

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: DR. NURTEN AŞÇI

**LAPAROSKOPİK AMELİYATLARDA
PROPOFOL-REMİFENTANİL
ANESTEZİSİNİN SEVOFLURAN-
REMİFENTANİL ANESTEZİSİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Aliye KISKIN ÖZKAYRA**

İstanbul- 2004

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: DR. NURTEN AŞÇI

**LAPAROSKOPIK AMELİYATLARDA
PROPOFOL-REMİFENTANİL
ANESTEZİSİNİN SEVOFLURAN-
REMİFENTANİL ANESTEZİSİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Aliye KISKIN ÖZKAYRAN**

**Tez Danışmanı
Uz. Dr. T. Esra ÇIRPICI
İstanbul- 2004**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, bana ve çalışma arkadaşlarıma her zaman sevgi, şefkat ve anlayış gösteren değerli hocam Şef Dr. Nurten AŞCI'ya, değerli fikir ve görüşleriyle araştırmacı kişiliğimizin gelişmesinde yol gösterici olan hocam Şef Dr. Cengiz YUMRU'ya, uzmanlık eğitimim sırasında değerli bilgilerinden yararlandığım şef yardımcılarımız Dr. Filiz YALAMAN, Dr. Seher BAYRAKTARKATAL, Dr. Nergiz KÜÇÜK'e, uzmanlarımız Dr. Gökhan ÖZCAN, Dr. Neşe ÖCAL, Dr. Murat ÜNSEL, Dr. Dilek KİTAPÇIOĞLU ve Dr. Figen SALMAN'a, uzmanlık tezimin hazırlanması ve eğitimim boyunca emek ve yardımlarını esirgemeyen, kazandığım bilgi ve tecrübelerde büyük katkıları bulunan başasistanımız Dr. T. Esra ÇIRPICI'ya, iş arkadaşlığı dışında birçok acı ve tatlı anıları paylaştığım asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyeni, yoğun bakım hemşire ve personeline, ameliyathane ve tüm hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Aliye KISKIN ÖZKAYRAN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ	3
2.2.1. TİVA'nın Avantajları	3
2.2.2. TİVA'nın Sakıncaları	3
2.2.3. Sürekli İnfüzyon Anestezisinde Kullanılan İlaçların İdeal Özellikleri	4
2.2.4. TİVA Gerektiren Durumlar	5
2.3. REMİFENTANİL	6
2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri	6
2.3.2. Farmakokinetik Özellikleri	6
2.3.3. Farmakodinamik Özellikler	9
2.3.4. Hemodinamik Etkiler	11
2.3.5. Solunuma Etkileri	11
2.3.6. Santral Sinir Sistemi Ve Kas-Sinir Kavşağı Üzerindeki Etkileri	12
2.3.7. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri	12
2.4. PROPOFOL	13
2.4.1. Fizikokimyasal Özellikleri	13
2.4.2. Farmakokinetik Özellikleri	13
2.4.3. Metabolizma Ve Atılım	14
2.4.4. Kardiovasküler Sisteme Etkileri	14
2.4.5. Solunum Sistemine Etkileri	14
2.4.6. Serebral Etkisi	15
2.4.7. Diğer Özellikleri ve Klinik Kullanım	15
2.5. SEVOFLURAN	16
2.5.1. Fizikokimyasal Özellikleri	16
2.5.2. Metabolizma Ve Toksisitesi	17
2.5.3. Anestezi Etkinliği Ve Uyanma	17
2.5.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	17
2.5.5. Solunum Sistemine Etkileri	17
2.5.6. Merkezi Sinir Sistemine Etkileri	18
2.5.7. Kas Üzerine Etkileri	18
2.5.8. Karaciğer Üzerine Etkileri	18
2.5.9. Böbrekler Üzerine Etkileri	18
2.6. LAPAROSKOPİK CERRAHİ	19
2.6.1. Tarihçe	19
2.6.2. Laparoskopik Teknik	19
2.6.3. Laparoskopi Kontrendikasyonları	20
3. MATERYAL VE METOD	21
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	42
7. ÖZET	43
8. SUMMARY	44
9. LİTERATÜR	45

1.GİRİŞ

Son yıllarda günübirlik cerrahiye eğilimin artması, anestezi indüksiyon ve idamesinde, yeni ve kısa etkili intravenöz ve inhalasyon anesteziik ilaçların araştırılmasına ve klinik uygulamalarda

kullanılmasına yol açmıştır. Bu gibi ilaçlar hem anestezi derinliğinin hızlı bir biçimde kontrol edilmesini hem de postoperatif derlenme daha hızlı ve kaliteli olmasını sağlar.

Total intravenöz anestezi (TİVA), inhalasyon anestezisine göre kardiyovasküler stabiliteyi daha iyi koruduğu, tam ve hızlı derlenme sağladığı ileri sürülerek son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde TİVA uygulamasında etki sürelerinin kısa olması nedeniyle hipnotik olarak propofol, analjezik olarak da remifentanil tercih edilmektedir.

Sevofluranın yeni bir inhalasyon anestezisi olup, diğer inhalasyon anesteziklerine göre hemodinamiği daha iyi koruduğu ve hızlı derlenme sağladığı bildirilmektedir.

Yeni μ -opioid reseptör agonisti olan remifentanilin etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması, doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, analjezi gereken durumlarda çok kısa dönemler için ya da uzun bir dönem boyunca intraoperatif derin bir analjezi sağlaması ve uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilirliği, gerek TİVA'da gerekse dengeli inhalasyon anestezisinde tercih edilen bir opioid ajanı olmasını sağlamıştır.

Laparoskopik cerrahi teknik; minimal invaziv bir cerrahi girişimdir. Bu tekniğin avantajları; ameliyat sonrası ağrının daha az olması, yara izinin küçük olması, ameliyat sonrası pulmoner fonksiyonlarda daha az bozulma görülmesi ve hastanede kalma süresinin kısa olmasıdır. Ayrıca ameliyat sırasında tüm batının kolayca eksplorasyonuna izin verir. Bu sebeplerden dolayı laparoskopik cerrahi teknik, bütün dünyada kabul görmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2).

Çalışmamızda laparoskopik ameliyatlarda hızlı derlenme sağlayan sevofluran ve propofolu, kısa etki süreli bir opioid olan remifentanil ile kombine ederek, hemodinami, derlenme özellikleri, postoperatif yan etkileri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Modern anestezi 1846'da eterin kullanılması ile başlar. Azot protoksitin serüveni de aynı tarih ve dönemlerden geçmiştir. 1950'li yıllardan önce kullanılmakta olan anestezik maddelerin çoğu

patlayıcı olması nedeniyle sakıncalı idi. Ameliyathanelerde elektrokoter ve giderek birçok elektrikli aletlerin kullanılması sebebiyle, patlayıcı yanıcı olmayan inhalasyon anesteziğinin bulunması gerekiyordu. II. Dünya Savaşı'nda elde edilen deneyimlerden halojenlenmenin maddelerin patlayıcı özelliğini kaldırdığı anlaşılmıştır ve yapılan çalışmalar sırasında halotanın bulunması bir dönüm noktası olmuştur. Sonraları halotanın ortaya çıkan yan etkileri nedeniyle yeni maddeler bulunmasına yönelik çalışmalar sonucu, bir seri metil-etil-eter sentezlenmiştir. En son olarak bulunan inhalasyon anesteziğinden halojenli eter olan sevofluran ve desflurandır. Ama şimdiye kadar bulunan inhalasyon ajanlarının hiçbirisi ideal anestezi sağlamamıştır.

Son 20-25 yıldan beri yeni kısa etkili intravenöz ajanların klinik uygulamaya girmesiyle anestezi induksiyon ve idamesinde inhalasyon ajanlarının yerine, bolus ya da devamlı infüzyon halinde intravenöz ajanların kullanımı artmıştır. Özellikle gününbirlik cerrahiye eğilimin artması, kısa etkili anestezi ajan ihtiyacını doğurmuştur. Bu gibi ajanlar anesteziğistlere, ameliyatlardan sonra sadece hastanın hızlı derlenmesi kolaylığını sağlamamış, ayrıca hastanın anesteziğ durumunun hızlı intraoperatif kontrol edilmesini de sağlamıştır. Kısa etkili anesteziğ ajanlar birkaç terapötik alanda birden geliştirilmektedir: Volatil anesteziğler, nöromusküler blokerler ve intravenöz anestetikler. Desfluran ve sevofluran geliştirilmiş kısa etkili volatil anesteziğlerdir. Yeni intravenöz hipnotik ajan olan propofol, tiopental ve metohexital gibi eski induksiyon ajanlarına göre önemli avantajlar göstermektedir.

Remifentanil, fenilpiperidin derivesi olan selektif μ (mü) reseptör agonisti bir opioiddir. Özellikle kullanışlı ajan olmasını sağlayan metabolik ve farmakokinetik profili dikkat çekicidir. Remifentanilin piperidin halkasının N-açil geçici ekine bağlı bir metil ester bağı vardır. Bu metil ester bağı remifentanilin kan ve başka dokularda bulunan nonspesifik esterazlarla hızlı ve yaygın şekilde metabolize edilmesine olanak verir. Bu metabolik inaktivasyon modu, hastadaki analjezik/anesteziğ seviyenin kesin kontrolünü sağlaması yanında, remifentanilin uzamış ya da tekrarlanan uygulamalarında dahi hızlı derlenmeyi sağlar (3).

2.2.TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ

TİVA, oksijen ve hava karışımıyla ventile edilen hastalarda sedatif – hipnotik, opioid ve kas gevşeticilerin intravenöz yolla infüzyon şeklinde kombine olarak kullanılma tekniğidir. Geleneksel inhalasyon anestezisine karşı alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

2.2.1. TİVA'nın Avantajları (4,5)

1. TİVA'da indüksiyon hızlı ve düzgün olarak sağlanabilir.
2. Maske ile inhalasyondaki boğulma hissi,anestezik ajanın hoşça gitmeyen kokusu,bilincin yavaş olarak kalkması,indüksiyonun uzun sürmesi gibi hastayı rahatsız eden sakıncalar olmaz.
3. TİVA'da kullanılan iv ajanların patlama ve yanma riski yoktur.
4. TİVA'da kullanılan ilaçların çoğu spesifikdir. Çünkü bunlar volatil anesteziklerin neden olduğu sanılan yaygın hücresel etkilerden çok reseptör bölgelerine etki ederler. Reseptör bölgelerine etki eden ilaçların etkileri sınırlıdır ve doz-yanıt ilişkisi tahmin edilebilir.
5. Kalbi katekolaminlere karşı hassaslaştırmazlar. Daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlarlar. Ventriküler aritmi, miyokardiyal depresyon görülme olasılığı azdır.
6. Ketamin hariç iv anestezik ajanlar serebral kan akımını ve serebral oksijen kullanımını azaltırlar. İntrakranial basıncı düşürürler.
7. TİVA'da derlenme daha hızlı ve düzgündür.
8. Postoperatif bulantı kusma insidansı düşüktür. Hastalar ağrıdan daha az şikayet ederler.
9. Vücuttan atılmaları pulmoner fonksiyona bağlı değildir.

2.2.2. TİVA'nın Sakıncaları (5)

1. İv indüksiyon yapılırken ilaç yavaş olarak ve uyku sağlayacak en düşük dozda verilerek yan etkileri en aza indirilmelidir.
2. İlacın plazma düzeyi hızla yükselir ve bir kez verildikten sonra plazma düzeyini düşürmek mümkün değildir. Bu özellikle genel durumu düşkün hastalarda önemlidir.
3. İndüksiyon sırasında ilaç vital merkezlere hızla ulaştığından apne ve hipotansiyon gibi etkiler inhalasyon ajanlarından daha belirgindir. Bu özellikle kardiyovasküler rezervi sınırlı hastalarda önemlidir.

4. Kardiak sfinkter ve diğerkoruyucu refleksler de hızla deprese olduğundan, iv anestezi­klerle regüjitasyon ve aspirasyon olasılığı fazladır.
5. İlacın kendisi veya katkı maddesi iritan olabilir.
6. Tromboflebit, ek­stravasküler veya intraarteriel enjeksiyonlarda ciddi sorunlar olabilir.
7. İstemsiz kas hareketleri, öksürük, hıçkırık, laringospazm gelişebilir.
8. Ayrıca iv enjeksiyonların kendisine ait sorunları görülebilir.
9. TİVA'da ilacı düzenli ve kontrollü bir infüzyon şeklinde verebilmek için dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası veya enjektör pompası gibi aletler gerekir.

2.2.3. Sürekli infüzyon anestezi­sinde kullanılan ilaçların ideal özellikleri (5,6)

1. Suda eriyebilmeli.
2. Tercihen sudaki solüsyonu bulunmalı, solüsyonu stabil olmalı, solüsyon ışığa maruz kalınca bozulmamalı.
3. Kullanılan enjektör ve setlere absorbe olmamalı.
4. İntraarteriyel veya damar dışına verildiğinde doku hasarı yapmamalı, intravenöz enjeksiyon yerinde ağrı, flebit, trombozise yol açmamalı.
5. Hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlamalı, etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde göstermeli.
6. Etki süresi kısa olmalı, karaciğer, kan veya damardan zengin diğerkorganlar tarafından metabolize edilerek inaktive olmalı.
7. Metabolitleri inaktif olmalı, toksik olmamalı, suda eriyebilmeli.
8. Vital fonksiyonlar üzerine etkisi minimal olmalı.
9. Kümülatif etki göstermemeli.
10. Aşırı duyarlılık yapmamalı.
11. Teratojenik olmamalı.
12. Postoperatif psişik reaksiyonlara neden olmamalı.
13. İndüksiyonda istemsiz kas hareketlerine, rijiditeye ve hıçkırığa neden olmamalıdır.

Ancak henüz tüm bu özellikleri gösteren ideal bir iv anestezi­k madde yoktur. Uygulamada yapılacak iş elimizde bulunan ilaçlar içinde hasta ve girişim için en uygun olanın seçilmesidir.

TİVA için bugün kullanılmakta olan ajanlar şunlardır (5):

- Propofol
- Etomidat

- Midazolam
- Ketamin
- Alfentanil
- Fentanil
- Remifentanil

2.2.4. TİVA gerektiren durumlar

1. Tüm cerrahi girişimlerde oksijen ve azot protoksit anestezisine ek olarak, volatil ajanlara alternatif olarak infüzyon şeklinde,
2. Hızlı ve düzgün bir derlenme önemli olduğu gününbirlik cerrahide,
3. Kardiyopulmoner cerrahide by-pass sırasında inhalasyon anesteziklerinin kesildiği dönemde farkında olma durumunun(awareness) önlenmesi amacıyla,
4. KBB ameliyatlarında orta kulak cerrahisinde ve mikrolarenjiyal cerrahide,
5. Oftalmik cerrahide glokom ve retina dekolmanı operasyonlarında,
6. Nöroşirurji operasyonlarında,
7. Büyük ve uzun süreli abdominal cerrahide,
8. Laparoskopik cerrahide,
9. Yüksek oksijen konsantrasyonlarının inspire edilmesinin gerektiği bronkoskopi, tek akciğer ventilasyonu, kardiyak tamponadın boşaltılması ve bronkotrakeal ameliyatlarda,
10. Lokal ve rejyonal anestezide sedasyon amacıyla kullanılmaktadır.

2.3. REMİFENTANİL

Klinik kullanımı,1996'da ABD'de onaylanan yeni sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (7). Böylece analjezi gereken ortamlarda çok kısa dönemler için yada uzun bir dönem boyunca, intraoperatif derin bir analjezi sağlayabilen, uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid ajandır.

2.3.1. Fizikokimyasal özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspopil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 $\mu\text{g ml}^{-1}$ 'lik çözeltiye sulandırılması gereken 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partiyon katsayısı pH:7.4'te 17.9'dur. Remifentanil proteine % 92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin μ -opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, S ve K reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (8,9). Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (10). Remifentanilin major metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir (11). Remifentanil asit de aynı şekilde μ ,S,K reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan ve remifentanil yada remifentanil asitle elektroensefalogramın (EEG) baskılanmasını araştıran bir çalışmada, metabolik ana bileşikten 4100 kat zayıf bulunmuştur. Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü μ -opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir (8,12).

2.3.2. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine çok benzemekle birlikte, bunun kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Kanda yapılan invitro, köpeklerde yapılan invivo çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün

3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. İnvitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir (13). Aynı şekilde remifentanil, süksinilkolin yada esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmemektedir (14).

İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlk değerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8- 40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk.) belirtilmektedir (11,15,16).

Etkisinin 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.

Yayınlanmış çalışmalarda, remifentanilin terminal eliminasyon yarıömrü konusunda farklı sonuçlar verilmektedir. Bunun nedeni yalnızca çok yüksek dozlar uygulandığında daha yavaş bir eliminasyon evresi gözlemlenmesidir. Tipik klinik dozlar temel alındığında, bu yavaş evre, testin saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan 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 dk gibi son derece kısa süreli olan koşullara duyarlı yarılanma ömrüdür.

Remifentanilin yarılanma ömrü, alfentanilinkinden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Solunum depresyonundan geri dönüşün araştırıldığı çalışmada, remifentanilin opioid etkisinin hızla sonlandığı açıkça gösterilmiştir. Alfentanile eşdeğer güçteki konsantrasyonlarda 3 saat süreli remifentanil infüzyonlarından sonra, solunum remifentanille 15 dakikada yeterli hale gelirken, alfentanille bu süre 45 dakikadan uzundur (17).

Başka bir çalışmada infüzyon hızları 80 kat arttırıldığında, remifentanil uygulanan hastaların tümü infüzyondan 10 dakika sonra yeterli solunum yapmıştır (18).

Yaklaşık olarak eşdeğer güçte alfentanil ve remifentanil kullanılan bir klinik çalışmada, infüzyon kesildikten 5 dakika sonraki nalokson gereksinimi, alfentanil grubunda remifentanil grubundakinden anlamlı ölçüde daha yüksek (%17'ye karşılık %50) bulunmuştur (19). Esteraza dayanıklı metabolizma sayesinde ilacın etkisinde görülen bu hızlı azalma, ilaç normalin birkaç katı dozda bile uygulansa anestezi uygulanmasından sonra geç solunum depresyonu ortaya çıkmasını önler görünmektedir.

Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle

postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır (14). Ancak remifentanil kullanımı, postoperatif ağrı insidansında ya da ağrının kontrolü yöntemlerinde değişiklik yaratmamaktadır:

- Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar(örneğin diklofenak, ketorolak)
- Yaranın lokal anestezi ile infiltrasyonu(örneğin %0.5'lik bupivakain)
- Opioid (örneğin morfin)
- Epidural (örneğin % 0.15 bupivakain ve 4 µg ml⁻¹ fentanil)

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olur. Remifentanilin esteraza dayanıklı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Bir çalışmada değişkenlik yüksek olmakla birlikte, karaciğer yetersizliği olan hastaların opioidlere daha duyarlı olduğu, dakika ventilasyonun %50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gerektiği saptanmıştır. Buna göre karaciğer hastalığı bulunanlarda, belli bir etki için verilmesi gerekli dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin ortadan kaybolması aynı derecede hızlı olacaktır (20). Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlemlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır (21). Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli bir alan olmadığı düşünülmektedir. Buna göre remifentanilin iv uygulamadan sonra beyinde etki yaptığı yere iletilmesi, akciğerlerde ilk geçiş metabolizmasına uğramadığını gösteriyor (22).

Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar (23,24). Bunun sonucu olarak, fentanil gibi diğer opioidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Dahası derlenme üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın cerrahi girişim bitene dek remifentanilin uygulanmasına devam edilebilir (23).

Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki, remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir (25,26).

Pediyatrik hastalarda (2-12 yaş) yapılan bir çalışmada, remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinler için bildirilene çok benzemektedir (27). Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastaların başlangıç

yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve o hasta üzerinde gerektiği şekilde titre edilmelidir (22).

Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentadan kolayca geçer. Fakat diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. İlk araştırmalarda iv yolla verilen $0.1 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ remifentanildeki APGAR puanının, epidural yolla verilen $100 \mu\text{g}$ fentanildekinden farklı olmadığını göstermiştir. Fakat doğum yapan 39 kadından ikisinde, doğumdan sonra ve epidural morfin eklendikten sonra hafif solunum depresyonu geliştiği bildirilmiştir. Günümüzde kullanılan remifentanil formülünde glisin mevcut olduğundan epidural yolla uygulama önerilmemektedir (28).

2.3.3. Farmakodinamik özellikler

Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Ancak opioidler tek doz ya da infüzyon şeklinde verilmektedir. İlacın eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle, ilaçların güçleri bu uygulama yöntemlerine göre önemli farklılıklar gösterebilir. İdeal olarak bir opioidin gücü ağrıyı giderme yöntemiyle belirlenir. Ağrının geçme hissi çok kişisel bir durum olduğundan, opioidlerin etkisinin gücünü belirlemede değişik ölçütler kullanılmaktadır. EEG'nin spektrum sınırını baskılama yeteneği, bilinç kaybı oluşturabilmesi, deri insizyonunda (azot protoksitle birlikte) hareketi önlemesi, deri insizyonunda hareketi önlemek için gereken uçucu bir anesteziğin en düşük alveoler konsantrasyonunu (MAC, minimum alveolar anestezi konsantrasyon) azaltma yeteneği yada önceden belirlenmiş bir solunum depresyonu derecesi sağlaması bu ölçütler arasında sayılabilir. Remifentanil analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil, alfentanilden (miligram miligram olarak) 20-30 kat güçlü bulunmuştur (16). Alfentanildeki gibi analjezik güç arttıkça solunum depresyonu da artmaktadır.

Remifentanilin anestezi indüksiyonu için bilinç kaybı sağlama yeteneği de çift kör bir çalışmada alfentanille karşılaştırılmıştır. Bilinç kaybı için %50 etkili doz (ED50), remifentanilde $12 \mu\text{g kg}^{-1}$, alfentanilde $176 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak bulunmuş, bu da remifentanilin tek doz verildiğinde alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu doğrulamıştır (29). 4 saatlik süratli bir infüzyonda, $0.05 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ dozunda remifentanil, $0.5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ alfentanile eşit düzeyde solunum depresyonu yaratmıştır (18). Buna göre infüzyon açısından gönüllülerdeki solunum depresyonu yapma yeteneğine bakılarak, remifentanilin alfentanilden 10 kat güçlü olduğu söylenebilir. Randel ve arkadaşları % 66 azot protoksit varlığında deri insizyonu sırasında hareketi önlemek için, remifentanil ve

alfentanilin en düşük infüzyon hızının ne olması gerektiğini saptamışlardır. Remifentanil için ED50 0.1 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ bulunurken, alfentanil için ED50 0.5 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ dir. 0.75 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ dozunda alfentanil infüzyonundan sonra yanıt hızı, 0.04 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ dozunda remifentanilden sonrakiyle aynıdır. Buna göre söz konusu çalışmaların ikisi de infüzyon hızı bakımından remifentanilin alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu göstermektedir (30). Randel ve arkadaşları tarafından yapılan sözkonusu çalışmada, tam kanda remifentanil konsantrasyonları da ölçülmüştür. Hastaların %50'sinde %66 azot protoksit varlığında deri insizyonuna hemodinamik, sempatik ya da somatik yanıtı önleyen kan/plazma konsantrasyonu (Cp50 deri insizyonu), remifentanilde 2 ng ml^{-1} , alfentanilde ise 90 ng ml^{-1} 'dir (tam kan konsantrasyonu). Bu daha önce belirlenmiş 240 ng ml^{-1} lik (plazma konsantrasyonu) alfentanil Cp50 deri insizyonu ve 4.12 ng ml^{-1} lik (plazma konsantrasyonu) fentanil Cp50 deri insizyonu değerlerine uymaktadır (30,31). Remifentanille yapılan çalışmada, indüksiyon için propofol kullanırken, fentanil ve alfentanilin Cp50 değerinin belirlendiği çalışmalarda ek bir ilaç kullanılmamıştır. Dolayısıyla, remifentanil için belirlenen 2 ng ml^{-1} lik Cp50 değeri gerçek değer altındadır. Remifentanilin tam kan konsantrasyonu ölçülürken, diğer opioidlerden çoğunun plazma konsantrasyonlarının ölçülmüş olduğunu belirtmek önemlidir. Remifentanil alfentanille, çift plasebolu çift kör bir çalışmada karşılaştırılmış, burada iki ilaç eşit derecede solunum depresyonu yapacak şekilde, hedef kontrollü bir infüzyon aygıtıyla uygulanmıştır. Bu çalışmada remifentanil tam kan konsantrasyonuna dayanılarak alfentanilden 30-40 kat ve alfentanil plazma konsantrasyonu karşısında yaklaşık 60-80 kat daha güçlü bulunmuştur (32). Remifentanilin izofluran MAC'nı azaltma yeteneği de araştırılmıştır. Aynı çalışmada fentanil, sufentanil ve alfentanilin de izofluran MAC'nı azaltma yetenekleri incelenmiştir. MAC'da %50 azalma sağlayan opioid konsantrasyonu, eşdeğer güçte kabul edilebilir. Buna dayanılarak, remifentanilin gücü (tam kan) yaklaşık olarak fentanilinkine eşit (plazma konsantrasyonu) ve sufentanilin de (plazma konsantrasyonu) onda biri kadardır (Tablo 1) (33,34,35,36).

Tablo 1. Güçlü özgül opioid agonistlerinin İzofluran MAC'nı %50 azaltma yeteneklerine dayalı göreceli güçleri

Opioid	İzofluran MAC'da %50 azalmayla sonuçlanan plazma konsantrasyonu (ng ml^{-1})	İzofluran MAC'da %50 azalma temelinde hesaplanan fentanile göre güç
Fentanil	1.67	1

Sufentanil	0.14	12
Alfentanil	28.8	1/16
Remifentanil	1.37	1.2

2.3.4. Hemodinamik etkiler

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır. Remifentanil 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Arada başka ilaçların varlığında kan basıncında daha büyük düşüşler olmuştur; bunlar büyük oranda belirgin bradikardiye bağlıdır ve hastalara önceden glikopirolat verilerek önlenir. Remifentanil 5 μgkg^{-1} dozlarında histamin salınımına yol açmaz. Remifentanilin 1 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 'lık infüzyon hızlarının, sternotomiden sonra çıkan stres yanıtını ortadan kaldırdığı (adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarında değişiklik olmamasıyla) gösterilmiştir (37).

2.3.5. Solunuma etkileri

Diğer μ -opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Dış uyarılar olmadığında, gönüllülerde inspiryum havasında % 8 CO_2 varlığında 0.05-0.1 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (34). Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması vb çok sayıda etkene bağımlıdır. Remifentanilin diğer μ -opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Aynı şekilde remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu hızla (genelde 3 dakika içinde) geri gelmesini sağlayacaktır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir (10).

2.3.6. Santral sinir sistemi ve kas-sinir kavşağı üzerindeki etkileri

Remifentanil EEG'de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (38).

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 sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır. Bir dakikada verilen $2 \mu\text{gkg}^{-1}$ üzerindeki dozların rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir. Sonuçta remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'ı aşmamalıdır. Remifentanil uygulamasından sonraki 30-60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, rijidite gözlemlenmemiştir (39). Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılması düşünüldüğünde, infüzyonla vermek daha uygun olur. Sıfır derece kinetiğiyle uygulanan bir infüzyonla, kararlı durum konsantrasyonuna çok çabuk erişilmektedir. Bu nedenle genellikle yalnızca analjezi amaçlı kullanımda bolus dozu verilmesine pek gerek yoktur. Bunun bir istisnası, kısa süreli ve ağırlı girişimlerdir; bu amaçla $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık bir bolus 1 dakikada yoğun analjezi sağlar ve etki 1-3 dakika sürer. Kısa bir apne dönemi oluşabileceğinden, önceden oksijen verilmesi, olası bir oksijen desaturasyonunu önleyebilir (16,22).

2.3.7. Farmakodinamik ilaç etkileşimleri

Remifentanil etkisi çok hızlı başlayıp çok da hızlı kaybolduğundan, anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED₅₀ $12 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'dir. Ancak $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'da bile bazı hastalarda bilinç kaybı olmamış, ayrıca yüksek oranda belirgin bir rijidite gelişmiştir. Birçok hastada da gerçek sonlanım noktası olan bilinç kaybını belirlemek zor olmuştur. Sonuçta opioid duyarlılığında büyük farklılık olduğundan ve bu ilaçlarla ilişkili yan etkilerden ötürü, yalnızca opioidle anestezi indüksiyonu kısıtlı kalmaktadır. Remifentanil dozunun arttırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu %30 oranında azaltmıştır (29). İndüksiyon için en iyi doz düzenlemesi, bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30 saniyede $0.5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ dozunda remifentanil infüzyonu başlanmasıdır. Daha sonra endotrakeal entübasyona dek remifentanil infüzyonu bu hızda sürdürülür (30). Yaklaşık 1.3 ng ml^{-1} 'lik remifentanil konsantrasyonu izofluran MAC'nı %50 azaltır (51). Remifentanil kullanımı azot protoksit, propofol ya da izofluranla desteklenmelidir. Remifentanille birlikte her zaman en alt düzeyde bir

propofol infüzyonu ($80 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$) ya da volatil bir anesteziik konsantrasyonu (0.3 MAC) da uygulanmalıdır (40).

2.4. PROPOFOL

2.4.1. Fizikokimyasal özellikleri (41,42)

Propofolun kimyasal yapısı 2-6-diizopropilfenoldür (ICI 35868). Propofol barbitürat, steroid veya eugenol gibi aromatik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anesteziik bir ajandır. İlk kez 1977'de Kay ve Relly tarafından Cremophor EL içindeki solüsyonu kullanılmıştır. Ancak histamin deşarjı ile anafilaktik reaksiyon oluşturma oranı fazla olduğundan ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için kullanımı fazla yaygınlaşmamıştır. 1983'de Adam ve arkadaşları, bugün kullanılan %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren sütbeyazı görünümlü %1'lik emülsiyonu üretmişlerdir (pH 7.0-8.5). Emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır ve antibakteriyel koruyucu içermez.

2.4.2. Farmakokinetik özellikleri (43,44,45)

Propofolun intravenöz hızlı tek bir bolus dozu takiben iki dağılım fazı gözlenir; hızlı fazın yarı ömrü 1.8-8.3 dakika, yavaş fazın yarı ömrü ise 34-64 dakika arasındadır. Bu dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolun hareketi ile ilgilidir.

50-150 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ dozunda iki saatin üzerinde infüzyon şeklinde kullanımında farmakokinetik özellikleri dozdan bağımsız gibi görünmektedir ve iv bolus farmakokinetiğine benzerlik göstermektedir. Propofol hızlı metabolik klirens ve geniş dağılım hacmine sahiptir. 70 kg'lık sağlıklı bir kişide metabolik klirensi 1.6-3.4 L dk^{-1} , dağılım hacmi ise 150- 1000 L arasında değerlere sahiptir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 300-700 dk arasında değişir. Sürekli infüzyonda, terminal eliminasyon yarı ömrü 700 dakikanın üzerine çıkabilir. Propofolün anesteziik veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Her ikisi birden kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme hızlı olur. Yaşlılarda anesteziik etkiyi sağlamak için gerekli propofol dozu daha azdır. Bu beyin sensitivitesi veya yaşla ilgili farmakokinetik değişimlere bağlı gibi görünmektedir. Propofol, santral sinir sistemi depresyonuna yol açan diğer ilaçların etkisini artırır. Yağda erirliğı yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnozün süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin

olarak uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

2.4.3. Metabolizma ve atılım

Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir (42). Metabolitleri suda eriyen propofol glukuronid ile 2-6 diisopropil ve 1,4 kinolün, glukronid ve sülfatla konjügasyonlu hidroksile deriveleridir. %0.3'den az kısmı değişmeden idrarla atılır. Propofolün plazma klirensi hızlıdır. Bu metabolik klirens hepatik kan akımını aştığı için muhtemel bir ekstrahepatik metabolizma düşünülmektedir. Metabolitleri böbrekler tarafından atılır. Hiçbir metabolitin aktivitesi yoktur (41,46).

2.4.4. Kardiyovasküler sisteme etkisi

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir. Bu azalma opioidlerle premedike edilmiş hastalarda ve hipertansif olgularda daha da belirgindir. Bu kişilerde kan basıncında % 40 civarında bir azalma meydana gelebilir. Eğer anestezi propofol infüzyonu ile devam ediyorsa endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarı arteriyel kan basıncını normale döndürebilir. Propofol anestezi idamesi veya induksiyon için kullanıldığında kardiyak debi ve vasküler rezistans %10-20 oranında azalır (42). Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatotolitik etkisidir. Propofol barorefleks duyarlılığını bozmaz (47). Propofolle anestezi sırasında bradikardi görülebilir (48,49). Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, cerrahi yönteme bağlı vagal tonusta artmaya ya da narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağlı olduğu sanılmaktadır. İndüksiyondan önce atropin veya glycopyrolate verilmesi bu bradikardiyi önleyebilir (50). Propofolle anestezi sırasında genellikle kardiyak ritm bozukluğu görülmez. Entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik ve nodal atımlar bildirilmiştir (51). Sol ventriküler O₂ tüketiminde %31 ve myokardiyal kan akımında %26 azalmaya neden olur (41,45). Güçlü bir opioidle birlikte kullanıldığında güvenli bir uygulama sağlar. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıt azalır (41).

2.4.5. Solunum sistemine etkisi

Propofol; doz ve enjeksiyon hızına bağlı olarak, tiopental ve metoheksitale göre daha uzun süreli bir apne meydana getirir. Anestezi induksiyonu için propofol verilen hastaların %70'inde apne 60 saniyeden uzun sürmekte iken, tiyopental verilen hastalarda bu oran sadece %28.6'dır (42).

Propofol solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını deprese eder. Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bronkomotor tonusu etkilemez (41,42).

2.4.6. Serebral etkisi

Propofol, serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucunda intrakranial basınç ve serebral O₂ tüketimi azalır. Propofol anestezisi sırasında pCO₂'deki değişimlere serebral damarların yanıtı arzu edilen şekildedir. EEG aktivitesi deprese olur (54). Fakat daha önceden hiç nöbet geçirmemiş hastalarda propofol ile anesteziden sonra epileptik nöbetler rapor edilmiştir (55).

2.4.7. Diğer özellikleri ve klinik kullanım

Propofol nadiren de olsa plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Anafilaktoid reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken, tiopental için 1/30000, kas gevşeticiler için 1/6000'dir (56). Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yoktur (52,53).

Küçük venlere enjeksiyon sırasında ağrı olabilir. Büyük venler kullanıldığında ağrı görülme sıklığı azalır. Yanlışlıkla arter içine propofol enjekte edilen hastalarda majör sekel bildirilmemiştir.

Akut porfiriya ve diğer porfiriya türlerinde güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir (57). Genetik olarak malign hipertermiye yatkın olan kişilerde güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir (58).

Mevcut intravenöz ajanların içinde eliminasyon yarı ömrü en kısa olandır. Hızlı hepatik metabolizma ve eliminasyona bağlı olarak derlenme hızlıdır. Bulantı, kusma, öksürük, laringospazm, bronkospazm görülme sıklığı azdır. Ameliyat sonrası analjezi ihtiyacı azdır. Erken mobilizasyon önemli bir özelliğidir. Ajitasyon, huzursuzluk %2 oranında görülebilir (41,44).

İndüksiyon dozu 2-2.5 mg kg⁻¹ iv'dir. Yaşlılarda doz azaltılmalı, klinik yanıtı göre titre edilmelidir. Anestezi idamesinde bolus veya infüzyon halinde kullanılabilir. Bolus enjeksiyonlar klinik gereksinime göre 25-50 mg arasındaki dozlarda verilebilir. İnfüzyon halinde klinik gereksinime göre 4-12 mg kg⁻¹saat⁻¹ arasındaki dozlarda verilebilir.

2.5. SEVOFLURAN

Fluorometyl-2,2,2- trifloro-1-(triflurometil) etil eter yapısında, yanmaz, patlamaz, hafif ve hoş kokulu bir inhalasyon ajanıdır. 1960'da Regan Wallin tarafından sentez edilmiş, 1970'lerde Japonya'da kullanılmaya başlanmıştır. 1990'larda Amerika Birleşik Devletlerinde piyasaya sürülmüştür.

2.5.1. Fizikokimyasal özellikler (59)

- Oda sıcaklığında stabildir.
- Patlamaz ve yanmaz.
- Molekül ağırlığı: 200.05
- Kaynama noktası (760 mmHg'da): 58.6 °C
- Özgül ağırlığı (25 °C/ 4 °C): 1.53
- Buhar basıncı (mmHg 24/25 °C): 197
(mmHg 20 °C): 157
- Kan/gaz dağılım katsayısı: 0.63
- Yağ/gaz dağılım katsayısı: 47
- Beyin/kan dağılım katsayısı: 1.7
- MAC (18 yaş): %2.93, (87 yaş): %1.3
- Metal,kauçuk ve plastik ile reaksiyona girmez.
- UV ışığında stabildir.
- Sodalime ile Compound A bileşimini yapar.
- Antioksidan gerektirmez.
- Aditif gerektirmez.

2.5.2. Metabolizma ve toksisitesi

%5'den daha az miktarda metabolize olur. Metabolizması p 450 enzim sistemi üzerinden olur. İnorganik florid ve karbondioksit salınması sonucu hexa fluoro isopropanol (HFIP) oluşur (60). HFIP, glukuronik asitle konjuge olur ve üriner bir metabolit olarak elimine edilir.

Sevofluran yüksek flor düzeyi gösterir, fakat böbrekte deflorizasyonun az olması nedeniyle nefrotoksik değildir (59).

Sodalime, baralime gibi CO₂ absorbanlarıyla etkileşir. Bileşik A (Compound A) denilen florometilli bir vinileter ile bileşik B (Compound B) oluşur (61). Bu bileşiklerin oluşumu taze gaz akımı ile ters orantılıdır. 2 L dk⁻¹ gaz akımının altında bu bileşiklerin yoğunluğu artmaktadır.

2.5.3. Anestezi etkinliği ve uyanma

Alveolar konsantrasyonu hızlı bir şekilde yükselir. Anestezi induksiyonu kolay ve hızlıdır. Öksürük, laringospazm ve soluk tutma gibi problemlerle karşılaşılmaz (62). Sevofluranın 18 yaşındaki bir hastada MAC değeri %2.93'tür ve 87 yaşında %1.3'e kadar azalır (63). Çocuklarda MAC değeri yüksektir. Yenidoğanlar için %3.3, 1-6 ay için %3.2, 6ay-1yaş için %2.5 ve 1-9yaş için %2.03'tür. İndüksiyon ve uyanma tam ve hızlıdır (64).

2.5.4. Kardiyovasküler sisteme etkileri (65,66)

Sevofluran, dolaşım sistemini ve miyokardiyal kontraktileteyi deprese eder. Sistemik vasküler rezistansta ve arteriyel kan basıncında izofluran ve desflurana göre daha az düşüş oluşturur. Bunun nedeni, kalp hızı ve kardiyak debiyi fazla değiştirmeden etki göstermesidir. Negatif inotropik bir ajandır. Sistemik vazodilatasyon yapar. Koroner kan akımını %29 oranında artırır. İskemi sırasında bile koroner kan akımı, sevofluran anestezisi sırasında korunur ve koroner çalma sendromu tanımlanmamıştır. Disritmik etkisi olmadığı ileri sürülmektedir.

2.5.5. Solunum sistemine etkileri

Rahatsız edici kokusu ve hava yoluna iritan etkisi olmaması, inhalasyon ile induksiyonu mümkün kılar. Sevofluran diğer inhalasyon ajanları gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar. Doza bağlı olarak tidal volümde ve dakika ventilasyonunda azalma, buna karşılık solunum frekansında artma meydana getirir (67). Sonuçta, PaCO₂ artar ve CO₂'deki bu artışa solunum cevabı azalır (68). Sevofluranın solunum depresan etkisi, medüller solunum nöronların santral depresyonu (69)ve diafragmanın fonksiyon ve kontraktilesinin depresyonu (70)sonucudur.

Sevofluran bronş düz kaslarında gevşeme meydana getirir. Ayrıca hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Diğer inhalasyon ajanlarına benzer bronkodilatasyon meydana getirir.

2.5.6. Merkezi sinir sistemine etkileri

Diğer inhalasyon ajanları ile benzer etkiye sahiptir. Sevofluran serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolik hızı azaltır (71). Artan anestezi dozlarında verildiğinde, kafa içi basıncı artırmayacağı görülmüştür (72). Kısaca, sevofluran serebral otonöregülasyonu sağlar.

2.5.7. Kas üzerine etkileri

Diğer inhalasyon ajanları gibi sevofluran yeterli derecede kaslarda gevşeme meydana getirir. Ek olarak, nondepolarizan nöromusküler blokörlerin etkisini potansiyalize eder. Myastenia Gravisli bir hastada nöromusküler transmisyonun dramatik olarak kötüleştiği bir vaka da rapor edilmiştir (73).

2.5.8. Karaciğer üzerine etkileri

Sevofluran metabolizması trifluoroasetikasit üzerinden olmadığından hepatotoksik yan etkisinin olmadığı düşünülmektedir (74). Karaciğer kan akımı üzerine etkisi az olarak görülmektedir (75). Albümin, transferrin ve fibrinojen sentezini % 60-70 oranında azalttığı görülmektedir. Sevofluran, sitooksijenaz aktivitesini baskıladığı için trombosit agregasyonunu azaltır.

2.5.9. Böbrekler üzerine etkileri

Sevofluran anestezisi sırasında, inorganik florid düzeyi yükselse de böbrekte defluorinizasyon az olması nedeniyle nefrotoksisite görülmediği bildirilmiştir (59). Sevofluran metabolizması ürünlerinden Compound A, sodalime ile etkileşerek böbrek korteks-medulla bileşkesindeki hücrelerde mikroskopik hasar oluşturmaktadır. İdrar konsantrasyon yeteneğini etkilediği bildirilmemiştir (76). İnsanda kullanıldığı yoğunluklarda henüz bu tür toksik etkiler bildirilmemiştir.

2.6. LAPAROSKOPİK CERRAHİ

2.6.1. Tarihçe

1901 yılında George Kelling ilk olarak bir köpeğin karın boşluğunu sistoskop kullanarak incelemiştir. 1910 yılında Jacobeus, ilk laparoskopik incelemeyi yapmıştır. Laparoskopi tekniğindeki gelişmeler ve insüflasyon için kullanılan aletlerin güvenli hale gelmesiyle, 1964 yılında Kurt Semm jinekolojik cerrahide laparoskopi tekniğini kullanmaya başlamıştır (77).

1987 yılında Fransa'da, Philippe Mouret isimli bir cerrah ilk defa laparoskopik kolesistektomiye uygulamıştır. Laparoskopik teknik, cerrahlar tarafından kısa sürede benimsenerek yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.

Çağdaş teknolojik gelişmeler sonucunda laparoskopik cerrahi sadece jinekolojide değil, torasik ve abdominal girişimlerde de kullanılabilir.

2.6.2. Laparoskopik teknik

Laparoskopik cerrahide ilgilenilen alanın görülmesi için yapay pnömoperitonyum oluşturulması gerekir. Pnömoperitonyumun etkilerini anlamak için işleme kısaca değinmek gerekir.

Anestezi indüksiyonundan sonra, öncelikle mide yaralanmasından korunmak için hastaya nazogastrik sonda yerleştirilmelidir. Hasta ters Trendelenburg pozisyonundayken Varess iğnesi veya Hasoon trokarı kullanılarak göbek altı kesiden peritoneal kaviteye ortalama 1-2 L dk¹ akım hızında CO₂ insufle edilerek pnömoperitonyum sağlanır. Elektronik yüksek akımlı insüflatör intraabdominal basıncı direkt olarak okuyarak iğnenin yerleşim pozisyonunu doğrular. Pelvik işlemlerde en fazla 25 mmHg'lık basınç kullanılırken, batin cerrahisinde 15 mmHg üzerine çıkılmasına izin verilmez. Bu basınç değerlerinin üstünde hemodinami ve solunum sistemi etkilenebilir (78). Venöz dönüş azalması, volüm sorunu olmayan hastada tolere edilebilirken, volüm açığı varsa şiddetli hipotansiyona neden olabilir.

Pnömoperitonyum oluşturmak için en sık kullanılan gaz karbondioksit (CO₂)'dir. Ayrıca hava, azot protoksit (N₂O) de kullanılabilir (79,80,81). Karbondioksitin renksiz olması, yanıcı ve patlayıcı olmaması, yüksek kan çözünürlüğü ve dokulara hızlı difüzyonuyla gaz embolisi riskinin düşük olması, hızlı atılması, pahalı olmaması gibi avantajları vardır (82).

Pnömoperitonyumda emboli riskinin yüksek olması nedeniyle hava kullanılmamaktadır. Nitrojen de kanda çözünmediği için emboli riski vardır. Azot protoksit yanıcıdır ve ani kardiak arrest oluşturabilir. Helyum inert olduğu için iyidir, peritondan absorbe olmaz ama emboli riski yüksektir.

En sık kullanılan yöntem, endotrakeal entübasyon, kas gevşemesi ve kontrollü solunum ile birlikte genel anestezi dir. Laparoskopinin hemodinamik etkilerini artıracığından anestezi çok derin olmamalıdır. Anestezinin devamı inhalasyon anesteziği ve narkotik analjezik desteği ile sağlanır. CO₂ kullanımı ile emboli olasılığı daha düşük ve fizyolojik etkileri daha az olsa da N₂O kullanılmamalıdır. Propofol ile birlikte fentanil verilerek O₂/hava/kas gevşetici eşliğinde TİVA da yapılabilir. Bu şekilde kardiyovasküler stabilite, hızlı ve ağrısız uyanma sağlanabilir. Girişim boyunca solunum ve embolinin izlenmesi için kapnograf kullanılmalıdır. Trendelenburg pozisyonunda endotrakeal tüp karınaya dayanarak daralabilir veya tıkanabilir. Tüpün yeri pozisyon verildikten sonra tekrar kontrol edilmelidir.

2.6.3. Laparoskopik ameliyatların kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonları:

1. Genel anesteziyi tolere edemeyecek derecede genel durum bozukluğu
2. Tedaviye dirençli pıhtılaşma bozukluğu
3. Hipovolemik şok tablosu
4. Cerrahın deneyimsizliği
5. Hastanın açık operasyonu tercih etmesi

Göreceli kontrendikasyonlar

1. Daha önce geçirilmiş karın ameliyatları
2. Peritonit
3. Hamilelik
4. İleri evre siroz ve/veya portal hipertansiyon
5. Kronik tıkalı akciğer hastalığı
6. Morbid obezite

3. MATERYAL VE METOD

Hastane etik kurulu izni alındıktan sonra, laparoskopik yolla kolesistektomi, over kist eksizyonu, tüp ligasyonu yapılması planlanan, ASA I-II risk grubu, 18-65 yaş arası toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hepatik veya renal disfonksiyonu, kontrol edilemeyen hipertansiyonu, psikiyatrik hastalık hikayesi, opioid veya benzodiazepinlerin kronik kullanım öyküsü, opioid, sevofluran veya propofol aşırı duyarlılığı, nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanım kontrendikasyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca vücut ağırlığı 50 kg altı ve 90 kg üstü olan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Hastaların tümünün bir gün önce fizik muayeneleri yapıldı ve çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Ameliyattan bir gece önce hastalara diazepam 5 mg po ve ameliyattan 60 dakika önce diazepam 10 mg im uygulandı. Ameliyat salonuna alınan hastaların kalp tepe atımı, periferik oksijen saturasyonu, noninvazif kan basıncı, end tidal karbondioksiti monitorize edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar bilgisayar destekli randomizasyon tablosu ile rasgele seçilerek Grup T (propofol-remifentanil) ile Grup S (sevoflurane-remifentanil) adıyla iki gruba ayrıldı.

İndüksiyon öncesinde tüm hastalara %5 dekstrozu laktatlı ringer 5 mL kg⁻¹ iv ve 3 dk süreyle oksijen verildi. İndüksiyonda remifentanil 1 µg kg⁻¹ 30-60 sn süreyle iv bolus uygulandıktan sonra, 0.25 µg kg⁻¹ dk⁻¹ hızla infüzyona geçildi. Propofol 1.5 mg kg⁻¹ iv ve vekuronyum 0.1 mg kg⁻¹ iv uygulandıktan 2 dk sonra, endotrakeal entübasyon yapıldı.

İdamede; Grup T'ye propofol 100 µg kg⁻¹ dk⁻¹ ve remifentanil 0.25 µg kg⁻¹ dk⁻¹ verildi. Akciğerler oksijen- hava (% 40-60) ile ventile edildi. Grup S idamesi sevofluran (0.5 MAC) ve oksijen-azot protoksit (% 40-60) ile sağlandı. Akciğer ventilasyonu ETCO₂ 25-35 mmHg arasında olacak şekilde kontrol edildi.

Remifentanil infüzyonu 0.25 µg kg⁻¹ dk⁻¹ hızla sürdürüldü. Her iki grupta da anestezinin derinleşmesi ya da yüzeyselleşmesi durumuna göre, remifentanil infüzyonu her 2-5 dakikada bir % 25-50'lik aralıklarla aşağı ya da yukarı ayarlandı. Yüzeysel anesteziyeye cevap olarak her 2-5 dakikada takviye bolus remifentanil 0.5µg kg⁻¹ dozunda uygulandı. Derin anestezi esnasındaki hipotansiyon (ortalama arter basıncı indüksiyon öncesi bazal değer % 20 altına düştüğünde) ve/veya bradikardi (KTA < 40 atım/dk) tedavisi için, iv sıvıların arttırımını takiben, remifentanil infüzyon hızı %50 azaltıldı. Bu tedavi yetersiz kaldığında efedrin 5 mg iv (hipotansiyon için) ya da atropin 0.5 mg iv (bradikardi için) uygulandı. Propofol infüzyonu ve sevofluran MAC değeri değiştirilmeden sürdürüldü.

Ameliyatın tahmini bitiş saatinden 15-20 dk önce diklofenak sodyum 75 mg im yapıldı. Cilt sütür başlangıcında tüm infüzyon ve inhalasyon ajanları %50 azaltıldı. Son cilt sütürü ile tüm ajanlar sonlandırıldı. Çalışmamızda anestezi cihazı olarak Drager Julian ve Drager Cato; hastaların monitörizasyonu için Datascope Passport XL; infüzyon cihazı olarak da Abbott Lifecare Pump Model 3 ile Braun perfusor compact kullanıldı.

Laparotomi yöntemiyle ameliyata devam edilmesi, doz ayarlamasına, sıvı yükselmesine ve efedrin, atropin uygulamasına cevap vermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hemodinamik parametreler indüksiyon ve idame döneminde kaydedildi. Hasta yaşı, kilosu, cinsiyeti, ASA durumları (tablo 2), anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi. SAB, DAB, OAB, KTA, SpO₂, ETCO₂ bazal, indüksiyon, entübasyon, insizyon zamanları ile postinsizyonun 5,10,20,30,45.dk takiben ekstübasyona kadar 15 dakikada bir değerlendirildi. Endotrakeal entübasyona, cilt kesisine ve cerrahi stimuluslara otonomik ve somatik refleks yanıtlar kaydedildi. Otonomik refleks yanıt olarak terleme, gözyaşı, hipertansiyon (sistolik arter kan basıncında, 1 dakika içinde preoperatif başlangıç değerinden 20 mmHg artma olması) ve taşikardi (1 dakika içinde kalp atım hızının başlangıç değerinin % 15 üzerinde olması) takip edilirken, somatik refleks yanıt olarak ekstremite hareketleri, yutkunma, göz açma, yüz buruşturma takip edildi ve kaydedildi. Sonuçlar her hasta için refleks yanıt “var” yada “yok” şeklinde değerlendirildi.

Anestezi sonlandıktan sonra spontan solunum başlama süresi, yeterli solunum başlama süresi, ekstübasyon süresi, postoperatif yan etkiler ve derlenme kalitesi değerlendirildi. Derlenme kalitesi kullanılan anestezi tekniğini bilmeyen bir araştırmacı tarafından Aldrete skorlaması (tablo 3) ile ölçüldü. 1.,2.,3.,4. ve 24.saatlerde ağrı, bulantı, kusma ve hasta memnuniyeti değerlendirildi. Ağrı Verbal Ağrı Skalası (VAS) ile değerlendirildi. Verbal ağrı skalasında hastadan ağrısını 0-ağrısızlık, 10-en şiddetli ağrı olmak üzere 0’dan 10’a kadar bir sayı ile ifade etmesi istendi. Hastanın ağrısı VAS \geq 5 olduğunda petidin 50 mg im uygulandı. Bulantı,kusma varlığında hastaya metoklopramid 10 mg iv uygulandı. Hasta memnuniyeti hastanın uygulanan anestezi yönteminden memnun olup olmadığı, eğer yeniden ameliyat olması gerektiğinde tekrar aynı yöntemi tercih edip etmeyeceği sorularak verilen yanıt neticesinde değerlendirildi.

İstatistiksel analiz “SPSS for Windows 10.0” istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Postoperatif yan etkiler, demografik veriler ile ameliyat süresi ki kare ve Fisher’s exact testine göre, Aldrete skoru Mann-Whitney U testine göre, hemodinamik bulgular Student’s t testine göre değerlendirildi. p <0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. ASA (American Society of Anesthesiologists) riskleri:

<p>ASA I: Normal, sistemik bir bozukluğa neden olmayan sağlıklı bir kişi.</p> <p>ASA II: Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa (hafif derecede anemi, kronik bronşit, hipertansiyon, amfizem, şişmanlık, diabet gibi) bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi.</p> <p>ASA III: Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı (hipovolemi, latent kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, ileri diabet, sınırlı akciğer fonksiyonu gibi) olan kişi.</p> <p>ASA IV: Gücünü tamamen yitirmesine neden olup hayatına sürekli bir tehdit oluşturan bir hastalığı (şok, dekompanse kalp veya solunum sistemi hastalığı, böbrek, karaciğer yetmezliği gibi) olan kişi.</p> <p>ASA V: Ameliyat olsa da olmasa da 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılan ölüm halindeki kişi.</p> <p>ASA VI: Yukardaki 5 gruba daha sonra bu grup eklenmiştir. Bu gruba da organ alınmaya uygun, beyin ölümü gelişmiş hastalar girmektedir.</p> <p>Acil cerrahi girişim gerektiğinde hastanın sınıflama numarasından sonra "E" harfi eklenir. ASA IE gibi.</p>

Tablo 3. Post-op Aldrete derlenme skoru

SAAT		5.dk.	10.dk.	15.dk.
AKTİVİTE	Amaca yönelik (2)			
	İstemsiz Hareket (1)			
	Hareket Yok (0)			
SOLUNUM	Derin Nefes Alıp Öksürebiliyor (2)			
	Dispneik (1)			
	Apneik (0)			
DOLAŞIM	Anestezi öncesi OAB ile son OAB farkı \pm 20mmHg ise (2)			
	Anestezi öncesi OAB ile son OAB farkı \pm 20-50mmHg ise (1)			
	Anestezi öncesi OAB ile son OAB farkı \pm 50mmHg ise(0)			
ŞUUR DÜZEYİ	Uyanık Şuurlu (2)			
	Komutlara cevap veriyor (1)			
	Komutlara cevap yok (0)			
CİLT	Pembe (2)			
	Soluk (1)			
	Siyanotik (0)			

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, ANESTEZİ VE CERRAHİ SÜRESİ

Çalışma kapsamına ASA I ve II sınıfında 18-65 yaş arası toplam 40 hasta dahil edildi (Grup S n=20, Grup T n=20).

Grup S'de olguların 1'i erkek, 19'u kadın idi. ASA I/II oranı %50-%50 idi (Tablo 4). Boy ortalaması 156-170 cm (ortalama 163.35 cm), ağırlık 62-87 kg (ortalama 74.5 kg), yaş 31-57 (ortalama 44) idi (Tablo 5). Cerrahi süresi 75-143 dk (ortalama 108 dk), anestezi süresi 87-155 dk (ortalama 121 dk) idi (tablo 6).

Grup T'de olguların 3'ü erkek, 17'si kadın idi. ASA I/II oranı %70-%30 idi(Tablo 4). Boy ortalaması 157-173 cm(ortalama 165.05 cm), ağırlık 55-82 kg(ortalama 68 kg), yaş 28-54 (ortalama 41) idi(Tablo 5). Cerrahi süresi 65-148 dk(ortalama 106 dk), anestezi süresi 83-163 dk (ortalama 123 dk) idi (tablo 6).

Tablo 4. Olguların cinsiyet ve ASA durumları

	Grup S		Grup T		Ki-kare	p
	N	%	n	%		
CINSİYET						
Erkek/ Kadın	1/19	5/95	3/17	15/85		0,605
ASA						
I/II	10/10	50/50	14/6	70/30	1,66	0,197

Her iki grupta kadın hastaların sayısı fazlaydı. Gruplar arasında cinsiyet ve ASA bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 5. Olguların demografik özellikleri

	Grup S		Grup T		p
	ORT	SS	ORT	SS	
Boy (cm)	163,35	7,09	165,05	8,27	,489
Kilo (kg)	74,50	12,81	68,25	12,87	,132
Yaş (yıl)	44,45	12,73	41,50	12,72	,468
Cerrahi süresi(dk)	108,60	33,81	106,95	41,37	,891
Anestezi süresi(dk)	121,45	33,67	123,30	39,98	,875

Gruplar arasında boy, kilo, yaş değerleri, cerrahi ve anestezi süresi bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

4.2. HEMODİNAMİK DEĞİŞİMLER

4.2.1. KALP TEPE ATIMI (KTA) (VURU/DK)

Tablo 9. Gruplar arası kalp tepe atımı değerleri

KTA	Grup S		Grup T		p
	ORT	SS	ORT	SS	
İnd. Önce	90,30	16,56	81,65	13,01	,074
İnd.Sonra	80,85	21,73	67,55	8,10	,014*
Ent.Sonra	76,80	20,67	71,05	12,05	,289
İnsizyonda	60,60	9,80	61,60	8,93	,738
İns.5dk.Sonra	57,60	7,57	62,80	9,33	,060
İns.10dk.Sonra	60,00	8,96	62,20	8,10	,421
İns.20dk.Sonra	60,25	7,85	64,75	7,51	,072
İns.30dk.Sonra	59,45	5,15	65,95	8,97	,008**
İns.45dk.Sonra	63,20	11,44	65,65	8,17	,441
İns.60dk.Sonra	61,84	10,76	65,72	8,12	,226
İns.75dk.Sonra	62,76	13,07	66,94	6,68	,249
İns.105dk.Sonra	60,40	7,40	67,71	8,12	,073
İns.120dk.Sonra	59,00	6,93	71,83	11,67	,052
İns.150dk.Sonra	50,67	9,87	68,50	8,96	,054
Cer.-An.Sonu	69,05	22,08	68,40	14,30	,913
Anestezi Sonu 5.dk.	94,95	20,02	79,55	12,91	,006**
Anestezi Sonu 10.dk.	97,30	23,41	75,70	11,82	,001***
Anestezi Sonu 15.dk.	90,50	17,94	70,55	7,61	,000***

Grup S’de KTA değerleri, indüksiyondan sonra, anestezi sonrası 5., 10. ve 15.dk da Grup T’ye göre anlamlı derecede daha yüksekti. (Sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$ ve $p<0.001$).

Grup T’de KTA değerleri, insizyon sonrası 30.dk’da Grup S’ya göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Gruplar arasında diğer dönemlerde KTA değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

4.2.2. SİSTOLİK ARTER BASINCI (SAB) (mmHg)

Tablo 10. Gruplar arası sistolik arter basıncı değerleri

SAB	Grup S		Grup T		p
	ORT	SS	ORT	SS	
İnd. Önce	143,60	17,83	139,90	21,16	,553
İnd.Sonra	116,05	25,24	108,15	17,00	,253
Ent.Sonra	121,10	26,38	112,45	17,60	,230
İnsizyonda	99,65	16,41	107,80	14,68	,106
İns.5dk.Sonra	110,75	18,49	118,50	16,53	,170
İns.10dk.Sonra	126,90	19,90	127,25	18,73	,955
İns.20dk.Sonra	140,50	24,36	131,15	16,34	,162
İns.30dk.Sonra	137,60	24,92	130,95	17,60	,336
İns.45dk.Sonra	132,25	17,76	123,90	13,76	,105
İns.60dk.Sonra	130,37	15,83	120,22	17,29	,071
İns.75dk.Sonra	127,82	13,20	123,47	19,08	,445
İns.105dk.Sonra	138,70	21,42	126,86	29,98	,355
İns.120dk.Sonra	125,29	23,91	133,33	17,82	,512
İns.150dk.Sonra	118,00	10,58	133,25	10,69	,120
Cer.-An.Sonu	137,40	24,30	128,20	18,92	,189
Anestezi Sonu 5.dk.	154,80	19,73	149,20	18,49	,360
Anestezi Sonu 10.dk.	154,05	20,19	146,90	25,88	,336
Anestezi Sonu 15.dk.	148,40	18,18	142,65	22,72	,382

Gruplar arasında hiçbir dönemde sistolik arter basıncı değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

4.2.3.DİASTOLİK ARTER BASINCI (DAB) (mmHg)

Tablo 11. Gruplar arası diastolik arter basınç değerleri

DAB	Grup S		Grup T		p
	ORT	SS	ORT	SS	
İnd. Önce	82,55	10,02	82,35	13,39	,958
İnd.Sonra	66,10	14,96	62,90	9,43	,423
Ent.Sonra	75,20	17,39	71,20	12,66	,411
İnsizyonda	61,00	10,85	67,00	9,65	,072
İns.5dk.Sonra	69,75	12,80	75,90	11,43	,117
İns.10dk.Sonra	82,25	14,36	81,35	12,25	,832
İns.20dk.Sonra	89,40	11,87	85,10	12,03	,262
İns.30dk.Sonra	83,25	13,36	82,55	11,54	,860
İns.45dk.Sonra	81,95	13,62	78,80	11,10	,428
İns.60dk.Sonra	81,47	10,01	75,89	9,74	,095
İns.75dk.Sonra	79,76	9,71	77,94	11,37	,618
İns.105dk.Sonra	83,90	12,84	75,00	18,02	,251
İns.120dk.Sonra	81,00	14,01	80,17	9,47	,904
İns.150dk.Sonra	76,67	10,60	84,25	6,18	,282
Cer.-An.Sonu	86,55	14,24	81,20	12,16	,209
Anestezi Sonu 5.dk.	96,60	11,37	91,30	11,06	,143
Anestezi Sonu 10.dk.	94,90	12,54	86,60	11,57	,036*
Anestezi Sonu 15.dk.	88,55	12,99	84,45	12,71	,319

Grup S’de DAB değerleri, anestezi sonrası 10.dk’da Grup T’ya göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$).

Gruplar arasında diğer dönemlerde DAB değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

4.2.4. ORTALAMA ARTER BASINCI (OAB) (mmHg)

Tablo 13. Gruplar arası ortalama arter basıncı değerleri

OAB	Grup S		Grup T		p
	ORT	SS	ORT	SS	
İnd. Önce	106,20	14,16	104,00	15,82	,646
İnd.Sonra	83,35	18,72	79,20	11,44	,403
Ent.Sonra	88,10	20,74	86,05	13,06	,710
İnsizyonda	77,55	15,25	82,15	10,05	,267
İns.5dk.Sonra	84,15	16,82	93,45	12,72	,056
İns.10dk.Sonra	98,05	15,91	99,20	13,90	,809
İns.20dk.Sonra	107,70	16,17	102,45	12,78	,262
İns.30dk.Sonra	103,20	16,64	100,60	13,97	,596
İns.45dk.Sonra	101,00	16,83	95,80	12,03	,268
İns.60dk.Sonra	99,68	12,34	92,61	14,74	,122
İns.75dk.Sonra	95,71	10,90	93,82	14,34	,669
İns.105dk.Sonra	103,91	16,92	92,71	23,13	,252
İns.120dk.Sonra	95,43	13,90	102,33	12,23	,366
İns.150dk.Sonra	92,33	12,66	103,75	7,23	,187
Cer.-An.Sonu	105,70	16,17	99,15	15,09	,193
Anestezi Sonu 5.dk.	121,60	16,55	114,70	12,96	,150
Anestezi Sonu 10.dk.	118,65	15,09	108,55	17,69	,060
Anestezi Sonu 15.dk.	109,00	15,96	105,70	15,20	,507

Gruplar arasında hiçbir dönemde ortalama arter basıncı değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

4.2.5. PERİFERİK OKSİJEN SATÜRASYONU (SpO₂) (%)

Tablo 15. Gruplar arası SpO₂ değerleri

SpO ₂	Grup S		Grup T		p
	ORT	SS	ORT	SS	
İnd. Önce	97,25	2,00	97,10	2,05	,816
İnd.Sonra	98,85	1,95	98,90	1,71	,932
Ent.Sonra	98,95	1,36	98,90	1,02	,896
İnsizyonda	98,60	1,76	98,60	1,47	,738
İns.5dk.Sonra	98,55	1,70	98,70	1,45	,766
İns.10dk.Sonra	98,30	1,66	98,70	1,42	,417
İns.20dk.Sonra	98,25	1,41	98,70	1,45	,327
İns.30dk.Sonra	98,05	1,61	98,20	1,54	,765
İns.45dk.Sonra	97,90	1,59	98,35	1,50	,342
İns.60dk.Sonra	97,68	1,70	98,33	1,19	,189
İns.75dk.Sonra	97,53	1,55	98,65	1,17	,054
İns.105dk.Sonra	98,00	1,49	98,86	,69	,179
İns.120dk.Sonra	98,00	1,73	98,83	1,17	,340
İns.150dk.Sonra	99,33	1,15	99,50	,58	,809
Cer.-An.Sonu	97,95	1,64	98,75	1,16	,083
Anestezi Sonu 5.dk.	97,65	2,68	98,20	1,51	,429
Anestezi Sonu 10.dk.	96,95	2,54	97,50	1,91	,444
Anestezi Sonu 15.dk.	96,60	1,67	97,40	1,43	,111

Gruplar arasında hiçbir dönemde SpO₂ değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

4.2.6. END TİDAL KARBONDİOKSİT (ETCO₂) (mmHg)

Tablo 16. Gruplar arası ETCO₂ değerleri

ETCO ₂	Grup S		Grup T		p
	ORT	SS	ORT	SS	
Ent.Sonra	28,35	4,63	28,35	3,75	1,000
İnsizyonda	26,95	5,00	26,55	2,72	,755
İns.5dk.Sonra	27,50	5,23	27,15	2,50	,788
İns.10dk.Sonra	29,50	5,16	28,30	2,66	,361
İns.20dk.Sonra	31,65	5,22	29,75	3,60	,188
İns.30dk.Sonra	31,75	5,95	30,25	4,19	,363
İns.45dk.Sonra	31,95	6,12	30,25	4,27	,314
İns.60dk.Sonra	30,63	6,13	31,39	4,65	,676
İns.75dk.Sonra	32,63	6,95	30,63	4,53	,342
İns.105dk.Sonra	30,90	4,25	30,14	4,88	,738
İns.120dk.Sonra	29,86	6,91	32,17	4,62	,502
İns.150dk.Sonra	28,67	6,81	29,50	2,08	,822
Cer.-An.Sonu	35,10	7,93	31,70	4,53	,104

Gruplar arasında hiçbir dönemde ETCO₂ değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

4.3.DERLENME DÖNEMİ

Tablo 17. Gruplar arası derlenme dönemi değerleri

	Grup S		Grup T		p
	ORT	SS	ORT	SS	
Spontan solunum (dk)	3,25	1,97	2,50	1,57	,191
Yeterli solunum (dk)	5,40	2,35	3,70	2,15	,022*
Ekstübasyon (dk)	5,75	2,43	4,20	2,14	,039*
Sözlü uyarana yanıt (dk)	6,20	2,67	5,00	2,32	,137

Grup S'de yeterli solunum dakikası ve ekstübasyon süresi değerleri, Grup T'ya göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.05).

Gruplar arasında spontan solunum ve sözlü uyarana yanıt değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Tablo 18. Gruplar arası Aldrete skoru değerleri

ALDRETE SKORU	Grup S		Grup T		p
	ORT	SS	ORT	SS	
Aldskr \geq 9'a ulaşma(dk)	6,75	2,51	5,95	2,33	,355
ALDSKR5	7,60	2,26	8,15	1,98	-
ALDSKR10	9,45	,51	9,75	,44	,461
ALDSKR15	9,75	,44	9,90	,31	,108

Gruplar arasında 5.,10. ve15. dakikada aldrete skoru ve aldrete skorunun \geq 9 olması bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

4.4. POSTOPERATİF YAN ETKİLER

Tablo 19. Gruplar arası postoperatif bulantı sıklığı

Bulantı	Grup S		Grup T		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
1. saat	12	60,0	6	30,0	3,63	0,057
2. saat	3	15,0	0	0	-	0,231
3. saat	0	0	0	0	-	-
4. saat	0	0	0	0	-	-
24. saat	0	0	0	0	-	-

Gruplar arasında hiçbir dönemde bulantı sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 20. Gruplar arası postoperatif kusma sıklığı

Kusma	Grup S		Grup T		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
1.saat	5	25,0	2	10,0	-	0,407
2.saat	2	10,0	0	0	-	0,487
3.saat	0	0	0	0	-	-
4.saat	1	5,0	0	0	-	-
24.saat	0	0	0	0	-	-

Gruplar arasında hiçbir dönemde kusma sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 21. Gruplar arası postoperatif ağrı sıklığı

Ağrı VAS ≥ 5	Grup S		Grup T		Ki-kare	p
	n	%	N	%		
1.saat	10	50,0	9	45,0	-	-
2.saat	1	5,0	0	0	-	-
3.saat	2	10,0	0	0	-	0,487
4.saat	1	5,0	0	0	-	-
24.saat	1	5,0	0	0	-	-

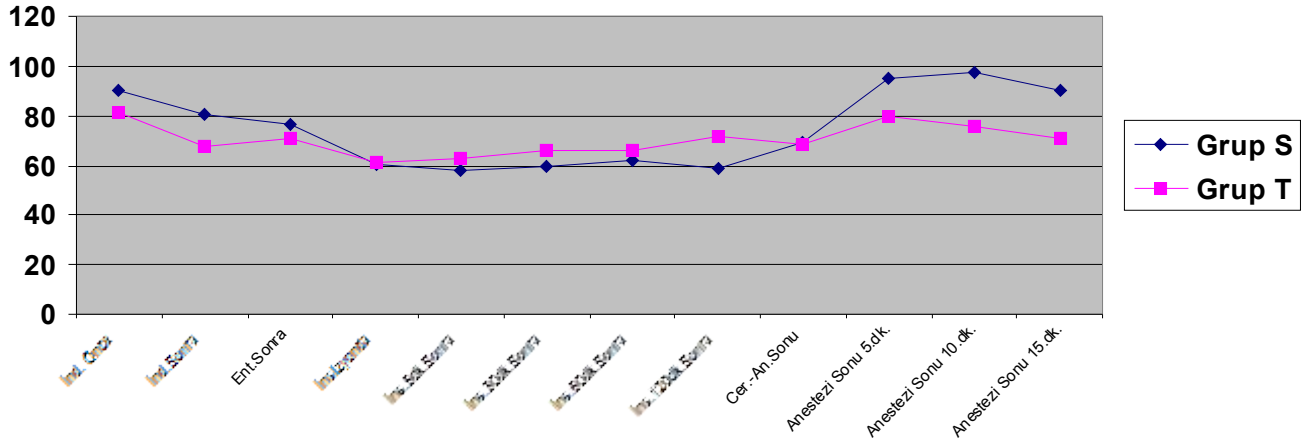
Gruplar arasında hiçbir dönemde ağrı sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 22. Gruplar arası ameliyat tekniğinden memnuniyetin değerlendirilmesi

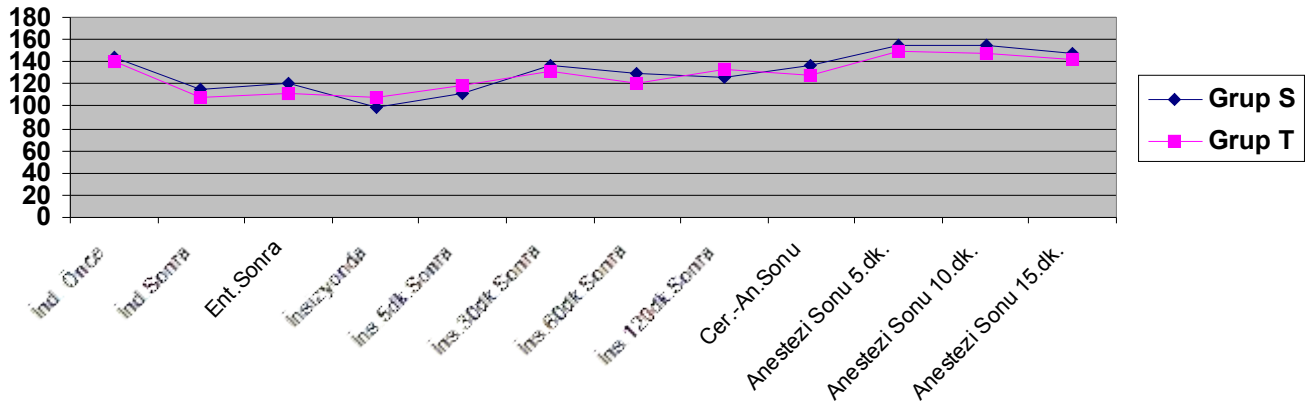
Hasta memnuniyeti	Grup S		Grup T		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Hasta memnun	13	65,0	18	90,0	-	0,127
Hasta memnun değil	7	35,0	2	10,0	-	-

Gruplar arasında kullanılan anestezi yönteminin memnuniyeti bakımından anlamlı bir farklılık yoktu

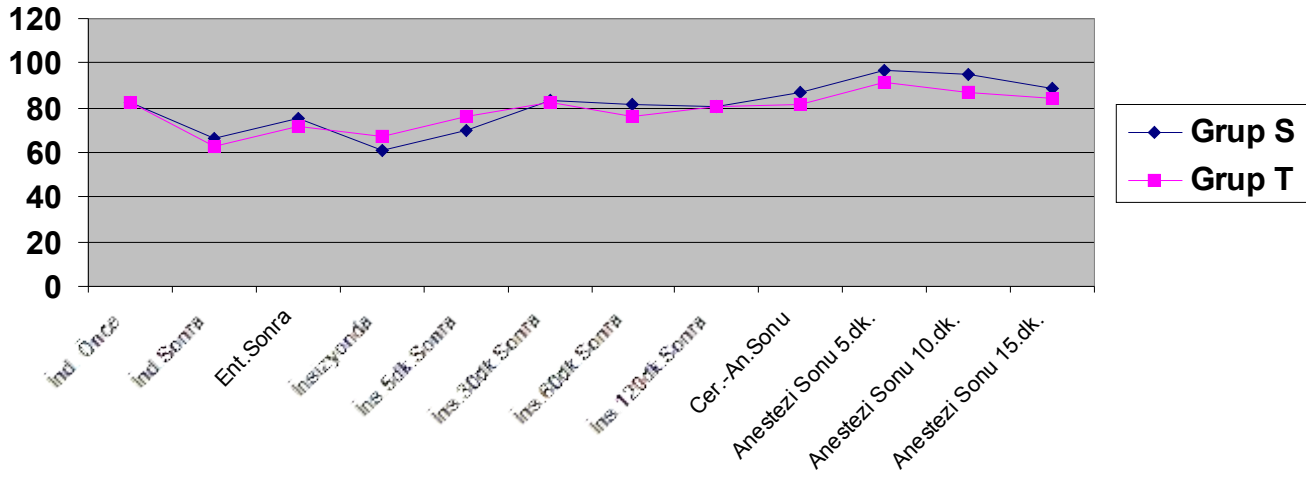
($p > 0.05$).



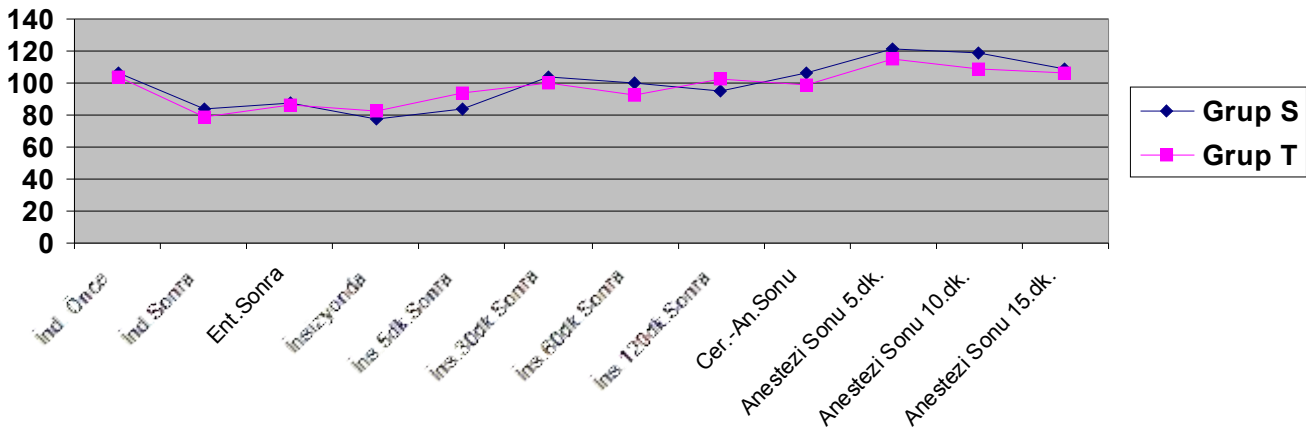
Grafik 1. Gruplara ve dönemlere göre KTA ortalama değerleri



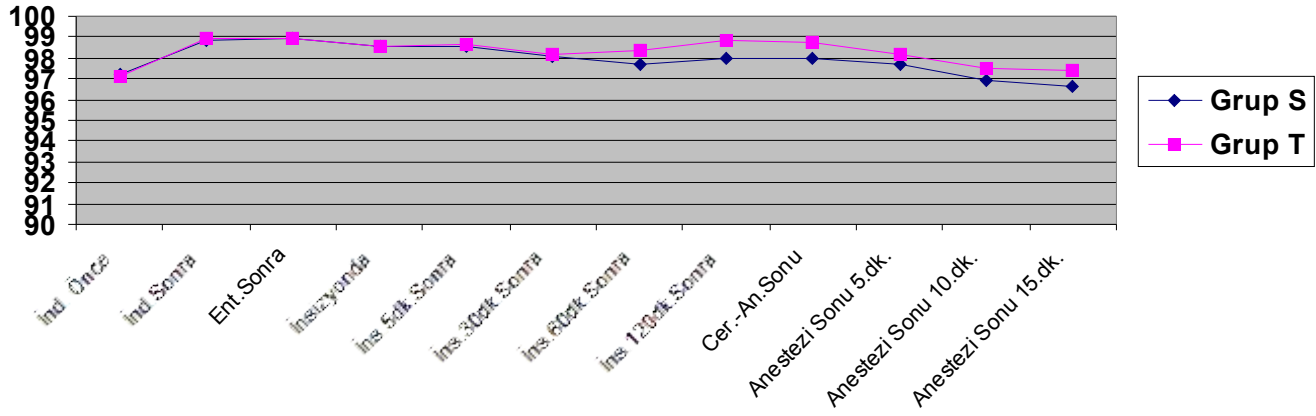
Grafik 2. Gruplara ve dönemlere göre SAB ortalama değerleri



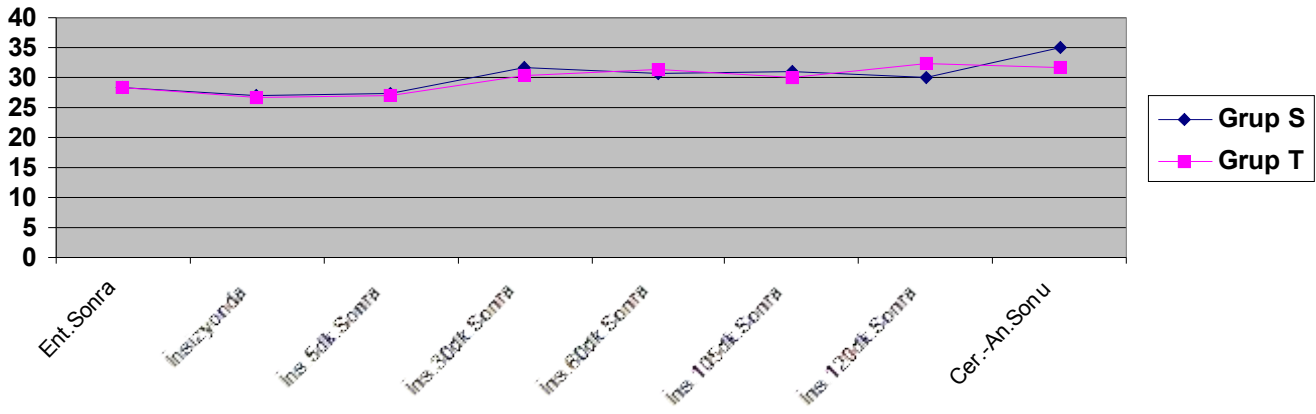
Grafik 3. Gruplara ve dönemlere göre DAB ortalama değerleri



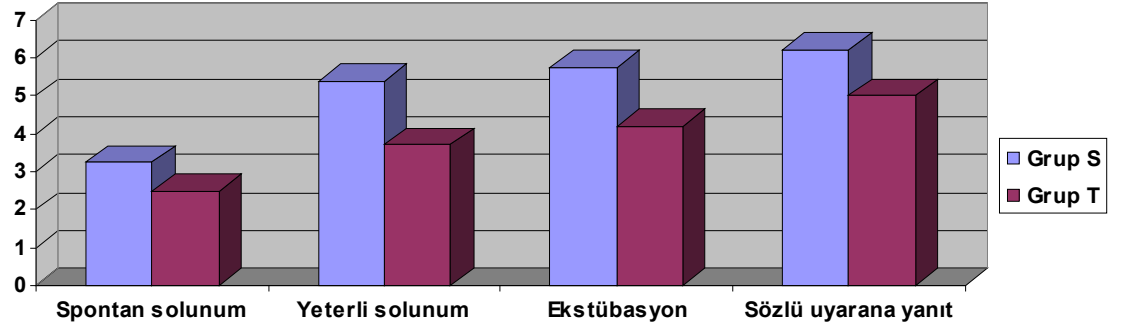
Grafik 4. Gruplara ve dönemlere göre OAB ortalama değerleri



Grafik 5. Gruplara ve dönemlere göre SpO₂ ortalama değerleri



Grafik 6. Gruplara ve dönemlere göre ETCO₂ ortalama değerleri



Grafik 7. Gruplar arası derlenme dönemi değerleri

5.TARTIŞMA

Propofol, hızlı anestezi indüksiyonu ve derlenme sağlayan yeni bir intravenöz anestezi ajanı, sevofluran da solunum yoluna iritan olmayan, hoş kokulu, kan/gaz dağılım katsayısı düşük, hızlı indüksiyon, uyanma ve derlenme sağlayan yeni bir inhalasyon ajanıdır. Son yıllarda her iki ajan da bu özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir. Anestezi uygulamalarında opioidlerin intraoperatif analjezi kalitesi kadar, derlenme dönemine olan etkileri de önemlidir. Özellikle ameliyat sırasında hemodinamik kontrol ve derlenme döneminde yeterli respiratuar fonksiyonlar opioid kullanımında dikkat edilmesi gereken parametrelerdir. Remifentanilin etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması, doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, analjezi gereken durumlarda çok kısa dönemler için ya da uzun bir dönem boyunca intraoperatif derin bir analjezi sağlaması ve uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilirliği, gerek TİVA'da gerekse dengeli inhalasyon anesteziinde tercih edilen bir opioid ajanı olmasını sağlamıştır.

Biz de bu amaçla yeni μ -opioid reseptör agonisti olan, çok kısa etkili remifentanil ile, düşük doz inhalasyon anesteziği sevofluran ve düşük doz intravenöz anesteziği propofolu birlikte kullandık. Bu çalışmada peroperatif stabil hemodinamik denge ve postoperatif dönemde solunum fonksiyonlarının ameliyatın bitimi ile erken geri dönmesini ve kaliteli derlenmeyi amaçladık.

Shüttler J. ve arkadaşlarının (83) 1997'de abdominal cerrahi girişimlerinde remifentanil ve alfentanil infüzyonları ile hemodinamik parametreler üzerindeki etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; alfentanile göre remifentanil ile daha iyi hemodinamik stabilizasyon sağlanmıştır. Remifentanile bağlı gelişen bradikardi ve hipotansiyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Beverly K. Philip ve arkadaşları (84) 1997'de çok merkezli olarak yaptıkları bir çalışmada; gününbirlik laparoskopik cerrahi hastalarının 157'sine remifentanil 66'sına alfentanil ile TİVA uygulamışlar. Ameliyat süreleri ortalama 34-39 dakika sürmüştür. Remifentanil kullanılan hastalarda cerrahi insizyonda anlamlı derecede daha az somatik cevap ve SAB artışı alınmıştır ($p= 0.029$). Trokar yerleştirilmesi esnasında alınan somatik cevap ve artmış SAB cevabı değeri $p< 0.001$ ve tekrarlayan doz ihtiyacı değeri $p< 0.05$ olarak bulunmuştur.

David S. Warner (85) 1999'da yaptığı çalışmada; nöroşürüji hastalarında remifentanil kullanmış ve deneyimlerini yayınlamıştır. Warner'e göre; remifentanil ve fentanil verilen hastalarda hemodinamik özellikler, perioperatif dönem dışında birbirine yakındır. Entübasyon ve deri insizyonu arasında remifentanil verilen hastaların çoğunda hipotansiyon gelişmiştir. Bu remifentanil indüksiyon dozunun $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ olmasına bağlı olabilir. Bu çalışma tamamlandıktan sonra remifentanil deneyimi geriye dönük olarak gözden geçirildiğinde 65 yaşın üzerindeki

hastalarda önerilen indüksiyon dozu $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'dan $0.5\mu\text{g kg}^{-1}$ ya indirilmiştir. Warner'e göre yaşlı nöroşirürji hastalarında indüksiyon hızının azaltılması, hipotansiyon vakalarını da azaltacaktır. Remifentanil verilen hastalarda hipertansiyon gelişme insidansı ayılmanın erken evresinde daha yüksek bulunmuştur. Warner'e göre bu protokolde, geçiş dönemi için bir analjezi bulunmadığından daha erken analjezik ihtiyacının ortaya çıkmasına bağlıdır.

Beyin cerrahı De Benitidis G. (86) 1999'da yaptığı bir yayında; nöroşirürji hastalarının kraniyotomiden sonra genellikle ağrı duyduklarını ve yeterli tedavi edilemediklerini söylemiştir. Warner'e göre hasta ayılmadan önce analjezi sağlanacak olursa remifentanile dayalı anestezi sonrasında hipertansiyon insidansı düşebilir. Remifentanilin bu açıdan üstünlüğü; idame dozundaki opioidin rezidüel etkisi ile ayılma döneminde analjezi amacı ile verilen opioid arasında, erken ayılma değişkenleri açısından (örneğin spontan ventilasyon) çok az bir etkileşim olması, hatta hiç etkileşim olmamasıdır.

Chinachoti T. ve arkadaşlarının (87) 2000 yılında yaptığı çalışmada; remifentanil ile intraoperatif bradikardi insidansı daha yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise, Grup T (TİVA) KTA değerleri indüksiyon sonrası anlamlı derecede düşerken, ameliyat boyunca ve ameliyat sonrası KTA değerleri daha stabil olarak devam etmiştir. Grup S (Sevofluran) KTA değerleri ise insizyonun 30. dakikasında en düşük değere inmiş ve Grup T'ye göre anlamlı derecede düşme saptanmıştır. Yine anestezi sonu 5.,10.,15. dakikada KTA anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Gruplar arası SAB, OAB ve DAB değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sanjay ve arkadaşları (88) 234 hastalık majör abdominal cerrahi uygulanan bir çalışma grubunda; remifentanili $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ ve alfentanili $1\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ kullanmışlar ve her iki grupta spontan ve yeterli solunum ile birlikte oryantasyon süresini değerlendirmişlerdir. Ekstübasyon süresi remifentanil kullananlarda alfentanile göre anlamlı derecede kısa bulunmuştur.

Schüttler J., Prys-Roberts C., Breivik H. ve arkadaşları (83) major abdominal cerrahi uygulanan 201 hastalık bir çalışmada remifentanil ve alfentanil kullanmışlar; remifentanili $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ ve alfentanili $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ uygulamışlar ve ekstübasyon süresini remifentanil grubunda alfentanil grubundan daha kısa olduğunu (12 dk.) yayınlamışlardır.

Cartwright D.P. ve arkadaşları (24) 1996'da gününbirlik cerrahi uygulanan hastalarda $0,25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ remifentanil ve $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ alfentanil uygulamışlar ve remifentanil ile daha derin intraoperatif analjezi ve daha hızlı derlenme olduğunu (9dk.) ($p<0,05$) bulmuşlardır.

J. E. Peacock ve arkadaşları (89) spontan ventilasyonlu anestezide remifentanili propofol ile birlikte kullanmışlar ve remifentanili 0,125-0,25-0,375-0,5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ bolus doz vermişler ve infüzyon dozunu 0,025-0,05-0,075-0,1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ ve propofolü 6 mg kg^{-1} dozda uygulamışlardır. Spontan ventilasyon için remifentanil infüzyon dozlarının 0,025 ve 0,05 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ yeterli olduğunu gözlemişlerdir.

Dershwitz M. ve arkadaşları (18), remifentanili 0,025-2,0 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ arasında değişen dozlarda infüzyon uygulamışlar. Spontan ventilasyon ve trakeal ekstübasyona dek geçen süreyi, bütün doz gruplarında ortalama 3-7 dakika olarak bulmuşlardır.

Carl E. ve arkadaşlarının (90) yaptığı bir çalışmada, etkinin hızla ortadan kalkması, büyük ölçüde dozdan bağımsız olduğundan, remifentanil dozunun doğru seçilmesinin çok da kritik önem taşımadığını vurgulamışlardır.

Wuesten R. ve arkadaşlarının (91) 2001 yılında kulak-burun-boğaz cerrahisi uygulanan bir grup hastada yaptıkları çalışmada; remifentanili 1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ bolus doz ve 0,25 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ infüzyon dozu ile alfentanili 50 $\mu\text{g kg}^{-1}$ bolus doz ve 1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ infüzyon dozu kullanmışlar, birlikte 2 mg kg^{-1} bolus, 100 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ infüzyon dozu ile propofol kombinasyonu yapmışlar. Anestezik ilaçların doz ve sürelerini, ilaçların kesilmesi ile ekstübasyona, verbal cevaba, solunum derlenmesine, nörofizyolojik testlere, oryantasyona ve hastanın taburcu olmasına kadar geçen süreyi kaydetmişlerdir. Opioid infüzyonunun sonlandırılmasından 20, 30 ve 40 dakika sonrasına kadar periferik oksijen satürasyonu ve solunum hızını her iki grupta karşılaştırmışlar ve remifentanil grubunda yeterli solunumun daha erken geldiğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise grup S'nin yeterli solunum ve ekstübasyon süresi değerleri Grup T'ye göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Gruplar arası spontan solunum ve sözlü uyarılara yanıt süreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

W. Scott ve arkadaşları (92) hastaları postoperatif ağrı açısından değerlendirmişler ve analjezi ihtiyacını morfin veya meperidin ile sağlamışlar, sevofluran grubu hastalar daha erken postoperatif analjezik ihtiyacı göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise postoperatif ağrı insidansı bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak grup T'de ağrı postoperatif 2. saatten sonra görülmezken, grup S'de 24. saate kadar ağrısı olan ve analjezik uygulanan hastalar olmuştur.

Bulantı-kusma açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur, ama klinik açıdan grup S'te bulantı ve kusma eğilimi daha fazla bulunmuştur. Scott ve arkadaşlarının (93) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.

6. SONUÇ

TİVA uygulanan grupta (Grup T) KTA değerleri induksiyon sonrası anlamlı olarak düşerken, geri kalan dönemlerde stabil olarak devam etti. Grup S, KTA değerleri ise insizyonun 30. dakikasında en düşük değere indi ve Grup T'ye göre anlamlı derecede düşme saptandı. Aynı zamanda Grup S'in postoperatif 5.,10. ve 15. dakika KTA değerlendirmesinde anlamlı derecede yükselme saptandı. Gruplar arası SAB, DAB, OAB, SPO₂ ve ETCO₂ değerleri arasında ise anlamlı farklılık olmadı.

Grup S'nin yeterli solunuma ulaşma ve ekstübe edilme süresi, Grup T'den anlamlı olarak daha uzun saptandı. Gruplar arası spontan solunum başlama süresi ve sözlü uyaranlara yanıt verme süresinde ise anlamlı bir farklılık yoktu. Gruplar arası Aldrete skorlaması ve postoperatif yan etkiler ile ameliyat yönteminden memnun olma değerleri arasında ise farklılık yoktu.

Bu çalışmada laparoskopik yolla kolesistektomi veya jinekolojik girişim yapılacak vakalarda propofol-remifentanil kombinasyonunun daha iyi hemodinamik stabilite ve daha hızlı derlenme sağladığı sonucuna varıldı.

7. ÖZET

Yeni bir opioid ilaç olan remifentanilin iki karakteristik özelliği, hızlı uyanma ve düşük hipnotik etkidir. Remifentanil klinik kullanımı için diğer anestezi ilaçları ile kombine edilmelidir. Propofol gününbirlik anestezi için çok uygun olmakla beraber, sevofluranın özellikleri (düşük kan-gaz katsayısı, hızlı eliminasyon) hızlı derlenme istendiği durumlarda onu alternatif bir inhalasyon ajanı haline getirmektedir. Bu çalışmada remifentanil, propofol ve sevofluran ile kombine edilerek hemodinami, uyanma zamanı ve derlenme kalitesi karşılaştırıldı.

ASA I-II grubu, 18-65 yaşlarında 40 hasta çalışmaya alındı. Anestezi indüksiyonunda iki gruba da $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ remifentanil, 1.5 mg kg^{-1} propofol, 0.1 mg kg^{-1} vekuronyum iv verildi. Daha sonra hastalar ($n=20$) $100 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ propofol ve hava-oksijen (%65-35) (Grup T) veya ($n=20$) azotprotoksit-oksijen karışımı (% 65-35) içinde 0.5 MAC sevofluran (Grup S) olacak şekilde randomize olarak ayrıldı. Remifentanil infüzyonu her iki grupta da anestezi derinliğine göre $0.125\text{-}0.250 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ hız aralığında sürdürüldü.

Hemodinamik parametreler (kalp hızı, arteriyel kan basıncı), uyanma zamanı (spontan solunum ve ekstübasyon süresi, sözlü uyarana yanıt verme süresi), derlenme zamanı (Aldrete derlenme skorunun ≥ 9 olmasına kadar geçen süre) ve yan etkiler (postoperatif bulantı, kusma, ağrı) kaydedildi.

Hipotansiyon insidansı, Grup S'de Grup T'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Grup T'de ekstübasyon zamanı ve sözlü uyarılara cevap verme zamanı Grup S'ye göre anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0.05$). Postoperatif yan etkiler her iki grupta benzerdi.

Sonuç olarak, remifentanil-propofol kombinasyonu hemodinamik stabilitesi ve kısa uyanma zamanı nedeniyle laparoskopik ameliyatlara için, remifentanil-sevofluran kombinasyonuna göre daha uygundur.

8. SUMMARY

Remifentanil in laparoscopic surgery. A comparison of hemodynamics and recovery characteristics of a combination with sevoflurane and propofol.

Rapid postanaesthetic awakening and low hypnotic potency are two characteristic properties of the new opioid remifentanil. For clinical use remifentanil must be combined with another anaesthetic agent. Propofol is well-established for ambulatory anaesthesia, however, the properties of sevoflurane (low blood-gas solubility, rapid elimination) suggest this volatile anaesthetic to be a comparable alternative, particularly if rapid awakening is desired. The present study was designed to compare emergence times and haemodynamics for a combination of remifentanil which hypnotic concentrations of either propofol or sevoflurane.

40 patients, ASA class I-II, between 18-65 years, were studied. 1.5 mg kg⁻¹ propofol and 1 µg kg⁻¹ remifentanil and 0.1 mg kg⁻¹ vecuronium were given to both groups for induction of anaesthesia. Then, patients were randomly allocated either to received 100 µg kg⁻¹ min⁻¹ propofol and mixture of air-oxygen (65-35 %) (Group T) or sevoflurane (0.5 MAC) in a mixture of nitrous oxide-oxygen (65-35 %) (Group S). 0.125-0.250 µg kg⁻¹ min⁻¹ remifentanil were infused according to depth of anaesthesia. Haemodynamic parameters (heart rate, arterial blood pressure), awakening time (time until the spontaneous breathing and extubation; time to response to verbal stimulus), recovery time (according to Aldrete score ≥ 9), side effects (postoperative nausea and vomiting, pain) were registered.

The incidence of hypotension was significantly higher in Group S than Group T (p < 0.05). Extubation time and time to response to verbal stimulus were shorter in Group T than Group S (p < 0.05). Postoperative side effects were similar in both groups.

In conclusion, the combination of remifentanil and propofol proved to be that, it is suited for laparoscopic surgery, because of haemodynamic stability and significantly shorter time of emergence compared with combination of remifentanil and sevoflurane.

9. LİTERATÜR

1. Joris J.L, Hinque V.L, Laurent P.E, Desai C.J, Lamy ML: Pulmonary function and pain after gastropasty, performed via laparotomy or laparoscopy in morbidly obese patients. *Br.J.Anaest* 1998;80(3):238-288
2. Wiesel, Saul, Grillas; Patient-controlled analgesia after laparoscopic and open cholecystectomy. *Can.J.anaesth.* 1995;42(1)37-40
3. Michael K.James: *Invest Drugs*;1994;3(4)331-340
4. Camu F, Kay B: Why total intravenous anaesthesia (TIVA)? 21 edition. Elsevier Science Publishers BV.Amsterdam 1991;1-13
5. Kayhan (Esener) Z: *KlinikAnestezi, İntavenöz Anestezi*, Logos yayıncılık, İstanbul 1997;84
6. Morgan M. Total Intravenous anaesthesia. *Anaesthesia (suppl)* 1983;38
7. Hughes M.A, Glass P.S.A, Jacobs J.R: Context-sensitive halftime in multicompartement pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-341
8. James M.K, Vuong A, et al. Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultrashort acting μ -opioid analgesic, in anesthetised dogs. *J.pharmacol Exp.Ther.* 1992;263:84-91
9. James M.K, Feldman PI, Shuster SV, et al. Opioid reseptör activity of 6187084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. *Journal of Pharmacolgy and Exp.Ther* 1991;259:712-718
10. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. *Anesthesiology* 1993; 79:A1203
11. Westmoreland CL, Hoke JF, et al. Pharmacokinetics of remifentaniil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893-903
12. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, et al. Effects of remifentaniil;a new short acting opioid on cerebral flow, brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetised with isoflurane and nitrousoxide. *Anesthesiology* 1993;79:107-113
13. Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX, et al. İn vitro metabolism of remifentanyil: the effects of pseudocholinesterase deficiency (abstract). *Anesthesiology* 1995;83:A 381

14. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:226-232
15. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (6187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993 ; 79:881-892
16. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanyl (6187084B). *Anesth Analg*.1993, 77:1031-1040
17. Kapila A, Glass PSH, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1995,83:868-875
18. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al. Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolised by esterases. *Anesth. Analg* 1995;81:619-623
19. Monk T.G, Batenhorst RL, Folger WH, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil during nitrous-narcotic anesthesia (abstract). *Anesth.Analg*.1994;78:S293
20. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996;84:812-820
21. Hoke JF, Dershwitz M, Glass PSA, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:531-541
22. Minto CF, Schnider TW, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development.*Anesthesiology* 1997;86:10-23
23. Camu F, Sneyd JR, Holgersen JH. 11.th World Congress of Anaesthesiologists, 14-20 April 1996, abstract P645
24. Cartwright DP, Kwalsuik O, Cassuto J, et al. *Anaesth Analg* 1997;83:1014-1019
25. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. *Anesthesiology* 1996;85:721-728
26. Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, et al. *Anesthesiology* 1994;81
27. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetised children 2-12 years of age (abstract) *Anaesth Analg* 1995;80:593
28. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanyl: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia (abstract). *Anesthesiology* 1996;85:A 894
29. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst RL, et al. Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997;87:253-259

30. Randel G.L, Fragen R.J, Librojo ES, et al. Remifentanil blood concentration effect relationship at skin incision in surgical patients compared to alfentanil (abstract). *Anesthesiology* 1994;81:A375
31. Glass PSA, Doherty M, Jacobs JR, et al. Plasma concentration of fentanyl, with %70 nitrous oxide, to prevent movement at skin incision. *Anesthesiology* 1993;78:842-847
32. Glass PSA, Kapila A, Muir K, et al. A model to determine the relative potency of μ -opioids: alfentanil versus remifentanil (abstract) *Anesthesiology* 1993;79:A378
33. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. Reduction of isoflurane, minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996;54:721-728
34. Mc Ewan AI, Smith C, Dyar O, et al. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993;78:864-869
35. Brunner MD, Breithwaite P, Jhaveri R, et al. The MAC reduction of isoflurane by sufentanil *Br.J.Anaesth* 1994;72:42-46
36. Westmoreland CL, Sebel PS, Grapper A. Fentanyl or alfentanil decreases the MAC of isoflurane in surgical patients. *Anaesth. Analg* 1994;78:23-28
37. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth. Analg.* 1995;80:990-993
38. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anaesth Analg* 1996;83:348-353
39. Rayston D, Kirkham A, et al. Remifentanyl based total intravenous anesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamic responses through surgery (abstract) *Anesthesiology* 1996;85:A83
40. Vuyk J, Mortens MJ, Glofsen E, Bovill JG. Opioid selection affects the propofol concentration that assures both adequate anesthesia and a rapid recovery. *Anesthesiology* 1996;85:A345
41. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*;1989;71:260-277
42. Collins JV. Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia; nonbarbiturates- nonnarcotics. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia 1983;734-786
43. Servin F, Desmonds JM, Haberer JM. Pharmacodynamics and protein binding of propofol in patients with Cirrhosis. *Anesthesiology* 1988;69:887-891
44. Kay B. Recovery from diprivan (propofol). European experience seminars in anesthesia 1988;7:1,91:127-130

45. White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics seminars in anesthesia 1988;7:1,91:4-20
46. Vree TB, Baars AM. High performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *Chromatogr. Biomed Appl.* 1987;417:458-464
47. Cullen PM, Turte M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg.* 1987;66:1115-1120
48. Thomson SJ, Yale P. Bradycardia after propofol infusion. *Anesthesia* 1987;42:430
49. Foex P, Sear JW. Cardiovascular effect of propofol. Focus on infusion, intravenous anesthesia. Prys-Roberts(ed). *Current Medical Literature*, London. 1991;1-9
50. Skues MA, Richards MS. Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanil. *Anesth. Analg.* 1989;69:386-390
51. Harrie CE, Murray AN. Effect of thiopentone, etomidate and propofol on the hemodynamic response of tracheal intubation. *Anesthesia* 1985;43(suppl.):32-36
52. Servin F, Haberer JP. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis (abstract). *Anesthesiology* 1986;65:A554
53. Marcos WE, Payne JP. The induction of anesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad. Med. Jour.*(suppl 3)1985;61-62
54. Stephan H, Sonntag H. Effect of propofol on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist* 1987;36:60-65
55. Shearer ES. Convulsion and propofol. *Anaesthesia* 1990;45:255-256
56. Evans JM, Keagh JAM. Adverse reaction to intravenous anesthetic induction agents. *Br Med J* 1977;2:235-236
57. Mittershiltale G, Themer A. Safe use of propofol, a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1988;60:109-111
58. Gallens JS. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anaesth Analg* 1991;72:413-414
59. Sevorane ürün monografisi. Logos yayıncılık 1996:3
60. Kharosch ED, Karol MD. Clinical sevoflurane metabolite and disposition. Sevoflurane and metabolic pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995;82:1369-1378
61. Strum DP. Stability of sevoflurane in soda lime. *Anesthesiology* 1987;67:779
62. Yurino M, Kimura H. Vital capacity rapid inhalation technique, comparison of sevoflurane and halothane. *Can J Anesth.* 1993;40:440-443

63. Fragen RJ, Dunn K. Determination of the MAC of sevoflurane with or without N₂O in elderly and young adults. *Anesthesiology* 1994;81:A361
64. Inomata S, Okada M. End tidal sevoflurane concentration in pediatric patients. *Anesth* 1994;80:93-96
65. Ebert J, Harkin C, Mili M. Cardiovascular responses to sevoflurane (a review). *Anesth.Analg.*1995;81:11-22
66. Bernard JM, Waters P, et al. Effects of sevoflurane on cardiac and coronary dynamic in chronically instrumented dogs. *Anesth* 1990;72:659-662
67. Green W. The ventilatory effect of sevoflurane. *Anesth.Analg*1995;81:23-26
68. Doi M, Ikeda K. Respiratory effect of sevoflurane. *Anesth.Analg* 1987;66:241-244
69. Doi M, Kasaba T, Kasaka Y. A comparative study of the depressive effects of halothane and sevoflurane on medullary respiratory neurons in cats. *Japan J Anesth* 1988;37:1466-1477
70. Ide T, Koch T, Isona S. Diaphragmatic function during sevoflurane anesthesia in dogs. *Can J Anesth* 1991;38:116-120
71. Scheller M, Tateishe A. The effect of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for O₂, intracranial pressure, EEG are similar to those of isoflurane in the rabbits. *Anesth* 1988;68:548-551
72. Takahoski H, Minaka K. Sevoflurane does not increase ICP in hyperventilated dogs. *Br J Anesth* 1993;71:551-555
73. Nishi M, Nakagoma H. Neuromuscular effects of sevoflurane in a patient with M.Gravis. *J Anesth* 1993;7:23:237-239
74. Frink E. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:45-50
75. Bernard JM, Dour Sam M, Waters P. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in chronically instrumented dogs. *Anesth* 1992;37:541-545
76. Malon P. Sevoflurane and renal function. *Anesth.Analg* 1995;81:39-45
77. Davis CC, Phillippe CJ. Principles of laparoscopic surgery. Maurice E Arregui, NewYork. 1995 Chapter 1:3-7
78. Kailash CS, Robert D, Jeffrey M, Lange DJ. Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest* 1996;110(3):810-817
79. Joris JL. Anesthetic management of laparoscopy. *Anesthesia*. Miller RD 4th ed. Churchill Livingstone, NewYork 1994. Chapter 60:2011-2029
80. Mc Mahon AJ, Baxter JN, Murray W, et al. Helium pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: Ventilatory and blood gas changes. *Br J Surg* 1994;81:1033-1036

81. Rademaker BM, Odoom JA, Kalkman CS, et al. Hemodynamic effects of pneumoperitoneum for laparoscopic surgery: A comparison of CO₂ with N₂O insufflation. *Euro J Anesth* 1994;11:301-306
82. Cunningham AJ, Brull SJ. Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993;76:1120-1123
83. Shüttler J, Breivik H, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997;52:307-317
84. Beverly KP, Scudari PE, Chung F, et al. Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1997;84:515-521
85. Warner DS, et al. A study with remifentanyl in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1999;89:33-39
86. De Benitidis G, Lorenzetti A, Migliore M, et al. Postoperative pain in neurosurgery. *Neurosurgery* 1996;38:466-468
87. Chinachoti T, Werawatganon T, et al. Remifentanyl and alfentanil during total intravenous anesthesia for outpatient laparoscopic gynecological procedures. *J Med Assoc. Thai* 2000;83(11):1324-1332
88. Sanjay SP, Spencer CM. Remifentanyl. *Drugs* 1996;52(3):417-427
89. Peacock JE, Luntlay JB, O'Connor BO, et al. Remifentanyl in combination with propofol for spontaneous ventilation anesthesia. *BJA* 1998;80:509-511
90. Carl E, Rosow MD. Remifentanyl. *Anesth Analg* 1999;89:1-3
91. Wuesten R, Glass PS, et al. Postoperative respiratory recovery after remifentanyl versus alfentanil based total intravenous anesthesia. *Anesthesiology* 2001;94(2):211-217
92. Scott W, Hall R, et al. The comparative effects of sevoflurane versus propofol in the induction and maintenance of anesthesia in adult patients. *Anesth Analg* 1996;82:479-485