexital, etomidat veya tiyopentalden derlenmeye göre daha az artık etkinin eşlik ettiği çok daha hızlı bir derlenme profiline sahip olduğuna inanmaktadır. Bu yapısı nedeniyle günöbirlik anestezi için iyi bir ajandır. Propofolün klirensini hepatik kan akımı artırır, ekstrahepatik metabolizmanın varlığı da dolaylı olarak klirensi artırır. Bu yüksek klirens oranı, sürekli infüzyon sonrası hızlı derlenmeye katkıda bulunur. İnaktif metabolitler karaciğerde konjugasyona uğrar. Orta dereceli karaciğer stazları propofolün farmakokinetiklerini değiştirmiyor gibi gözökmektedir. Propofolün metabolitleri primer olarak idrarla atılır. Kronik renal yetmezlik ilacın klirensini etkilemez (81, 82).

Propofol indüksiyon ajanı olarak 2-2,5 mg/kg dozda kullanıldığında indüksiyon zamanının genellikle 22-125 saniye arasında olduğu bilinmektedir. Gerekirse 25-50 mg'lık intravenöz bolus dozlar şeklinde tekrarlanabilir. Total intravenöz anestezi de cerrahinin tipi ve birlikte kullanılan ilaçlara bağlı olarak 3-15 mg/kg/saat hızda infüze edilebileceği pekçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. % 5 Dextroz ile 1/5 oranında sulandırılarak kullanılması ve solusyon özelliğinden dolayı bakteriler kolayca üreyebileceğinden 8 saatten fazla bekletilmemesi gereklidir (77, 79, 80, 83, 84).

Total intravenöz anestezi de propofol dozunun operasyonun ilk 20-30 dakikasında 12 mg/kg/h, ikinci 20-30 dakikasında 9 mg/kg/h ve daha sonrada 6 mg/kg/h gibi azaltılarak kullanılması önerilmektedir (77, 79, 80, 83).

Yaşlı hastalarda propofolün klirensi genç hastalara göre daha düşük olup, buda ileri yaşlardaki kardiyak output ve hepatik kan akımının azalmasına bağlanmıştır (77, 78, 79).

Propofolün dezavantajlarından biri enjeksiyon yerinde yüksek oranda ağrıya neden olmasıdır. Enjeksiyon için geniş bir venin seğilmesi, enjeksiyon öncesi lidokaine, opioid ve metoklopramid gibi ajanların uygulanması ya da enjeksiyon sırasında kısa süreli turnike uygulanımı ve infüzyonun yavaş yapılması gibi yöntemlerle azaltılabilmektedir. pH'ı nötr olduğundan nadir olguda flebit ya da tromboz yapabilmektedir (77,78,79,80).

Propofol ile postoperatif bulantı, kusma, baş ağrısı, huzursuzluk gibi beklenen yan etkilere az rastlanmaktadır. Bu konuda Borgeat ve arkadaşları postoperatif bulantı ve kusmanın daha sık beklendiği gastrointestinal ya da jinekolojik cerrahi girişim geçiren

52 olguda; subhipnotik dozda uyguladıkları propofol ile postoperatif bulantı ve kusma insidansında azalma bulmuşlardır (79, 85)

Propofolün sistemlere olan etkisi incelendiğinde; kardiyak output ve sistemik vasküler dirençte azalma ile kan basıncını düşürmektedir. Sistolik ve diyastolik basınçlardaki düşme bir dakika içinde belirginleşir, en az beş dakika sürer. Bu düşme kontrol değerlere göre % 25-30 oranında olabilir. Özellikle tekrarlanan dozlarından sonra ve yaşlılarda daha belirgindir. Kan basıncındaki bu azalma  $\beta$ -adrenoreseptör bloker tedavisi alan hipertansif hastalarda ve opioid ile premedike edilen hastalarda daha belirgindir (77, 78, 79, 80, 84)

Kardiyovasküler sistemi iki şekilde etkilemektedir. Birinci aşamada sistemik vasküler rezistansta taşikardiyle birlikte belirgin bir azalma, kardiyak outputta bir artış ve arteryel basınçta ise düşmeye neden olur. İkinci aşamada, sistemik vasküler rezistansta normale dönüş, kalp hızı ve kardiyak outputta azalma sonucu arteryel basınçta düşme görülür (77, 78, 84, 86, 87). Genel görüş kan basıncındaki düşüşün esas nedeninin sistemik vasküler dirençteki azalma ve buna bağlı vazodilatasyon olduğudur (88)

Chang'ın bir çalışmasında propofolün neden olduğu vazodilatasyonun aynı kalsiyum kanal blokerlerinde olduğu gibi, ekstrasellüler kalsiyum çıkışını inhibe ederek, hipotansiyona neden olduğu ileri sürülmüştür (89)

Propofolden sonra gözlenen bradikardi, santral yolla sempatik aktiviteyi azaltıcı ve vagal aktiviteyi artırıcı etkisine bağlı olabilir. Glikopirilat veya atropin ile premedikasyon yapılarak önlenabilir (77, 83, 86)

Genel anestezi sırasında trakeal entübasyon ve laringoskopiye verilen sempatik yanıt propofol ve opioid kombinasyonu ile azaltılabilir. Fakat bu, kardiyovasküler depresyonu daha da artırarak hipotansiyona neden olabilir. Bazı hastalarda görülen bradikardi, opioidlerin kolinerjik etkilerine de bağlı olabilir (79)

Propofol induksiyonu sonrası yaklaşık 30-60 saniye süren apne gelişebilir. Laringeal refleksi deprese eder; laringospazm, öksürük ve hıçkırık görülmez. Tidal volüm, dakika volümünde ve fonksiyonel rezidüel kapasitede anlamlı düşüşler görülür. Karbondioksite respiratuvar yanıt azalır. Solunum sisteminde görülen bu etkiler opioid premedikasyonu ile artmaktadır (77, 78, 79, 80)

Propofol santral sinir sisteminde intrakraniyal basıncı düşürür. Serebral kan akımını % 26-51 oranında düşürerek, serebral vasküler rezistansta % 51-55 oranında artışa yol

açmaktadır. Ortalama arter basıncı ve intrakraniyal basınçtaki bu düşüşler, serebral perfüzyon basıncında da azalmaya neden olur (79, 80, 90).

Propofol infüzyonundan sonra EEG'de alfa ritmindeki artışı izleyerek delta ve teta aktiviteleri oluşur. Propofolün kesilmesinden 11 1 dakika içinde EEG bulguları hızla uyanıklık durumuna değişir (79).

Güçlü antikonvülzan etkisi nedeniyle propofol, jeneralize status epileptikus tedavisinde benzodiyazepinler, difenilhidantoinler başarısız olduğunda tercih edilebilir (91).

Invitro yapılan deneylerde propofol ; katekolaminlerin salınmasını azaltır. Uygulamada ise cerrahi strese yanıt olarak ortaya çıkan ACTH, aldosteron ve kortizol salınımını engellemez, ya da minimal düzeyde deprese ettiği bilinmektedir (79).

Propofolün diğer sistemlere etkisi : Göz içi basıncını düşürür, hepatik, renal ya da hematolojik sisteme olumsuz etkisi görülmemiştir (77, 79, 83).

Polster ve arkadaşları explicit ve implicit memory testler kullandıkları 35 gönüllü olguda propofol ve midazolamın sedatif ve amnestik etkilerini karşılaştırdılar. Her iki ilaçta da explicit belleğin zayıfladığını fakat implicit belleğin etkilenmediğini ancak midazolamın propofolden biraz daha derin amnezi sağladığını bulmuşlardır (92).

Propofolün etkisinin çabuk başlaması ve uyanmanın hızlı, kalitesinin iyi olması, vücutta birikmemesi gibi nedenlerle özellikle gününbirlik anestezi, kardiyoversiyon ayrıca rejyonel anestezi, bazal anestezi, yoğun bakımlarda sedasyon için pek çok klinikte kullanılmaktadır (77, 78, 79, 80).

Hızlı uyanma ve sedasyonun uzaması gibi üstünlüklerinin yanısıra anestezi idamesinde bireysel farklılıklar nedeniyle doz ihtiyacının ayarlanması bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu durum TİVA uygulanan operasyonlarda bir opioid ajan ile kombine edildiğinde ortadan kalkmaktadır (77, 78, 79).

## **LAPAROSKOPİK CERRAHİ**

Genel cerrahide laparoskopik tekniklerin kullanımı gittikçe artan bir popülerite kazanmaktadır. Açık laparotomi ile karşılaştırıldığında küçük sınırlı insizyonlar daha hızlı iyileşme sağlamak ve hastalar tarafından kozmetik açıdan daha iyi tolere edilmektedir. Postoperatif hastanede kalış süresinin kısa olması ve postoperatif analjezi gereksiniminin azalması maliyeti azaltmaktadır. Ayrıca hastalar daha kısa sürede günlük aktivitelerine dönebilmekte ve işgücü kaybı daha az olmaktadır (93).



Laparoskopik kolesistektomide anestetize hastalarda majör fizyolojik değişikliklerin oluşumunda dört potensiyel neden vardır Bunlar; başlangıç trendelenburg pozisyonu, pnömoperitonyum oluşturulması, karbondioksit gazının olası sistemik absorpsiyonu ve ters trendelenburg pozisyonudur Kardiyovasküler değişikliklerin kapsamı pnömoperitonyum oluşturulmasının intraabdominal basıncı artırması, absorbe edilen karbondioksit volümü, hastanın intravasküler volümü, ventilasyon tekniği, cerrahi durum ve anestezi ajanlarının kullanımı ile bağlantılıdır. Hemodinamik etkiler ortalama arteriyel basınçta artma (OAB), kardiyak output ve kardiyak indekste azalma ve sistemik vasküler direnç artışını içermektedir Kardiyak indeks karbondioksit insüflasyonu başlangıcından 5 dakika sonra preoperatif değerin yarısına inmektedir. Artmış venöz direnç ve abdominal aortaya bası kardiyak ardyükte artmaya katkıda bulunabilir. Sistemik vasküler direnci arttıran potensiyel mediatörler katekolaminler, prostaglandinler, renin-anjiyotensin sistemi ve vazopressini içerir Pnömoperitonyum sırasında bu mediatörlerin plazma konsantrasyonları önemli derecede artar (94, 95)

Laparoskopik girişimlerin avantajları :

- 1- Mortalite ve morbiditenin azalması
- 2- Minimal skar dokusu
- 3- Postoperatif ağrıda azalma
- 4- Ust cerrahi girişimlerde solunum problemlerinde azalma
- 5- Hızlı postoperatif derlenme
- 6- Hastanede kalış süresinde kısalma
- 7- Ucuz olması

Kontrendikasyonları :

- 1- Kalp hastalığı
- 2- Hipovolemi
- 3- KİBAS
- 4- Alveoler distansiyon

Komplikasyonları :

A- Tekniğe bağlı komplikasyonlar

- 1- Trokar ve enstrümanların yerleştirilmesi sırasında vasküler yaralanmalar
- 2- Organ yaralanmaları

B- Pnömoperitonyuma bağlı komplikasyonlar

- 1- Respiratuar sorunlar
  - a) Hiperkarbi
  - b) Pnömotoraks
  - c) Gaz embolisi
  - d) Mide içeriğinin aspirasyonu
  - e) Hipoksi
- 2- Kardiyovasküler sorunlar
  - a) Hemodinamik değişiklikler
  - b) Aritmiler
- C- Pozisyona bağlı komplikasyonlar
  - 1- Kardiyovasküler
  - 2- Solunumsal
  - 3- Sinir hasarı (96)

### **Anestezi Uygulaması**

Laparoskopik girişimlerde genel anestezi tercih edilmektedir. Son yıllarda lokal anestezi ile sedasyon desteği sağlanarak kooperasyonu iyi olan hastalarda laparoskopik girişimler başarıyla yapılabilmektedir. Genel anestezi alan olgularda kafli tüp ile entübasyon ve volüm kontrollü mekanik ventilasyon esastır. Hastalara EKG, kan basıncı, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> monitörizasyonu mutlaka yapılmalıdır. Hastalar ETCO<sub>2</sub> ile izlenirken solunum frekansı ve tidal volüm artırılarak 35-37 mmHg düzeyinde tutulmalıdır (93). İntravenöz anesteziklerin tümü güvenle kullanılabilir. İyi bir kas gevşemesi gerektiğinden nondepolarizan kas gevşeticiler kullanılmalıdır. Volatil anesteziklerden halotan hiperkarbi varlığında aritmilere neden olabileğinden izofluran veya sevofluran tercih edilebilir. Azot protoksit vücuttaki boşluklara diffüze olduğu için hipoksi ve hiperkarbi riski bulunan bu olgularda tercih edilmemeli, yerine kuru hava/O<sub>2</sub> karışımı kullanılmalıdır. Trokarlar yerleştirilmeden önce mide ve mesaneye sonda yerleştirilerek travma riski azaltılabilir. Pnömooperitonyuma bağlı venöz dönüşün engellenmesi hipotansiyona yol açacağından bunu önlemek için işleme başlamadan önce 10-20 ml/kg kristalloid sıvı infüzyonu yapılmalıdır. Laparoskopik girişimlerde postoperatif bulantı, kusma insidansı oldukça yüksek olduğundan profilaktik olarak antiemetik ajanlar kullanılabilir. Laparoskopik girişimlerin karanlık ortamda yapılması

anestezi cihazı ve hasta ile ilgili komplikasyonların gözden kaçmasına neden olabileğinden dikkatli olunmalıdır

Pnömo-peritonyuma bağı hemodinamik ve respiratuar sorunlar postoperatif dönemde devam eder Laparoskopisi sırasında % 25 oranında azalan akciğer volümleri 24 saat süreyle bu şekilde devam eder Her ne kadar minimal doku hasarı meydana gelse de periton ve diyaframın gerilmesine bağı postoperatif ağrı ortaya çıkar Trokarlar çekilmeden önce periton içine tramadol, lokal anestezi veya opioid verilmesi, insizyon yerlerine lokal anestezi insizyonu veya i v analjezikler yardımı ile ağrı kontrolü sağlanmalıdır (97)

### **SİS-ATRAKURYUM (SİS-ATRAKURYUM (51W89))**

Orta etki süreli bir nondepolarizan nöromusküler bloker ajandır Atrakuryum besilatın stereoizomerlerinden biri olup, bir benzylisoquinolinium bileşimidir N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> opioid anestezisi sırasında ED<sub>95</sub> değeri 0.05 mg/kg'dır (98)

Farmakodinamik Özellikler : ED<sub>95</sub> değeri çocuklarda halotan/ N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> anestezisi sırasında 0.04 mg/kg'dır Sis-atrakuryum besilatın oluşturduğu nöromusküler bloğun süresi ve şiddeti doza bağı olarak artarken, maksimum etki oluşana dek geçen süre azalır % 99-100 kas gevşemesi 0.1 mg/kg (2 x ED<sub>95</sub>) doz ile 4.6-5.8 dakikada, 0.15 mg/kg (3 x ED<sub>95</sub>) doz ile 2.7-3.8 dakikada, 0.2 mg/kg (4 x ED<sub>95</sub>) doz ile 2.4-3.7 dakikada oluşur Maksimum etki oluşturma zamanı yaşlılarda ve böbrek yetmezliğinde 1 dakika gecikirken, son dönem karaciğer hastalığı olanlarda 1 dakika kadar kısalmıştır Barbitürat/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> ya da propofol/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> anestezileri sırasında klinik nöromusküler blok süresi 0.1 mg/kg entübasyon dozu ile 33-45 dakika, 0.15 mg/kg ile yaklaşık 55 dakikadır Sis-atrakuryum dozu 0.1 den 0.2 mg/kg'a katlandığında klinik etki süresi 16-23 dakika uzar Derlenme süresi 0.1-0.4 mg/kg aralığında dozdan bağımsızdır Derlenme hızı yaş, renal yetmezlik ya da son dönem karaciğer hastalığından etkilenmez fakat çocuklarda sevofluran kullanımı ile yavaşlama görülür Derlenme başladıktan sonra diğer nondepolarizan kas gevşeticiler gibi antikolinesteraz ajanlarla etkin bir şekilde hızlandırılabilir (99)

Sis-atrakuryum erişkin hastalarda 8 x ED<sub>95</sub> ve altında ortalama kan basıncı ve kalp hızı üzerinde önemli bir değişiklik oluşturmaz Koroner hastalığı olanlarda 6 x ED<sub>95</sub> ve altında % 20 ve daha fazla bir ortalama kan basıncı değişikliği görülmemiştir. 0.1-0.3

mg/kg arasında aynı dozda kullanılan vekuronyum ile diğer hemodinamik değişikliklerin insidansı açısından fark yoktur Sis-atrakuryum 8 x ED<sub>95</sub> ve altındaki dozlarda ortalama plazma histamin düzeylerinde doz bağımlı değişiklik oluşturmaz (100).

**Farmakokinetik Özellikler :** Sis-atrakuryum pH ve ısıya bağımlı kimyasal yıkılıma (Hofmann) uğrar Bu hidroliz ilacın ana eliminasyon yoludur ve total klirensin % 77'sini oluşturur Sis-atrakuryum laudanosin ve monokuarterner akrilata yıkılır Sis-atrakuryum atılımında karaciğer ve böbreklerin yalnızca küçük bir rolü olmasına rağmen, üriner ve hepatik eliminasyon yolları laudanosin metabolitleri için önemlidir Sağlıklı erişkinlerde sis-atrakuryumun dağılım hacmi 0.11 ile 0.16 L/kg'dır 22 ile 35 dakikalık eliminasyon yarı ömrü ile 0.27-0.34 L/h/kg hızla vücuttan temizlenir

**Klinik Etkinlik :** 0.15 mg/kg sis-atrakuryum verilen hastaların % 89-100'ünde 120 saniye sonra iyi-mükemmel entübasyon koşulları sağlanır 0.2 mg/kg doz ile bu başarı % 95-100 oranında 90 saniyede gerçekleşir. Elektif cerrahi yapılacak erişkin hastalarda, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> opioid ya da propofol anestezisi sırasında % 95 blok düzeyini sürdürmek için gereken sis-atrakuryum infüzyon hızı 1.2-1.5 µg/kg/dk' dır İki çalışmada 2-12 yaş arası çocuklarda ortalama infüzyon gereksinimi 1.6-1.8 µg/kg/dk olarak saptanmıştır. Sis-atrakuryumun sürekli infüzyonu sonrası % 25-75 derlenme süresi erişkinde 15-18 dakika, çocuklarda 11-14 dakikadır. Sınırlı veriler derlenmenin infüzyon süresinden ya da verilen idame dozu sayısından bağımsız olduğunu göstermektedir

Yoğun bakım hastalarında yeterli nöromüsküler blok sağlamada gerekli infüzyon hızı 2.6-3.2 µg/kg/dk arasındadır 12 saat süre ile sis-atrakuryum infüzyonu uygulanan hastalarda % 70 derlenme için gereken ortalama süre vekuronyum alan hastalara göre önemli ölçüde daha kısadır (68/387 dakika)

**Tolerabilite :** 946 hastalık bir klinik rapora göre sis-atrakuryuma bağlı yan etkiler; % 0.4 bradikardi, % 0.2 hipotansiyon, % 0.2 yüz kızarması, % 0.2 bronkospazm ve % 0.1 döküntüdür % 1 üzerinde sıklıkta yan etki bildirilmemiştir

**Dozaj ve Kullanım :** Sis-atrakuryum erişkinlerde propofol/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> indüksiyonu sonrası 0.15-0.2 mg/kg dozda sırasıyla 2 ve 1.5 dakikada genellikle iyi entübasyon koşulları sağlar. Çocuklarda (2-12 yaş) halotan ya da opioid anestezisi sırasında 0.1 mg/kg başlangıç dozu önerilmektedir. Uzun cerrahi girişimlerde idamede 0.03 mg/kg dozda kullanılmalıdır. Verilen her idame dozu yaklaşık 20 dakika süre ile kas gevşemesi

sağlar N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/opioid anestezisi sırasında önerilen başlangıç infüzyon hızı 3 µg/kg/dk'dır ve % 89-99 blok sürdürülebilmesi için 1-2 µg/kg/dk hızında infüzyona devam edilmelidir. Isofluran veya enfluran anestezisi sırasında infüzyon hızı % 30-40 oranında azaltılmalıdır. (99)

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız hastane etik komite izni alındıktan sonra genel cerrahi kliniğine yatırılarak elektif laparoskopik kolesistektomi planlanmış ASA I ve II sınıfından 18-65 yaşları arasında 16 erkek 46 kadın toplam 62 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rastgele olarak 31 kişilik iki gruba ayrıldı. Her iki gruba da anestezi idamesinde propofol ile TIVA tekniği uygulandı. Birinci grup hastalara (Grup 1) propofol + remifentanil, ikinci grup hastalara (Grup 2) propofol + alfentanil verildi.

İdeal vücut ağırlığının % 100 üzerinde olanlar; diyabetik ve hipertansif hastalar; opioidlere aşırı duyarlılığı bulunanlar; ilaç alışkanlığı olanlar; operasyon öncesi 12 saat içinde benzodiyazepinler, trisiklik antidepressanlar, antikonvülzanlar veya klonidinden herhangi birini kullanmış olanlar; operasyon gününe kadar 7 gün içinde veya intraoperatif simetidin veya eritromisin tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Yine gebeler ve laktasyondaki kadınlar çalışma dışı bırakıldı (101).

Hastaların yaş, ağırlık, cinsiyet ve anestezi süreleri tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2 :** Hastaların fiziksel özellikleri (Cinsiyet, yaş, ağırlık ve anestezi süreleri)

	Grup 1 (n = 31)	Grup 2 (n = 31)
Kadın / Erkek	21 / 10	25 / 6
Yaş (yıl)	43,97 ± 10,87	40,29 ± 11,66
Ağırlık (kg)	69,61 ± 11,16	69,61 ± 13,64
Anestezi süresi (dk)	77,61 ± 15,78	73,74 ± 11,52

İstatistiksel çalışmalarda ort ± SD kullanılmıştır.

Tüm hastalar ameliyattan bir gün önce ziyaret edilerek fiziksel muayeneleri yapıldı. İşlem hakkında bilgilendirilerek izinleri alındı. Operasyondan önceki gece saat 24:00'dan sonra sıvı ve katı gıda almamaları istendi. Hastalara premedikasyon uygulanmadı.

Ameliyat masasına alınan hastalar supin pozisyonunda iken EKG, kan basıncı ve SpO<sub>2</sub> monitörizasyonu Nihon Kohden Life Scope 9 monitörü ile yapıldı. Hastaların hepsinde kan basıncı ölçümü için monitör manşonu sağ kola takıldı ve otomatik olarak ölçümler kaydedildi. Kalp hızı ve ritimleri ise sağ ve sol omuz ile sol göğüs altına yerleştirilen

elektrotlarla D II derivasyonunda (Nihon Kohden Life Scope 9) izlendi İlk değerler kontrol değerleri olarak kabul edildi.

Hastaların sol koluna brakial venden 18 G intraket aracılığıyla damar yolu açıldı, % 0,9 NaCl solüsyonu ile infüzyona başlandı Aynı damar yolundan üçlü musluk yardımı ve infüzyon pompaları (Fresenius Vial Pilot A2) aracılığıyla anestezi ilaçlarının infüzyonu sağlandı.

Bütün hastalar preoksijenize edildikten sonra; induksiyonda hastalara Grup 1'de bolus 0.03 mg/kg sis-atrakuryum, 1 µg/kg remifentanil, 2 mg/kg propofol, Grup 2'de 0.03 mg/kg sis-atrakuryum, 8 µg/kg bolus alfentanil ve 2 mg/kg propofol verildi Remifentanil ve alfentanil bolus dozları ani hipotansiyon ve bradikardi yapabileceklerinden dolayı 60 saniye sürede yavaş enjeksiyon şeklinde verildi Kirpik refleksi kaybolduktan sonra sis-atrakuryum toplam 0,15 mg/kg dozuna tamamlanarak 3 dakika süreyle % 100 oksijen inhale ettirilerek kontrollü solunum sağlandı ve entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyonu takiben % 50 FiO<sub>2</sub> ile kuru hava (Drager Julian) 10 ml/kg tidal volüm ve dakikada 12 solunum sayısı olacak şekilde IPPV modunda mekanik ventilasyon uygulandı.

İlaçların bolus dozlarının yapılmasının ardından Grup 1'de remifentanil 1 µg/kg/dk ve propofol 5-6 mg/kg/saat hızında, Grup 2'de ise alfentanil 2 µg/kg/dk, propofol 5-6 mg/kg/saat hızında infüzyona başlandı İnfüzyonlar entübasyon sonuna kadar başlangıç hızında devam ettikten sonra Grup 1'de remifentanil 0,5 µg/kg/dk hızına, Grup 2'de ise alfentanil 1 µg/kg/dk hızına azaltıldı Gerektiğinde 0.03 mg/kg sis-atrakuryum bolus yapılarak kas gevşemesi sağlandı. Hastaların induksiyon başlangıcından itibaren 1, 3, entübasyon sonu, 10, 20, 30, 45 dakikalarda, trokar girişi, operasyon sonu, ekstübasyon sonrası 1. dakika, postoperatif 15 ve 30. dakikalarda kalp atım hızı (KAH), sistolik (SKB), diyastolik (DKB), ortalama kan basınçları (OKB), oksijen satürasyonları (SpO<sub>2</sub>) ve end-tidal karbondioksit basınçları (ETCO<sub>2</sub>) ölçölüp kaydedildi ETCO<sub>2</sub> ölçümleri Drager Julian marka anestezi cihazı aracılığıyla yapıldı ve 35 mmHg düzeyinde (102) tutulacak şekilde tidal volüm ve solunum frekansı ayarlandı OKB > % 15-30 veya KAH > 90/dk ise ilk olarak 5 dakika süre ile remifentanil (Grup 1) veya alfentanil (Grup 2) infüzyon hızı % 100 artırıldı, gerekirse bolus 1 µg/kg remifentanil veya 8 µg/kg alfentanil yapıldı. Somatik yanıtlar ( gros hareketler, kaş çatma, göz açma, yutkunma) ve otonomik yanıtlar ( göz yaşarması, terleme) olduğunda

remifentanil veya alfentanil infüzyon hızı % 100 artırıldı, bolus 0.03 mg/kg sis-atrakuryum yapıldı ve propofol infüzyon hızı da artırıldı. Hipotansiyon (sistolik 80 mmHg'nin altı), bradikardi (40 atım/dk altı) olursa ilk olarak infüzyon hızı % 50 azaltıldı, % 0,9 NaCl solüsyonu hızlandırıldı veya % 6 HES infüzyonu başlandı ve gerektiğinde kullanılmak üzere dopamin hazır bulunduruldu. Operasyon boyunca anestezi yeterliliği terleme, gözyaşı, kan basıncı ve kalp hızı değişikliklerine göre değerlendirildi. Remifentanil grubu olgularda propofol ve remifentanil infüzyonlarının her ikisi de operasyon bitiminde kesilerek FiO<sub>2</sub> % 100'e yükseltildi. Alfentanil grubu olgularda alfentanil operasyon bitiminden 10 dakika önce kesilirken propofol operasyon bitiminde kesildi ve FiO<sub>2</sub> % 100'e çıkarıldı.

Anestezi başlangıç ve sonlanma zamanları yazılarak anestezi süreleri ölçüldü. Spontan solunum başlama zamanı kaydedildi ve spontan solunumun klinik olarak yeterli olduğuna karar verildiğinde olgular ekstübe edildi ve ekstübasyon zamanı kaydedildi. Aynı şekilde sözlü uyarana göz açma süresi ve ekstübasyon sonrası verbal yanıt süreleri kaydedildi. Operasyon bitiminin 5., 10 ve 15 dakikalarında Modifiye Aldrete Skoru (103) ile olguların derlenme düzeyleri değerlendirildi.

İlk analjezik gereksinim zamanı kaydedildi ve analjezi 0,5 mg/kg meperidin bolus i v yapılarak sağlandı. Olguların kullanılan toplam opioid miktarı, deküarizasyon ve naloksan gereksinimi olup olmadığı kaydedildi.

Yan etkiler bulantı, kusma, titreme, kaşıntı ve kas rijiditesi olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

Her iki gruba ait hastalar ayılma odasında tam oryante olduklarından itibaren 30 dakika daha tutuldular ve daha sonra servislerine gönderildiler.

Sonuçlar, demografik veriler ki-kare testi, gruplar arası veriler T testi, grup içi değerlendirmeler paired-samples t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi ve p < 0.05 anlamlı kabul edildi.



**Tablo 3 : Modifiye Aldrete Skoru**

AKTİVİTE	Hareketsiz	0
	Bilinçsiz hareket	1
	Bilinçli ekstremitte hareketi	2
SOLUNUM	Apneik / Destek ihtiyacı	0
	Yüzeysel veya sınırlı	1
	Derin solunum veya öksürük	2
BİLİNÇ	Yanıtız	0
	Uyarana yanıt	1
	Tam uyanık	2
O <sub>2</sub> SATURASYONU	< % 90	0
	% 90-94	1
	> % 95	2

## BULGULAR

Araştırma gruplarını oluşturan Grup 1 ile Grup 2 arasında demografik özellikler ve anestezi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, ( $p > 0,05$ ; Tablo 1)

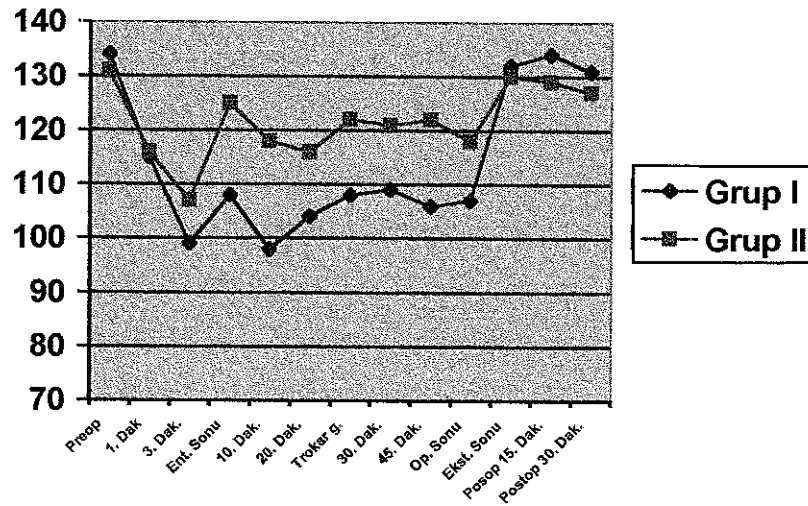
### Sistolik Kan Basıncı Değerlendirilmesi

Gruplara göre sistolik kan basıncı (SKB) verileri Grafik 1 ve Tablo 4' te gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, aynı zaman süreçlerinde anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Operasyon süresince SKB Grup 1'de daha düşük, ekstübasyon sonu, postoperatif 15 ve 30. dakikalarda ise daha yüksek seyretmiştir.

Grup içi karşılaştırmalarda; Grup 1' de intraoperatif 1., 3., entübasyon sonu, 10., 20., 30., 45. dakikalar ve operasyon sonundaki SKB değerleri ile trokar yerleştirilmesi sırasında ölçülen SKB değerlerinin, preoperatif SKB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). Preoperatif SKB değerleri ile ekstübasyon sonu ve postoperatif 15 ve 30. dakikalarda ölçülen SKB değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Grup 2' de intraoperatif 1., 3., 10., 20., 30., 45. dakikalar ve operasyon sonundaki SAB değerleri ile trokar yerleştirilmesi sırasında ölçülen SKB değerleri, preoperatif SKB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). İntraoperatif entübasyon sonu, ekstübasyon sonrası ve postoperatif 15. ve 30. dakikalarda ölçülen SKB değerleri ile preoperatif SKB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ).

**Grafik 1 :**Gruplara göre sistolik kan basıncı değerleri



**Tablo 4 :** Gruplara göre sistolik kan basıncı değerleri

SKB (mmHg)	Grup 1	Grup 2
Preoperatif	133,61 ± 9,22	130,93 ± 9,47
1 dk	115,38 ± 13,58	116,25 ± 13,48
3 dk	98,96 ± 16,62	106,61 ± 11,40
Entübasyon sonu	107,54 ± 15,54	124,77 ± 19,07
10 dk	97,58 ± 10,79	118,09 ± 14,31
20 dk	104,19 ± 16,00	115,87 ± 13,43
Trokar girişi	107,87 ± 14,98	121,54 ± 14,35
30 dk	108,58 ± 14,95	120,64 ± 15,76
45 dk	106,22 ± 14,08	122,48 ± 14,41
Operasyon sonu	107,38 ± 13,14	118,09 ± 14,30
Ekstübasyon	132,41 ± 10,38	129,90 ± 9,62
Postop 15 dk	134,03 ± 9,80	129,03 ± 12,58
Postop 30 dk	130,77 ± 10,40	126,54 ± 12,68

İstatistiksel çalışmalarda ort + SD kullanılmıştır

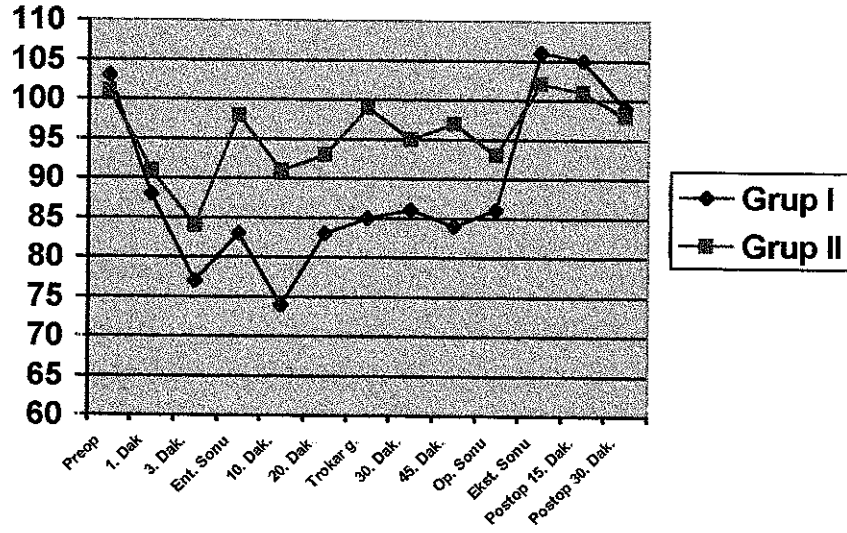
### Ortalama Kan Basıncı Değerlendirilmesi

Gruplara göre ortalama kan basıncı (OKB) verileri **Grafik 2** ve **Tablo 5'** de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, aynı zaman süreçlerinde anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). OKB operasyon boyunca Grup 1'de daha düşük seyrederken, ekstübasyondan sonra, postoperatif 15 ve 30 dakikalarda Grup 2'ye göre daha yüksektir. Grup içi karşılaştırmalarda; Grup 1' de intraoperatif 1, 3, entübasyon sonu, 10, 20, 30, 45 dakikalar ve operasyon sonundaki OKB değerleri ile trokar yerleştirilmesi sırasında ölçülen OKB değerleri, preoperatif OKB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Preoperatif OKB değerleri ile ekstübasyon sonu ve postoperatif 15 ve 30 dakikalarda ölçülen OKB değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Grup 2' de intraoperatif 1, 3, 10, 20, dakikalar ile operasyon sonunda ve postoperatif 30 dakikada ölçülen OKB değerlerinin, preoperatif OKB değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). İntraoperatif entübasyon sonu, 30,

45. dakikalarda, trokar yerleştirilmesi sırasında, ekstübasyon sonu ve postoperatif 15. dakikada ölçülen OKB değerleri ile preoperatif OKB değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ )

**Grafik 2 :** Gruplara göre ortalama kan basıncı değerleri



**Tablo 5 :** Gruplara göre ortalama kan basıncı değerleri

OKB (mmHg)	Grup 1	Grup 2
Preoperatif	103,29 ± 8,66	101,45 ± 7,45
1 dk	88,38 ± 11,80	91,19 ± 10,30
3 dk	76,80 ± 13,41	83,70 ± 9,53
Entübasyon sonu	83,35 ± 13,54	98,03 ± 15,48
10 dk.	74,32 ± 10,15	91,22 ± 9,88
20 dk	82,83 ± 13,01	92,54 ± 11,00
Trokar girişi	85,16 ± 12,59	99,00 ± 9,86
30 dk	86,09 ± 10,83	95,58 ± 12,60
45 dk.	84,22 ± 12,56	97,06 ± 10,26
Operasyon sonu	86,32 ± 11,96	92,74 ± 10,04
Ekstübasyon	106,03 ± 8,48	102,25 ± 7,43
Postop 15 dk.	105,29 ± 7,58	101,06 ± 10,23
Postop 30 dk	99,38 ± 9,09	98,29 ± 9,04

İstatistiksel çalışmalarda ort + SD kullanılmıştır.

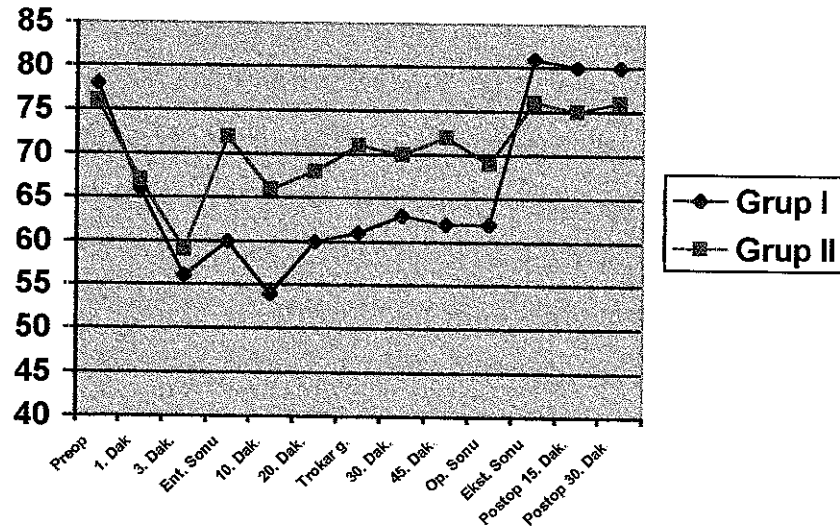
### Diyastolik Kan Basıncı Değerlendirilmesi

Diyastolik kan basıncı (DKB) verileri ve **Grafik 3, Tablo 6**'da gösterilmiştir. Gruplar arasında aynı zaman süreçlerinde yapılan karşılaştırmada, yalnızca postoperatif 30 dakikada, Grup 1' de Grup 2' ye göre istatistiksel yönden anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

Grup içi karşılaştırmalarda; Grup 1' de intraoperatif 1, 3, entübasyon sonu, 10, 20, 30, 45 dakikalar ve operasyon sonundaki DKB değerleri ile trokar yerleştirilmesi sırasında ölçülen DKB değerleri, preoperatif DKB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) Ekstübasyon sonrası ve postoperatif 15 ve 30 dakikalarda ölçülen DKB değerleri ile preoperatif DKB değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ )

Grup 2' de intraoperatif 1, 3, 10, 20, 30 dakikalar ve operasyon sonundaki DKB değerleri, preoperatif DKB değerlerine göre istatistiksel yönden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) İntraoperatif entübasyon sonu ve 45 dakikada, trokar yerleştirilmesi sırasında, ekstübasyon sonrasında ve postoperatif 15 ve 30 dakikalarda ölçülen DKB değerleri ile preoperatif DKB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ )

**Grafik 3 :** Diyastolik kan basıncı değerleri



**Tablo 6 :** Gruplara göre diyastolik kan basıncı değerleri

DKB (mmHg)	Grup 1	Grup 2
Preoperatif	77,90 ± 7,50	76,09 ± 7,51
1 dk	66,00 ± 10,99	67,25 ± 10,07
3 dk	55,80 ± 10,57	59,22 ± 7,59
Entübasyon sonu	59,61 ± 12,31	72,41 ± 12,80
10 dk	54,19 ± 9,46	66,25 ± 10,03
20 dk	59,67 ± 12,40	67,64 ± 10,20
Trokar girişi	61,29 ± 10,76	71,22 ± 10,60
30 dk	63,00 ± 11,55	70,41 ± 12,06
45 dk	62,00 ± 10,82	72,41 ± 10,40
Operasyon sonu	62,29 ± 10,36	69,09 ± 10,35
Ekstübasyon	81,09 ± 8,52	75,74 ± 7,56
Postop 15 dk	79,93 ± 7,74	74,90 ± 7,89
Postop 30 dk	80,32 ± 6,48 *	76,38 ± 8,34

İstatistiksel çalışmalarda ort ± SD kullanılmıştır

\*p < 0.05

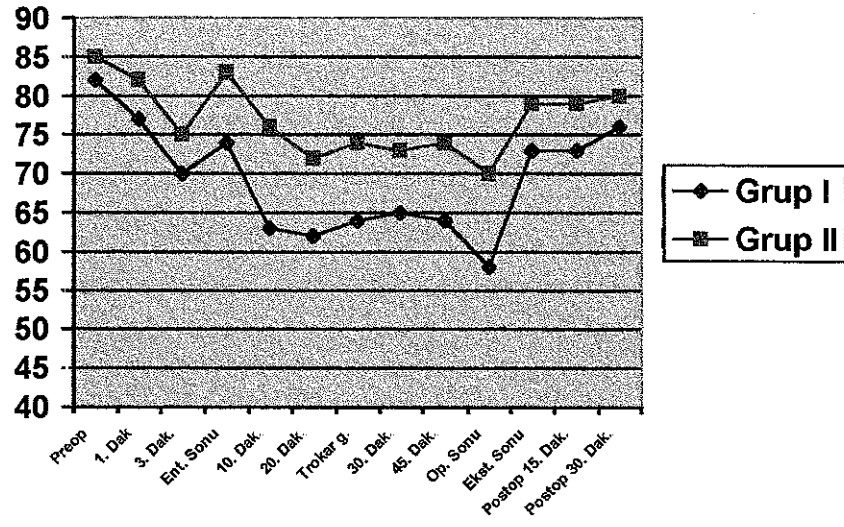
### **Kalp Atım Hızı Değerlendirilmesi**

Kalp atım hızı (KAH) değerleri **Grafik 4** ve **Tablo 7**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada intraoperatif 1 ve 3 dakikalarda, Grup 1' de, Grup 2' ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu gözlenmiştir (p < 0.05)

Grup içi karşılaştırmalarda; Grup 1' de preoperatif değerlere göre, tüm zaman dilimlerinde KAH' da istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (p < 0.05)

Grup 2' de intraoperatif entübasyon sonu dışındaki tüm ölçüm zamanlarında KAH değerlerine göre istatistiksel yönden anlamlı azalma saptanmıştır (p < 0.05)

**Grafik 4 : Gruplara göre kalp atım hızı değerleri**



**Tablo 7 : Gruplara göre kalp atım hızı değerleri**

KAH (Atım/dakika)	Grup 1	Grup 2
Preoperatif	82,00 ± 11,32	84,77 ± 8,42
1 dk	77,32 ± 11,11 *	81,61 ± 7,14
3 dk	69,67 ± 12,81 *	74,70 ± 7,46
Entübasyon sonu	73,67 ± 12,45	82,83 ± 9,95
10 dk	62,64 ± 9,56	76,32 ± 8,63
20 dk	62,03 ± 9,25	72,45 ± 10,08
Trokar girişi	63,61 ± 9,76	74,38 ± 9,91
30 dk	64,64 ± 9,59	72,67 ± 9,16
45 dk	63,70 ± 7,82	74,48 ± 11,11
Operasyon sonu	58,35 ± 5,68	69,70 ± 8,14
Ekstübasyon	72,93 ± 7,99	79,12 ± 8,14
Postop 15 dk	72,64 ± 9,09	79,25 ± 8,38
Postop 30 dk	76,06 ± 8,30	79,90 ± 9,66

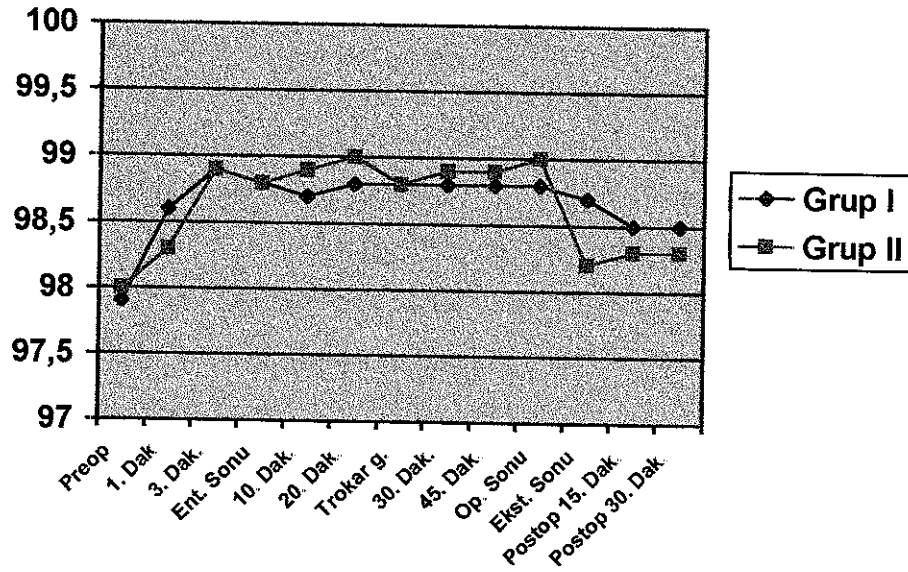
İstatistiksel çalışmalarda ort + SD kullanılmıştır.

\* p < 0.05

### Periferik Oksijen Satürasyonunun (SpO<sub>2</sub>) Değerlendirilmesi

**Grafik 5** ve **Tablo 8** 'de periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) değerleri gösterilmiştir. Her iki grupta da ventilasyonla birlikte SpO<sub>2</sub> değerlerinde yükselme görülmüştür. Grup içi karşılaştırmalarda; Grup 1' de sadece ekstübasyon sonu SpO<sub>2</sub> değerleri, preoperatif SpO<sub>2</sub> değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Diğer zaman dilimlerinde yapılan ölçümlerde anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ). Grup 2' de intraoperatif 1, 3, entübasyon sonu, 10, 20, 30 ve 45. dakikalar ile trokar yerleştirilmesi sırasında SpO<sub>2</sub> değerleri preoperatif değerlere göre istatistiksel yönden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Ekstübasyon sonrasında ve postoperatif 15 ve 30. dakikalardaki SpO<sub>2</sub> değerleri ile preoperatif ölçümler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

**Grafik 5 :** Periferik oksijen satürasyonu ( SpO<sub>2</sub> ) değerleri





**Tablo 8 : Periferik oksijen satürasyonu ( SpO<sub>2</sub> ) değerleri**

SpO <sub>2</sub> (mmHg)	Grup 1	Grup 2
Preoperatif	97,93 ± 1,09	98,00 ± 1,21
1 dk	98,64 ± 0,70	98,32 ± 0,94
3 dk	98,93 ± 0,24	98,87 ± 0,34
Entübasyon sonu	98,80 ± 0,74	98,80 ± 0,40
10 dk	98,74 ± 0,81	98,96 ± 0,17
20 dk	98,83 ± 0,45	99,00 ± 0,00
Trokar girişi	98,77 ± 0,56	98,83 ± 0,37
30 dk	98,70 ± 0,64	98,96 ± 0,17
45 dk	98,83 ± 0,45	98,96 ± 0,17
Operasyon sonu	98,83 ± 0,37	99,00 ± 0,00
Ekstübasyon	98,71 ± 0,64 *	98,12 ± 0,80
Postop 15 dk	98,48 ± 0,67	98,32 ± 0,83
Postop 30 dk	98,48 ± 0,67	98,25 ± 0,92

İstatistiksel çalışmalarda ort + SD kullanılmıştır

\* p < 0,05

### **Derlenme Kriterlerinin Değerlendirilmesi**

Gruplar arasında ventilasyon başlangıç zamanı, ekstübasyon zamanı ve göz açma süreleri Grup 2' de, Grup 1' e göre daha düşük bulundu, verbal yanıt süresi ise Grup 1' de daha düşüktü ancak istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p > 0,05; Tablo 9)

**Tablo 9 : Gruplara göre derlenme kriterleri**

Derlenme kriterleri	Grup 1	Grup 2
Ventilasyon başl (dk)	6,33 ± 1,32	5,62 ± 2,04
Ekstübasyon (dk)	7,35 ± 1,31	6,90 ± 1,98
Göz açma (dk)	6,40 ± 1,39	6,03 ± 2,08
Verbal yanıt (dk)	7,70 ± 1,26	7,75 ± 1,97

İstatistiksel çalışmalarda ort + SD kullanılmıştır

Aldrete skorlarının değerlendirilmesinde; 5 dakika skoru Grup 2' de, 10 ve 15 dakika skorları da Grup 1' de yüksek bulundu. Ancak istatistiksel değerlendirmede 5 dakikadaki fark anlamsız iken ( $p > 0.05$ ), 10. ve 15 dakika değişiklikleri anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ; Tablo 10)

**Tablo 10 :** Gruplara göre Aldrete skorları

	Grup 1	Grup 2
5 dk	3,87 ± 1,62	4,48 ± 1,84
10 dk	7,67 ± 0,59 *	7,25 ± 1,43
15 dk	8,00 ± 0,00 *	7,93 ± 0,24

İstatistiksel çalışmalarda ort + SD kullanılmıştır

\*  $p < 0.05$

### Cerrahi Uyarılara Yanıtların Değerlendirilmesi

Gruplar arasında cerrahi uyarılara yanıtlar farklı özellikler gösterdi. İndüksiyonu takiben her iki grupta da kan basıncı ve kalp atım hızında düşme görüldü. Kan basıncı ve kalp atım hızındaki düşme Grup 1'de daha fazlaydı. Grup 1'de 6 hastada Grup 2'de 3 hastada hipotansiyon görülürken, her iki grupta da hiçbir hastada bradikardi olmadı. Endotrakeal entübasyona ve cerrahi strese yanıtlar Grup 2' de daha yüksek oranda saptandı. Grup 2'de 6 hastada hipertansiyon, 6 hastada taşikardi, Grup 1'de yalnız 1 hastada taşikardi görüldü. Grup 1'de hiçbir hastada hipertansiyon gelişmedi ( Tablo 11). Her iki grupta da somatik ve otonomik yanıtlar gözlenmedi.

**Tablo 11 :** Gruplara göre intraoperatif cerrahi uyarılara yanıtlar

	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=31)
Hipotansiyon	6 ( % 19 )	3 ( %9.6 )
Hipertansiyon	0	6 ( %19 )
Bradikardi	0	0
Taşikardi	1 ( % 3 )	6 ( %19 )

İstatistiksel çalışmalarda ort + SD kullanılmıştır

Çalışmamıza dahil edilen hiçbir hastada kalp atım hızı dakikada 40'ın altına düşmedi. Ancak 50 atımın altında hipotansiyon oluşan hastalarda infüzyon hızı azaltıldı ve i v atropin yapıldı. İlk girişimler başarılı oldu ve atropin tekrarı ya da infüzyon hızında yeniden ayarlama gerekliliği olmadı. Grup 1'de 6 hastada infüzyon hızı azaltıldı ve 6 hastaya atropin yapıldı. Bu girişimler Grup 1'de Grup 2'ye göre daha fazla hastaya uygulandı. Grup 2'de yalnız bir hastada infüzyon hızı azaltılırken, hiçbir hastaya atropin verilmedi. Grup 1'de hiçbir hastada infüzyon hızı artırılmadı ya da bolus enjeksiyon yapılmadı. Grup 2'de ise 3 hastaya bolus alfentanil yapıldı ve 6 hastanın da infüzyon hızı artırıldı. (Tablo 12)

**Tablo 12:** Gruplar arasında cerrahi uyarılara yanıtların ek tedavileri

	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=31)
Atropin 0,5 mg bolus	6 ( %13 )	0
İnfüzyon hızında azaltma	6 ( % 19 )	1 ( %3 )
İnfüzyon hızında arttırma	0	6 ( %19 )
Bolus opioid enjeksiyonu	0	3 ( %9 6)

İstatistiksel çalışmalarda ort + SD kullanılmıştır

Gruplara göre ortalama infüzyon hızları tablo 13'te görülmektedir. Operasyon boyunca infüzyon hızlarında fazla bir değişiklik yapma gereksinimi olmamış ve infüzyon hızları stabil seyretmiştir. İnfüzyonlar Grup 1'de operasyon sonunda, Grup 2'de ise operasyon bitiminden 10 dakika önce sonlandırılmıştır.

**Tablo 13 :** Gruplara göre ortalama infüzyon hızları ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ )

	Grup 1	Grup 2
Entübasyon sonu	0 89 $\pm$ 0 22	1 95 $\pm$ 0 27
10 dk	0 5 $\pm$ 0 0	1 0 $\pm$ 0 0
20 dk	0 48 $\pm$ 0 06	1 $\pm$ 0 0
<b>Trokar gir</b>	0 46 $\pm$ 0 08	1 06 $\pm$ 0 25
30 dk	0 44 $\pm$ 0 1	1 09 $\pm$ 0 3
<b>Operasyon sonu</b>	0 46 $\pm$ 0 09	

İstatistiksel çalışmalarda ort + SD kullanılmıştır

### Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

İndüksiyon sırasında her iki gruptan birer hastada bolus opioid uygulaması sırasında kas rijiditesi gözlemedik. Postoperatif dönemde hastaların 45 dakika uyanma ünitesinde izlendiği süre içinde diğer yan etkiler kaydedildi. Bu süre içinde hastalarımızda kusma gözlemedik, bulantısı olan her iki gruptan üçer hastaya İV metoklopramid yapıldı. Gruplar arasında yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ; Tablo 14)

Tablo 14 : Gruplara göre yan etki oranları

	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=31)
Bulantı	3 (%9.6)	3 (%9.6)
Kusma	0	0
Titreme	3 (%9.6)	4 (%13)
Kas rijiditesi	1 (%3)	1 (%3)
Kaşıntı	2 (%6.5)	4 (%13)

Gruplar arasında intraoperatif analjezik tüketim miktarı ve postoperatif ilk analjezik gereksinimi zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Grup 1’de Grup 2’ye göre daha az analjezik kullanıldı ve hastalar daha erken analjezik gereksinimi duydular ( $p > 0.05$ ; Tablo 15)

Tablo 15: İntraoperatif toplam analjezik miktarı ve postoperatif ilk analjezik gereksinimi

	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=31)
İntraoperatif toplam analjezik miktarı ( mg )	3.28 ± 1.22	4.92 ± 1.40
Postoperatif ilk analjezik gereksinimi ( dk )	19.80 ± 8.45	25.64 ± 7.91

İstatistiksel çalışmalarda ort ± SD kullanılmıştır

Gruplar arasında deküarizasyon ve naloksan verilen hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ; Tablo 16). İnfüzyonların kesilmesinden 10 dakika sonra solunumu yeterli olmayan hastalara naloksan verildi. Grup 1' de hiçbir hastanın naloksan gereksinimi olmazken, Grup 2'de ise 3 hastaya naloksan uygulandı,

**Tablo 16:** Gruplara göre deküarizasyon ve naloksan gereksinimleri

	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=31)
Deküarizasyon	2	3
Naloksan	0	3

## TARTIŞMA

Opioidler dengeli ve total intravenöz anestezi tekniklerinde, olumsuz cerrahi uyarılara somatik yanıtları ve otonom sinir sistemini bloke etmede gerekli analjeziyi sağlar. Böylece cerrahi stresi azaltarak girişim sırasında hemodinamik durumun kararlı kalmasına yardımcı olur. Son zamanlarda geliştirilen kısa etkili  $\mu$  opioid agonisti olan remifentanil ve alfentanil hızlı derlenme özellikleri nedeniyle giderek önem kazanmaktadır. Özellikle hızlı etki başlangıcı ve uzun süreli kullanımlarda bile hızlı derlenme ve nonspesifik esterazlarla metabolize olma özelliği ile remifentanil daha avantajlı görünmektedir.

Çalışmamızda yeni, çok kısa etkili bir narkotik analjezik olan ve benzersiz metabolizma özellikleri bulunan remifentanili alfentanil ile laparoskopik kolesistektomi vakalarında propofol ile total intravenöz anestezi yöntemini kullanarak hemodinami, uyanma zamanı, ekstübasyon zamanı ve ilk analjezik gereksinim zamanı açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Cartwright ve arkadaşlarının günübürlük cerrahi uygulanacak premedikasyon yapılmamış 200 hasta üzerinde yapılan, remifentanil ve alfentanilin karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmalarında, cerrahi uyarana yanıtların remifentanil grubunda önemli oranda daha az (% 52.9 / % 65.7) ve intraoperatif hipotansiyon insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür (10).

Dershwitz ve arkadaşlarının cerrahi streslere yanıtın baskılanması ve uyanma hızı için doz belirlenmesi amacıyla premedikasyon yapılmamış 51 erişkin hasta üzerinde 2 merkezde yaptıkları dengeli anestezi uygulanan çalışmalarında, 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  remifentanil infüzyon hızı ile hastaların çoğunda cerrahi insizyona somatik ve otonomik yanıtlar baskılanırken, 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  ve daha yüksek infüzyonlarda intraoperatif olarak preoperatif değerlere göre kan basıncı ve kalp hızının daha stabil olduğu görülmüştür (11).

Bekker ve arkadaşlarının lumbal laminektomi yapılacak 65 ve üzeri yaştaki premedikasyon verilmemiş 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; remifentanil /  $\text{N}_2\text{O}$  ile izofluran /  $\text{N}_2\text{O}$  / fentanil gruplarını karşılaştırmışlar, remifentanil grubunda KAH, SKB ve DKB önemli ölçüde düşük bulunmuş ve daha fazla vazodilatör ilaç tedavisi

gerekmiştir Isofluran/fentanil grubunda ise antihipertansif tedavi alanların sayısının daha fazla olduğu görülmüştür (104)

Schüttler ve arkadaşlarının majör abdominal cerrahi geçirecek 234 hastada remifentanil ve alfentanilin etkinliği ve güvenilirliği hakkında yaptıkları çalışmada, hipotansiyon ve bradikardi insidansı remifentanil grubunda daha yüksek bulunmuştur Bu çalışmada entübasyon ve cerrahi uyarana yanıtlar ise alfentanil grubunda remifentanil grubundan 2 kat sık görülmüştür (105)

Hogue ve arkadaşlarının vertebral cerrahi, eklem replasman cerrahisi, torasik ve intraabdominal cerrahi geçirecek 161 hastada propofol ile birlikte remifentanili 0.5 µg/kg/dk ve 1 µg/kg/dk infüzyon hızlarında kullandıkları çalışmalarında ; intraoperatif yanıtlar açısından bir farklılık olmadığı, ancak trakeal entübasyona yanıtın düşük infüzyon hızında daha fazla olduğu gözlenmiştir (106)

Sebel ve arkadaşlarının 24 hasta üzerinde hemodinamik yanıtlar ve histamin salınımı ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, 2-30 µg/kg remifentanil verildikten sonra SKB ve KAH'da orta derecede azalma gözlenmiş ve histamin düzeyleri ölçülerek histamin salınımına bağlı olmadığı gösterilmiştir (16)

Philip ve arkadaşlarının gününbirlik laparoskopik cerrahi geçirecek 200 hastada yaptıkları çok merkezli çalışmada, remifentanilin alfentanile göre ¼ oranında kullanıldığında intraoperatif yanıtın remifentanille daha iyi baskılandığı (%53 / %71) ve trokar girişine yanıtın daha az olduğu (% 11 / % 32), infüzyon hızı değişikliklerinin daha düşük olduğu (%24 / % 41) saptanmıştır (4)

Kallar ve arkadaşları laparoskopik tubal sterilizasyon uygulanacak kısa süreli operasyonlarda, trokar girişine hemodinamik yanıtları saptamak ve opioid doz titrasyonu sağlamak amacıyla remifentanil ve alfentanili karşılaştırmışlardır. 0.4 µg/kg/dk dozda remifentanil 0.1 µg/kg/dk dozda alfentanile göre entübasyon, deri insizyonu ve trokar girişine yanıtları anlamlı olarak baskılamış, ancak daha fazla sayıda hastada hipotansiyon ve bradikardi gelişerek doz azaltılmasına gereksinim duyulmuştur (107)

Wuesten ve arkadaşları KBB cerrahisi uygulanacak 42 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, propofol ile TİVA'da remifentanil ve alfentanili sırasıyla 0.25 µg/kg/dk ve 1 µg/kg/dk infüzyon hızlarında kullanmışlar ve her iki grupta da hemodinamik değişiklikleri klinik olarak kabul edilebilir düzeyde bulmuşlardır (108)

Monk ve arkadaşları radikal prostatektomi yapılacak 60 hasta üzerinde nitroz oksit / opioid anestezisi uyguladıkları çalışmada, remifentanil ve alfentanili karşılaştırmış ve remifentanil grubunu hemodinamik stabilite açısından daha üstün bulmuşlardır. Retropubik diseksiyona hipertansif yanıt remifentanil grubunda % 20 iken alfentanil grubunda bu oran % 55 olarak saptanmıştır (12)

Kovac ve arkadaşlarının dengeli anestezisi altında total abdominal histerektomi yapılacak 35 hastada; remifentanil ve alfentanilin hemodinamik ve uyanma özelliklerini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, cerrahi strese hemodinamik yanıtlar üzerine uyguladıkları remifentanil infüzyon hızının alfentanile göre daha etkili olduğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmada uterusun çıkarılması sırasında sistolik kan basıncı remifentanil grubunda % 8, alfentanil grubunda ise % 60 hastada yükselmiştir (109)

O'Hare ve arkadaşlarının en az 30 dakika süreli ortopedik ve genel cerrahi operasyonu geçirecek 60 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, remifentanil ve propofolü değişik konsantrasyonlarda uygulamışlar ve 4 hastada gelişen bradikardi (40-45 atım/dk) hipotansiyonla birlikte olmadığından tedaviye gerek görmemişlerdir (110)

Juckenhofel ve arkadaşlarının jinekolojik laparoskopik cerrahi geçirecek 60 hasta üzerinde TIVA (Propofol/remifentanil) ile inhalasyon anestezisini (sevofluran/fentanil) karşılaştırdıkları çalışmada, trakeal entübasyona sevofluran grubunda görülen kan basıncında yükselme şeklindeki yanıtların propofol grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Anestezi idamesi sırasında kalp hızı sevofluran grubunda önemli derecede daha yüksek seyretmiştir (111)

Fragen ve arkadaşları cerrahi girişim sırasında hasta yanıtlarını önlemek için gereken remifentanil ve propofol dozlarının etkileşimini ortalama bir saat süreli artroskopik diz cerrahisi uygulanan hastalarda araştırmışlar ve hemodinamik profil gözönüne alındığında 0.25 µg/kg/dk'lık remifentanil infüzyonu ile birlikte 100 µg/kg/dk propofol infüzyonu gerektiği sonucuna varmışlardır (112).

Biz de çalışmamızda entübasyona ve cerrahi strese yanıtları karşılaştırdık. Her iki grup karşılaştırıldığında intraoperatif kan basıncı değerleri arasında istatistiksel bir fark bulamadık ( $p > 0.05$ ). Buna karşın remifentanil grubu kan basıncı değerleri alfentanil grubuna göre daha düşüktü. Remifentanil grubu kendi içinde değerlendirildiğinde kan basıncı preoperatif değerlere göre bütün ölçüm zamanlarında anlamlı olarak azalmıştı.



( $p < 0.05$ ). Alfentanil grubunda ise entübasyon sonu kan basıncı değerlerinde fark yoktu OKB da entübasyon sonu, 30 ve 45 dakikalarda ve trokar girişinde farklılık göstermedi. Bu grubun diğer ölçümleri preoperatif değerle karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde azalmıştı ( $p < 0.05$ ). KAH remifentanil grubu alfentanil grubu ile karşılaştırıldığında 1. ve 3 dakikalarda istatistiksel olarak azalmıştı ( $p < 0.05$ ) Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde alfentanil grubundaki entübasyon sonu dışında her iki grubun tüm ölçüm değerleri istatistiksel olarak azalmıştı ( $p < 0.05$ ) Remifentanil grubunda 6 hastada (% 19) SKB 80 mmHg'nın altında, KAH'ları da 45-50 atım/dk arasında kaydedildi. Alfentanil grubunda hiçbir hastada bu değerlere rastlanmadı. Ancak alfentanil grubunda 3 hastada SKB preoperatif değerlere göre % 20 azalmıştı. Postoperatif kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında remifentanil grubunda 30 dakikada diyastolik kan basıncının alfentanil grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu saptadık ( $p < 0.05$ ) Postoperatif kan basıncı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber remifentanil grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar remifentanilin vücuttan hızlı eliminasyonuna bağlı olabilir. Bu grubun ilk analjezik gereksinimi de daha erken ortaya çıkmıştı.

Bizim çalışmamızda da remifentanil grubunda 6 hastada (%19) ve alfentanil grubunda 1 hastada (% 3) infüzyon hızlarında azaltma gereksinimi oldu. Remifentanil grubunda infüzyon hızlarında hiç artırma gereksinimi olmazken, alfentanil grubunda 6 hastada (% 19) hipertansiyon ve taşikardi nedeniyle infüzyon hızı artırıldı ve 3 hastada (% 9.6) bolus alfentanil uygulandı. Alfentanil grubunda 4 hastada entübasyon sonunda görülen hipertansif yanıt indüksiyonda uygulanan alfentanil bolus dozunun önerilen en alt sınırdaki olması ile ilgili olabilir. Tablo 13'te görüldüğü gibi her iki grupta da infüzyon hızları operasyon boyunca değişmemiştir.

Witkowski ve arkadaşlarının 3-6 saat süreli spinal cerrahi yapılacak 55 hastada  $N_2O$  / opioid anestezisi altında yaptıkları remifentanil alfentanil karşılaştırmasında, gruplar arasında spontan solunum başlangıcı, sözlü uyarana yanıt ve ekstübasyon zamanı açısından önemli bir farklılık saptanmamış ve tüm hastalarda 2-7 dakika içinde uyanma gerçekleşmiştir. Bu çalışma uzun süreli cerrahi girişimleri takiben bile remifentanilden uyanmanın hızlı olduğunu göstermektedir (114).

Schüttler ve arkadaşları remifentanil ve alfentanilin spontan solunum başlangıcı, yeterli solunum oluşması ve sözlü komutlara yanıt sürelerine etkilerinin benzer, ekstübasyon zamanının remifentanil grubunda daha kısa ( $p=0.048$ ) olduğunu saptamışlardır (105).

Cartwright ve arkadaşları remifentanil ve alfentanili izofluran anestezisinde karşılaştırmışlar; sözlü uyaranlara yanıt, spontan solunum başlangıcı, yeterli solunum ve ekstübasyon zamanı açısından gruplar arası önemli bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (101).

Monk ve arkadaşları radikal prostatektomilerde yaptıkları karşılaştırmalarında remifentanilden uyanmanın alfentanile göre daha hızlı olduğunu gözlemişlerdir. Ekstübasyon zamanı remifentanil grubunda  $8.5 \pm 5.2$  iken, alfentanil grubunda  $17.0 \pm 27.0$  dakika, sözlü yanıtlar remifentanil grubunda  $9.2 \pm 6.2$  iken alfentanil grubunda  $25.3 \pm 28.6$  olarak bulunmuştur (12).

Kovac ve arkadaşları total abdominal histerektomide remifentanil grubunda uyanmanın alfentanil grubuna göre önemli ölçüde daha hızlı olduğunu görmüşlerdir. Spontan solunum başlangıcı, yeterli solunum oluşumuna kadar geçen süre, ekstübasyon zamanı ve sözlü komutlara yanıtlar sırasıyla remifentanil grubunda 4.5, 6.5, 7 ve 4 dakika, alfentanil grubunda ise 13.5, 14, 14.5 ve 10.5 dakika olarak tespit edilmiştir (109).

Larssen ve arkadaşları 60 hastada uyanma ve kognitif fonksiyonların düzelmesi açısından remifentanil/propofol, sevofluran/fentanil ve desfluran/fentanil gruplarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, remifentanil/propofol grubunda uyanmanın daha hızlı ve kognitif fonksiyonların daha iyi olduğunu gözlemişlerdir (113).

Dershwitz ve arkadaşları değişik oranlarda remifentanil infüzyonları uyguladıkları hastalarda infüzyon kesildikten 2.5-4.6 dakika sonra spontan solunumun başladığını, 3.0-4.6 dakikada sözlü komutlara yanıt verildiğini, 4.2-7.2 dakika sonra hastaların ekstübe edildiğini ve ilk analjezik gereksiniminin 12.1-38.6 dakika sonra başladığını bildirmişlerdir (11).

Bekker ve arkadaşları çalışmalarında remifentanil +  $N_2O$  grubunda izofluran +  $N_2O$  + fentanil grubuna göre daha hızlı bir uyanma profili gözlemişlerdir. Göz açma zamanı  $2.3 \pm 1.1 / 4.8 \pm 2.6$ , ekstübasyon zamanı  $3.2 \pm 2.1 / 6.8 \pm 3.8$ , sözlü yanıt zamanı  $3.9 \pm 2.6 / 9.9 \pm 6.2$  dakika olarak saptanmıştır (104).

O'Hare ve arkadaşları yüksek doz remifentanil + düşük doz propofol infüzyonu uygulanan hastalarda uyanma zamanının düşük doz remifentanil + yüksek doz propofol

infüzyonu uygulanan hastalara göre daha kısa olduğunu gözlemişlerdir Göz açma 6 0 dakikaya karşılık 6 5 dakika, oryantasyon 14 2 dakikaya karşılık 19 5 dakika olarak bulunmuştur (110)

Fragen ve arkadaşlarının diz artroskopisi uygulanan hastalarda yaptıkları bir çalışmada remifentanilin yüksek dozu ile propofolün düşük infüzyon hızlarının kullanıldığı grupta yeterli solunum, ekstübasyon, göz açma, oryantasyon ve sözel komutlara uyma sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır (112)

Kallar ve arkadaşlarının laparoskopik tubal sterilizasyon yapılacak hastalarda yaptıkları remifentanil ve alfentanil karşılaştırmasında alfentanil infüzyonu erken kesildiği halde, spontan solunuma, yeterli solunum ya da uyanmaya kadar geçen süreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır İlk analjezik gereksinimi remifentanil 0 1 grubunda 10 dakika, remifentanil 0 4 grubunda 13 dakika ve alfentanil grubunda 17 dakika olarak saptanmıştır (107)

Wuesten ve arkadaşları remifentanilin eşit güçte alfentanile göre uyanma profili ve solunum fonksiyonlarının geri dönüşü açısından daha üstün ve güvenilir olduğunu saptamışlardır Ekstübasyon zamanı remifentanil grubunda  $9 \pm 2$  dakika alfentanil grubunda  $11 \pm 5$  dakika olarak benzer bulunmuş Aldrete skoru 10 dakikada  $\geq 9$  remifentanil grubu % 79 hastada, alfentanil grubu % 40 hastada gerçekleşmiş 30 dakika Aldrete skoru ise remifentanil grubunda % 95, alfentanil grubunda ise % 65 hastada tam puana ulaşmıştır (108).

Philip ve arkadaşları gününbirlik cerrahide propofol ile TIVA'da remifentanil ile alfentanili karşılaştırdıklarında; spontan solunum başlangıcını, yeterli solunum ve ekstübasyon zamanını, verbal yanıtları, Aldrete skoru  $\geq 9$  zamanını benzer ve ilk analjezik gereksinimini ise remifentanil grubunda daha kısa bulmuşlardır (4)

Hogue ve arkadaşları remifentanilin düşük ve yüksek dozlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da anesteziden uyanma 3-7 dakika içinde gerçekleşmiştir Spontan solunum, sözlü komutlara yanıt, ekstübasyon zamanları ve ilk Aldrete skoru  $\geq 9$  zamanı düşük doz grubunda 3, 5, 6 ve 23 dakika, yüksek doz grubunda ise 3 5, 5, 7 ve 20 dakika olarak ölçülmüştür (106)

Çalışmamızda remifentanil ve alfentanilin derlenme üzerine etkilerini araştırırken, premedikasyon için kullanılan ajanların derlenme zamanını etkileyebileceğini dikkate alarak hastalarımıza premedikasyon uygulamadık Ventilasyon başlangıcı, göz açma,

ekstübasyon ve verbal yanıt süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Spontan solunum, göz açma ve ekstübasyon sürelerini Grup 2'de, verbal yanıt süresini ise Grup 1'de daha kısa bulduk. Bulgularımız daha önceki bazı çalışmalarla benzerdi (101, 107). Remifentanil ile bu sürelerin daha kısa bulunduğu çalışmalarda propofol infüzyonu operasyon bitiminden 15 dakika önce % 50 oranında azaltılmış (106) veya 5 dakika önce kesilmiştir (4). Remifentanil ile bu sürelerin daha uzun bulunduğu Wuesten ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise (108) propofol infüzyonu operasyon sonunda kesilmiştir. Aldrete skorlarını değerlendirdiğimizde; 5'inci dakika değerlerini remifentanil grubunda alfentanil grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte daha düşük, 10 ve 15'inci dakika değerlerini ise istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek bulduk. Remifentanil grubu hastalarımızda 10 dakika sonra tam derlenme başlarken, alfentanil grubu hastalarda bu süre 15 dakikaya uzamaktadır. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalarla benzer bir şekilde remifentanilin vücuttan hızla elimine olduğunu göstermektedir. İlk 5 dakikada Aldrete skorunun benzer oluşu alfentanilin operasyon bitiminden 10 dakika önce kesilmiş olmasına bağlı olabilir. Postoperatif dönem ilk analjezik gereksinimi süresini remifentanil grubunda  $19.8 \pm 8.45$  dakika, alfentanil grubunda ise  $25.64 \pm 7.91$  dakika olarak saptadık. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunmadı. Ancak daha önceki çalışmalarla paralel olarak bizim çalışmamızda da remifentanil verilen hastalarda postoperatif ağrının daha erken ortaya çıktığı açıkça görülmektedir.

Wuesten ve arkadaşları opioid infüzyonlarının kesilmesinden 20, 30 ve 40 dakika sonraki ölçümlerde periferik oksijen saturasyonunun remifentanil grubunda alfentanil grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunduğunu bildirmektedir (108).

Biz de çalışmamızda ekstübasyon sonu SpO<sub>2</sub> değerlerini remifentanil grubunda alfentanil grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Daha sonraki kayıtlarda iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu bulgular remifentanilden derlenmenin alfentanile göre daha hızlı olduğu konusunda daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Cartwright ve arkadaşlarının remifentanil ile alfentanili karşılaştırdıkları çalışmada postoperatif bulantı, kusma ve titreme remifentanil grubunda sırasıyla 18, 7 ve 19

hastada, alfentanil grubunda ise 21, 6 ve 1 hastada görülmüş, alfentanil grubundan bir hastada postoperatif solunum depresyonu meydana gelmiştir (101)

Kallar ve arkadaşlarının çalışmasında bulantı ve kusma insidansı sırasıyla remifentanil grubunda % 71 ve % 46, alfentanil grubunda ise % 77 ve % 57 oranlarında gözlenmiştir. Bu oranların yüksekliği postoperatif analjezide fentanil kullanımı veya anestezi yöntemine bağlanmıştır. Rijidite sırasıyla üç ve bir hastada gözlenmiştir (107)

Fragen ve arkadaşlarının çalışmasında yan etki olarak en sık doza bağımlı olmayan titreme gözlenmiştir (% 47-65). Bulantı-kusma insidansı artan propofol konsantrasyonu ile azalma göstermiş 4 µg/ml dozunda bulantı % 24'e düşerken kusma görülmemiştir. Kaşınıtı insidansı propofol dozuyla değişme göstermemiştir (% 18-29). Hiçbir hastada kas rijiditesi ortaya çıkmamıştır (112)

Kovac ve arkadaşlarının remifentanil alfentanil karşılaştırmasında gruplar arasında bulantı insidansında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (109)

Bekker ve arkadaşları PONV insidansını remifentanil grubunda izofluran/fentanil grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük (%35- 65) bulmuştur (104)

Juckenhofel ve arkadaşları, laparoskopik operasyonlarda remifentanil-propofol grubu ile sevofluran-fentanil grubu arasında titreme, bulantı ve kusma insidansı açısından bir fark görmemişlerdir (111)

Wuesten ve arkadaşlarının TİVA çalışmasında remifentanil grubunda 1 hastada bulantı, bir hastada kaşınıtı ve 1 hastada titreme, alfentanil grubunda ise 1 hastada bulantı ve 3 hastada kaşınıtı görülmüştür (108)

Schüttler ve arkadaşları bulantı, kusma, kas rijiditesi ve titreme insidanslarını remifentanil grubunda sırasıyla % 47, % 10, % 8 ve % 7, alfentanil grubunda ise % 47, % 16, %1 ve % 2 olarak bildirmişler, yan etkilerin toplam insidansı gruplar arasında benzer bulunmuştur (% 68 ve 61) (105)

Philip ve arkadaşları TİVA'da remifentanil ve alfentanil gruplarının yan etki insidansını sırasıyla bulantı % 44 ve 53, kusma % 21 ve 29 şeklinde bildirmişler ve önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür. Remifentanil grubunda % 1 kas rijiditesi, alfentanil grubunda da % 3 oranında solunum depresyonu görülmüştür (4)

O'Hare ve arkadaşları postoperatif ilk 4 saat içinde bulantı-kusma insidansını 60 hastada 2 ve ilk 24 saat içinde ise 19 hasta olarak bildirmiştir (110)

Biz de çalışmamızda gruplar arasında bulantı, kusma, titreme, kaşıntı ve kas rijiditesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık Remifentanil grubunda 3 hastada (%9.6) bulantı, 3 hastada (%9.6) titreme, 2 hastada kaşıntı (% 6.5) ve bir hastada (% 3) kas rijiditesi gözlemlendi, hiçbir hastada kusma görülmedi Alfentanil grubunda ise 3 hastada (%9.6) bulantı, 4 hastada (%13) titreme, 4 hastada (%13) kaşıntı ve bir hastada (% 3) kas rijiditesi gözlemlendi Bulantı kusma insidansının düşük olması propofol infüzyonlarının azaltıcı etkisi, inhalasyon anesteziklerinin kullanılmaması veya hastaların bizim tarafımızdan yalnız 45 dakika takip edilmiş olmasına bağlı olabilir.

Kovac ve arkadaşlarının çalışmasında naloksan gereksinimi remifentanil grubunda % 25, alfentanil grubunda ise % 60 oranında olmuştur (109)

Hogue ve arkadaşları remifentanilin düşük doz infüzyonunda % 4, yüksek doz infüzyonunda ise % 5 hastada infüzyon kesildikten 5 dakika sonra naloksan verildiğini bildirmişlerdir (106)

Cartwright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remifentanil ve alfentanil karşılaştırılmış ve solunum depresyonu gelişen alfentanil grubundan bir hastaya (< %1) naloksan verilmiştir (101)

Fragen ve arkadaşları diz artroskopisi yapılan hastalarda yaptıkları remifentanil-propofol doz çalışmasında hiçbir hastada naloksana gereksinim duyulmadığını bildirmişlerdir (112)

Philip ve arkadaşları remifentanil ile alfentanil karşılaştırmasında infüzyon kesildikten sonra 10 dakika içinde yeterli solunumu olmayan hastalara naloksan uygulamışlar, remifentanil grubunda % 3, alfentanil grubunda % 8 oranında naloksan gereksinimi bildirmişlerdir Alfentanil grubundan 2 hastada (% 3) postoperatif solunum depresyonu gelişmiştir (4)

Dershwitz ve arkadaşları çalışma protokolünde postoperatif 10 dakika içinde yeterli solunumu olmayan hastalara naloksan verilmesini planlamışlar ancak hiçbir hastada naloksan gereksinimi olmamıştır (11)

Monk ve arkadaşları radikal prostatektomilerde 10 dakika sonra yeterli solunumu olmayan hastalarda naloksan gereksinimini remifentanil grubunda % 17, alfentanil grubunda ise % 50 olarak bildirmiştir (12)

Witkowski ve arkadaşları remifentanil grubunda 18 hastanın ikisinde, alfentanil grubunda ise 18 hastanın altısında naloksan gereksinimi bildirmiştir (114)

Bizim çalışmamızda alfentanil grubundan 3 hastaya 10 dakika sonra yeterli solunum oluşmaması nedeniyle naloksan verildi, remifentanil grubundan hiçbir hastada naloksan gereksinimi olmadı. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ )

Çalışmamızda remifentanil grubunda 2 hastaya ve alfentanil grubunda 3 hastaya deküarizasyon uygulandı

Philip ve arkadaşları remifentanil veya alfentanil gruplarında hiçbir hastada venöz irritasyon görülmediğini bildirmişlerdir (4)

Bizim çalışmamızda her iki grup hastalarda bolus dozların verildiği sırada venöz irritasyona bağlı ağrı oluşmadı. Biz her iki ilacın da maksimum etki oluşturma süresinin yaklaşık 1 dakika olması nedeniyle propofole bağlı ağrının önlendiğini düşündük

## SONUÇ

Araştırmamız elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanmış ASA I ve II sınıfına dahil 46 kadın 16 erkek hasta üzerinde gerçekleştirildi Rastgele yöntemle iki gruba ayrılan hastalarımıza 5-6 mg/kg/saat propofol infüzyonu ile birlikte birinci gruba 0.5 µg/kg/dk remifentanil ve ikinci gruba 1 µg/kg/dk alfentanil infüzyonu uygulandı

Araştırmamızda yeni geliştirilen kısa etkili opioidlerden remifentanil ve alfentanili propofol ile total intravenöz anestezide hemodinami, uyanma zamanı, ekstübasyon zamanı, ilk analjezik gereksinimi zamanı, yan etki ve komplikasyonlar açısından karşılaştırdık

Her iki grupta da induksiyonla birlikte başlayan ve operasyon süresince devam eden kan basıncında ve kalp hızında azalma gözlemlendi Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte entübasyona ve cerrahi strese yanıtlar açısından intraoperatif dönemde remifentanil grubu daha stabildi Postoperatif dönemde ise remifentanil grubunda kan basıncı değerleri daha yüksek seyrederken ekstübasyon ve uyanma süreleri arasında istatistiksel farklılık görülmedi Modifiye Aldrete Skoru ile yapılan değerlendirmede derlenme remifentanil grubunda daha iyi olduğu gözlemlendi Bulantı, titreme, kaşıntı ve kas rijiditesi oldukça düşük oranlarda görüldü ve hiçbir hastada kusma görülmedi

Sonuç olarak, elektif laparoskopik kolesistektomi planlanan ASA I ve II sınıfına dahil hastalarda propofol ile TİVA uygulamasında remifentanilin alfentanile göre cerrahi uyarılarına daha iyi baskılandığı ve derlenme açısından daha üstün olduğu kanısındayız



## ÖZET

Araştırmamız elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanmış ASA I ve II sınıfına dahil 46 kadın 16 erkek hasta üzerinde gerçekleştirildi. Rastgele yöntemle 31'er kişilik iki gruba ayrılan hastalarımızın birinci grubuna TIVA tekniği ile propofol + remifentanil, ikinci grubuna ise yine TIVA tekniği ile propofol + alfentanil uygulandı. Propofol indüksiyonda 2 mg/kg bolus ve idamede 5-6 mg/kg/saat infüzyon şeklinde verildi. Remifentanil 1 µg/kg bolus dozun ardından entübasyon sonuna kadar 1 µg/kg/dk hızda infüzyon başlandı ve sonrasında operasyon sonuna kadar 0.5 µg/kg/dk hızında infüzyon şeklinde devam edildi. Alfentanil 8 µg/kg bolus verildi, entübasyon sonuna kadar 2 µg/kg/dk hızda infüzyon başlandı, entübasyon sonrası 1 µg/kg/dk'ya azaltıldı ve operasyon bitiminden 10 dakika önce kesildi.

Araştırmamızda yeni geliştirilen kısa etkili opioidlerden remifentanil ve alfentanili TIVA tekniğinde hemodinami, uyanma zamanı, ekstübasyon zamanı, ilk analjezik gereksinim zamanı, yan etki ve komplikasyonlar açısından karşılaştırdık.

Her iki grubunda indüksiyonları rahat ve sorunsuzdu. Her gruptan birer hastada kısa süreli kas rijiditesi görülürken, bütün hastalarda entübasyon ilk denemede gerçekleşti. Remifentanil grubunda daha fazla olmakla birlikte her iki grupta da KAH, SKB, OKB ve DKB değerlerinde kontrol değerlerine göre istatistiksel azalma görüldü. Remifentanil grubunda 6 hastada hipotansiyon ile birlikte KAH'da düşme (45-50/dk) görüldü. Sıvı replasmanı, infüzyon hızında azaltma ve bolus atropin verilerek yapılan tedavi yeterli oldu. Alfentanil grubunda ise 3 hastada hipotansiyon görülerek bir hastada infüzyon hızı azaltıldı. Entübasyona ve cerrahi strese yanıtlar alfentanil grubunda remifentanil grubuna göre daha fazla görüldü. Remifentanil grubunda 1 hastada taşikardi gelişti ve hiçbir hastada hipertansiyon gözlenmedi. Alfentanil grubunda ise 6 hastada taşikardi ve 6 hastada hipertansiyon görüldü. 6 hastanın alfentanil infüzyonu % 100 oranında arttırılırken 3 hastaya bolus doz uygulandı. İntraoperatif dönemde remifentanil grubunda kan basıncı ve KAH sonuçlarının daha stabil olduğu görüldü. Postoperatif dönemde ise SKB, OKB ve DKB ortalama değerlerinin remifentanil grubu hastalarda daha yüksek olduğu gözlemlendi. Postoperatif 30 dakika diyastolik kan basınçları remifentanil grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Bu durum

remifentanilin kısa etkili olması nedeniyle hastaların erkenden ağrı duyması ile ilgili olabilir.

Anestezi süresinin bitiminde her iki grubun ekstübasyon ve uyanma süreleri arasında istatistiksel farklılık olmadığı görüldü. Modifiye Aldrete Skoru ile yapılan değerlendirmede infüzyonlar kesildikten 10 ve 15 dakika sonra derlenmenin remifentanil grubunda istatistiksel olarak daha iyi olduğu gözlemlendi. Alfentanil grubundan 3 hastada naloksan gereksinimi oldu.

Postoperatif dönemde remifentanil grubunda 3 hastada bulantı, 3 hastada titreme ve 2 hastada kaşıntı görülürken, alfentanil grubunda ise 3 hastada bulantı, 4 hastada titreme ve 4 hastada kaşıntı görüldü.

Sonuç olarak, elektif laparoskopik kolesistektomi geçirecek ASA I ve II sınıfına giren hastalarda propofol ile TIVA tekniğinde remifentanilin alfentanile göre cerrahi uyaranları daha iyi baskıladığı ve derlenme açısından daha üstün olduğu, ancak postoperatif ağrı tedavisinin önceden planlanarak gerekli analjezinin sağlanması gerektiği kanısına vardık.

## KAYNAKLAR

- 1- Rosow CE: An overview of Remifentanil *Anest Analg* 1999; 89 : S : 1-3
- 2- Morgan GE, Mikhail MS: *Clinical Anesthesiology 2<sup>nd</sup> Edition In Nonvolatile Anesthetic Agents*, Stamford: Appleton & Lange, 1996; 137-141
- 3- Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AGL, Bovill JG: Propofol anesthesia and rational opioid selection *Anesthesiology* 1997; 87:1549-62
- 4- Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, et al : Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using Total Intravenous Anesthesia. *Anest Analg* 1997; 84: 515-21
- 5- Egan TD: Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: A preliminary appraisal *Clin Pharmacokinet* 29(2) : 80-94 1995
- 6- Glass PSA, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil *Anest Analg* 1999 ; 89 : 7-14
- 7- Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Herman DJ, Muir KT, et al : The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil ( 6187084B ) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 881-92
- 8- Westmoreland CI, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT: Pharmacokinetics of remifentanil (6187084B) and its major metabolite ( 6190291 ) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 893-903
- 9- Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, et al : Measured context-sensitive half times of remifentanil and alfentanil *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 968-75
- 10- Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, et al: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra short-acting opioid: Remifentanil ( 6187084B) *Anest Analg* 1993 ; 77 : 1031-40

- 11- Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, et al: Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases *Anesth Analg* 1995; 81: 619-23
- 12- Monk TG, Batenhorst RL, Folger WH, Kirkham AIT, Lemon DL, et al: A comparison of remifentanil during nitrous-narcotic anesthesia *Anesth Analg* 1994;78:S293
- 13- Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, et al: Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers *Anesthesiology* 1996; 84: 821-33
- 14- Cunningham FE, Hoke JF, Muir KT, James MK, Hofmann WE, et al: - Pharmacokinetic/ pharmacodynamic evaluation of remifentanil ,GR90291 , and alfentanil *Anesthesiology* Sep1995 83: A376
- 15- Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, Baughman V, Glass PSA: Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 253-9
- 16- Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil *Anesth Analg* 1995; 80: 990-3
- 17- DS Warner , BJ Hindman, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, et al: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy : *Anesth Analg* 1996; 83: 348-53
- 18- Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF: Effects of remifentanil , a new short-acting opioid , on cerebral blood flow , brain electrical activity , and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993 ;79 : 107-113
- 19- Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, Song K, Boening JA, et al: A comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg* 2000; 91: 163-169

- 20- Sneyd JR, Whaley A, Dimpel HL, Andrews CJH: An open , randomized comparison of alfentanil , remifentanil and alfentanil followed by remifentanil in anaesthesia for craniotomy Br J Anaesth 1998 ; 81: 361-364
- 21- Haber GW and Litman RS: Generalized tonic-clonic activity after remifentanil administration. Anesth Analg 2001 ; 93 : 1532-1533
- 22- Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, et al : Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil in Volunteer Subjects with Severe Liver Disease. Anesthesiology 1996 ; 84 (4):812-820
- 23- Navapurkar VU, Archer S, Gupta SK, Muir KT, Frazer N, Park GR: Metabolism of remifentanil during liver transplantation. Br J Anaesth 1998 ; 81: 881-886
- 24- Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers : Anesthesiology 1997; 87 : 533-41
- 25- Eck JB and Lynn AM: Use of remifentanil in infants Paediatric Anaesthesia 1998; 8 : 437-439
- 26- Ross AK, Davis PJ, Dear GL, Ginsberg B, McGovan FX, et al : Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures Anesth Analg 2001; 93:1393-1401
- 27- Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, et al : Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil I Model Development. Anesthesiology 1997; 86:10-23
- 28- Minto CF, Schnider TW, Shafer SL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil : II Model Application Anesthesiology 1997; 86 : 24-33
- 29- Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP: Intravenous remifentanil; Placental transfer, maternal and neonatal effects Anesthesiology 1998 ; 88: 1467-74.

- 30- Blair JM, Hill DA and Fee JPH: Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: A feasibility study *Br J Anaesth* 2001 87 (3); 415-20
- 31- Santos IL, Sanchez J, Reboso MJ, Mesa Del Castillo PC, et al : General anesthesia with remifentanil in two cases of emergency cesarean section ; *Rev Esp Anesthesiol Reanim* May 2001 48 (5):244-7
- 32- Royston D, Gupta S, Haigh A, Kenny G, Rees P, et al : The pharmacokinetics of remifentanil injection during hypothermic cardiopulmonary bypass in humans *Anesthesiology* Sep 1995 83 : A 384
- 33- Johnson KB, Kern SE, Hamber EA, McJames SW, Kohnstamm KM, Egan TD: Influence of hemorrhagic shock on remifentanil : A pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 322-32
- 34- Stiller RL, Davis PJ, McGowan FX, Scierka A, Gupta S, Muir K: In vitro metabolism of remifentanil the effects of pseudocholinesterase deficiency *Anesthesiology* Sep 1995 83 : A 381
- 35- Manullang J and Egan TD: Remifentanil's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 529
- 36- Duthie DJR, Stevens JJWM, Doyle AR, Baddoo HHK, Gupta SK, et al : Remifentanil and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia *Anesth Analg* 1997; 84 : 740-4
- 37- R. Alexander , R Hill , et al : Remifentanil prevents an increase in intraocular pressure after succinylcholine and tracheal intubation *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 606-607
- 38- Ng HP, Chen FG, Yeong SM, Wong E, Chew P: Effect of remifentanil compared with fentanyl on intraocular pressure after succinylcholine and tracheal intubation *Br J Anaesth* 2000 ; 85 : 785-7
- 39- Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, et al : Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 562-73

- 40- Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhur RK: Severe cardiovascular depression with remifentanyl *Anesth Analg* 2000; 91 : 58-6.
- 41- H Buerkle , TL Yaksh: Comparison of the spinal actions of the  $\mu$ -opioid remifentanyl with alfentanil and morphine in the rat *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 94-102
- 42- Avramow MN, Smith I, White PF: Reactions between midazolam and remifentanyl during monitored anesthesia care *Anesthesiology* 1996 ; 85 :1283-89
- 43- Patel SS and Spencer CM: Remifentanyl : *Drugs* 1996 Sep : 52 (3) : 417-427
- 44- Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, et al : Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology* 1996; 85: 721-8
- 45- Cookson RF, Niemegeers JE, Bussche GV: The development of alfentanil. *Br J Anaesth* 1983; 55: 147S
- 46- Hull CJ: The pharmacokinetics of alfentanil in man *Br J Anaesth* 1983; 55: 157S
- 47- Meuldermans W, Van Peer A, Hendrickx J, Woestenborghs R, Lauwers W, et al: Alfentanil pharmacokinetics and metabolism in humans. *Anesthesiology* 1988; 69: 527-34.
- 48- Boer F, Bovill JG, Burm AGL, Mooren AG: Uptake of sufentanyl, alfentanil and morphine in the lungs of patients' about to undergo coronary artery surgery *Br J Anaesth* 1992; 68: 370-5.
- 49- Yun CH, Wood M, Wood AJJ, Guengerich FP: Identification of the pharmacogenetic determinants of alfentanil metabolism: Cytochrome P-450 3A4 *Anesthesiology* 1992; 77: 467-74.
- 50- Shafer S, Varvel JR: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63
- 51- Westmoreland CL, Sebel PS, Groper A: Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients *Anesth Analg* 1994; 78: 23-8
- 52- Sebel PS, Bovill JG, Van Der Haven A: Cardiovascular effects of alfentanil anaesthesia *Br J Anaesth* 1982; 54: 1185-9.

- 53- Mahla ME, White SE, Moneta MD: Delayed respiratory depression after alfentanil. *Anesthesiology* 1988; 69: 593-5
- 54- Rucquoi M, Camu F: Cardiovascular responses to large doses of alfentanil and fentanyl. *Br J Anaesth* 1983; 55: 223S
- 55- Chauvin M, Lebrault C, Levron JC, Duvaldestin P: Pharmacokinetics of alfentanil in chronic renal failure. *Anesth Analg* 1987; 66: 53-6
- 56- Shafer A, Sung ML, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfentanil infusions during general anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 1021-8
- 57- Meistelman C, Saint-Maurice C, Lepaul M, Levron JC, Loose JP, Mac Gee K: A comparison of alfentanil pharmacokinetics in children and adults. *Anesthesiology* 1987; 66: 13-16.
- 58- Petros A, Dunne N, Metha R, Dore CJ, Van Peer A, et al : The pharmacokinetics of alfentanil after normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995; 81: 458-64
- 59- Maitre PO, Vozeh S, Heykants J, Thomson DA, Stanski DR: Population pharmacokinetics of alfentanil: The average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 3-12
- 60- Shafer SL: The pharmacology of anesthetic drugs in elderly patients. *Anesthesiology Clinics of North America*, Vol 18, WB Saunders Comp. 2000
- 61- Camu F, Debucquoy F: alfentanil infusion for postoperative pain: A comparison of epidural and intravenous routes. *Anesthesiology* 1991; 75: 171-78
- 62- Arendt-Nielsen L, Oberg B, Bjerring P : Analgesic efficacy of IM alfentanil. *Br J Anaesth* 1990; 65: 164-8.
- 63- Benthuyssen JL, Smith TY, Sanford TJ, Head N : Physiology of alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology* 1986; 64: 440-6
- 64- Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Detcher M, Bjorksten AR, Tayefeh F : Alfentanil blocks reflex pupillary dilatation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997; 87: 849-55.



- 65- Zimmerman AA, Funk KJ, Tidwell JL : Propofol and alfentanil prevent the increase in intraocular pressure caused by succinylcholine and endotracheal intubation during a rapid sequence induction of anesthesia *Anesth Analg* 1996; 83: 814-7
- 66- Okum GS, Colonna-Romano P, Horrow JC : Vomiting after alfentanil anesthesia: effect of dosing method *Anesth Analg* 1992; 75: 558-60
- 67- Savage IM, Ramsay MAE, et al : Intravenous anaesthesia by infusion *Anaesthesia* 1975; 30: 757-764
- 68- Schwilden H, Stoeckel H: Effective therapeutic infusions produced by closed-loop feedback control of methohexital administration during total intravenous anaesthesia with fentanyl *Anesthesiology* 1990; 73: 225- 229
- 69- Mallon JS, Edelist G: Total intravenous anesthesia *Can J Anesth* 1990; 37: 279-281
- 70- Major E, Verniquet AJW, et al : Disopropofol and fentanyl for total intravenous anaesthesia *Anesthesiology* 1982; 37: 541-547
- 71- Kay B: Propofol and alfentanil infusion: A comparison with methohexital and alfentanil for major surgery. *Anaesthesia* 1986; 41: 589-595
- 72- Jonsen GFA, Kedoria M, et al : Total intravenous anesthesia during intracranial surgery. Continious propofol infusion in combination with either fentanyl or sufentanil *Can J Anesth* 1990; 37: 128
- 73- Kashten H, Edelist G, et al : Comperative evaluation of propofol and thiopenthal for total intravenous anesthesia *Can J Anesth* 1990; 37: 170-176.
- 74- White PF: *Textbook of Intravenous Anesthesia* 1<sup>st</sup> Ed. 1997
- 75- Miller RD: *Anesthesia Fifth Edition Volume I*, 2000
- 76- Arkan A: İntravenöz Anestezi; XXIX. TARK Geliştirme Kurs Kitabı: 7-20, 1995
- 77- Esener Z: *Klinik Anestezi Logos Yayıncılık*, 67-69, 1996.

- 78- Nimmo WS, Smith G : Anaesthesia, Blackwell Scientific Publication Vol 1; 46-58, 1989
- 79- Sebel PS, Lowdan JD: Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260-77
- 80- Goodman and Gilman's : The Pharmacological Basis of Therapeutics Eight Edition, Member of Maxwell MacMillan Pergaman Publishing Co ; 294-7 1990
- 81- Morgan GE Jr, Mikhail MS : Clinical Anesthesiology 2<sup>nd</sup> Edition In Nonvolatile Anesthetic Agents, Stamford: Appleton & Lange 1996; 144-145
- 82- Smith J, White PF, Nathanson M, Gouldson R: Propofol: An update on its clinical use *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043.
- 83- Cedric PR : Total intravenous anesthesia: Assesment of adequacy *Anaest Analg* 1991; 65<sup>th</sup> Congress International Anesthesia Research Society, San Antonio
- 84- Fairfield JE, Dritras A, Beale RJ. Haemodynamic effects of propofol: Induction with 2.5 mg/kg. *Br J Anaesth* 1991; 67: 618-20
- 85- Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Rifat K : Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992; 74: 539-41
- 86- Cedric PR : Focus on Infusion- Intravenous Anaesthesia, Published by Current Medical Literature Ltd 1-2; 1991.
- 87- Price MC, Millar B, Grounds M, Cashman J : Changes in cardiac index and estimated systemic vascular resistance during induction of anaesthesia with thiopentone, methohexitone, propofol and etomidate. *Br J Anaesth* 1992; 69: 172-6
- 88- Block RI, Ghoneim MM, Sum Ping ST, Ali MA : Human learning during general anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1991; 66: 170-8.
- 89- Chang KSK, Lacy BS, Davis RF. Propofol produces vasodilatation by calcium channel antagonist action. *Anesthesiology* 1991; 75: 3A-A553.
- 90- Moss E, Price DJ, Effect of propofol on brain retraction pressure and cerebral perfusion pressure *Br J Anaesth* 1990; 65: 823-5

- 91- Riu PL, Petruzzi V, Testa C, Milas M, Melis F, Caria MA, Mameli O. Propofol anticonvulsant activity in experimental epileptic status. *Br J Anaesth* 1992; 69: 177-81
- 92- Polster PL, Gray PA, O'Sullivan G, McCarty RA, Park GR. Comparison of the sedative and amnesic effects of midazolam and propofol. *Br J Anaesth* 1993; 70: 612-6
- 93- Marco AP, Yeo CJ, Rock P. Anesthesia for a patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1990; 73: 1268-70
- 94- Joris JL, Noiroot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 76: 1067-71
- 95- O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, Cunningham AJ. Laparoscopic cholecystectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth* 1996; 76: 640-4
- 96- Soderstrom RM. Technique: Physiologic Considerations during Anesthesia for Laparoscopy. *Operative Laparoscopy*, 2<sup>nd</sup> Edition. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1998.
- 97- Fishburne JJ Jr. Anesthesia for laparoscopy: Considerations, complications and techniques. *J Reprod Med* 21:37-40, 1978
- 98- Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF, Savarese JJ. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide / opioid / barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 300-8.
- 99- Bryson HM, Faulds D. Cisatracurium Besilate: A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice. *Drugs* 1997; 53: 848-66
- 100- Savarese JJ, Mogensen JV, Reich D, Van Aken H. The haemodynamic profile of cisatracurium. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1996; 9: S36-S41
- 101- Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, Jansen JP, Wall C, et al. A randomized blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 1014-9.

- 102- Putensen-Himmer G, Putensen C, Lammer H, Lingnau W, Aigner F, Benzer H : Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. *Anesthesiology* 1992; 77: 675-80.
- 103- Viitanen H, Tarkkila P, Mennander S, Viitanen M, Annala P: Sevoflurane maintained anesthesia induced with propofol or sevoflurane in small children: induction and recovery characteristics. *Can J Anesth* 1999; 46: 21-8.
- 104- Bekker AY, Berklayd P, Osborn I, Bloom M, Yarmush J, Turndorf H: The recovery of cognitive function after remifentanil-nitrous oxide anesthesia is faster than after an isoflurane-nitrous oxide- fentanyl combination in elderly patients. *Anesth Analg* 2000; 91: 117-22
- 105- Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, et al : A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesthesia* 1997; 52: 307-17
- 106- Hogue CW, Bowdle TA, O'Leary C, Duncalf D, Miguel R, et al.: A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 279-85
- 107- Kallar SK, Hurt TW, Wetchler BV, et al : A single blind comparative study of the safety and efficacy of remifentanil and alfentanil for outpatient anesthesia (abstract). *Anesthesiology* 1994; 81: A32
- 108- Wuesten R, Aken HV, Glass PSA, Buerkle H : Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanil-versus alfentanil-based total intravenous anesthesia in patients undergoing ear-nose-throat surgery. *Anesthesiology* 2001; 94:211-7
- 109- Kovac LA, Azad SS, Steer P, Witkowski T, Batenhorst R, McNeal S : Remifentanil versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *J. Clin Anesth* 1997; 9:532-541
- 110- O'Hare RA, Mirakhur RK, Reid JE, Breslin DS and Hayes A : Recovery from propofol anaesthesia supplemented with remifentanil. *BJA* 2001; 86(3): 361-5

- 111- Juckenhofel S, Feisel C, Schmitt HJ, Biedler A : TIVA with propofol-remifentanil or balanced anesthesia with sevoflurane-fentanyl in laparoscopic operations. Hemodynamics, awakening and adverse effects. *Anaesthetist* 1999 Nov; 48(11): 807-12
- 112- Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, et al : The interaction of remifentanil and propofol to prevent response to tracheal intubation and the start of surgery for outpatient anesthesia (abstract) *Anesthesiology* 1994;81:A376
- 113- Larsen B, Seitz A, and Larsen R : Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: A comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000;90(1):168
- 114- Witkowski T, Azad SS, Lessin J, Marr A, Torjman M, et al : Recovery following remifentanil for prolonged operations: A comparison with alfentanil *Anesthesiology* 1995;83(3):A378

ARDENIZ UNIVERSITESI  
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ