



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ARTROSKOPİK DİZ CERRAHİSİ YAPILACAK HASTALARDA
KULLANILAN REMİFENTANİL VE ALFENTANİL'İN
ANESTEZİ DERİNLİĞİ VE POSTOPERATİF ANALJEZİYE
ETKİSİ**

Dr. Huri (TAŞTAN) TAŞ

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Züleyha KAZAK BENGİSUN**

**ANKARA
2012**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ARTROSKOPİK DİZ CERRAHİSİ YAPILACAK HASTALARDA
KULLANILAN REMİFENTANİL VE ALFENTANİL'İN
ANESTEZİ DERİNLİĞİ VE POSTOPERATİF ANALJEZİYE
ETKİSİ**

Dr. Huri (TAŞTAN) TAŞ

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Züleyha KAZAK BENGİSUN**

**ANKARA
2012**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi Şekilde yetiŐmemi sağlayan, bilgi, beceri ve tecrübesi ile beni yönlendiren, eğitimimve tezim süresince katkılarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. A.Hikmet SÜER ve Prof. Dr. Filiz TÜZÜNER'e,

Asistanlık hayatım boyunca ve tezimin her aşamasında hoşgörü ile bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, sabırla emek veren, değerli önerileri ve yapıcı eleştirileriyle beni destekleyen tez hocam, danışmanım Doç. Dr. Züleyha KAZAK BENGİSUN'a

Eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Yard.Doç.Dr.Perihan EKMEKÇİ'ye,

Tezimin istatistiksel olarak yorumlanmasında emeği geçen Sn. Sevilay KARAHAN'a

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen Ortopedi ve Travmatoloji Klinik, öğretim üyeleri, uzmanları, asistanları ve personeline,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, eğitimim boyunca acı, tatlı birçok anıyı paylaŐtığım asistan arkadaşlarım, beraber hizmet verdiğim anestezi teknisyeni, ameliyathane ve yoğun bakım hemşire ve personeline,

Beni bugünlere getiren, hayatımda hedeflediğim ve attığım her adımda bana her türlü desteği sonuna kadar sağlayan annem Nuray TAŞTAN, babam Zeynel TAŞTAN'a

Ailemden kilometrelerce uzakta olduğum yıllarda can yoldaŐım, dert ortağım olan kardeŐim Mehmetali TAŞTAN'a

Asistanlık hayatımın zorluklarını benimle paylaşan, yaşantımı engin sevgi ve saygısıyla kuşatan hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr.Murat TAŞ'a

Ve aralarına yeni katılmaktan büyük mutluluk duyduğum, desteklerini her an arkamda hissettiğim ikinci ailem Őerife –Bülent TAŞ'a

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Huri (TAŞTAN) TAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GÜNÜBİRLİK CERRAHİ (AYAKTAN OLGU=OUTPATIENT OLGU)	3
2.1.1. Günübirlilik cerrahinin avantajları.....	4
2.1.2. Günübirlilik Cerrahide Postoperatif Komplikasyonlar	5
2.2. AKUT POSTOPERATİF AĞRI VE GÜNÜBİRLİK CERRAHİ	5
2.2.1. Günübirlilik cerrahide eve gönderme kriterleri	6
2.2.2.Modifiye Aldrete Skoru	7
2.2.3. Artroskopinin Tarihçesi	7
2.3. AĞRI	8
2.3.1. Ağrı Sınıflaması.....	9
2.3.1.1. Akut Ağrı	9
2.3.1.1.1. Yüzeysel Ağrı.....	10
2.3.1.1.2. Derin Somatik Ağrı	10
2.3.1.1.3. Visseral Ağrı.....	10
2.3.1.2. Kronik Ağrı	11
2.4. AĞRI YOLLARI.....	11
2.4.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı Impulslarını Taşıyan Yollar	11

2.4.2. Birinci Sıra Nöronlar	11
2.4.3. İkinci Sıra Nöronlar	11
2.4.4. Spinotalamik Yol	12
2.4.5. Alternatif Ağrı Yolları	12
2.4.6. Üçüncü Sıra Nöronlar	13
2.5. POSTOPERATİF AĞRI.....	13
2.5.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	14
2.5.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri	14
2.5.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri	14
2.5.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri	14
2.5.5. Hematolojik Etkileri	15
2.6. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ	15
2.7. POSTOPERATİF AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ	16
2.8. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA).....	18
2.9. TRAMADOL HCL	20
2.9.1. Etki Mekanizması	20
2.9.2. Farmakokinetiği	21
2.9.3. Endikasyonları, Kontraendikasyonları ve Yan Etkileri	21
2.10. ALFENTANİL.....	22
2.10.1. Farmakokinetik Özellikleri	23
2.10.2. Santral sinir sistemine etkileri.....	24
2.10.3. Kardiyovasküler sistem etkileri	25
2.10.4. Solunum sistemine etkileri	25
2.10.5. Diğer sistemik etkileri.....	25
2.11. REMİFENTANİL.....	26
2.11.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	31
2.11.2. Solunum Sistemi Etkileri	31
2.11.3. Santral sinir sistemi ve kas-sinir kavşağı üzerindeki etkileri.....	32

2.12. ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜ VE BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS) MONİTORİZASYONU.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	62
7. ÖZET.....	63
8. ABSTRACT	66
9. KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
Ark.	: Arkadaşları
ASA	: American Society of Anesthesiologists(Amerikan anesteziyologlar derneği)
ATP	: Adenozin trifosfat
BİS	: BİSpectral index (Bispektral indeks)
CB	: Cerrahi bitimi
CO2	: Karbondioksit
Dk.	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyelogram
ETCO2	: End-tidal karbondioksit
g	: Gram
GABA	: Gama amino bütirik asit
GIS	: Gastrointestinal sistem
Grup A	: Alfentanil grubu
Grup R	: Remifentanil grubu
IV	: İntravenöz
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü
IM	: Intra muskuler

İÖ	: İndüksiyondan önce
İS	: İndüksiyondan sonra
KAH	: Kalp atım hızı
KB	: Kan basıncı
kg	: Kilogram
LMA	: Laringeal mask airway
µg	: Mikrogram
MAC	: Minimum alveolar konsantrasyon
OAB	: Ortalama arteryel basınç
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
ng	: Nanogram
N2O	: Azot protoksit
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
O2	: Oksijen
SpO2	: Periferik oksijen satürasyonu
SSS	: Santral sinir sistemi
TENS	: Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu
TİVA	: Total intravenöz anestezi
VAS	: Visual analog scala
VT	: Tidal volum
WDR	: Wide dynamic range(geniş dinamik spektrum)

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Modifiye Aldrete Derlenme Skoru	7
Tablo 2.2.	BİS Değerleri, Klinik Durum ve EEG Bulguları	35
Tablo 4.1.	Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Veri Dağılımı, Ankara,2012.....	41
Tablo 4.2.	Çalışmaya Katılan Hastaların KAH Değerleri.....	41
Tablo 4.3.	Çalışmaya Katılan Hastaların OAB Değerleri.....	42
Tablo 4.4.	Çalışmaya Katılan Hastaların Başlangıç BİS Değerleri	43
Tablo 4.5.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince KAH Değerleri	44
Tablo 4.6.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince OAB Değerleri	45
Tablo 4.7.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince BİS Değerleri	46
Tablo 4.8.	Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi KAH Değerleri	47
Tablo 4.9.	Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi OAB Değerleri.....	48
Tablo 4.10.	Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi BİS Değerleri.....	49
Tablo 4.11.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Bitiminde Aldrete Derlenme Skoru Değerleri	50
Tablo 4.12.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Bitiminde İlk analjezik İhtiyacı Değerleri	51
Tablo 4.13.	Çalışmaya Katılan Hastalarda Toplam Analjezik İhtiyacı Değerleri (ml cinsinden)	52
Tablo 4.14.	Çalışmaya Katılan Hastalarda Ek Analjezik İhtiyacı	53

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 4.1.	Çalışmaya Katılan Hastaların KAH Değerleri	42
Grafik 4.2.	Çalışmaya Katılan Hastaların OAB Değerleri	43
Grafik 4.3.	Çalışmaya Katılan Hastaların Başlangıç BİS Değerleri	44
Grafik 4.4.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince KAH Değerleri	45
Grafik 4.5.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince OAB değerleri	46
Grafik 4.6.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince BİS Değerleri	47
Grafik 4.7.	Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi KAH Değerleri	48
Grafik 4.8.	Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi OAB Değerleri	49
Grafik 4.9.	Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi bitimi BİS Değerleri	50
Grafik 4.10.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Bitiminde Aldrete Derlenme Skoru Değerleri	51
Grafik 4.11.	Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Bitiminde İlk analjezik İhtiyacı Değerleri	52
Grafik 4.12.	Çalışmaya Katılan Hastalarda Toplam Analjezik İhtiyacı Değerleri (ml cinsinden)	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Alfentanilin kimyasal formülü.....	23
Şekil 2.2. BİS Vista monitor (Aspect Medikal System, USA).....	34
Şekil 2.3. BİS Quattro Sensörleri (Aspect Medikal System, USA).....	34
Şekil 2.4. BİS elektrodu	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezinin amacı; hipnoz (uyku, farkına varamama, hatırlamama), analjezi ve uygun cerrahi ortam (hareketsizlik, kas gevşemesi) sağlamaktır. Vücudun ağrılı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Klinik pratik uygulamalarda anestezi derinliğine; kirpik, kornea ve konjonktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve pupillerin ışığa reaksiyonu, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan hemodinamik yanıt, solunumun düzeni ve derinliği, terleme gibi klinik belirtiler ile karar verilir (1,2). Anestezi derinliği kullanılan anestezi ajanının miktarı artırılarak ya da azaltılarak ayarlanır. Bu şartların sağlanması tüm hasta grupları için bilgi, özen ve dikkat gerektirir. Uyanıklık (awakeness), sesleri duyma, paralizi hissi, anksiyete gelişmesi, entübasyonu ve ağrıyı hatırlama şeklinde olabilir. Günümüzde anestezi uzmanları, yeni çalışmalar yaparak soruna çözümler üretmeye çalışmaktadırlar. Bu amaçla, operasyon süresince anestezi derinliğinin izlenmesi, soruna çözümler üretilmesinde büyük önem taşımaktadır. Yıllardır anesteziyologlar için, anestetik ilaçların santral sinir sistemi üzerine etkilerini ve anestezi derinliğini monitörize etmek güncel bir konu olmuştur. Anestezi derinliğinin monitorizasyonu çok yakında rutin uygulamalar arasına girecektir (3,4). Anestezi derinliği; standart dozlarda verilen anestetik ilaçlardan sonra, hastanın vital bulgularının dikkatle takip edilmesi ya da cilt insizyonuna hareket ederek cevap verip vermemesinin gözlenmesi yoluyla tahmin edilmektedir (4,5). Fakat bazı hipnotik ilaçların (propofol, tiyopental) hareketsizlik olmaksızın hipnotik etki sağladıkları, opioid analjeziklerin ise elektroensefalografi (EEG) üzerine minimal etki yapan dozlarda hareketi baskılayabildikleri bilinmektedir (3). Standart ilaç dozları genellikle orta yaş (40-60 yaş) erkek hastalar esas alınarak oluşturulmuştur. Oysa bilindiği gibi yaş, cinsiyet, mevcut hastalık gibi etkenler yeterli anestezi derinliği sağlamak için gerekli ilaç dozunu etkilemektedirler (6). Geçtiğimiz on yıl içinde araştırmacıların, anestetik ajanların EEG parametrelerini etkilediğini bildirmesi üzerine, anestezi derinliğinin

EEG dalgaları esas alınarak monitörize edilmesi için çalışmalar hız kazanmıştır (7).Son yıllarda, anesteziik durumun hipnotik komponentinin sayısal olarak ölçümüne olanak sağlayan BİSpektral indeks (BİS) monitörü kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla kullanılabilir en objektif değerlendirme yöntemi elektroensefalografi (EEG)dir. BİSpektral İndeks (BİS) anesteziik ve sedatif ajanların beyin üzerindeki hipnotik etkilerini ölçen işlenmiş bir EEG parametresidir. Anestezi esnasında BİS ile olguların monitörizasyonu, hem hastaların uyanık kalmalarını hem de anesteziik ajan kullanımını azaltır. Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile BİS monitöründen 0- 100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. 100 değeri uyanıklık durumunu, 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik seviyeyi, 40 ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır (1, 2).

Genel anestezi sırasında hasta derinliğinin istenilen seviyede olması önemlidir. Bunun için verilen anesteziik ajanın dozunun iyi ayarlanması gerekir. Bu amaçla verilen anesteziik maddenin dozunu azaltmak için adjuvan maddelerin kullanılması gerekebilmektedir. Bu şekilde değişik anesteziik ve analjezik ilaçların sinerjistik etki oluşturmak için birlikte kullanımı ile daha güvenli uygulama, daha az yan etki, hızlı derlenme ve hasta memnuniyeti sağlanabilir (2).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GÜNÜBİRLİK CERRAHİ (AYAKTAN OLGU=OUTPATIENT OLGU)

Günübirlik cerrahinin tarihi, anestezinin tarihi kadar eskidir. İlk olarak 1840 yılında Crawford Long, Horace Wells ve William Morton ofis ortamında günübirlik anesteziyi uygulamışlardır (8). Son yüzyılda ise günübirlik anestezi artık literatürlerde de yer almaya başlamıştır.

- ^ 1990'ların başlarından itibaren esas amaç; günübirlik uygulanacak elektif cerrahilerde perioperatif multimodal yöntemlerin kullanılması ile hastaların günlük yaşamdaki normal aktivitelerine dönmelerine olanak veren hızlı bir derlenme sağlamaktır (9).
- ^ Anestezistin görevi; cerrah için optimal çalışma koşullarını sağlamak, ameliyat sonrası ağrıyı azaltmak, ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında hastanın yaşamsal fonksiyonlarını optimal yönetmektir (10). Bunun için preoperatif medikasyonun ve intraoperatif cerrahi koşulların sağlanması, postoperatif erken dönem komplikasyonların önlenmesi gerekmektedir.

Günübirlik cerrahi, hastanın yatırılmasına gerek duyulmayan cerrahi girişim anlamına gelir. Başka bir deyişle belli bir anestezi tekniği kullanılarak opere edilen hastanın tüm cerrahi sorunlarının aynı gün içinde tamamlanabileceği cerrahidir. Ayaktan cerrahi; günübirlik hasta ve outpatient hasta olarak adlandırılır. Yatak sayısının yetersizliği, maliyet yüksekliği gibi nedenler ülkeleri günübirlik cerrahi uygulamalarını arttırmaya zorlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan tüm ameliyatlardan %70'i günübirlik vaka olarak yapılmaktadır. Günübirlik cerrahinin yaygınlaşabilmesinde daha az travmatik cerrahi tekniklerin uygulanması (endoskopik yöntemler) ve hızlı derlenme sağlayamayan etkileri daha az olan güvenli anestezi ajanlarının ve rejyonel yöntemlerin geliştirilmesi de önemli katkılar sağlamıştır.

2.1.1. Günübirlik cerrahinin avantajları

- Hastanın aile ortamından ayrı kalma süresini kısaltır.
- Hastane infeksiyonlarına yakalanma riskini azaltır.
- %20-75 oranında maliyeti düşürür.
- Postoperatif gereksiz yatak işgalini azaltır.

Günübirlik cerrahide olgu seçiminde yapılacak girişime ve hastaya ait özellikler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Hastalar ASA I-II olmalıdır. ASA III hastaların genel durumları iyi, hastalıkları stabil ise ayaktan vaka olarak planlanabilirler (11).
- 6 haftadan küçük, 70 yaşından büyük hastalar seçilmemelidir.
- Hastaların eve mutlaka bir refakatçi esliğinde gönderilmesi ve bu refakatçinin en az bir geceyi hastayla beraber geçirmesi önemlidir.

Bakacak kimsesi olmayan hastalar pek çok ülkede ayaktan vaka olarak kabul edilmez.

- Uygulanacak girişimin;
 - * Uygun bir sürede bitmesi (3 saat altı)
 - * Aşırı sıvı ve kan kaybına yol açmaması
 - * Postoperatif şiddetli ağrıya neden olmaması
 - * Dren veya kateter kullanmayı gerektirmemesi
 - * Postoperatif kanama riskinin minimal olması
 - * Hasta hareketini kısıtlayacak bir girişim olmaması gerekmektedir.
- ^ Sedasyon sağlamak, anksiyeteyi azaltmak, intraoperatif hemodinamik stabiliteyi sağlamak ve postoperatif yan etkileri azaltmak amacıyla premedikasyon uygulanır (12). Benzodiazepinler düşük dozlarda (midazolam 20 µ/kg IV) bu amaçla kullanılabilir.

- ♣ Günübirlik cerrahide; rejyonel anestezi, monitörize anestezi bakımı ve genel anestezi uygulanabilir.
- ♣ İntravenöz induksiyon ajanı olarak sıklıkla propofol (1,5-2,5 mg/kg) tercih edilmektedir (13). Desfluran ve sevofluran erken derlenme sağladığı için sık kullanılan inhalasyon ajanlarıdır (14). Azot protoksit anestezik ve analjezik etkileri nedeniyle tercih edilirken, alternatif olarak kısa etkili bir opioid olan remifentanil infüzyonu günübirlik cerrahide giderek artan oranda popülerite kazanmıştır (15).
- ♣ Genel anestezi sırasında cerrahi girişim uygun ise havayolu aygıtı olarak laringeal maske tercih edilirken, entübasyon gerekli ise kısa (süksinilkolin, mivakuryum) veya orta etkili (sisatrakuryum, vekuronyum, rokuronyum) nöromusküler blokörler kullanılabilir (16).

2.1.2. Günübirlik Cerrahide Postoperatif Komplikasyonlar

- Ağrı
- Bulantı
- Kusma
- Kanama
- Hipotansiyon, hipertansiyon
- Aritmi
- Bronkospazm ve hipoksi sayılabilecek komplikasyonlardandır.

2.2. AKUT POSTOPERATİF AĞRI VE GÜNÜBİRLİK CERRAHİ

Günübirlik cerrahide 4 önemli taburculuk kriteri vardır:

1. Uyanıklık
2. Erken hareket yeteneği
3. Analjezi
4. Beslenme

Postoperatif ağrı, hastanın taburcu olmasını geciktiren veya yatan hasta haline gelmesine neden olan en önemli etkenlerden biridir. Yeterli analjezi sağlanması için önlem alınan vakaların bile %5-25 arasında değişen, bir kısmı ciddi ağrı nedeniyle hastanede yatırılmış veya ilgili sağlık kurumu ile telefonla temas kurup yardım istemişlerdir (17).

Postoperatif ağrı tedavisinde hedef, etkin bir analjeziyi ciddi herhangi bir yan etkiye neden olmadan sağlamaktır. Bu nedenle solunum depresyonu gibi ciddi yan etkileri doza bağlı olarak artan opioidlerin kullanımını azaltan ilaçlar (NSAİİ, lokal anestezipler) ve tekniklerin (periferik ve santral bloklar, intraartiküler enjeksiyonlar) kullanılması önemlidir (18). Yeni NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaç)'ların IV veya IM kullanımları, kısa etkili opioidlerin yanında tramadol gibi ilaçların kullanılması gününbirlik vakalarda etkin postoperatif analjezi sağlamayı olanaklı kılmaktadır.

Bizim çalışmamızda vakalarımızı oluşturan diz artroskopileri ameliyatın büyüklüğü, süresi ve hastada meydana getirdiği hemodinamik ve solunumsal değişiklikler açısından gününbirlik cerrahi kriterine uygun olarak değerlendirilmiştir.

2.2.1. Gününbirlik cerrahide eve gönderme kriterleri

Güvenli bir çıkış için;

- Hastada yer ve zaman oryantasyonu tam olmalıdır.
- Koruyucu refleksler geri dönmüş olmalıdır.
- Fiziksel olarak müsaitse hasta ayağa kalkabilmelidir.
- Cerrahi bölgeden kanama olmamalıdır.
- Vital bulgular (arteryel tansiyon, kalp hızı, oksijen saturasyonu) en az 30-60 dk süre ile stabil olmalıdır.
- Hastanın yanında yetişkin ve sorumlu bir kişi bulunmalıdır. İdrar retansiyonu göreceli bir kriterdir, cerrahi ve anestetik girişim ışığında değerlendirilir. Ayaktan vaka olguların taburcu olma kriterlerinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılabilir. Modifiye Aldrete Skoru bunlardan biridir.

2.2.2.Modifiye Aldrete Skoru

Tablo 2.1. Modifiye Aldrete Derlenme Skoru

PARAMETRELER	0(SIFIR)	1(BİR)	2(İKİ)
SOLUNUM	Apne, solunum desteklenmeli	Dispneik, kısıtlı nefes alma ya da takipneik	Derin nefes alıyor
AKTİVİTE	Ekstremitelerini hareket ettiremiyor	İki ekstremitelerini hareket ettiriyor	Dört ekstremiteli hareketi serbest
UYANIKLIK, ÇEVREYE İLĞİ	Uyarılara cevapsız	Sesli uyarıya cevap var	Tam uyanık ve oryante (ad, yer, tarih)
PERİFERİK OKSİJEN SATURASYONU	%90 altı	Oksijen desteği ile %90-94	Oda havasında %94 üstü
KAN BASINCI	Kan basıncında preanesteziik döneme göre \pm %50 değişim	Kan basıncında preanesteziik döneme göre \pm %20-49 değişim	Kan basıncında preanesteziik döneme göre \pm %20 değişim

2.2.3. Artroskopinin Tarihçesi

Artroskopinin tarihsel gelişimi 18.yüzyıla dayanmaktadır. Optik bir araçla vücut boşluklarını görerek tanı koyma yöntemi olarak bilinmektedir. 1805 yılında Dr. Bozzini'nin "Lichleiter" adını verdiği ışığın yansımaları ilkesi ile çalışan aleti bulmasıyla endoskopinin temeli atılmış oldu. Endoskopinin artık hemen hemen gelişim sürecini tamamlaması, gelişmiş optik sistemlerin varlığı, komplikasyonsuz kullanımı, eklem boşluklarını görerek inceleme konusundaki ilk çalışmaları başlattı. Artroskopinin kurucuları sayılan bu iki bilim adamı Takagi ve Bircher tarafından ilk girişimler başlatıldı (19). 1918 yılında Kengi Takagi ürolojik sistoskopi kullanarak ilk kez diz artroskopisini gerçekleştirdi. Artroskopinin menisküs lezyonlarının erken tanısındaki yararı; 1925 yılında Phillip Kreuzer tarafından yayınlanan artroskopik meniskektomi konusundaki ilk literatür olarak bilinir (20). Takagi, 1931'de 3,5 mm çaplı "Charrie No.10.5 artroskop" adını verdiği artroskopunu geliştirdi. 1933 yılında artroskopi ile dizin intraartiküler tüm yapılarını ve bunların patolojilerini fotoğraf ile görüntüledi. 1936'da Lino diz eklemi içindeki yapıların renkli fotoğraflarını çekerek normal eklemlerdeki artroskopik anatomiye gösterdi (21). Hopkins'in 1960'da çubuk-mercek dizgesini geliştirmesi ve fiberoptik iletim sistemlerinin kullanımı modern artroskopların yapılmasına neden oldu. 1974'de O'Connor artroskopinin tanısai değerinden öte cerrahi yönü üzerinde çalışmıştır.

Johnson artroskopik girişim ile meniskektomi, sinovyum eksizyonu, artiküler yüzeyin temizlenmesi ve traşlanması girişimlerini gerçekleştirmiştir (19).

Teknolojik ilerlemeler (laser, bağ cerrahisi araçları gibi) bağ, menisküs ve kıkırdak lezyonlarının artroskopik olarak yapılabilmesi ile girişimleri daha az travmatize ve rehabilitasyonu çok hızlı hale gelmiştir. Diz eklemi dışında artroskopi cerrahi; omuz, dirsek, el bileği, kalça eklem sorunlarında hem tanıda hem de tedavide önemli rol oynamaktadır (21).

2.3. AĞRI

Latince "poena"(ceza, intikam, işkence) sözcüğünden köken almaktadır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel ve sensoryel bir duydur. Ağrı subjektif bir durum olduğu için ve kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden değerlendirilmesi ve tedavisi zordur (22,23).

Ağrının algılanması periferde bulunan, ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar gören dokudan salınan mediatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir. Vücudun herhangi bir yerinde oluşan doku hasarı ile ağrının santral sinir sistemine iletilerek algılanması ve gereken önlemlerin harekete geçirilmesine nosisepsiyon denir. Periferik sinir sisteminde ağrılı uyarıyı algılayıp ileten reseptörlere nosiseptör denir. Bu ileti myelinli A-delta ve myelinsiz C lifleri ile olur (24,25).

Nosisepsiyon 4 aşamadan meydana gelir:

1. Transdüksiyon; stimulusun sinirlerin sensoryal uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

2. Transmisyon; bu elektriksel uyarının primer afferent nosiseptif sinir lifleri aracılığı ile sinir sistemi boyunca yayılmasıdır (spinal kord- beyin sapı- talamus- talamokortikal projeksiyon). Bu ileti myelinli A-delta lifleri ve myelinsiz C lifleri ile olur.
3. Modülasyon; spinal kordun arka boynuzunda bu duysal uyarının nöral etkenlerle değişiklikler oluşturmasıdır. Modülasyon sonucunda duysal uyarın değişmez, baskılanır ya da kuvvetlenir.
4. Persepsiyon; çıkan spinal yollar aracılığı ile spinal kordun arka boynuzundan talamik çekirdeklere ve duysal kortekse iletilen bu uyarınların algılanmasıdır. Bu diğer aşamaların bireyin psikolojisiyle etkileşimi ve sübjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır (24-27).

Ağrı Sınıflaması:

- a. Fizyolojik- klinik
- b. Süresine göre (akut- kronik)
- c. Kaynaklandığı bölgeye göre (somatik, visseral, sempatik)
- d. Mekanizmalarına göre (nosiseptif, nöropatik, reaktif, deafferentasyon, psikosomatik) (23,28).

2.3.1. Ağrı Sınıflaması

2.3.1.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur (31).

Nedeni; hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılardır.

Şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık izlenen şekli, posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır (32,33).

2.3.1.1.1. Yüzeysel Ağrı

Cilt, cilt altı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir (33).

2.3.1.1.2. Derin Somatik Ağrı

Kaynağı; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır (33).

2.3.1.1.3. Visseral Ağrı

İç organların veya onların örten oluşumların (pariyetal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört subtipi tanımlanır.

- I. Tam lokalize visseral ağrı,
- II. Lokalize pariyetal ağrı,
- III. Yansıyan visseral ağrı,
- IV. Yansıyan pariyetal ağrı.

Gerçek visseral ağrı künt, yaygın, çok kere orta çizgi üzerindedir. Çok kere sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte.

Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve çok kere batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya pariyetal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik alguların santral sinir sisteminden yansısıyla ilgilidir (29).

2.3.1.2. Kronik Ağrı

Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.

Psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar (29).

2.4. AĞRI YOLLARI

2.4.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı Impulslarını Taşıyan Yollar

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantiya jelatinozada arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır (29,30).

2.4.2. Birinci Sıra Nöronlar

Bunların çoğu aksonlarının proksimal uçlarını medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla her segmente (servikal, torasik, sakral) gönderir. Dorsal boynuz girildikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir.

2.4.3. İkinci Sıra Nöronlar

Afferent lifler medulla spinalise girildikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur. Ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir.

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturarak bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve prensip olarak assendan ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifiktir ya da geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic range = WDR)(23,29). Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronları ise noksiyöz ve nonnoksiyöz afferent impulsları alırlar.

I. lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarılara cevap verir.

II. laminaya substantia gelatinosa da denir ve çok sayıda internöronları içerir, cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır.

III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul ederler.

VIII-IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar (33,34).

2.4.4. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol, klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise, medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur (29).

2.4.5. Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyusal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol

çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir. Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle bütünleşmiştir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar, ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur (23,29).

2.4.6. Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alır ve aksonlarını pariyetal korteksin posterolateral girusunun I. ve II. somatosensöriyel alanlarına ve fissura silvinin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur.

2.5. POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrı şeklidir. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü ile giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmesi sonucunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarında azalma görülür. Bu durum solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerinde olumsuz etkiler meydana getirir. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler (29,34).

2.5.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Vücut O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyaranlarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlara sonucunda spinal reflekse cevap olarak kas spazmı gelişir. Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, atelektazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelektazi oluşumuna neden olur (32). Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (32).

2.5.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O₂ gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de artırır.

2.5.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

2.5.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Hormonal stres cevabı; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif

azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar (29).

2.5.5. Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres; lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır (29,34).

2.6. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Organ sistemleri üzerinde bu kadar olumsuz etkileri olan ağrının ortadan kaldırılması organizmanın homeostazisi için son derece gereklidir. Ayrıca postoperatif ağrı tedavisinin yalnızca sistemik hastalığı olan veya büyük cerrahi uygulanan hastalarda değil tüm cerrahi olgularında uygulanması doğru olacaktır (35-37).

2.6.1. Ağrı Tedavisinde Uygun Yöntem Ve Ajan Seçimi

a) Klinik faktörler: Cerrahi girişimin lokalizasyonu, operasyon süresi ve intraoperatif dönemde kullanılan ajanlar postoperatif ağrı üzerinde etkilidir.

b) Hastaya ait faktörler: Postoperatif analjezide en önemli faktörler hastaya ait faktörlerdir. Hastanın cerrahi kararı ve hastaneye yatışıyla ortaya çıkan anksiyete ve belirsizlik duyguları preoperatif dönemde yeterli açıklama yapılmadığında daha da artmaktadır. Preoperatif dönemde hastanın cerrahi ve anestezi ile ilgili bilgilendirilmesi/hazırlanması ameliyat sonrası dönemi olumlu anlamda etkilemektedir. Bu nedenle preoperatif dönemde hastaya ameliyat süresi, tipi ve postoperatif gelişebilecek problemler, postoperatif ağrı kontrolünde kullanılması

düşünülen yöntem ve ajanlar detaylı olarak anlatılmalıdır. Gerekirse uygun medikasyonla ameliyat öncesi anksiyeteye müdahale edilmelidir (37-39).

Ağrı duyusuna her hastanın yanıtı da farklı olmaktadır. Hastanın kişilik yapısı, sosyokültürel özellikleri ve ağrı konusundaki geçmişteki deneyimleri ağrıya olan yanıtı etkileyen faktörlerdir.

c) Ekibe ait faktörler: Akut ağrı ancak bir ekip çalışması ile kontrol altına alınabilir. Bu ekipte anesteziyolog, çeşitli cerrahi dallardan hekimler, psikologlar, hemşireler ve diğer sağlık personeli yer almaktadır. Ağrı kontrolünün başarısında hemşire ve hekimlerin bilgi ve deneyimleri önemlidir. Cerrahi ekipte postoperatif analjezi bilincinin bulunması şarttır (37,39).

Postoperatif ağrı tedavisinde analjezik ajanlar sistemik veya rejyonel olarak uygulanabilir. Sistemik uygulama parenteral (IV, IM) ve nonparenteral (oral, sublingual, bukkal, rektal, transdermal, solunum sistemi) yollardan olabilir. Postoperatif ağrı tedavisinde en sık tercih edilen yöntem parenteral uygulamalardır. Parenteral uygulamalardan da IM uygulama basit ve güvenilir bir yol olmakla birlikte, intermittan IM uygulamalar kanda sürekli ve sabit bir analjezik düzeyi sağlayamadığı için etkin olmamaktadır. Ayrıca hipotermi, hipovolemi ve perfüzyon bozukluğu analjezik ajanın absorpsiyonunu azaltabilir (35,37-40).

IV uygulama erken postoperatif dönemde hızlı ağrı kontrolü için sıklıkla tercih edilmesine rağmen, analjezik ajanların bolus uygulanması solunum depresyonuna neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

2.7. POSTOPERATİF AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ

Günümüzde çeşitli ilaçlar ve tekniklerle etkin bir postoperatif analjezi sağlanabilmektedir.

Bu amaçla aşağıdaki yöntemlerden bir veya birkaçı birlikte kullanılabilir.

1. Sistemik yöntemler:

En sık kullanılan yöntemdir. Opioid ve nonopioid ilaçlar subkutan, IM, IV, peroral veya rektal yoldan uygulanabilir.

Opioidler: Morfin, fentanil, petidin, tramadol vs.

Nonopioidler: Parasetamol, NSAİİ, metamizol

En sık kullanılan yöntemdir. Analjezik subkutan, IM, IV, peroral veya rektal yoldan uygulanabilir.

2. Rejyonel yöntemler:

Lokal anesteziklerle ve bunlara eklenen adjuvan ajanlarla santral ve periferik olmak üzere farklı şekillerde analjezi sağlayabilir

- Santral bloklar: Epidural blok, spinal blok, kaudal blok

Santral bloklarda opioidler, lokal anestetikler, opioid ve lokal anestetik kombinasyonları ve bazı ilaçlar (klonidin, somatostatin, ketamin vs.) uygulanabilir.

- Periferik bloklar: İnterkostal, interplevral, intraartiküler, interskalen, infraklaviküler, aksiller, femoral vb.

3. Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)

4. *Preemptif analjezi* (Postoperatif ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olan santral hipersensitivitenin oluşmasını önlemeye yönelik bir tedavi şeklidir.)

5. Hasta kontrollü analjezi (HKA)

- Sistemik: IV, subkutan, IM, nazal
- Santral: epidural, kaudal
- Periferik: aksiller, interskalen, femoral vb.

Bu yollardan opioid, lokal anestetik ve her ikisinin kombinasyonu şeklinde ilaç kullanılabilir.

6. Hipnoz ve telkin gibi psikolojik yaklaşımlar

Çalışmamızda ağrı tedavisinde kullanacağımız ilaçlardan tramadol ve hasta kontrollü analjezi (HKA)'den bahsedilecektir.

2.8. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)

Hasta kontrollü analjezi, kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı kapalı devre ağrı kontrol sistemidir. Yöntem; önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla, önceden programlanan dozda uygulanmasını sağlayan, özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon şeklindedir (41).

Hasta kontrollü analjezi çalışmalarını ilk kez 1968'de Philip Sechezer başlatmış, ilk prototip cihaz da daha sonra "Cadiff Palliartor" adıyla kullanım alanına sokulmuştur. Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile IV, transdermal ve intratekal olarak uygulanabilmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde çocukların da yararlanabildiği bir yöntem olarak, başarı ile kullanılmaktadır. Bir serum torbasına hazırlanan analjezik solüsyon, cihaza ait infüzyon seti aracılığıyla hastaya verilmektedir. Cihazların hasta tarafından yönetilen kumanda düğmesi vardır. Ağrıdan rahatsızlık duyduğu zaman hasta bu düğmeye basmakta, cihaz önceden ilgili hekim tarafından programlanan miktarda ilacı, hastaya kullanmakta olduğu yoldan vermektedir. Cihazlar olası komplikasyonlardan korunmak için, ilk dozun maksimum etkisi başlamadan ikinci dozun verilmesini, doz limitinin aşılması ve hava embolisini önleyen mekanizmalar ile donatılmıştır.

1960'lı yıllarda düşük dozlarda IV opioidlerin etkinliğinin gösterilmesinden sonra, analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebildiği, hasta kontrollü analjezi fikri gündeme gelmiş ve 1980'lerin ortalarında teknolojik gelişmelere paralel olarak kullanımı kolay cihazlara dönüşerek postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (42,43). Postoperatif dönemde hastadan hastaya görülen farklılıkları ortadan kaldırabilmek için programlanabilir ve hastanın bizzat kendi kontrolünde olan bu sistemlerin hastanın anksiyetesini de azaltıcı rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Hasta kontrollü analjezi uygulamalarının doğru yapılabilmesi HKA

cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür.

Yükleme dozu (loading dose): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Yeterli yükleme dozu hastanın ağrısının hızla azalmasını sağlar (44).

Bolus doz (Demand dose): Hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği dozdur. Küçük miktarda ve sık enjekte edilen bolus ilacın amacı, analjezik ilacın kan düzeyinin sedasyon oluşturmadan emniyetli bir şekilde idame ettirilebilmesidir. Bolus dozun her hasta için, uygulanan ilacın farmakodinamik, farmakokinetik özelliğine uygun olarak optimal miktarda ayarlanması önemlidir. Elde edilen analjezi düzeyi, hasta tatmini ve yan etkilere göre sonraki dozları ayarlamak mümkündür (44).

Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time): Hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasının engelleyen, devam eden yeni isteklere cevap vermeyen, bir emniyet dönemidir. Doz aşımı riskini önler. Bu süre beklenirken, ilacın etki başlama süresi ve ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyonlara ulaşma süresi dikkate alınmalıdır (44).

Limitler: Emniyeti sağlamak amacıyla, bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkat çeker. Bu limitler değiştirilebilir. Ama önce hastanın ağrısının kaynağı dikkatle değerlendirilmelidir (44).

Bazal infüzyon: Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Sabit hızlı infüzyon hastalar arasında görülen analjezik gereksinim farklılıklarına cevap vermez. Bu nedenle infüzyon hızı, hastanın analjezik ihtiyacına göre ayarlanmalıdır. Cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanan ağrı sabit hızlı infüzyonla kontrol altına alınır. Öksürme, fizyoterapi veya pansuman değişimi sırasında oluşan ağrı ataklarının giderilebilmesi için sabit hızlı infüzyona bolus dozun eklenmesi önerilmektedir.

HKA cihazı basit bir pompa olarak epidural ve subkütan infüzyonlarla veya sistemik analjezik verilmesinde kullanılabilir (44).

HKA için çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır. Bunlar; sadece bolus doz, bolus doz + bazal infüzyon, sadece bazal infüzyon ve bolus doz + kuyruk dozudur. İnfüzyon protokolleri, seçilen ilacın farmakokinetiği esas alınarak, istenilen ilaç konsantrasyonuna ve bunun idamesine göre ayarlanır (44).

Hastanın uygulama sırasında doğru izlenebilmesi için önceden bilgilendirilmesi gerekmektedir. Postoperatif izlemde, HKA cihazı ile ilgili yeterli bilgi verilmeli, kullanılan yöntemin ve ilacın yan etkileri anlatılmalıdır (44).

HKA için, ideal analjezik ilacın etkisi çabuk başlamalı ve orta etki süreli olmalıdır. Ayrıca analjezik etkinin tavanı olmamalı ve bulantı, kusma, solunum depresyonu veya barsak motilite bozukluğu yapmamalıdır (44).

2.9. TRAMADOL HCL

Tramadol, cis-2-[(dimetil aminno) metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanol hidroklorit, iki enantiyomerin rasemik karışımı olarak kullanıma sunulmuştur. 50mg lık kapsül ve tabletleri ile IV ve IM kullanıma uygun 50mg/ml ampul formu vardır.

2.9.1. Etki Mekanizması

Tramadol; santral etkili, sentetik bir analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır (45).

Hayvan deneylerinde tramadolün antinoseptif etkisinin naloksan ile antagonize edildiği gösterilmiştir. Tramadolün metaboliti olan O- desmetiltramadolün opioid reseptörlerine olan afinitesi tramadolden fazladır. Tramadolün opioid etkisinin

ilacın sitokrom P450 tarafından demetilasyona uğratılması sonucu oluşan metabolitten kaynaklandığı düşünülmektedir (46).

Tramadol noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir (45). Tramadolün antinosiseptif etkileri yohimbin ve ritanserine gibi α_2 reseptör blokörleri ile antagonize edilebilmektedir. Bu durum tramadolün postsinaptik α_2 adreseptörleri indirek aktive ederek etki ettiğini düşündürmektedir. Tramadol rasemik bir karışımdır. Her enantiyomerin opioid reseptörlerine bağlanma afiniteleri farklı olduğu gibi norepinefrin geri alınımını inhibe edici etkileri de farklıdır (46).

2.9.2. Farmakokinetiği

Postoperatif analjezik olarak 100 mg IV, ilk dozdan sonra ilk saat içinde 250 mg'a kadar, ilk 24 saat içinde ise 600 mg'a kadar verilebilir. Oral alınan tek dozun biyo yararlılığı %68, çoklu dozların ise %90-100 arasındadır. Tramadol tepe plazma konsantrasyonuna 2-4 saat içinde ulaşır. Düzenli kullanımda denge durumuna 2 gün içinde ulaşırken dağılım hacmi 203 L'dir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %20'dir, eliminasyon yarıömrü 5,1 saattir. Emilen dozun %86'sı sulfatasyon ve glukuronidasyon ile karaciğerde metabolize edilir. Tramadolün metaboliti olan o-desmetiltramadolün opioid reseptörlerine afinitesi daha fazladır ve yarı ömrü 9 saattir. Oral dozun %90'ı böbrek yolu ile atılırken kalan %10 feçesle atılır (47).

Kronik böbrek hastalarında 12 saatte bir 100 mg'lık tek dozun üzerine çıkılmamalıdır. Karaciğer sirozu olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü iki katına çıkacağı için 12 saatte bir 50 mg'dan fazla tramadol kullanılmamalıdır(48).

2.9.3. Endikasyonları, Kontraendikasyonları ve Yan Etkileri

Tramadolün analjezik potansiyeli petidine eşittir; nalbufinin 1/5'i, fentanilin 1/1000'i, ve morfinin 1/10'u kadardır (49).

Dünya Sağlık Örgütü tramadolün kanser ağrısına yönelik tedavi planında 2. basamakta kullanılabileceğini belirtmiştir.

Tramadol, monoamino oksidaz inhibitörü kullanan hastalarda kontrendikedir (50).

Çocuklarda ve epileptik hastalarda kullanılmamalıdır (51). Baş dönmesi, bulantı, sedasyon, ağız kuruluğu ve terleme yan etki olarak bildirilmiştir.

Klinik pratikte kullanılan dozlarda solunum depresyonu nadirdir, annelerine tramadol verilmiş yeni doğanlarda solunum depresyonu görülmez (47). Ancak şiddetli ağrının tedavisinde tramadol opioidler kadar etkili değildir. NSAİİ'lerin aksine tramadol prostaglandin sentezini inhibe etmez.

Peptik ülseri olan hastalar ve astımlılar tarafından güvenle kullanılabilir (52).

Tramadolün hemodinamik ciddi yan etkileri olmaz. Postoperatif dönemde IV olarak yapılan 1,5 mg/kg dozdan sonra kan basıncında 6-9 mmHg artış olur; kalp hızında ise bir artış olmaz (53).

Bulantı, kusma ve kabızlık gibi yan etkiler opioidlerden daha az sıklıkta görülür. Safra yollarına ait sfinkterlerde kasılmaya yol açmaz (54).

Tramadolün klinik dozlarında bağımlılık yapıcı potansiyeli düşüktür.

2.10. ALFENTANİL

Alfentanil, fentanilin bir tetrazol derivesi olup 1976 yılında Jansen tarafından sentez edilmiş bir μ reseptör agonistidir. Fentanil ailesine mensup diğer ilaçlarla aynı yoldan etki gösteren oldukça kısa etkili bir opioid analjeziktir.

Bolus enjeksiyonundan sonra etkisi kısa sürede sonlandığı için sık aralıklarla tekrarlanan dozlarda ya da infüzyon şeklinde kullanılabilir. alfentanilin bolus

Alfentanil karaciğerde oksidatif N-O dealkilasyon ile metabolize edilerek inaktif metabolitlerine dönüşür. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda eliminasyon yarı ömrü uzar. Hepatik ekstraksiyon oranı %32-53'tür, %1 oranında ise idrarla atılır (56).

Alfentanil hızlı etkisi nedeniyle tek başına veya diğer ilaçlarla kombine kullanılabilir. Kısa cerrahi işlemler için günübürlük hastalarda genel anestezi idamesinde hipnotik ajana eklenebilir. Bu durumda 5-10 µg/kg'lık tek doz ile etkin analjezi ve derlenme sağlar. Daha uzun işlemlerde düşük bolus dozlarının tekrarlanması gerekir. Farmakokinetik özelliği sürekli infüzyonlar için idealdir.

Siroza bağlı orta derecede hepatik yetmezlikli hastalarda α_1 asit glikoproteine bağlanma azalır ve eliminasyon yarı ömründe uzama görülür. Renal hastalarda proteine bağlanma azalır ancak yarı ömründe uzama olmaz.

Yaşlı hastalarda alfentanilin sistemik klerensinin %30 kadar azaldığı gösterilmiştir. 40 yaşın üzerinde eliminasyon yarı ömrü yaşla lineer olarak uzar. Bu da kan akımı ve hepatik enzim aktivitesinin azalmasına bağlanmaktadır. Obezite, alfentanil klerensinde %50 azalma ve eliminasyon yarı ömründe uzamaya neden olur (56).

2.10.2. Santral sinir sistemine etkileri

Alfentanil uygulaması intrakranial basınçta herhangi bir artışa neden olmaz. İntrakranial basınçtaki artış, solunum depresyonuyla $Paco_2$ de artış sonucu olabilir ve yeterli ventile edilen hastalarda görülmez.

Alfentanil EEG'de yavaşlama sağlar. Bilinç kaybına eşlik eden yoğun kas rijiditesine neden olabilir. Elektromiyogramda boyun, ekstremiteler, göğüs duvarı ve abdomen kaslarında aktivite artışı gözlenmiştir (57).

2.10.3. Kardiyovasküler sistem etkileri

Preoperatif başka anesteziik ilaç kullanımı, kas gevşetici ilaç kullanımı, cerrahi uyarının derecesi ve uygulama metodu alfentanilin kardiyovasküler etkilerini değiştirir. 40-120 µg/kg alfentanil ile indüksiyon sırasında kalp hızı ve ortalama arter basıncı değişmez veya hafifçe azalır. Alfentanil yüksek dozlarda vagal sinir yoluyla bradikardi oluşturur. Genel olarak bradikardi, venlerde dilatasyon ve sempatik reflekslerin azalmasına bağlı olarak kan basıncının düşmesine neden olur. Bolus alfentanil dozu hastaların çoğunda akut taşikardi ve hipertansiyonun ataklarını önler. Derlenme periyodunu uzatmadan ek dozlar ile sempatik cevabı azaltmak mümkündür (57).

2.10.4. Solunum sistemine etkileri

Solunum frekansını, dakika ventilasyonunu, tidal volümü ve $Paco_2$ ye solunumsal yanıtı azaltır. Başlıca etkisi ekspiryum süresini uzatmaktır. Alfentanil 200 ng/ml'nin üzerindeki plazma konsantrasyonunda solunumu deprese etmektedir. Respiratuar depresyon ve apne bilinç kaybından önce gerçekleşmektedir. İlacın plazma konsantrasyonu 200 ng/ml'nin altına düştüğü zaman spontan solunum geri dönmektedir. Bu süre, uzun infüzyon sürelerini takiben 15-20 dakikaya kadar uzayabilmektedir (57).

2.10.5. Diğer sistemik etkileri

Alfentanilin kullanıldığı anesteziden sonra derlenme sırasında bulantı görülebilir. Bulantı; eşdeğer plazma konsantrasyonlarında fentanil, alfentanil ve morfin için benzer oranlarda görülür.

Cerrahi uyarana bağlı katekolamin salınımını ve hormonal yanıtı baskılar. İskelet kaslarında rijiditeye neden olur. Dozun azaltılması, yavaş uygulama ve kas gevşeticilerin kullanımı ile rijidite önlenir. Histamin salınımına neden olmaz (56,57).

2.11. 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 olması ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (58). Böylece analjezi gereken ortamlarda çok kısa dönemler için ya da uzun bir dönem boyunca, intraoperatif derin bir analjezi sağlayabilen, uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid ajandır.

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspopil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde hazırlanmıştır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 $\mu\text{g/ml}$ 'lik çözeltiye sulandırılması gereken 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda bulunmaktadır. 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 (mü)-opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, ρ (delta) ve κ (kappa) reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (59,60). Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder. Remifentanilin major metaboliti, karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir. Remifentanil asit de aynı şekilde μ (mü), ρ (delta), κ (kappa) reseptörlerine bağlanır ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşikten 800–2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan ve remifentanil ya da remifentanil asitle elektroensefalogramın (EEG) baskılanmasını araştıran bir çalışmada, metabolik ana bileşikten 4100 kat zayıf bulunmuştur (61). Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi güçlü μ -opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir (61). Remifentanilin

konfigurasyonu diğ er piperidin türevlerine 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 bileşiğ in ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiğ i, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3,8–8,3 dk olduğu gösterilmiştir. İnvitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değıştiğ i durumlarda değışikliğ e uğramadığ ı gösterilmiştir. Aynı şekilde remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğ er bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değıştirmemektedir. İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlk değıerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiğ i, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8,8–40 dk olarak saptandığ ı (bu süre alfentanilde 60–120 dk.) belirtilmektedir (62).

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 yarı ömrü konusunda farklı sonuçlar verilmektedir. Bunun nedeni yalnızca çok yüksek dozlar uygulandığ ında daha yavaş bir eliminasyon evresi gözlenmesidir. Tipik klinik dozlar temel alındığ ında, bu yavaş evre, testin saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan bütün çalışmalar, remifentanil uygulaması sonlandırıldığ ında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğ unda 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 araştırıldığ ı çalışmada, remifentanilin opioid etkisinin hızla sonlandığ ı açıkça gösterilmiştir. Alfentanile eşdeğ er güçteki konsantrasyonlarda 3 saat süreli remifentanil infüzyonlarından sonra, solunum remifentanille 15 dakikada yeterli hale gelirken, alfentanille bu süre 45 dakikadan uzundur (63). Başka bir çalışmada infüzyon hızları 80 kat arttırıldığ ında, remifentanil uygulanan hastaların tümü infüzyondan 10 dakika sonra solunumu yeterli hale gelmiştir (64).

Yaklaşık olarak eşdeğer güçte alfentanil ve remifentanil kullanılan bir klinik çalışmada, infüzyon kesildikten 5 dakika sonraki naloksan gereksinimi, alfentanil grubunda remifentanil grubundakinden anlamlı ölçüde daha yüksek (%17'ye karşılık %50) bulunmuştur (65).

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 kalan analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır. 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 (66). Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlemlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır (67). 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 (68). Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar. 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 kadar remifentanilin uygulanmasına devam edilebilir. Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da IV 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 (69,70).

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 (68).

Remifentanil de diğer opioidler gibi plasantadan kolayca geçer. Fakat diğer opioidlerin aksine fetusta da hızla metabolize olmaya devam eder. İlk araştırmalarda IV yolla verilen 0,1 µg/kg/dk remifentanildeki APGAR puanının, epidural yolla verilen 100 µg 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. 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 anestezik konsantrasyon) azaltma yeteneği ya da önceden belirlenmiş bir solunum depresyonu derecesi sağlama bu ölçütler arasında sayılabilir. Remifentanil analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil, alfentanilden (miligrama miligram olarak) 20–30 kat güçlü bulunmuştur (62). Alfentanildeki gibi analjezik güç arttıkça solunum depresyonu da artmaktadır. Remifentanilin anestezi induksiyonu için bilinç kaybı sağlama yeteneği

de çift kör bir çalışmada alfentanille karşılaştırılmıştır. Bilinç kaybı için %50 etkili doz (ED50), remifentanilde 12 µg/kg, alfentanilde 176 µg/kg olarak bulunmuş, böylece remifentanilin tek doz verildiğinde alfentanilden 10–20 kat güçlü olduğu doğrulanmıştır (64). 4 saatlik süratli bir infüzyonda, 0,05 µg/kg/dk dozunda remifentanil, 0,5 µg/kg/dk alfentanile eşit düzeyde solunum depresyonu oluşturmuştur (64). Buna göre infüzyon açısından gönüllülerdeki solunum depresyonu yapma yeteneğine bakılarak, remifentanilin alfentanilden 10 kat güçlü olduğu söylenebilir. Randel ve ark. %66 azot protoksit varlığında deri insizyonu sırasında hareketi önlemek için, remifentanil ve alfentanilin en düşük infüzyon hızının ne olması gerektiğini saptamışlardır (71). Remifentanil için ED50 0,1 µg/kg/dk bulunurken, alfentanil için ED50 0,5 µg/kg/dk'dır. 0,75 µg/kg/dk dozunda alfentanil infüzyonundan sonra yanıt hızı, 0,04 µg/kg/dk dozunda remifentanilden sonrakiyle aynıdır. Buna göre söz konusu çalışmaların ikisi de infüzyon hızı bakımından remifentanilin alfentanilden 10–20 kat güçlü olduğunu göstermektedir. Randel ve ark. tarafından yapılan söz konusu 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, alfentanilde ise 90 ng/ml'dir (tam kan konsantrasyonu). Bu daha önce belirlenmiş 240 ng/ml'lik (plazma konsantrasyonu) alfentanil Cp50 deri insizyonu ve 4.12 ng/ml'lik (plazma konsantrasyonu) fentanil Cp50 deri insizyonu değerlerine uymaktadır (71).

Remifentanille yapılan bir çalışmada, induksiyon için propofol kullanırken, fentanil ve alfentanilin Cp50 değerinin belirlendiği çalışmalarda ek bir ilaç kullanılmamıştır. Dolayısıyla, remifentanil için belirlenen 2 ng/ml'lik Cp50 değeri gerçek değerinin altında olabilir. 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 (72).

Remifentanilin izofluran minimum alveolar konsantrasyon (MAC)'u azaltma yeteneği de araştırılmıştır. Aynı araştırmada fentanil, sufentanil ve alfentanilin de izofluran MAC'nı azaltma yetenekleri incelenmiştir. MAC'da %50 azalma sağlayan opioid konsantrasyonu, eşdeğer gúçte kabul edilebilir. Buna dayanılarak, remifentanilin gúcü (tam kan) yaklaşık olarak fentanilinkine eşit (plazma konsantrasyonu) ve sufentanilin de (plazma konsantrasyonu) onda biri kadardır.

2.11.1. Kardiyovaskúler Sisteme Etkileri

Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler glikopirolat ya da atropin súlfat premedikasyonuyla azaltılabileceği gibi, IV adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir. Uygulama sırasında görúlen bradikardi ve hipotansiyon doz bağımlı değildir ve kan basıncındaki dúřúřler daha çok bradikardi varlığında ortaya çıkar. Remifentanilin 5 µg/kg altındaki dozlarda histamin salıverilmesine yol açmadığı gösterilmiştir. Oluşan bradikardi ve hipotansiyon; remifentanil infúzyon hızının azaltılması, kullanılan diğer anestezi ajanlarının azaltılması, IV sıvı replasmanı ve vazopresör ajanlar ile düzeltilebilir.

2.11.2. Solunum Sistemi Etkileri

Remifentanil doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Diğer fentanil analoglarının tersine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi uygulama süresinin artması ile değişmez. Diğer anestezi ajanlarının yokluğunda, kan konsantrasyonu 4–5 µg/ml olduğunda respiratuar değişiklikler görúlr. Genel anestezi alan hastalarda solunumsal iyileşmenin hızı, kullanılan diğer anestezi ajanlara bağlıdır.

2.11.3. 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 reseptör opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (73).

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ üzerindeki dozların rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir. Sonuçta remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ’ı aşmamalıdır. Remifentanil uygulamasından sonraki 30–60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, rijidite gözlemlenmemiştir (74).

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ’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 desatürasyonunu önleyebilir.

2.12. ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜ VE BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS) MONİTORİZASYONU

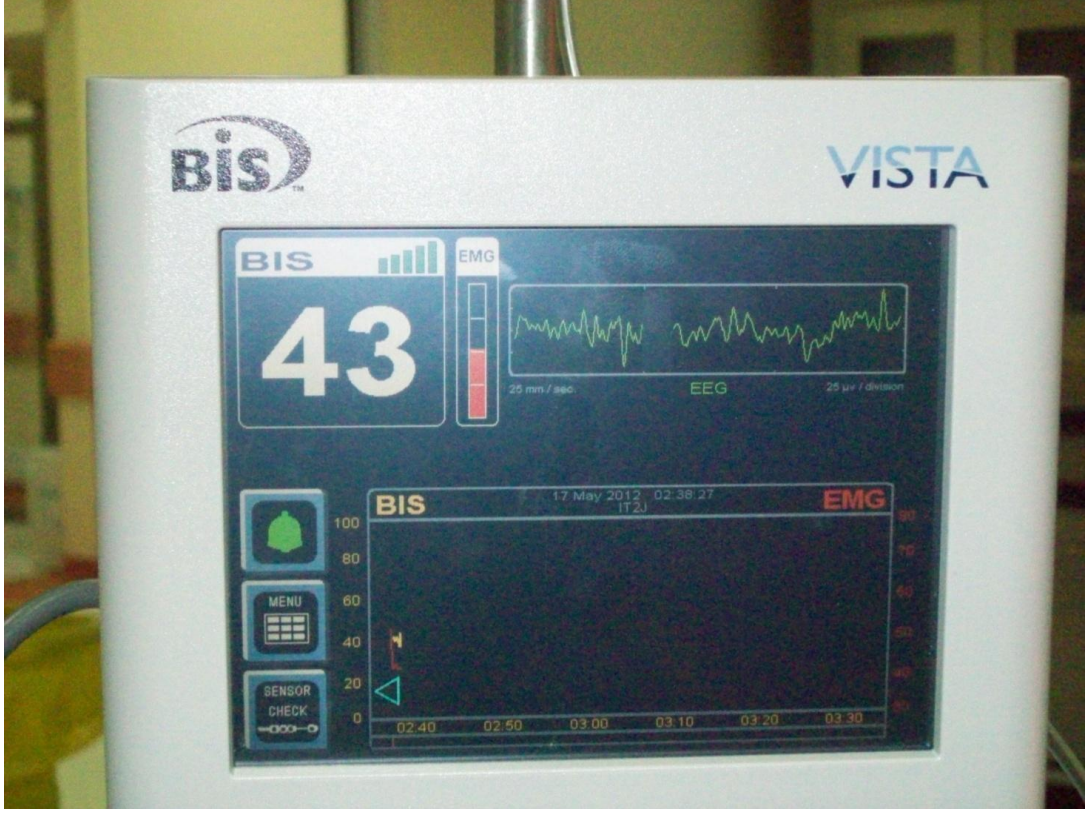
Anestezinin fazla yüzeysel veya derin olması sakıncalıdır. Derin anestezi, hayati fonksiyonları deprese ederek koma, hatta ölüme yol açabilirken, yüzeysel anestezi ise intraoperatif dönemde farkında olma, hemodinamik değişiklikler ve ekstremitte hareketleri ile sonuçlanabilir (75,76). İntraoperatif farkında olma oranı %0,2-2’dir. İnhalasyon ajanı kullanılmaksızın opioid ve kas gevşeticilere dayalı

anestezi uygulandığında sıklığı artmaktadır. Anksiyete, uyku bozuklukları ve posttravmatik stres bozukluğu gibi ciddi sonuçlara neden olabilir (75,76). Kas gevşeticilerin uygulanması, anestezi derinliği ölçümünde iki önemli klinik bulgu olan solunum hızı ve solunum hacminin değerlendirilmesini engeller. Kas gevşekliği olan hastalarda, klinik bulgu olarak pupil çapı ve lakrimasyon korunur fakat anestezi derinliğini belirlemek için yeterli değildir (75).

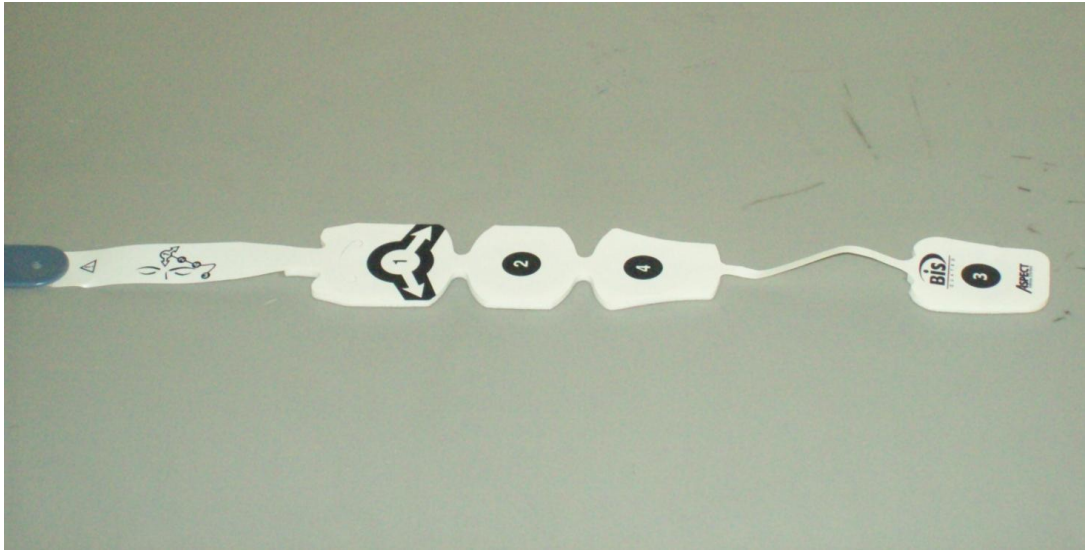
Elektroensefalografi (EEG) post-sinaptik eksitator ve inhibitör aktivitenin sonucunda oluşan kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. EEG serebral fizyolojiyi yansıtan devamlı ve non-invaziv bir ölçümdür (75).

Anestezi derinliği takibinde objektif yöntemler olan plazma ilaç konsantrasyonu ölçümü, özefagus alt uç kontraktilesi ölçümü, sürekli elektroensefalografi günümüzde yerini BİS monitorizasyonuna bırakmıştır. BİS, sedatif ajanlar ve anesteziklerin beyindeki hipnotik etkilerini ampirik olarak ölçen EEG parametresine bağlı bir yöntemdir. EEG frekans ve amplitudu değerlerinden oluşan BİS'in, statiksel olarak bilincin değerlendirilmesi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (77).

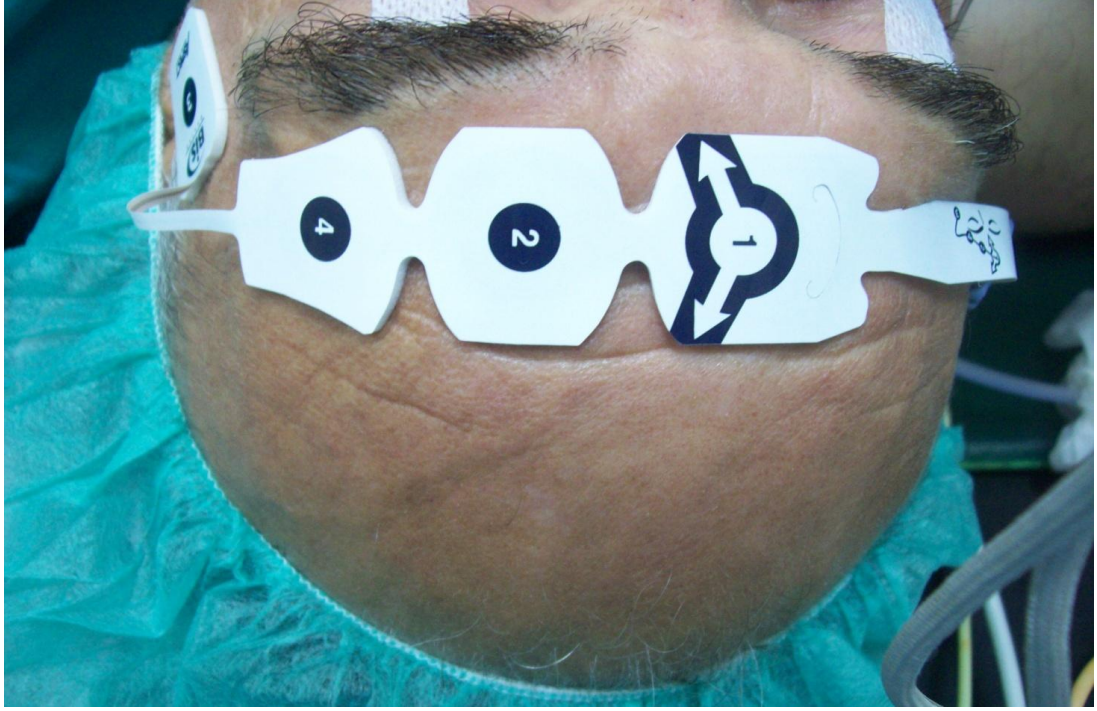
Frontotemporal bölgeye yerleştirilen dört noktalı elektrot ile algılanan kortikal aktivite monitöre yansır ve bu aktiviteye karşılık gelen sayısal değer görüntülenir (75).



Şekil 2.2. BİS Vista monitor (Aspect Medikal System, USA)



Şekil 2.3. BİS Quattro Sensörleri (Aspect Medikal System, USA)



Şekil 2.4. BİS elektrodu

BİS çok derin anestezide 0 (izoelektrik EEG), uyanıklık durumunda ise 100 değerini gösterir. Şuur kaybı 70–80 arasındaki BİS değerlerinde görülür. Genel anestezi sırasında yeterli anestezi derinliğinin sağlanması için BİS değerinin 40–60 arasında tutulması gerekmektedir (75,76).

Tablo 2.2. BİS Değerleri, Klinik Durum ve EEG Bulguları

90-100	Uyanık, sözel uyarıya uygun yanıt. Normal Uyanık
70-80	Yüksek sesli sözel ve sinirli dokunma uyarısına yanıt senkronize, yüksek frekanslı aktivite
60-70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt Beta artışı
40-60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlatma riski düşük Norlamize düşük frekanslı aktivite
<40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verilebilir, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş, süprese aktivite oranında artma
<20	Solunum rezeri sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş, süpresyonda artma
<0	Uyarıya yanıt yok izoelektrik

BİS ile intravenoz ve inhalasyon ajanlarının oluşturdıkları anestezi derinliği sayısal değer olarak ölçülebilmektedir. Anestezik ajanların konsantrasyonlarının artışı ile orantılı olarak BİS değerlerinde azalma olmaktadır. BİS'in sedasyon ve anestezi derinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanımı yararlıdır (77,78).

Opioidlerin yüksek konsantrasyonları EEG'de yavaşlama ve BİS değerlerinde düşmeye sebep olur. Dissosiyatif bir anestezik olan ketaminin uygulanması ile (0,25–0,50 mg/kg) BİS değerleri değişmemiştir (60).

Klinik çalışmalar serebral metabolik hız ile BİS arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (75).

Yapılan klinik bir çalışmada kardiyopulmoner bypass esnasında hipotermi uygulanan hastalarda vücut ısısı 32 °C'ye düşürülmüştür. Her 1 °C değişiklik BİS değerinde 1,12 kadar düşüşe yol açmıştır (79).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada ise vücut ısısında hafif (2 °C kadar) artış BİS değerinde değişikliğe yol açmamıştır (80).

BİS optimum anestezi derinliği sağlamak için ilaç dozunun titrasyonuna yardım ederek kullanılan ilaç miktarını azaltır (81-83). Bunun sonucunda operasyondan sonra bulantı-kusma riski azalır (84); derlenme daha kaliteli ve daha hızlıdır (85). İleri yaştaki hastalarda sık yaşanan bir problem olan operasyondan sonra kognitif fonksiyon bozukluğu sıklığı BİS kullanılarak opere edilen hastalarda azalmıştır (83). BİS monitorizasyonunun maliyeti; anestezi tüketimi, operasyon sonrası bulantı-kusma sıklığı ve yoğun bakımda kalış süresini azaltması sonucunda sağlanan maddi kazançtan daha düşüktür (82,84).

BİS monitorizasyonu intraoperatif uyanıklık riski yüksek olan cerrahilerde (sezeryan operasyonu, yüksek riskli kardiyak cerrahi, travma cerrahisi ve rijid bronkoskopi) operasyon esnasında farkında olma riskini %78–82 oranında azaltır (75).

Uyarılmış potansiyel monitorizasyonu, duyuşal ve motor uyarılara elektrofizyolojik yanıtları ölçerek nöral fonksiyonun noninvaziv olarak saptanmasını

sağlar. Anestezik ilaçlara duyarlı olduğu için günümüzde anestezi derinliği ölçümünde uyarılmış potansiyeller de kullanılmaktadır (75).

Yapılan çalışmalarda işitsel uyarılmış potansiyel veya BIS ile anestezi derinliği takip edilen hastalarda operasyon sonrası derlenme süreleri benzerdir (85,86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ve hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile onayları alınan çalışmamız Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD tarafından yürütülmüştür.

Kardiyovasküler yetmezlik, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, obezite, gebelik, elektrolit bozukluğu, alkol bağımlılığı, antipsikotik ilaç kullanımı, tedavi edilmemiş endokrin ve metabolik hastalık, çalışmada kullanılan ilaçlara karşı allerji öyküsü, opioid bağımlılığı veya tedavi amaçlı opioid kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Genel anestezi altında LMA (Laringeal Mask Airway) ile artroskopik diz cerrahisi planlanan 18-65 yaşları arasında American Society of Anesthesiologists (ASA) I-III grubuna dahil 62 hasta bilgilendirilmiş onamlarının alınmasının ardından çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar kapalı zarf metodu ile her grupta 31 hasta olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Randomize olarak ikiye ayrılan gruplardan Grup I (n=31) remifentanil(Ultiva® GlaxoSmithKline, 1 mg/ml) grubu ve Grup II (n=31) alfentanil (Rapifen® JANSSEN-CILAG, 0.5mg/ml) grubu olarak belirlendi. Hastalar operasyon öncesi 8 saat açlığı takiben ameliyata alındılar. Hastalar ameliyat masasına geldikten sonra rutin elektrokardiyografi (EKG), ortalama kan basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorizasyonu yapıldı.

Anestezi derinliği BİS ile monitörize edildi. BİS monitorizasyonu öncesi alın bölgesi alkollü pamuk ile silindikten sonra usulüne uygun olarak BİS (Quatro) sensörü yerleştirildi (Şekil 5). Tüm hastalara 18G kanül ile el sırtından periferik damar yolu açılarak %0,9 sodyum klorür infüzyonuna başlandı. Hastalar rastgele gruplara ayrıldı. İlaç hazırlayan kişinin içerisinde ne olduğunu bildiği ancak

uygulama yapan kişinin kör olduğu şartlar sağlanarak uygulamaya başlandı. Tüm hastalara operasyondan 10 dakika önce midazolam (0.03 mg/kg) ile IV premedikasyon uygulandı. Propofol (2-3 mg/kg) ve alfentanil/remifentanil ile induksiyon yapıldı.

Grup R: İndüksiyonda propofol (2-3 mg/kg), remifentanil (1mikrogram/kg) IV yoldan verildi. Operasyon süresince remifentanil 0.025-0.1 mikrogram/kg/dakika hızında IV olarak infüzyon uygulandı.

Grup A: İndüksiyonda propofol (2-3 mg/kg),alfentanil (10 mikrogram/kg) IV yoldan verildi. Operasyon süresince alfentanil 0.5-1 mikrogram/kg/dakika hızında IV olarak infüzyon uyguladı. Her iki grupta anestezi idamesinde %50 hava- %50 oksijen karışımı içerisinde sevofluran %2-3 uygulandı. Hastaların induksiyon öncesi, OAB, KAH ve BİS değerleri kaydedildi.

Her iki gruptaki hastaların KAH, OAB, BİS değerleri induksiyon öncesi (İÖ), induksiyon sonrası (İS), LMA yerleştirilmesinin 1.,3.,5.,10.,20.,30.,45.,60.,90. dakikalarında ölçülerek kaydedildi. Operasyonun bitiminde volatil anestezi ajanlar kesildi.

Olgular yeterli spontan solunum sağlayıncaya kadar ($VT > 5 \text{ ml/ kg}$, solunum sayısı >12 soluk/dk) %100 oksijen ile solutuldu. Olgular daha sonra derlenme ünitesine alındı. Operasyonun sonunda hastalara standart olarak tramadol HKA (4 ampul 100 mg tramadol 100 ml %0,9 sodyum klorür içerisinde konarak, 10 ml/saat hız, 20 ml bolus, 15 dakika kilit zamanı) hazırlandı ve cerrahi bitiminde tüm hastalara başlandı. Cerrahi bitiminde, cerrahi bitimi 20.dk, cerrahi bitimi 40.dk, cerrahi bitimi 60.dk da KAH, OAB, BİS değerleri ve Aldrete derlenme skoru değerleri kaydedildi. Hastaların ilk analjezik ihtiyaçları, total analjezik ihtiyaçları cerrahi bitiminde, cerrahi bitimi 40.dk, cerrahi bitimi 60.dk, cerrahi bitimi 2.saat, cerrahi bitimi 4.saat, cerrahi bitimi 6.saat, cerrahi bitimi 12.saat, cerrahi bitimi 24.saatte kaydedildi. Hastalara VAS (visüel analog skala) ≥ 30 iken ek analjezik uygulandı. Cerrahi bitiminden itibaren 24 saat boyunca hastaların kaç kez ek analjezik gereksinimi olduğu kaydedildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, median (ortanca) ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına değişkenlerin normal dağılıp göstermediğine göre t testi veya Mann Whitney testi ile nitelik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına ise ki kare testi ile bakıldı. Kalp hızı, OAB, BİS değerlerindeki değişimler tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Aldrete skor bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı Mann Whitney testi ile, grup içi değişimler ise Friedman testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 62 hasta dahil edildi. Bu hastaların 31'i remifentanil grubunda (Grup R), 31'i alfentanil grubunda (Grup A) yer aldı.

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Veri Dağılımı, Ankara,2012

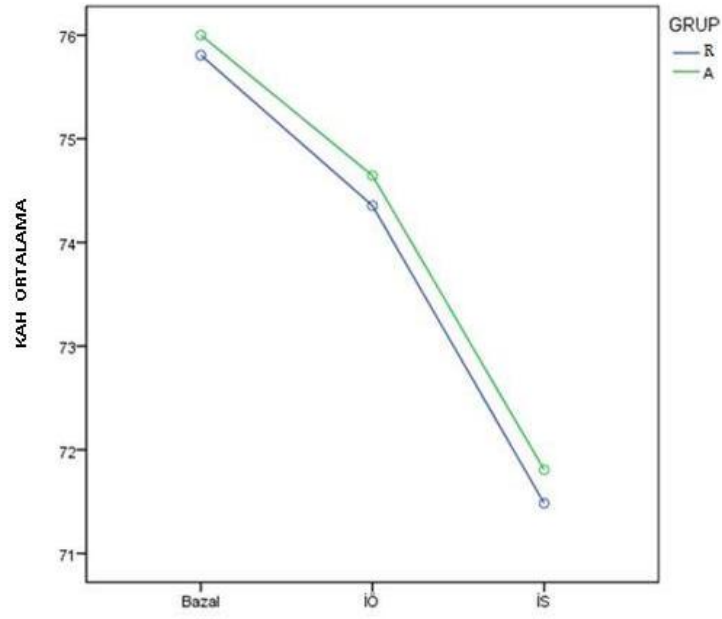
	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p
Yaş (yıl)	48,3±13,8	47,8±14,1	0,899
Cinsiyet (K/E)	20/11 (%64,5/%35,5)	15/16 (%48,4/%51,6)	0,306
ASA I/II/III	17/11/3 (%54/%35/%11)	20/9/2 (%64/%29/%7)	0,254
Operasyon süresi (dakika)	44,8±16,1	46,9±21,1	0,661

Tablo 4.1'de çalışmaya katılan hastaların demografik veri dağılımı sunulmuştur. Yaş, cinsiyet, ASA ve operasyon süresine göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p \geq 0.05$).

Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların KAH Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
Bazal	75,8±6,5	76,0±5,2	0,898
İÖ	74,4±7,9	74,7±6,2	0,872
İS	71,5±11,1	71,8±8,4	0,897
p (grup içi)			
Bazal-İÖ	0,892	0,991	
Bazal-İS	0,025 *	0,031 *	
İÖ-İS	0,192	0,201	

Tablo 4.2'de çalışmaya katılan hastaların zaman içinde KAH değişimi sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların KAH anlamlı azalma var ($p < 0,001$), ancak bu değişim gruplarda benzer şekillerde gerçekleşmiş ($p = 0,998$).

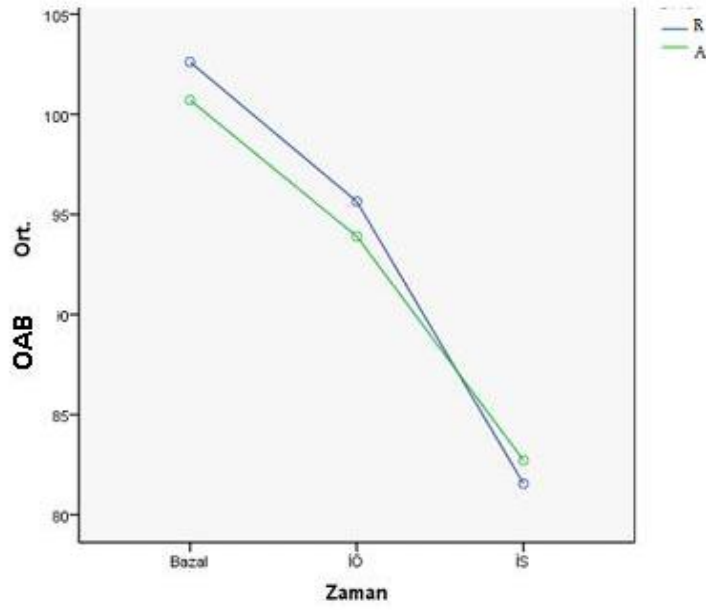


Grafik 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların KAH Değerleri

Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların OAB Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
Bazal	102,6±14,1	100,7±15,6	0,616
İÖ	95,7±15,5	93,9±15,3	0,657
İS	81,6±16,5	82,7±13,4	0,762
p (grup içi)			
Bazal-İÖ	<0,001*	<0,001*	
Bazal-İS	<0,001*	<0,001*	
İÖ-İS	<0,001*	<0,001*	

Tablo 4.3’de çalışmaya katılan hastaların OAB değerleri sunulmuştur. Hastalarda zaman içinde OAB değişimi anlamlı azalma var ($p<0,001$), ancak bu değişim gruplarda benzer ($p=0,508$) şekilde gerçekleşmiş.

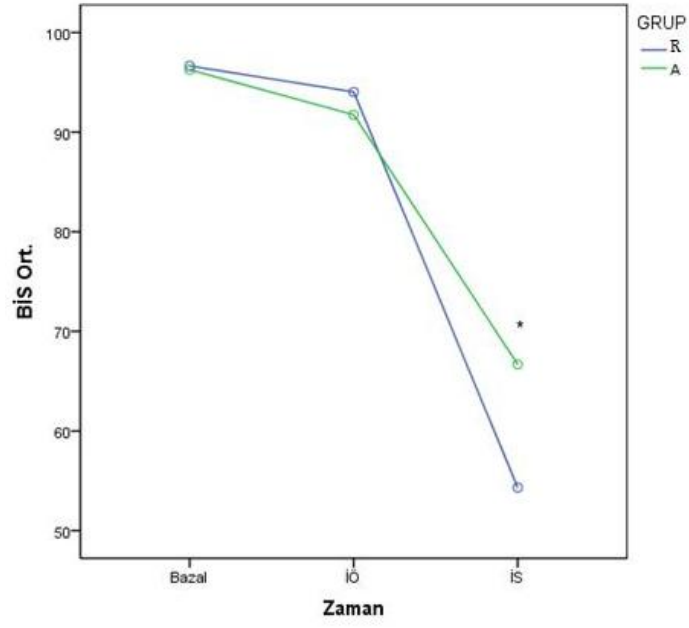


Grafik 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların OAB Değerleri

Tablo 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Başlangıç BİS Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
Bazal	96,7±2,0	96,3±3,3	0,577
İÖ	94,1±5,4	91,7±6,5	0,137
İS	54,3±19,3	66,7±13,2	0,005*
p (grup içi)			
Bazal-İÖ	0,029*	<0,001*	
Bazal-İS	<0,001*	<0,001*	
İÖ-İS	<0,001*	<0,001*	

Tablo 4.4’de çalışmaya katılan hastaların operasyon başlangıcı BİS değerleri sunulmuştur. Zaman içinde BİS değişiminde anlamlı azalma var ($p < 0,001$), bu değişim gruplarda farklılık gösteriyor ($p = 0,001$).

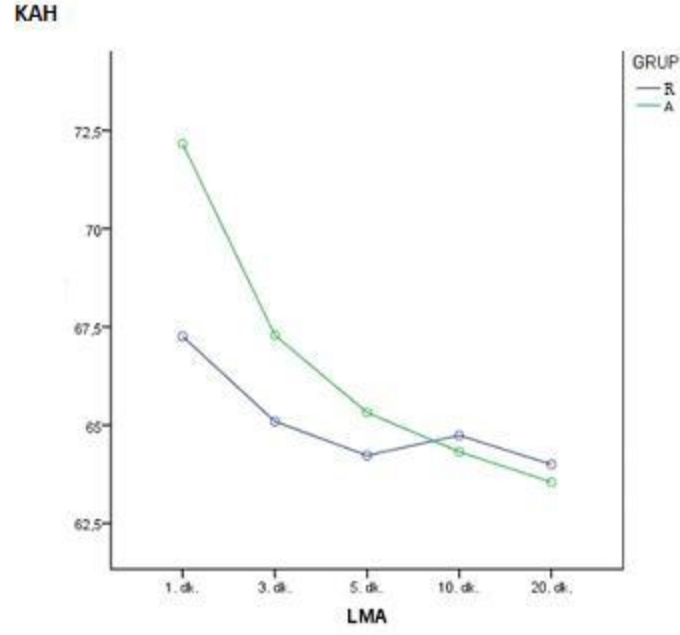


Grafik 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Başlangıç BİS Değerleri

Tablo 4.5. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince KAH Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
LMA 1. Dk.	67,3±10,6	72,2±10,9	0,078
LMA 3. Dk.	65,1±8,9	67,3±10,9	0,389
LMA 5. Dk.	64,2±9,2	65,3±9,7	0,650
LMA 10. Dk.	64,7±10,1	64,3±7,9	0,856
LMA 20. Dk.	64,0±8,6	63,6±7,7	0,828
p (grup içi)	0,077	<0,001	

Tablo 4.5’de çalışmaya katılan hastaların operasyon süresince KAH değerleri sunulmuştur. Zaman içinde KAH değişiminde anlamlı azalma var ($p < 0,001$), bu azalma gruplarda benzer şekillerde gerçekleşmiş ($p = 0,153$).

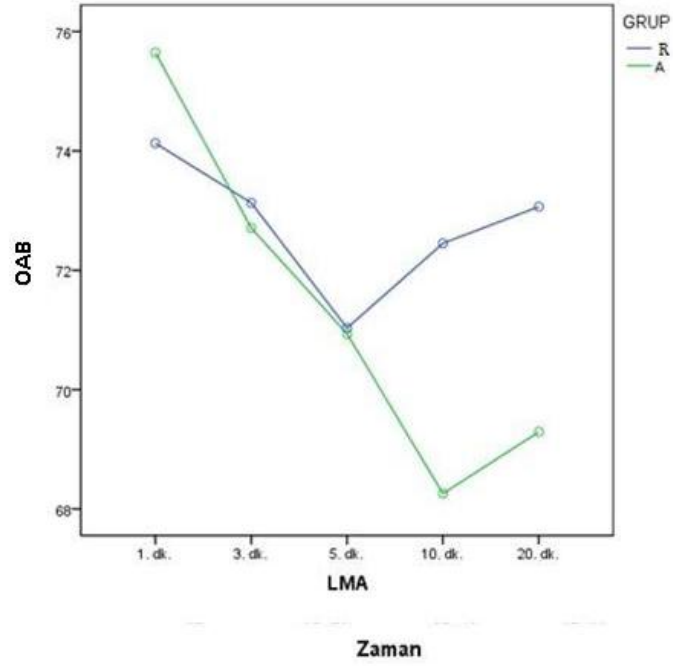


Grafik 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince KAH Değerleri

Tablo 4.6. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince OAB Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
LMA 1. Dk.	74,1±10,8	75,7±10,3	0,574
LMA 3. Dk.	73,1±9,4	72,7±8,7	0,856
LMA 5. Dk.	71,0±9,9	70,9±8,8	0,968
LMA 10. Dk.	72,5±9,8	68,3±19,5	0,094
LMA 20. Dk.	73,1±10,0	69,3±8,0	0,106
p (grup içi)	0,017	0,010	

Tablo 4.6’da çalışmaya katılan hastaların operasyon süresince OAB değerleri sunulmuştur. Zaman içinde OAB değişiminde anlamlı azalma var ($p=0,004$), bu değişim gruplarda benzer şekillerde gerçekleşmiş ($p=0,091$).

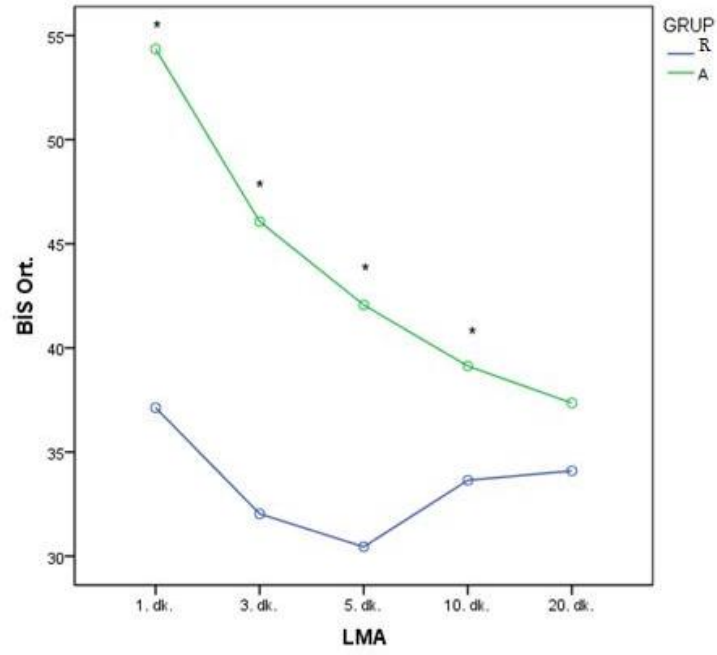


Grafik 4.5. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince OAB değerleri

Tablo 4.7. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince BİS Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
LMA 1. Dk.	37,1±10,7	54,4±10,7	<0,001*
LMA 3. Dk.	32,0±7,8	46,1±8,6	<0,001*
LMA 5. Dk.	30,5±7,3	42,1±6,2	<0,001*
LMA 10. Dk.	33,7±8,9	39,1±5,6	0,005*
LMA 20. Dk.	34,1±9,9	37,4±4,9	0,105
p (grup içi)	<0,001*	<0,001*	

Tablo 4.7’de çalışmaya katılan hastaların operasyon süresince BİS değerleri sunulmuştur. Zaman içinde BİS değişiminde anlamlı azalma var ($p<0,001$), bu değişim gruplarda farklı şekillerde gerçekleşmiş ($p<0,001$).

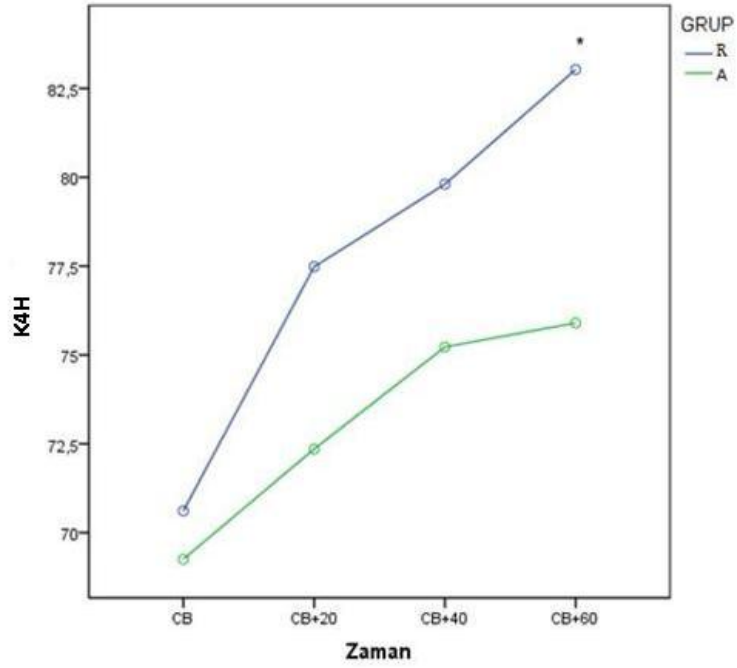


Grafik 4.6. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Süresince BİS Değerleri

Tablo 4.8. Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi KAH Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
CB	70,6±12,1	69,3±11,2	0,650
CB+20	77,5±13,5	72,4±10,2	0,097
CB+40	79,8±13,3	75,2±9,7	0,126
CB+60	83±12,4	75,9±9,8	0,014*
p (grup içi)	<0,001*	<0,001*	

Tablo 4.8’de çalışmaya katılan hastaların cerrahi bitimini takiben ilk bir saat boyunca KAH değerleri sunulmuştur. Zaman içinde KAH değişimi anlamlı artış var ($p<0,001$), bu değişim gruplarda farklı şekillerde gerçekleşmiş ($p=0,01$).



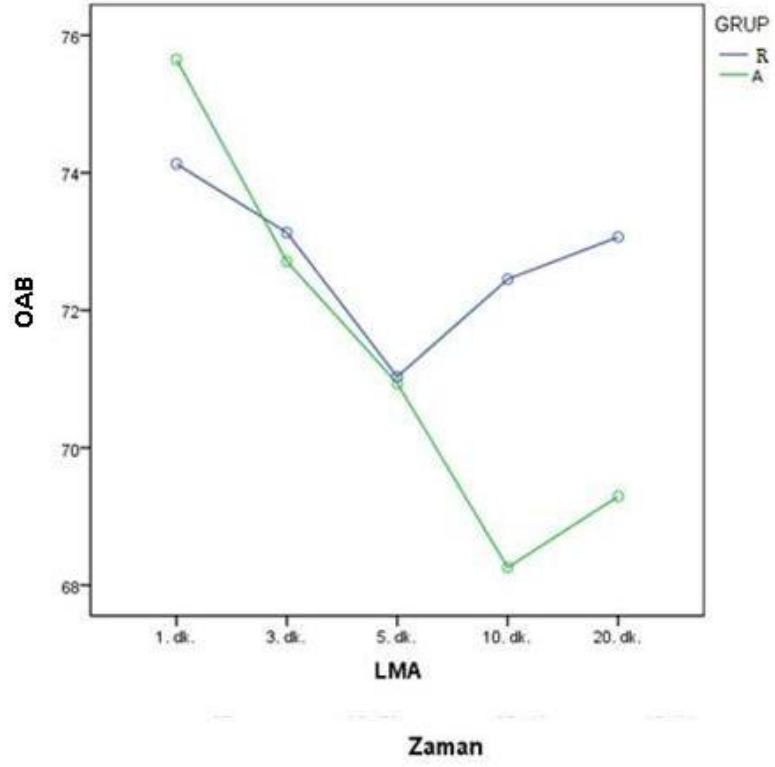
Grafik 4.7. Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi KAH Değerleri

Tablo 4.9. Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi OAB Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
CB	85,2±20,5	83,4±17,3	0,714
CB.+20.dk	88,8±20,7	87,5±20,1	0,799
CB+40.dk	91,7±18,1	89,1±18,1	0,568
CB+60.dk	93,4±17	89,3±16,6	0,345
p (grup içi)	<0,05*	<0,05*	

Tablo 4.9’da çalışmaya katılan hastaların cerrahi bitimi OAB değerleri sunulmuştur.

Zaman içinde OAB değişiminde anlamlı artış var ($p < 0,001$), bu değişim gruplarda benzer şekilde meydana gelmiş ($p = 0,683$).

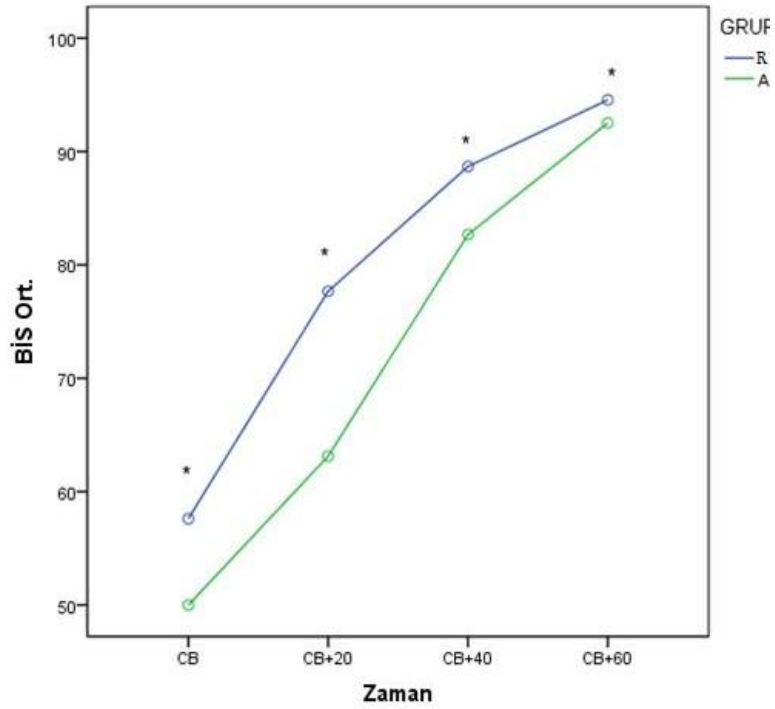


Grafik 4.8. Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi OAB Değerleri

Tablo 4.10. Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi Bitimi BİS Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
CB.	57,6±15,8	50±13,3	0,045*
CB.+20.dk	77,7±9,6	63,1±13,4	<0,001*
CB.+40.dk	88,7±6,5	82,7±7	0,001*
CB.+60.dk	94,5±2,5	92,5±3,3	0,008*
p (grup içi)	<0,001*	<0,001*	

Tablo 4.10'da çalışmaya katılan hastaların cerrahi bitimi BİS Değerleri sunulmuştur. Zaman içinde BİS değerlerinde anlamlı artış var ($p<0,001$), bu artış gruplarda benzer değil ($p=0,002$). Remifentanil grubundaki hastaların BİS değerlerinin daha kısa sürede daha yüksek değerlere ulaştığı gözlemlendi.

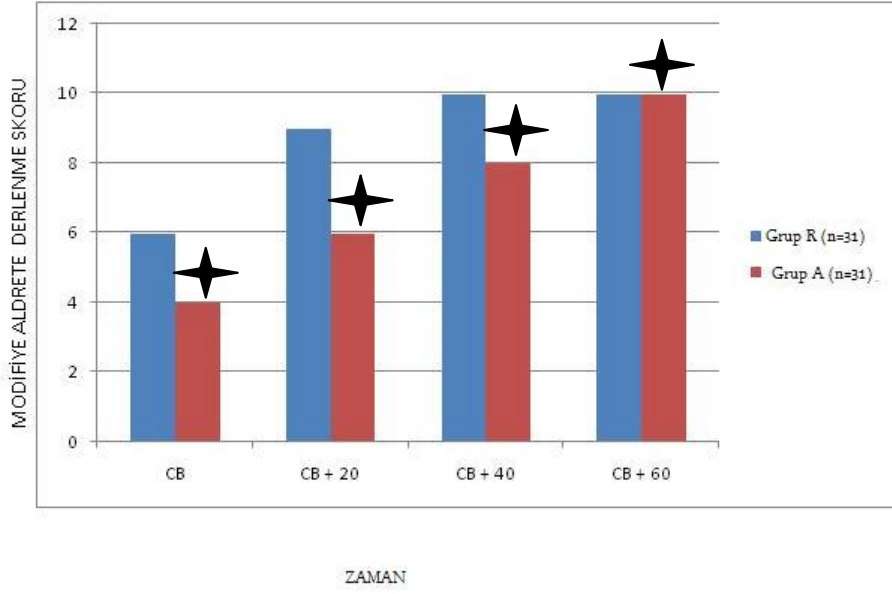


Grafik 4.9. Çalışmaya Katılan Hastaların Cerrahi bitimi BİS Değerleri

Tablo 4.11. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Bitiminde Aldrete Derlenme Skoru Değerleri

	Grup R (n=31)		Grup A (n=31)		p (Gruplar arası)
	Ort.±SS	Median [Min-Maks]	Ort.±SS	Median [Min-Maks]	
CB.	6,1±1	6 [5-9]	4,4±0,9	4 [3-6]	<0,001*
CB.+20.dk	8,6±1,1	9 [6-10]	6±1,4	6 [4-10]	<0,001*
CB.+40.dk	9,8±0,4	10 [9-10]	8,3±1,4	8 [5-10]	<0,001*
CB.+60.dk	10±0	10 [10-10]	9,8±0,4	10 [9-10]	0,011*
p (grup içi)	<0,001*		<0,001*		

Tablo 4.11’de çalışmaya katılan hastaların cerrahi bitiminden itibaren ilk bir saat içerisinde Aldrete Derlenme Skoru değerleri sunulmuştur. Zaman içinde Aldrete derlenme skor değerlerinde anlamlı artış var ($p < 0,001$), ayrıca gruplar arasında tüm zamanlarda değerler arasında farklılık var. Operasyon bitiminin 60.dakikasında her iki gruptaki hastaların Aldrete derlenme skorlarının yakın seviyeye ulaştığı görüldü.



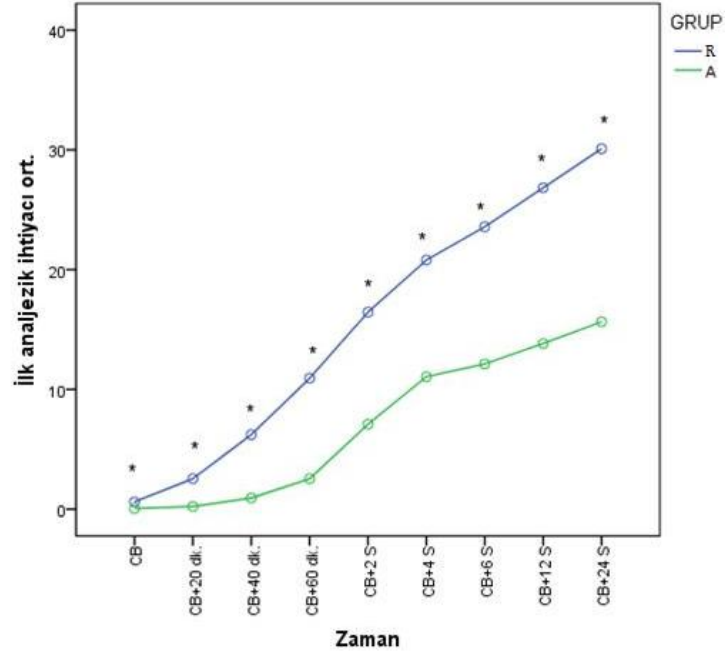
Grafik 4.10. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Bitiminde Aldrete Derlenme Skoru Değerleri

Tablo 4.12. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Bitiminde İlk analjezik İhtiyacı Değerleri

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
CB.	0,6±0,7	0,1±0,2	<0,001*
CB.+20.dk	2,5±1,6	0,2±0,5	<0,001*
CB.+40.dk	6,2±2,4	0,9±1,3	<0,001*
CB.+60.dk	10,9±3,1	2,5±2,6	<0,001*
CB.+2 saat	16,5±4,4	7,1±3,6	<0,001*
CB.+4 saat	20,8±7,2	11,1±4,1	<0,001*
CB.+6 saat	23,6±9,2	12,1±3,9	<0,001*
CB.+12 saat	26,8±10,4	13,8±4,6	<0,001*
CB.+24 saat	30,1±11,5	15,6±4,2	<0,001*

Tablo 4.12’de çalışmaya katılan hastaların operasyon bitiminde ilk analjezik ihtiyacı değerleri sunulmuştur. Operasyon bitiminden itibaren remifentanil grubunda ilk analjezik ajana ihtiyaç duyma daha erken meydana gelmiş olup, 17 hasta anesteziden derlenmenin hemen ardından analjezik ihtiyacı olduğunu ifade etmiştir. Alfentanil grubunda ilk analjezik ihtiyacı zamanı remifentanil grubundaki hastalardan

belirgin daha geç bulunmuştur. Alfentanil grubunda sadece iki hasta, anesteziden derlenmelerinin ardından ağrı tariflemiş ve analjezik ihtiyacı ifade etmiştir.



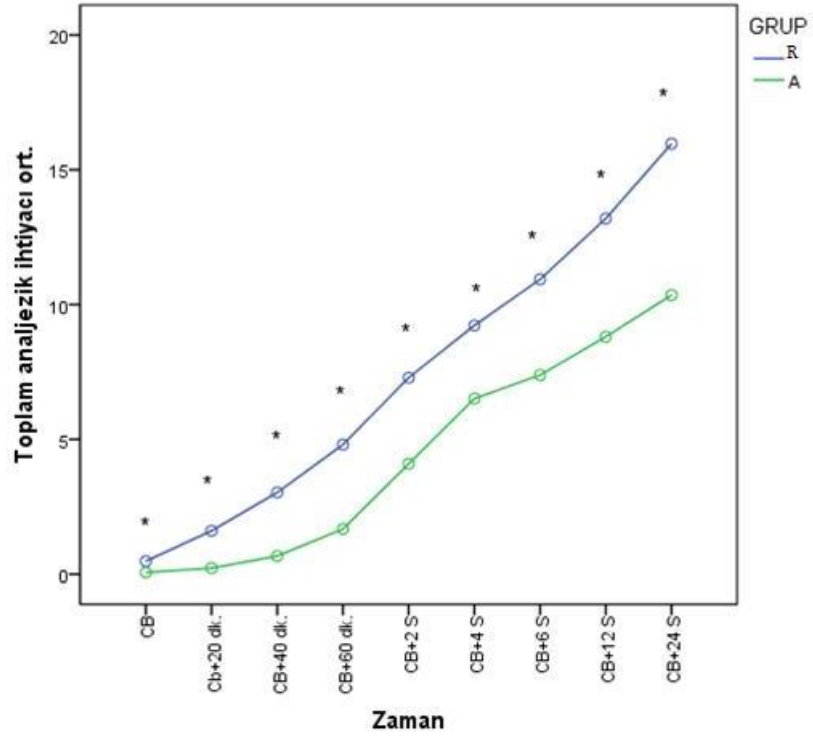
Grafik 4.11. Çalışmaya Katılan Hastaların Operasyon Bitiminde İlk analjezik İhtiyacı Değerleri

Tablo 4.13. Çalışmaya Katılan Hastalarda Toplam Analjezik İhtiyacı Değerleri(ml cinsinden)

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	p (Gruplar arası)
CB.	0,5±0,5	0,1±0,2	<0,001*
CB.+20.dk	1,6±0,9	0,2±0,5	<0,001*
CB.+40.dk	3±0,9	0,7±0,7	<0,001*
CB.+60.dk	4,8±1,3	1,7±1	<0,001*
CB.+2 saat	7,3±1,5	4,1±1,5	<0,001*
CB.+4 saat	9,2±2	6,5±1,5	<0,001*
CB.+6 saat	10,9±2,9	7,4±1,4	<0,001*
CB.+12 saat	13,2±3,6	8,8±1,6	<0,001*
CB.+24 saat	16±4,9	10,4±1,7	<0,001*

Tablo 4.13’de çalışmaya katılan hastalarda toplam analjezik ihtiyacı değerleri (ml cinsinden) sunulmuştur. Remifentanil grubunda operasyon bitiminden itibaren

ihtiyaç duyulan total analjezik değerleri 24 saat boyunca tüm zamanlarda belirgin olarak alfentanil grubundaki hastalara göre yüksek bulunmuştur.



Grafik 4.12. Çalışmaya Katılan Hastalarda Toplam Analjezik İhtiyacı Değerleri (ml cinsinden)

Tablo 4.14. Çalışmaya Katılan Hastalarda Ek Analjezik İhtiyacı

	Grup R (n=31)	Grup A (n=31)	P
Ek analjezik ihtiyacı	2,7±1,2 Median=3 [1-5]	1,0±0,8 Median=1 [0-3]	<0,001*

Tablo 4.14’de çalışmaya katılan hastalarda ek analjezik ihtiyacı sunulmuştur. Hastalarda VAS ≥ 30 olduğunda HKA dışında ek analjezik uygulanmıştır. Buna göre remifentanil grubunda, hazırlanan HKA cihazından verilen analjezik dozların dışında ek analjeziğe ihtiyaç duyma alfentanil grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir ($p < 0,001$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, genel anestezi altında artroskopik diz cerrahisi planlanan hastalarda kullanılan remifentanil ve alfentanilin anestezi derinliğini arttırdığı, remifentanilin hızlı etki başlangıcı nedeniyle intraoperatif anestezi derinliğini sağlamada ve operasyon sonunda anestezi denetlenmede alfentanile üstün olmasına karşın, ilk analjezik ihtiyacının daha erken gerçekleştiği görülmüştür.

Anestezistlerin, hastalarda anesteziye, entübasyon ve cerrahi strese bağlı gelişen etkileri önlemek için hastada analjezi, bilinçsizlik durumu oluştururken, entübasyonun en uygun şartlarını sağlama sorumluluğu vardır (3).

Genel anestezinin amacı; hipnoz (uyku, farkında olmama, hatırlamama), analjezi ve uygun cerrahi ortam (hareketsizlik, kas gevşemesi) sağlamaktır. Vücudun ağrılı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Klinik pratik uygulamalarda anestezi derinliğine kirpik, kornea ve konjonktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve pupillerin ışığa reaksiyonu, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan hemodinamik yanıt, solunumun düzeni ve derinliği, terleme gibi klinik belirtiler ile karar verilir. Anestezi derinliği kullanılan anestezi ajanının miktarı artırılarak ya da azaltılarak ayarlanır (4).

Uyanıklık, günümüzde anestezistlerin çözümler üreterek engellemeye çalıştıkları bir durumdur. Bu amaçla, operasyon süresince anestezi derinliğinin izlenmesi, uyanıklık sorununa çözümler üretilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanılabilecek en objektif değerlendirme yöntemi elektroensefalografi (EEG)'dir.

Bispektral İndeks (BİS) anestezi ve sedatif ajanların beyin üzerindeki hipnotik etkilerini ölçen işlenmiş bir EEG parametresidir. Anestezi esnasında BİS ile

olguların monitorizasyonu, hem hastaların uyanık kalmalarını hem de anestezi ajan kullanımını azaltır (5,6).

Anestezi sırasında hemodinamik dengenin kontrolünün sağlanması da önemlidir. Özellikle laringoskopi ve trakeal entübasyon uygulaması ile beraber OAB ve KAH'da artış ortaya çıkar. Bu amaçlarla günümüz anestezi pratiğinde ideal tek bir anestezi ajan bulunmamaktadır. İdeal anestezi yaklaşım, değişik grup anestezi ilaçların birlikte kullanımı ile sağlanabilir. Bu şekilde sinerjistik etki oluşturmak için birlikte kullanılan anestezi ilaçlarının dozları ve yan etkileri de azaltılabilir. Son yıllarda daha az anestezi maddeyle daha ideal anestezi şartları sağlamada etkili olabileceği düşünülen yani adjuvan etkisi olan maddeler üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır.

Standart ilaç dozları genellikle orta yaş (40-60 yaş) erkek hastalar esas alınarak oluşturulmuştur. Oysa bilindiği gibi yaş, cinsiyet, mevcut hastalık gibi etkenler yeterli anestezi derinliği sağlamak için gerekli ilaç dozunu etkilemektedirler (107). Son yıllarda hipnoz derinliğinin belirlenmesinde yeni bir parametre olan BIS monitorizasyonunun kullanımı yaygınlaşmıştır. Gan ve ark. dengeli anestezide BIS monitorizasyonu ile propofol kullanımının azaldığını ve intraoperatif propofol uygulamasında yol gösterici olacağını belirtmiştir BIS kullanılan ilacın konsantrasyonunu değil, beyinin o ilaca bağlı depresyonunu gösterdiği için, farklı klinik tabloya sahip hastalarda anestezi ilacın titrasyonunu mümkün kılar. Bu sayede sadece IV anestezi ajanların değil volatil ajanların da tüketimini azaltmak mümkündür (87). Song ve ark., BIS kullanımı ile volatil ajan kullanımının %30-38 azaldığını göstermiştir (88).

Opioid ilaçlar analjezi ve respiratuar depresyon sağlamaktadır. Nöromusküler blokörler ise respiratuar kaslarda paraliz ve kas gevşemesine neden olmaktadır. Son birkaç yılda yapılan çalışmalar nöromusküler blokörlerin yan etkilerinin göz önünde tutulması gerektiğini göstermiştir. Kısa etkili opioidlerden remifentanil ve alfentanil ile propofolün trakeal uyarıya karşı yanıtı baskıladığına dair güçlü kanıtlar vardır. Ek olarak kas gevşetici kullanımı sırasında yüzeysel anestezi, rezidüel paraliz ve alerji gibi istenmeyen yan etkilerin gelişebileceği bilinmektedir. Bu yüzden birçok çalışma kas gevşeticisiz entübasyon sağlama imkânı üzerine odaklanmıştır.

Bu amaçla en sık kullanılan IV anestezi ajanı olan propofolün yağdaki yüksek çözünürlüğü hızlı etki başlangıcına neden olmaktadır. Üst solunum yolu reflekslerini inhibe ettiğinden, kas paralizi olmadan entübasyona ve laringeal maske kullanımına da olanak sağlamaktadır (89). Propofol tek başına sedasyon, amnezi ve anksiyoliz oluştururken, opioidlerle birlikte kullanımı ile hem etkin analjezi sağlanmış hem de sinerjistik etki ile propofol ve opioid doz gereksinimi tek başlarına kullanımlarına göre azaltılmış olur (90, 91). Gününbirlik cerrahide propofol ile birlikte kullanım için sıklıkla alfentanil, remifentanil gibi kısa etkili opioidler tercih edilir.

Alfentanilin kardiyovasküler etkileri birlikte kullanıldığı ajana göre farklılık göstermesine karşın genel olarak vagal sinir aktivasyonu ile oluşan bradikardi, venlerde dilatasyon ve sempatik reflekslerin azalmasına bağlı olarak kan basıncının düşmesine neden olduğu bilinmektedir (92). Bu etkinin direkt kardiyovasküler sistemi deprese eden propofol ile birlikte kullanımında belirginleşmesi kaçınılmaz gözükmektedir. Bahk ve ark. (93) çocuklarda yaptıkları çalışmada tek başına 2.5-4 mg/kg doz aralığında propofol kullanılan grupların hiçbirinde laringeal maske yerleştirilmesi koşullarında tatmin edici sonuçlar sağlayamamışlardır. Bu nedenle, LMA yerleştirme koşullarını düzeltmek için lidokain, midozolam, düşük doz kas gevşetici ve opioidler gibi birçok ajanın propofole eklenmesi tavsiye edilmektedir. Bunlardan en sık kullanılanları opioidlerdir. Genel olarak, bu ajanların eklenmesi laringeal maske yerleştirilmesinde başarı %90'ların üzerine çıkmaktadır. (94,95,96,97,98)

Kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda remifentanil ve alfentanili karşılaştıran bir çalışmada, remifentanil ile daha derin intraoperatif koşulların sağlandığı gösterilmiştir (99). Remifentanilin etkisinin hızlı ortadan kalkmasının sebebinin ise büyük ölçüde dozdan bağımsız kısa yarılanma ömrü olduğu, yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir (100,101,102).

Remifentanilin etki başlama zamanı ve entübasyona yanıtı baskılamada alfentanile benzer etkileri vardır (103,104,105).

Yapılan çalışmalar remifentalin, hızlı etki başlangıcı ve hastalarda entübasyona refleks cevabı kısa sürede baskılayabilme özelliği ile hızlı entübasyon durumlarında süksinilkolinle karşılaştırılabilir olduğunu belirtmişlerdir. Bu amaçla remifentanil 0.5- 5 µg/kg doz aralığında kullanılmıştır (106).

Weil ve ark. 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada entübasyon yapılmadan direkt laringoskopi yapılan kısa süreli operasyonlar için propofol 2.5 mg/kg dozunda induksiyonu takiben remifentanil grubuna 2µg/kg remifentanil, alfentanil grubuna 30µg/kg alfentanil kullanmışlar. İndüksiyondan 3 dk sonra her iki grupta da OAB, KAH anlamlı düşme gözlemlenmişler ancak gruplar arası farklılık bulamamışlardır (108).

Twersky ve ark. 2438 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada remifentanil ve fentanilin cerrahi strese karşı oluşan hemodinamik yanıtlar üzerindeki etkisi incelenmiştir (109). İndüksiyon ve entübasyondan sonra remifentanil ile daha düşük OAB ve daha düşük KAH değerlerine ulaşılmıştır. Bu çalışma remifentanilin daha önce bildirilmiş olan hemodinamik yanıtlarını daha belirgin olarak vurgulamaktadır (110,111). Schütler ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise, remifentanil uyguladıkları hasta grubunda peroperatif hipotansiyonun ve bradikardi insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Biz çalışmamızda, remifentanil induksiyon dozunu 1µg/kg, alfentanil induksiyon dozunu ise 10 µg/kg olarak belirledik. Remifentanil grubundaki hastalarımızın KAH'da daha erken ve belirgin düşüş olurken, OAB'ında meydana gelen düşüşün her iki grupta da meydana geldiği ve anlamlı olmadığı gözlemlendi. Cerrahi bitiminde kullanılan ajanların (sevofluran, remifentanil ya da alfentanil) kesilmesini takiben KAH ve OAB bazal değerlere yaklaştığı görüldü. KAH artışı remifentanil grubunda daha hızlı meydana gelirken OAB artışı ve süreleri iki grupta benzer bulundu.

Barclay ve ark. plasebo kontrollü çift-kör çalışmada 40 hastayı dört gruba ayırmışlar. Sırasıyla plasebo, 1µg/kg, 2µg/kg ve 4µg/kg remifentanil bolus ve tüm gruplara 4µg./ml hedef kontrollü propofol infüzyonu kullanarak grupları karşılaştırdıklarında entübasyon sonrası sistolik arteriyel basınçta plasebo grubunda %30, 1µg/kg grubunda %10 artış saptarken, 2 ve 4µg/kg gruplarında değişiklik

bulamamışlardır. KAH plaseboda %15, 1µg/kg da %10 artış, 2 ve 4µg/kg gruplarında ise değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir (112).

Habib ve ark. elektif cerrahi planlanan 40 hastada yaptıkları çalışmada 0.5 µg/kg remifentanil bolus dozunu takiben 0.1µg/kg/dk infüzyon(Grup R) ile 10µg/kg alfentanil bolus dozunu takiben salin infüzyonunu(Grup A) karşılaştırmışlar ve her iki grupta SKB ve OAB'da indüksiyonda anlamlı düşme, entübasyondan 3 dk sonra anlamlı yükselme görmüşlerdir. KAH indüksiyonda sabit kalmış, entübasyondan sonraki 1 ve 4. dakikalarda her iki grupta anlamlı yükselme gözlemlenmişler ancak gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. DKB entübasyondan sonraki 4 ve 5. dakikalarda Grup A da Grup R den anlamlı yüksek tespit edilmiştir (113).

Cengiz ve ark. güntübirlik cerrahi planlanan 72 hastada yaptıkları çalışmada remifentanil dozunun 2 µg/kg'dan düşük; 0.5 µg/kg ve 0.1 µg/kg olarak uygulandığı gruplardaki olgularda entübasyon sonrası SAB, DAB ve OAB değerlerindeki yükselmeler, yapılan anestezi ilaç dozunun entübasyona hemodinamik refleks cevabı yeterince baskılamadığı, buna karşın 2 µg/kg'dan daha fazla remifentanil dozuyla SAB, DAB ve OAB değerlerinde herhangi bir yükselme olmaması, bu refleks cevabı yeterince baskılandığını göstermiştir (114).

Woods ve ark. 1µg/kg remifentanil (Grup I), 1µg/kg remifentanil ve 1mg/kg lidokain (Grup II) ve 2µg/kg remifentanil (Grup III) gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada lidokain eklenmesi ile KAH, SKB, DKB değerlerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Bazal kan basıncı değerine göre indüksiyonda Grup 2 ve Grup 3 de, entübasyonda ise her üç grupta anlamlı düşme görülmüştür (115).

Alexander ve ark.; remifentanili 3 µg/kg, 4 µg/kg ve 5µg/kg dozlarında kullandıkları 66 hastadan oluşan çalışmada propofol 2mg/kg indüksiyon dozunda uygulanmış, OAB ve KAH düşüşü anlamlı bulunmuştur. Remifentanil 3 µg/kg grubunda remifentanil 4 µg/kg ve remifentanil 5 µg/kg grubu ile karşılaştırdıklarında çoğu hastada kötü entübasyon koşulları sağlamışlar. Remifentanil 3 µg/kg grubunda üç hastada laringoskopiye zor, iki hastada vokal kordu kapalı, altı hastada uzun süre devam eden ıkmama ile bir hastada zayıf ekstremite hareketi rapor etmişlerdir (116).

Erhan ve ark. randomize çift kör çalışmalarında 80 elektif cerrahi planlanan hastayı dört gruba ayırmışlar. Remifentanil 2, 3 ve 4µg/kg ve alfentanil 40µg/kg ile propofol 2mg/kg kullanmışlar. Çene gevşemesi karşılaştırıldığında A40 grubunda %85, R2’de %75,R3’de %95 ve R4’de %95 tam gevşeme tespit edilmiştir. Laringoskopi Grup A40 nın %95’inde, R2 nin %80’inde ve R3 ile R4 ün %100’ünde kolaylıkla uygulanmıştır. R2 grubunda yedi hastada R3 grubunda ise bir hastada vokal kortlar kapalı olduğu için atraküryum kullanılarak hastalar entübe edilmiştir. Ekstremitte hareketi ve ıkınma değerlendirildiğinde A40 grubunda %45, R2 de %20, R3 de %75 ve R4 de %95 yok şeklinde rapor edilmiştir. Entübasyonun genel skorlamasına bakıldığında R4 grubu R2 ve A40 gruplarından mükemmel entübasyon koşulları sağlanan hasta sayısı anlamlı olarak daha yüksek şeklinde tespit etmişlerdir. Ayrıca R2 ve R3 Grupları arasında da anlamlı farklılık bulmuşlardır. Ayrıca hiçbir hastada göğüs duvarı rijiditesi rapor etmemişlerdir (117).

Alexander ve ark. induksiyonda propofol 2mg/kg kullanarak, remifentanil (2µg/kg), alfentanil (50µg/kg) ve süksinilkolin (1mg/kg) karşılaştırıldığı çalışmada mükemmel ve iyi entübasyon koşulları remifentanil grubunda %35, alfentanil grubunda %85 ve süksinilkolin grubunda %100 olarak rapor edilmiştir. Hiçbir hastada laringospazm ve göğüs duvarı rijiditesi gözlenmemiştir (118).

Biz çalışmamızda anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde BIS monitorizasyonunu kullandık. Hastaların bazal BIS değerleri her iki grupta benzerdi. İndüksiyon sonrası BIS değerleri her iki grupta da düşüş göstermekle beraber, remifentanil grubunda meydana gelen düşüş daha belirgin ve induksiyon sonrası ölçülen BIS değerleri daha düşük rakamsal değerlerde idi. LMA takılmasını takiben 1.,3.,5.,10.,20.,30.,45.,60.,90. dakikalarda kaydedilen BIS değerlerinde her iki grupta LMA takılmasının ilk on dakikasında düşüş gözlenirken bu düşüşün remifentanil grubunda daha belirgin olduğu, 30.dakikadan sonra BIS değerlerinin her iki grupta benzer olduğu görüldü. Cerrahi bitiminde (ilaçların kesilmesinden önce ölçülen son değerler) ölçülen BIS değerleri benzerken, ilaçların kesilmesini takiben ölçülen BIS değerleri giderek artış gösterdi, bu artış remifentanil grubunda daha hızlı olmakla beraber, cerrahi bitiminin 60.dakikasında ölçülen değerler benzer bulundu. Cerrahi bitiminde kullanılan ilaçların kesilmesinden sonra hastaların anesteziden uyandırılma

sürecinde BIS değerlerinin remifentanil grubunda anlamlı derecede hızlı şekilde daha yüksek değerlere ulaşması bu gruptaki hastaların bilinçlerini daha hızlı kazandıklarının bir göstergesidir. Ayaktan vaka olguların taburcu olma kriterlerinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılabilir. Modifiye Aldrete Skoru bunlardan biridir. Çalışmamızda cerrahi sonrası hastaların uyanıklığını ve derlenmesini değerlendirmek için Aldrete derlenme skorunu kullandık. Çalışmamızda remifentanil ve alfentanil uygulanan her iki grupta da gerek kendi içerisinde zamanla, gerekse zaman içerisinde birbirleri arasında derlenme skorlarının istatistiksel açıdan anlamlı farklılık oluşturacak şekilde yükseldiği izlenmiştir. Özellikle remifentanil uygulanan hastalarda Aldrete derlenme skorunun daha hızlı yükseldiği ve istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturduğu göze çarpmıştır. Remifentanilin etkisi eliminasyon yarı ömrünün kısa olmasından dolayı daha kısa sürede ortadan kalkmaktadır. Bizim çalışmamızda cerrahi bitiminden itibaren 20,40,60. dakikalarda ölçülen Aldrete derlenme skorunda artış remifentanil grubunda daha hızlı gözlenirken,60.dakikada değerlendirilen Aldrete derlenme skoru değerleri her iki grupta benzerdi.

Günübirlik cerrahi uygulanan hastalarda remifentanil ve alfentanili karşılaştıran bir çalışmada, remifentanil ile daha derin intraoperatif analjezi ve daha hızlı derlenme olduğu bulunmuştur (98). Remifentanilin etkisinin hızlı ortadan kalkmasının sebebinin ise büyük ölçüde dozdan bağımsız olduğu başka bir çalışmada ifade edilmiştir (99). Literatürde remifentanil sedasyonunun derlenme süresinin daha kısa olması, ajanın birikici etkisinin olmamasına bağlı olabilir. remifentanil nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından yıkılması nedeniyle, infüzyon süresinden bağımsız olarak çok kısa sürede etkisi ortadan kalkmaktadır. Alfentanil etkisinin başlama süresi kısa olmakla birlikte, uzun süreli infüzyonlardan sonra vücutta birikme eğilimindedir (116).

Philip ve ark., remifentanil ve alfentanili karşılaştırmak için günübirlik cerrahi planlanan hastalarda yaptığı çalışmada, postanesteziik dönemde ilk analjezik ihtiyacının remifentanil kullanılan hastalarda daha erken ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da remifentanil grubunda, ilk analjezik ihtiyacı belirgin olarak daha erken ortaya çıkarken, ek analjezik ihtiyacı da daha fazlaydı. Bu nedenle

postoperatif erken dönemde multimodal analjezi yöntemlerinin başlatılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak, hem erken hem de geç postoperatif dönemde derlenme hızı ve kalitesi yönünden remifentanilin özellikle günöbirlik vakalar ya da erken taburcu olması beklenen hastalarda alfentanile karşı iyi bir alternatif olduğunu söyleyebiliriz. Bunun yanı sıra postoperatif analjezik ihtiyacının daha erken ortaya çıkması remifentanil için bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Gerek intraoperatif dönemde anestezi kalitesi, gerekse postoperatif dönemde uyanma hızı ve kalitesine olumlu katkıları nedeniyle anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde BİS monitorizasyonunun yararlı olduğu kanısındayız.

6. SONUÇLAR

Remifentanil kullanılan hastalarda hipotansiyon ve bradikardi eğilimi daha fazla olmakla birlikte, cerrahi ve anesteziye ait stres faktörlerine karşı oluşan hemodinamik yanıt daha iyi baskılanmaktadır.

Remifentanil metabolik özellikleri nedeniyle, alfentanile nazaran daha iyi derlenme hızı ve kalitesi sağlamaktadır.

Her ne kadar atropin premedikasyonu ile önlenirse de bradikardik etkisinin olması ve postoperatif dönemde analjezik ihtiyacının daha erken ortaya çıkması remifentanil için bir dezavantaj oluşturabilir. Bizim çalışmamızda remifentanil grubundaki hastaların hiçbirinde atropin uygulanmasını gerektirecek derin bradikardi gözlenmedi.

İntraoperatif dönemde optimal anestezi derinliğinin sağlanması için gereğinden fazla ilaç kullanılmasının önlenmesi ve postoperatif dönemde uyanma hızı ve kalitesine olumlu katkıları nedeniyle, BIS monitörizasyonunun yararlı olduğu kanısındayız.

Bu özellikleriyle remifentanil, özellikle gününbirlik vakalar ve erken taburcu olması beklenen hastalara uygulanacak TİVA'de, alfentanile iyi bir alternatif olabilir.

7. ÖZET

Artroskopik Diz Cerrahisi Yapılacak Hastalarda Kullanılan remifentanil ve alfentanil'in Anestezi Derinliği ve Postoperatif Analjeziye Etkisi

Bu çalışmada; artroskopik diz cerrahisi yapılacak hastalarda induksiyon ve idamede kullanılan remifentanil veya alfentanilin operasyon süresince hastalarda anestezi derinliğine ve postoperatif dönemde analjezik etkinlikleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Genel anestezinin amacı; hipnoz (uyku, farkına varamama, hatırlamama), analjezi ve uygun cerrahi ortam (hareketsizlik, kas gevşemesi) sağlamaktır. Vücudun ağrılı uyarılara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir.

Anestezinin fazla yüzeysel veya derin olması sakıncalıdır. Derin anestezi hayati fonksiyonları deprese ederek koma, hatta ölüme yol açabilir. Yüzeysel anestezi intraoperatif dönemde farkında olma, hemodinamik değişiklikler ve ekstremitte hareketleri ile sonuçlanabilir. İntraoperatif farkında olma oranı %0,2-2'dir. Elektroensefalografi (EEG) post-sinaptik eksitator ve inhibitor aktivitenin sonucunda oluşan kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. EEG serebral fizyolojiyi yansıtan devamlı ve non-invaziv bir ölçümdür. Bu amaçla kullanılacak en objektif değerlendirme yöntemi elektroensefalografi (EEG)dir. Bispektral İndeks (BIS) anestetik ve sedatif ajanların beyin üzerindeki hipnotik etkilerini ölçen işlenmiş bir EEG parametresidir. Son yıllarda, anestetik durumun hipnotik komponentinin sayısal olarak ölçümüne olanak sağlayan Bispektral indeks (BIS) monitörü kullanılmaya başlanmıştır.

Son yıllarda daha az anestetik maddeyle daha ideal anestezi şartları sağlamada etkili olabileceği düşünülen yani adjuvan etkisi olan maddeler üzerinde

çalışmalar hız kazanmıştır. Kısa etkili opioidlerden remifentanil ve alfentanil ile propofolun trakeal uyarıya karşı yanıtı baskıladığına dair güçlü kanıtlar vardır. Propofol tek başına sedasyon, amnezi ve anksiyoliz oluştururken, opioidlerle birlikte kullanımı ile hem etkin analjezi sağlanmış hem de sinerjistik etki ile propofol ve opioid doz gereksinimi tek başlarına kullanımlarına göre azalmış olur (90, 91). Günübirlik cerrahide propofol ile birlikte kullanım için sıklıkla alfentanil, remifentanil gibi kısa etkili opioidler tercih edilir

Genel anestezi altında LMA (Laryngeal Mask Airway) ile artroskopik diz cerrahisi planlanan 18-65 yaşları arasında ASA I-III grubuna dahil 62 hasta bilgilendirilmiş onamlarının alınmasının ardından çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar kapalı zarf metodu ile 31'er hastalık iki gruba ayrıldı. Hastalara EKG, pulse oksimetre, non-invaziv kan basıncı ve BİS monitörizasyonu uygulandı.

Tüm hastalara operasyondan 10 dakika önce midazolam (0.03 mg/kg) ile intravenöz premedikasyon uygulandı. Propofol(2-3 mg/kg) ve alfentanil/remifentanil ile indüksiyon yapıldı.

Grup R (Remifentanil grubu): İndüksiyonda propofol (2-3mg/kg), remifentanil (1mikrogram/kg) intravenöz yoldan verildi. Operasyon süresince remifentanil 0.025-0.1 mikrogram/kg/dakika hızında intravenöz olarak infüzyon uygulandı.

Grup A: İndüksiyonda propofol (2-3 mg/kg),alfentanil (10 mikrogram/kg) intravenöz yoldan verildi. Operasyon süresince alfentanil 0.5-1 mikrogram/kg/dakika hızında intravenöz olarak infüzyon uyguladı. Tüm hastalara anestezi idamesinde %50 hava %50 oksijen karışımı içerisinde sevofluran %2-3 uygulandı.

İndüksiyonu takiben hastalara uygun boyda LMA(larengeal mask airway) takıldı. Hastaların operasyon başlangıcından itibaren bazal değerleri, indüksiyon öncesi ve sonrası, LMA takılmasının 1.,3., 5., 10., 20., 30., 45., 60., 90.dakikalar, cerrahi bitimi, cerrahi bitiminin 20., 40. ve 60.dakikalarındaki kalp atım hızı(KAH), ortalama arteriyel basınç (MAP) ve BİS ölçümündeki değerleri, anestezinin bitiminden itibaren ilk 1 saat içinde (20., 40., 60. dakikalarda) Aldrete derlenme skorları kaydedildi. Cerrahi bitiminden itibaren 20., 40., 60.dakika, 2.saat, 4.saat,

6.saat, 12.saat, 24.saatte hastaların ilk analjezik ihtiyacı ve total analjezik gereksinimleri kaydedildi. Operasyonun sonunda hastalara standart tramadol hasta kontrollü analjezi (HKA) hazırlandı ve cerrahi bitiminde hastalara başlandı.

Grup R'de indüksiyonda ve LMA takılmasını takiben KAH, OAB, BİS değerlerinde, istatistiksel olarak belirgin şekilde azalma mevcuttu ($p<0,001$).

Cerrahi bitiminde KAH, OAB ve BİS değişiminde anlamlı artış bulundu ($p<0,001$). OAB değişiminin gruplarda benzer, BİS ve KAH değişimlerinin ise gruplarda farklı şekillerde gerçekleştiği gözlemlendi ($p=0,002$).

LMA çıkarılmasının ardından aldrete skor değişimi anlamlı artış vardı ($p<0,001$). Ayrıca gruplar arasında her zamanda farklılık bulundu ($p<0,001$).

İlk analjezik ihtiyacı remifentanil grubunda daha erken olduğu gözlemlendi. Hastalara VAS ≥ 30 olduğunda ek analjezik uygulandı. Total analjezik gereksinimi ve ek analjeziğe ihtiyaç duyma remifentanil grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu.

Remifentanil ve alfentanil kullanımının intraoperatif dönemde hastalarda anestezi derinliğini potansiyalize ettiği, remifentanil kullanılan grubun operasyon sonrası derlenmesinin daha hızlı olduğu gözlemlendi. Ancak remifentanilin etki süresinin alfentanilden kısa olması nedeniyle hastalarda operasyon sonrası analjezik ihtiyacının daha erken ortaya çıktığı ve daha fazla analjezik ajana ihtiyaç duyulduğu gözlemlendi.

8. ABSTRACT

The effect of remifentanyl and alfentanil on the depth of anesthesia and postoperative analgesia in patients undergoing arthroscopic knee surgery

In this study, patients undergoing arthroscopic knee surgery were given remifentanyl and alfentanil for induction and maintenance and depth of anesthesia during the operation and postoperative analgesic activities of these agents were compared.

The purpose of general anesthesia is to provide hypnosis (sleep, unable to become aware of, unable to remember), analgesia and appropriate surgical environment (immobility, muscle relaxation). In order to render the patient insensitive to painful stimuli of the body the depth of general anesthesia must be adequate.

Superficial or too deep anesthesia is not preferred. Deep anesthesia depresses the vital functions and even causes death. Superficial anesthesia may result in awareness during intraoperative phase, hemodynamic changes and movement. The incidence of awareness during the intraoperative phase is %0,2-2. Electroencephalography (EEG) indicates cortical electrical activity that occurs as a result of post-synaptic excitatory and inhibitory activity. EEG is a continuous and non-invasive measurement that reflects cerebral physiology. The most objective evaluation method that could be used for this purpose is electroencephalography (EEG). Bispectral Index (BIS) is a processed EEG parameter that measures the hypnotic effects of anesthetic and sedative agents on the brain. In recent years, the Bispectral Index (BIS) monitoring that allows quantitative measurement of the hypnotic component of anesthetic situation has been used.

In recent years, studies on new adjuvant substances that are thought to be effective in providing more ideal conditions of anesthesia with lesser amount of drugs have increased. There is strong evidence that short-acting opioids remifentanyl and alfentanil and propofol inhibits the response to tracheal stimulation. Using propofol alone causes sedation, amnesia and anxiolysis, using in combination with opioids provides effective analgesia and via a synergistic effect dose requirements of propofol and opioids are reduced in comparison to individual usages (90,91). For outpatient surgery, a short-acting opioid like alfentanil or remifentanyl is frequently preferred to be used in conjunction with propofol.

62 ASA I-III patients between 18-65 years who were scheduled for arthroscopic knee surgery under general anesthesia using LMA were enrolled in this study after obtaining informed consent

The patients were divided into two groups consisting of 31 patients through a closed envelope method. Patients had an ECG, pulse oximetry, non-invasive blood pressure, and BIS (bispectral index) monitoring.

10 minutes before surgery intravenous premedication with midazolam (0.03 mg/kg) was applied to all patients. Propofol (2-3 mg / kg) and alfentanil / remifentanil induction of anesthesia was carried out.

Group R (remifentanil group): Propofol induction (2-3 mg / kg), remifentanyl (1mikrogram/kg) intravenously applied. During the operation, remifentanil 0.025-0.1 micrograms / kg / min infusion rate applied intravenously.

Group A (alfentanil group): Propofol induction (2-3 mg / kg), alfentanil (10 mg / kg) intravenously are applied. During the operation, alfentanil 0.5-1 micrograms / kg / min infusion rate applied intravenously. Anesthesia was maintained using sevoflurane 2-3%. in a mixture of 50%air 50%oxygen in the groups.

Patients were inserted appropriate size LMA (laryngeal mask airway) following induction. The basal values of patients from the beginning of the

operation, before and after induction, LMA engagement of the 1st, 3rd, 5th, 10th, 20th, 30th, 45th, 60th, 90.minutes, the end of surgery, after the end of surgery the 20th, 40th and 60th minutes heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and bispectral index (BIS) the measurement values, within the first hour after the end of anesthesia (20th, 40th, 60 th minutes) Aldrete scores were recorded. After the end of surgery at the 20th, 40th, 60th min, 2nd h, 4th h, 6th h, 12th h, 24th h first analgesic requirement, and total analgesic requirements of patients were recorded. At the end of the operation standard of tramadol patient-controlled analgesia (PCA) was prepared for patients. Between the two groups following induction and LMA insertion HR, MAP, BIS change was significantly different ($p < 0.001$), and this change takes place in different ways in groups.

At the end of surgery HR (heart rate), MAP (mean arterial pressure), and in BIS change were significantly different ($p < 0.001$). Changes in MAP are similar in both groups, BIS and HR changes were observed in different ways in the groups ($p = 0.002$).

Following the removal of the LMA Aldrete score was significantly different ($p < 0.001$), also found differences between the groups at all measurement intervals. The first analgesic requirement in the remifentanyl group was earlier. Total analgesic requirement and additional analgesic requirement were significantly higher in the remifentanyl group.

Intraoperative use of remifentanyl and alfentanyl potentiates the depth of anesthesia in patients, in remifentanyl group recovery was faster. Since the duration of action of remifentanyl is shorter than alfentanyl, post-operative analgesic requirement in patients was detected earlier and more analgesic requirement was observed.

9. KAYNAKLAR

1. Miller RD. Anaesthesia, 5th Ed, Churchill Livingstone, New York 2000;419-24
2. F. Trabold, M. Casetta, J. Duranteu, P. Albaladejo, J.X. Maxoit, K. Samı. Propofol and remifentanil for intubation without muscle relaxant: the effect of order of injection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:35-39
3. E. Erhan, G. Ugur, I. Alper, I. Gunusen, B. Ozyar. Tracheal intubation without muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol. *European Journal of Anaesthesiology* 2003;20:37-43
4. Scheller MS, Zorow MH, Saidman LJ. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: a technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth Analg* 1992;75:788-93
5. Beck GN, Masterson GR, Richards J, Bunting P. Comparison of intubation following propofol and remifentanil with intubation following thiopentone and suxamethonium. *Anaesthesia* 1993;48:876-80
6. Samar I, Jabbaour-KA Houry MD, Dabbous MD, Laudia B Rizk MD, Naji M. A combination of alfentanil-lidocaine-propofol provides better intubating conditions than fentanyl-lidocaine-propofol in the absence of muscle relaxants. *Can J Anesth* 2003;50:116-20
7. Langton JA, Wilson IG, Smith G. Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. *Br J Anaesth* 1992;69:23-5
8. Bulow K, Nielsen TG, Lund J. The effects of lignocaine on intubating conditions after propofol-alfentanil induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:752-6
9. Davidson JAH, Gillespie JA. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and i.v. lignocaine. *Br J Anaesth* 1993;70:163-6
10. Grange CS, Suresh D, Meikle R, Carter JA. Intubation with propofol: evaluation of pre-treatment with alfentanil or lignocaine. *Eur J Anaesth* 1993;10: 9-12

11. Hovarka J, Honkavaara P, Kortilla K. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with thiopentone or propofol without muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;53:326-8
12. Mulholland D, Carlishe RJT. Intubation with propofol augmented with intravenous lignocaine. *Anaesthesia* 1991;46:312-3
13. Wong AKAH, Teoh GS. Intubation without muscle relaxant: an alternative technique for rapid tracheal intubation. *Anaesth Intens Care* 1996;24:224-30
14. Lev R, Rosen P. Prophylactic lidocaine use preintubation: a review. *J Emerg Med* 1994;12: 499-506
- 15 Kayhan Z. *Klinik Anestezi*, II. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul. 1997.218
- 16 Richard S. Irwin, James M. Rippe, Frederick J. Curley, Stephen O. Heard. Yoğun bakımda girişimler ve teknikler, üçüncü baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.2005. 6-14
- 17 Laurent SC, Nolan JP, Pozo JL,... Addition of morphine to intraarticular bupivacaine... *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72: 170-173
- 18 Yarmush J et all... A comparison of remifentanyl and morphine sulfate for acute postoperative analgesia after total... *Anesthesiology* 1997;87:235-243
- 19 Ege R. *Diz Sorunları Dizgi- Baskı* Ankara 1998; 783-788.
- 20 Lanny L. Johnson, MD *Diagnostic And Surgical Arthroscopy Of The Shoulder*. Michigan State University Mosby, 1993.
- 21 Lök V: Meniskal patolojilerin tedavisinde tarihsel gelişim ve güncel durum. *Acta Orthop Traum Turc*. 1997; 5:389.
- 22 Özcengiz D, Özbek H. *Anestezi El Kitabı*. 1.Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd.Sti, 1998;441-459.
- 23 Esener Z. *Klinik Anestezi*. 1.Basım, Samsun:Logos Yayıncılık, 1991.
- 24 Yücel A. *Hasta Kontrollü Analjezi*. 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık, 1998.
- 25 Kofralı G.: *Anestezi Temel Konular*. Bursa, Nobel Kitabevi, 2003.

- 26 Katz N., Ferrante FM, Nociception. Postoperative pain management. New York, Churchill Livingstone, 1993, 485- 516.
- 27 Fields HL: Pain. McGraw Hill USA, 1987.
- 28 Lubem TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ: *Management of Acute Postoperative Pain*. Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, Clinical Anesthesia, 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott company: 1995.
- 29 Morgan GE, MiKAHail MS. *Clinical Anesthesiology*.3th Ed.,London:Appleton and Lange Publishing, 1998.
- 30 Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. Santral bloklar, Logos Yayıncılık, 1997; 477-500.
- 31 Ferrante FM, Vadebonconer TR. *Postoperative Pain Management*.2nd Ed., NewYork: Churchill Livingstone Đnc., 1993; 485-518.
- 32 Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain.Đn: Barash PG,Culler BF,Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed., Philedelphia: JB Lippincott Company, 1995; 1547-1577.
- 33 Cousins M. Acute and postoperative pain. Đn: Wall P.D.,Melzack R.*Textbook of Pain*. 3th Ed., New York: Livingstone Đnc., 1994; 357-385.
- 34 Wall PD, Melzac R. Acute and Postoperative Pain.3th Ed.,London: Churchill Livingstone Đnc., 1994; 361-385.
- 35 Yücel A. *Hasta Kontrollü Analjezi*. 2.Baskı, Đstanbul: Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık, 1998.
- 36 ElhakimM, FathyA, Elkott M, Said MM.Intra-articular tenoxicam relieves post-arthroscoy pain.Acta Anesthesiol Scand 1996 Nov; 40(10): 1223-1226
- 37 Collier CE. *Pain Management in the Pacu*.Jacobsen WK.Manuel of Post Anesthesia Care. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 195-211.
- 38 Melli M, Kayaalp O. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp O (Editör).Ankara Hacettepe-Tas Kitapçılık; 2002:960-94.34

- 39 Read BL. Acute Postoperative Pain. *Miller D. Anesthesia, 4th Ed.*, United States of America: Churchill Livingstone inc., 1994; 2327 – 2344
- 40 Esener Z. *Klinik Anestezi*. 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, 2004.
- 41 Yücel A, Hasta Kontrollü Analjezi MER Matbaacılık st. 1997
- 42 Bedder M:D: et al. A comparison of patient-controlled analgesia and bolus prn intravenous morphine in the intensive care environment. *The Clinical Journal of Pain*, 1991; 7: 205-208
- 43 Colwell Jr C:W: et al. Patient-controlled analgesia compared with intramuscular injection of analgesics for the management of pain after an orthopedic procedure. *J Bone Joint Surg*, 1995;77-A: 726-733
- 44 Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, and a typical opioid analgesic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 260:275-285
- 45 Kazak ve ark: *Spinal Cerrahide Tramadol Anestezi Dergisi* 2009; 17 (4): 211 - 215
- 46 Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, and atypical opioid analgesic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993; 267: 331-340
- 47 Dayer P, Desmaules J, Collart L. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 53: 18-24
- 48 Lehmann KA, Kratzenberg U, Schroeder-Bar4k B, Herrichs-Haermeyer G. Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Clinical Journal of Pain* 1996; 6: 212-220
- 49 Muller H, Stoyanov M, Braehler A, Hempelmann G. Hemodynamic and respiratory effects of tramadol during nitros oxide-oxygen artificial respiration and in the postoperative period. *Anaesthetist* 1982;31: 604-610

- 50 Hennies HH, Friedrichs E, Wilsmann K, Flohe L. Effect of the opioid analgesic tramadol on inactivation of norepinephrine and serotonin Biochemical Pharmacology 1982;31:1654-1655
- 51 Tramadol hydrochloride. British National Formulary 1997; 33 (March):201
- 52 Barth H, Giertz H, Schmal A, Lorenz W. Anapylactoid reactions and histamine release do not occur after application of the opioid tramadol. Agents and Actions 1987; 20: 310-313
- 53 Chrubasik J, Buzina Mi Shulte-Monting J, Atanassoff P, Alon E. Intravenous tramadol for post-operative-pain- comparison infusion. European Journal of Anaesthesiology 1992; 9: 23-28
- 54 Staritz M, Poralla T, Manns M, Meyer Zum Buschenfelde KAH. Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. Gut 1986; 27: 567-569
- 55 Schüttler J, Albrecht S, Breivik H. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. Anaesthesia 1997; 52: 307-317
- 56 Larijani GE, Goldberg ME. alfentanil hydrochloride. A new short acting narcotic analgesic for surgical procedures. Clin Pharm 1987; 6: 275-82.
- 57 Collins VJ. Principles of Anesthesiology (3rd ed). Lea&Febiger, Philadelphia,1993; 701-733.
- 58 Hughes, M.A., Glass, P.S.A., Jacobs, J.R., Context-sensitive halftime in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs, Anesthesiology., 76, 334–341, 1992
- 59 James, M.K., Vuong, A., Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultra shortacting μ -opioid analgesic, in anesthetised dogs, J pharmacol Exp Ther., 263,84–91, 1992.
- 60 James, M.K., Feldman. P.I., Shuster, S.V., Opioid receptor activity of 6187084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues, Journal of Pharmacology and Exp Ther., 259, 712–718, 1991.
- 61 Hoffman, W.E., Cunningham, F., James, M.K., Effects of remifentanyl; a new short acting opioid on cerebral flow, brain electrical activity and intracranial

- pressure in dogs anesthetised with isoflurane and nitrous oxide, *Anesthesiology.*, 79, 107–113, 1993.
- 62 Glass, P.S.A., Hardman, D., Kamiyama, Y., Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil (6187084B), *Anesth. Analg.*, 77: 1031–1040, 1993.
- 63 Kapila, A., Glass, P.S.H., Jacobs, J.R., Measured context-sensitive half times of remifentanil and alfentanil, *Anesthesiology.*, 83, 868–875, 1995.
- 64 Dershwitz, M., Randel, G.I., Rosow, C.E., Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolised by esterases, *Anesth. Analg.*, 81, 619–623, 1995.
- 65 Monk, T.G., Batenhorst, R.L., Folger, W.H., A comparison of remifentanil and alfentanil during nitrous-narcotic anesthesia (abstract), *Anesth. Analg.*, 78,293, 1994.
- 66 Dershwitz, M., Hoke, J.F., Rosow, C.E., Michalowski, P., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease, *Anesthesiology.*, 84, 812–820, 1996.
- 67 Hoke, J.F., Dershwitz, M., Glass, P.S.A., Pharmacokinetics of remifentanil in subjects with renal failure compared to healthy volunteers, *Anesthesiology.*, 87, 531–541, 1997.
- 68 Minto, C.F., Schnider, T.W., Egan, T.D.. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, I. Model development, *Anesthesiology.*, 86, 10–23, 1997.
- 69 Lang, E., Kapila, A., Shlugman, D., Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil, *Anesthesiology.*, 85, 721–728, 1996.
- 70 Fragen, R.J., Randel, G.I., Librojo, E.S., Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases, *Anesth. Analg.*, 81, 619–623, 1995.
- 71 Randel, G.L., Fragen, R.J., Librojo, E.S., remifentanil blood concentration effect relationship at skin incision in surgical patients compared to alfentanil (abstract), *Anesthesiology.*, 81,375, 1994

- 72 Glass, P.S.A., Kapila, A., Muir, K., A model to determine the relative potency of μ -opioids: alfentanil versus remifentanil (abstract), *Anesthesiology*, 79, A378,1993
- 73 Warner, D.S., Hindman, B.J., Todd, M.M., Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy, *Anaesth. Analg.*, 83, 348–353. 1996.
- 74 Rayston, D., KirKAHam, A., remifentanil based total intravenous anesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients, use as a sole induction agent and hemodynamic responses through surgery (abstract), *Anesthesiology.*, 85, A83,1996.
- 75 Stanski, D.R., Shafer, S.L., *Measuring Depth of Anesthesia*. Anesthesia Edited by Miller R.D., 6. Edition. Philadelphia Pennsylvania, Churchill Livingstone, 1227–1264, 2005
- 76 Bestas, A., Bayar, M.K., Erhan, O.L., Genel anestezi esnasında kullanılan tramadolun BİSpektral indeks, farkında olma ve erken postoperatif ağrı üzerine etkileri, *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi*, 2, 113-118, 2004.
- 77 Johansen, J.W., Sebel, P.S., Development and clinical application of elektroensefalographic BİSpectrum monitoring, *Anesthesiology.*, 93, 1336–1344,2000.
- 78 Kuizenga, K., Wierda, J.M.K.H., Kalkman, J.C., Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane, *British Journal of Anesthesia.*, 86(3), 354–360, 2001.
- 79 Matthew, J.P., Weathersax, K.J., East, C.J., White, W.D., Reves, J.G., BİSpectral analysis during cardiopulmonary bypass: The effect of hypothermia on the hypnotic state, *Journal of Clinical Anesthesia.*, 13(4), 301-305, 2001.
- 80 Lopez, M., Ozaki, M., Sesler, D., Mild core hypertermia does not alter the electroencephalographic responses during epidural-enflurane anesthesia in humans, *Journal of Clinical Anesthesia.*, 5(5), 425-430, 1993.

- 81 Tosun, Z., Esmoğlu, A., Boyacı, A., Genel anestezi uygulanan elektif sezaryen operasyonlarında BISpektral indeks, spektral edge frekansı ve pupil çapı ilişkisi, *Anestezi Dergisi.*, 11, 18–22, 2003.
- 82 Yli, Hankala, A., Vakkuri, A., Annila, P., Korttila, K., EEG BISpektral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: Analysis of direct costs and immediate recovery, *Acta Anaesthesiol Scand.*, 43, 545–549, 1999.
- 83 Wong, J., Song, D., Blanshard, H., Grady, D., Chung, F., Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries, *Canadian Journal of Anesthesia.*, 49(1), 13–18, 2002.
- 84 Liu, S.S., Effects of BISpektral index monitoring on ambulatory anesthesia, *Anesthesiology.*, 101(2), 311–315, 2004.
- 85 White, P.F., MaH., Tang, J., Wender, R.H., Sloninsky, A., Does the use of electroencefalographic BISpektral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting, *Anesthesiology.*, 100, 811–817, 2004.
- 86 Recart, A., Gasanova, I., White, P.F., Thomas, T., Ogunnaike, B., Hamza, M., Wang, A., The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: A comparison of auditory evoked potential and BISpektral index devices with standard clinical practice, *Anesthesia Analgesia.*, 97(6), 1667–1674, 2003
- 87 Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. BISpektral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15.
- 88 Song D, Joshi PG, White PF. Titration of volatile anesthetics using BISpektral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:842-48.
- 89 Morgan GE, MiKAHail MS, Murray MJ (Eds). *Clinical Anesthesiology* 4.ed. New York: Mc Grew Hill Co, 2002; pp:151-77.
- 90 Kulling D, Fantin AC, Biro P, Buerfeind P, Fried M. Safer colonoscopy with patient-controlled analgesia and sedation with propofol and alfentanil. *Gastrointest Endosc* 2001;54:1-7.

- 91 Avramon MN, White PF. Use of alfentanil and propofol for outpatient monitored anesthesia care: Determining the optimal dose regimen. *Anesth Analg* 1997; 85: 566-72.
- 92 Moldenhauer CG. Pharmacology of opioids and their antagonists. *IARS Review Course Lectures* 1986;4: 17-22.
- 93 Bahk JH, Sung J, Jang IJ. A comparison of ketamine and lidocaine spray with propofol for the insertion of laryngeal mask airway in children: a double-blinded randomized trial. *Anesth Analg*. 2002 Dec; 95: 1586-9.
- 94 Jacqueline KL, Lester AH, Manoj K, Patrick KK. Co-administration of alfentanilpropofol improves laryngeal mask airway insertion compared to fentanyl-propofol: [La co-administration d'alfentanil et de propofol, comparée à laryngeal mask airway. A fiberoptik assessment of positioning. *Anaesthesia* 1991; celle de fentanyl et de propofol, améliore l'insertion du masque laryngé]. *Can J Anesth* 2002; 49: 508-12.
- 95 Furuya A, Matsukawa T, Ozaki M, Nishiyama T, Kume M, Kumazawa T. Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol. *EJA* 2001; 18: 88-92
- 96 Hui TW, Short TG, Hong W. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anaesthesiology* 1995; 82: 641-
- 97 Guit JBM, Koning HM, Coster ML et al. Ketamine as analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1991; 46: 24-7.
- 98 Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, Jansen JP, Wall C, Remy B, Knape JT, Noronha D, Upadhyaya BK: A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85:1014-9
- 99 Rosow CE: An overview of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89: S1-3
- 100 Woods AW, Allam S. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth*. 2005 Feb;94(2):150-8.

- 101 Alcock R, Peachey T, Lynch M, McEwen T. Comparison of intubation following propofol and alfentanil with intubation following thiopentone and suxamethonium. *Anaesthesia* 1993;48:876–80
- 102 Davidson JAH, Gillespie JA. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and i.v. lignocaine. *Br J anaesth* 1993;70:163-6
- 103 Scheller MS, Zorrow MH, Saidman LJ. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: a technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth Analg* 1992;75:788-93
- 104 Hall AP, Thompson JP, Leslie NA, Fox AJ, Kumar N, Rowbotham DJ. Comparison of different doses of remifentanil on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2000;84:100–2
- 105 O'Hare R, McAtamney D, MiraKAHur RK, Hughes D, Carabine U. Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:283–5
- 106 François Donati, Tracheal intubation: unconsciousness, analgesia and muscle relaxation *Canadian Journal of Anesthesia* 2003;50:99-103
- 107 Morgan G.Edward, Maged S. MiKAHail, Michael J. Murray, Lange Klinik *Anesteziyoloji 4.baskı Güneş Kitabevi* 2008: 172-73, 179-205, 251, 270-71, 276-88.
- 108 E. Weil, M. Davetta, L. Carpentier, P. Fayoux, C. Erb, D. Chevalier and B. Vallet. Comparison of remifentanil and alfentanil during anaesthesia for patients undergoing direct laryngoscopy without intubation *Br J Anaesth* 2003;91(3):421-3
- 109 Twresky, R. S., Jamerson, B., Warner, D. S., Fleisher, L. A., Houge, S., Hemodinamics and emergence profile of remifentanil versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients, *J Clin Anesth.*, 13(6), 407–416, 2001.
- 110 Kallar, S.K., Hurt, T.W., Wetcher, B.V., Shaw, D.L., Jamerson, B.A., A single-blind comparison of the safety and efficacy of remifentanil and alfentanil for outpatient anesthesia, *Anesthsiology.*, 81, A32, 1994.

- 111 Schuttler, J., Albrecht, S., Breivik, H., Osnes, S., Prys-Roberts, C., Haloder, K, A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery, *Anaesthesia.*, 52, 307–317, 1997.
- 112 K. Barclay, M.T. Kluger Effect of bolus dose remifentanil on haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesth. Intensive Care* 2000;28:403-7
- 113 A.S. Habib, J.L. Per. arkadaşları, A.M. Maguire, D.J. Rowbotham and J.P. Thompson. Effects of remifentanil and alfentanil on the cardiovascular responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in the elderly. *Br J Anaesth* 2002;88(3):430-3
- 114 Miller RD. *Anaesthesia*, 5th Ed, Churchill Livingstone, New york 2000;419-24
- 115 Lev R, Rosen P. Prophylactic lidocaine use preintubation: a review. *J Emerg Med* 1994;12: 499-506
- 116 Alexander R, Olufalabi A, Booth J, El-Moalem E, Glass PS. Dosing study of remifentanil for tracheal intubation without the use of muscle relaxants. *Anaesthesia* 1999;54:1037–40
- 117 Hall, G. M., The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery, *Annl's of the Royal College of Surgeons of England.*, 67, 25–29, 1985.
- 118 Alexander R, Olufalabi A, Booth J, El-Moalem E, Glass PS. Dosing study of remifentanil for tracheal intubation without the use of muscle relaxants. *Anaesthesia* 1999;54:1037–40