



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NİTRÖZ OKSİT İLE REMİFENTANİLİN AKUT
MARUZİYETİNDE KLİNİK VE HEMATOLOJİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elzem ŞEN

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK

OCAK – 2011

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NİTRÖZ OKSİT İLE REMİFENTANİLİN AKUT
MARUZİYETİNDE KLİNİK VE HEMATOLOJİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elzem ŞEN

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK

I. ÖNSÖZ

Anestezi ve Reanimasyon eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini bana aktaran Anabilim Dalı Başkanım sayın Prof. Dr. Sıtkı GÖKSU'ya, yürek dolusu sevgi ve desteğini hep arkamda hissettiğim çok değerli hocam, tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK'a ,

Eğitimim süresince gösterdikleri ilgi ve destekten dolayı hocalarım; Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI, Doç. Dr. Mehmet CESUR, Doç. Dr. Lütfiye PİRBUDAK (ÇÖÇELLİ), Yrd. Doç. Dr. Senem KORUK, Yrd.Doç. Dr. Rauf GÜL, Yrd. Doç. Dr. Levent ŞAHİN ve rahmetli Prof. Dr. Nursan TAHTACI'ya,

Ayrıca emekli olarak aramızdan ayrılan değerli hocamız Prof. Dr. Ünsal ÖNER'e eğitimime katkılarından dolayı teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin istatistiklerinin yapılması aşamasında katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım, çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, ameliyathane ve Reanimasyon Bilim Dalı'nda görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan annem, babam, ablam ve kız kardeşime,

En zor anlarımda yanımda olan ve sonsuz desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Haluk ŞEN'e ve varlığı ile hayatımı anlamdıran oğlum Orkun'a sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Elzem ŞEN

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
RESİM LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sevofluran.....	3
2.1.1.Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
2.1.2. Minimum Alveolar Konsantrasyon	4
2.1.3. Farmakokinetik	4
2.1.4. Sevofluran Metabolizması	5
2.1.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	5
2.1.6. Solunum Sistemine Etkileri.....	5
2.1.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	6
2.1.8. Nöromusküler Etkileri.....	6
2.1.9. Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri.....	6
2.1.10 . Böbrek Fonksiyonu Üzerine Etkileri.....	7
2.2. Remifentanil.....	7
2.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri	8
2.2.2. Remifentanil Metabolizması	8
2.2.3. Farmakokinetik Özellikleri	8
2.2.4. Farmakodinamik Özellikler	10
2.2.5. Hemodinamik Etkiler	11
2.2.6. Solunuma Etkileri.....	11
2.2.7. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri.....	12

2.2.8. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri.....	12
2.3. Bispektral İndeks (BİS).....	13
2.3.1. Tarihsel Gelişim.....	14
2.3.2. Bispektral İndeks'in Teorik Zemini	14
2.3.3. BİS İndeksi	16
2.3.4. BİS indeksini Etkileyen Faktörler	17
2.4. Rokuronyum.....	18
2.4.1. Etki Mekanizması	19
2.4.2. Güç ve Etkileşim.....	19
2.4.3. Kardiyovasküler Etkiler.....	20
2.4.4. Farmakokinetik Özellikleri.....	20
2.4.5. Eliminasyon ve Birikim.....	20
2.4.6. Anestezi yönteminin Etkileri.....	21
2.4.7. Farmakodinamik Özellikleri.....	21
2.5. Nitröz Oksit.....	21
2.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	21
2.5.2. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri.....	22
2.5.3. Biyotransformasyon ve Toksikite.....	22
2.5.4. Kontrendikasyonlar.....	23
2.5.5. İlaç Etkileşimleri.....	23
2.6. Diffüzyon Hipoksisi (Fink Fenomeni).....	24
2.7. N ₂ O Kullanımının Sürdürülmesini Destekleyen Olumlu Görüşler.....	24
2.8. N ₂ O Kullanımının Sürdürülmesinde Olumsuz Görüşler.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	51
6. KAYNAKLAR.....	52

III. ÖZET

NİTRÖZ OKSİT İLE REMİFENTANİLİN AKUT MARUZİYETİNDE KLİNİK VE HEMATOLOJİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Elzem ŞEN

Uzmanlık Tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK

Ocak 2011, 63 Sayfa

Çalışmamızda Nitröz oksit ve remifentanilin hemodinamik parametreler, bazı hematolojik değerler, derlenme süresi, yan etkiler, hasta ve cerrah memnuniyeti üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

ASA I-II risk grubunda abdominal histerektomi planlanan, 75 olgu rastgele üç gruba ayrıldı; azot protoksit (Grup N), remifentanil (Grup R) ve kontrol (Grup K). Remifentanil grubuna $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ remifentanil yüklemesini takiben $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ infüzyona başlandı. Endotrakeal entübasyonun ardından, % 2 sevofluran ile birlikte % 50 $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$ (Grup N) veya hava (Grup R, K) içeren 4 L dk^{-1} taze gaz verilmeye başlandı. Hemodinamik parametreler, B12 vitamini ve ferritin değerleri, yan etkiler, hasta ve cerrah memnuniyeti ve derlenme süreleri kaydedildi.

Sıfırıncı, 10., 15., 30. dakikalarda intraoperatif kalp atım hızı (KAH), remifentanil grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). İntraoperatif 45.dk'daki OAB değeri istatistiksel olarak Grup N'de Grup R'dekinden daha yüksekti ($p=0,02$). B 12 vitamini ve ferritin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında postoperatif ve preoperatif değerler bakımından istatistiksel bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Aldrete derlenme skorunun 9 olma süresi Grup N'de Grup R'ye göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,009$). İntraoperatif cerrah memnuniyeti sırasıyla Grup R>Grup N>Grup K idi ($p<0,05$). Grup N'de bulantı-kusması olan hastaların yüzdeleri Grup R'dekinden istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Sonuç olarak; remifentanil en az nitröz oksit kadar stabil bir hemodinamik etki ve hızlı derlenme ve daha az yan etkiye neden olarak konforlu bir genel anestezi sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Nitröz Oksit, Remifentanil, Hemodinamik Etkiler, B12 Vitamini, Ferritin

IV. ABSTRACT

THE COMPARISON OF CLINICAL AND HAEMATOLOGICAL EFFECTS OF NITROUS OXIDE AND REMIFENTANIL DURING ACUTE EXPOSURE

Dr. Elzem SEN

Residency Thesis; Department of Anesthesiology and Reanimation

Supervisor: Assistant Prof. Dr. Ayse MIZRAK

January 2011, 63 Pages

In our study we aimed to compare the effects of nitrous oxide and remifentanil on haemodynamic parameters, some haematologic values, recovery times, side effects, patient and surgeon satisfactions.

Seventy-five ASA I-II scheduled for abdominal hysterectomy, were randomly divided into three groups; nitrous oxide (Group N), remifentanil (Group R) and control (Group K). Remifentanil were given at a bolus dose of $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ to the remifentanil group patients and an iv infusion of $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ dose was started. After tracheal intubation, fresh gas 4 L dk^{-1} including 50 % $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$ (in Group N) or medical air (in Group R, K) in with 2 % sevoflurane was started to be given. Haemodynamic parameters, B12 vitamin and ferritin values, side effects, patient and surgeon satisfactions and recovery times were recorded.

In remifentanil group, intraoperative heart rate (HR) values were found to be statistically lower than in control group at 0., 10., 15., 30. minutes ($p < 0,05$). In group N, the intraoperative mean arterial pressure (MAP) at 45. minute was statistically higher than in group R ($p = 0,02$). The time for Alderete recovery score to be 9 in Group N was statistically longer than in Group R ($p = 0,009$). In Grup N, the percentage of the patients who had nausea and vomiting was statistically higher than in Grup R ($p = 0,001$). Intraoperative surgeon satisfactions were Group R > Group N > Group K respectively ($p < 0,05$).

As a result, remifentanil provided a stabil haemodynamic effect and rapid recovery at least as much as nitrous oxide and provided a satisfactory general anaesthesia by causing less side effects.

Keywords: Nitrous Oxide, Remifentanil, Haemodynamic Effects, B12 Vitamin, Ferritin

V. KISALTMALAR

Ach: Asetil Kolin
ADS: Aldrete Derlenme Skoru
ASA: American Society of Anesthesiologist
BİS: Bispektral İndeks
CO₂ : Karbon dioksit
DAB: Diyastolik Arter Basıncı
DNA: Deoksiribonükleik asid
EEG: Elektroensefalografi
EKG: Elektrokardiyografi
EMG: Elektromyografi
ETCO₂ :End Tidal Karbondioksit
FDA: Food and Drug Administration
FetN₂O: End tidal azot protoksit
FetO₂ : End tidal oksijen
Fetsevo : End tidal Sevofluran
FiN₂O: İnspire edilen azot protoksit
FiN₂O: İnspire edilen azot protoksit
FiO₂ : İnspire edilen Oksijen
Fisevo: İnspire edilen Sevofluran
HFIP: Heksafluoroisopropanol
IV : intravenöz
KAH: Kalp Atım Hızı
MAK : Minimal Alveolar Konsantrasyon
N₂O : Azot protoksit
NMDA: N-metil-D-aspartat
O₂ : Oksijen
OAB: Ortalama Arter Basıncı
PBK: Postoperatif Bulantı ve Kusma
SAB: Sistolik Arter Basıncı
SpO₂: Periferik Oksijen Satürasyonu
TİVA : Total İntravenöz Anestezi

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: Sevofluranın Yaşlara Göre Değişen MAK Değerleri.....	4
Tablo 2: BİS İndeksinin Elde Edilmesi.....	16
Tablo 3: BİS ve Sedasyon Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.....	17
Tablo 4: Aldrete Derlenme Skoru.....	30
Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikleri, Cerrahi ve Anestezi süreleri [(Ort.±SS) (En az-En çok)].....	32
Tablo 6: Kalp Atım Hızı (KAH) (atım dakika ⁻¹) Değerleri (Ort±SS).....	34
Tablo 7: Ortalama Arter Basıncı (mmHg) Değerleri (Ort.±SS).....	36
Tablo 8: Grupların preoperatif ve postoperatif ferritin değerleri (ng/dl).....	37
Tablo 9: Grupların preoperatif ve postoperatif B12 vitamin değerleri (ng/dl)	37
Tablo 10: Aldrete skorunun 9 olması için geçen süreler (dk) (Ort ±SS).....	38
Tablo 11: Postoperatif taşikardi gelişen hasta sayıları ve yüzdeleri (n/%).....	42
Tablo 12: Postoperatif bradikardi gelişen hasta sayıları ve yüzdeleri (n/%).....	42

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Sevofluranın kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2: Roküronyum bromürün kimyasal yapısı.....	18
Şekil 3: Hastaların gruplara göre memnuniyet sorgulama skor sonuçları.....	39
Şekil 4: Cerrahların gruplara göre memnuniyet sorgulama skor sonuçları.....	40
Şekil 5: Postoperatif bulantı-kusma yüzdeleri (%).....	41
Şekil 6: Postoperatif hipertansiyon gelişen hasta sayıları (n).....	43
Şekil 7: Postoperatif öksürük gelişen hasta sayıları (n).....	44

VIII. RESİM LİSTESİ**Sayfa**

Resim 1: A. Bispektral İndeks XP Monitörü. B. Dijital Sinyal Kablosu.....	13
Resim 2: BİS monitörizasyonu için frontotemporal yerleştirilen elektrotlar (BİS Quatro Sensor, Aspect Medical Systems Inc. USA).....	14

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi teriminin ilk defa "Mandragora" bitkisinin etkisini tanımlamak için Yunanlı filozof Dioscorides tarafından kullanıldığı söylenmektedir. 18. yüzyılda "anestezi" kelimesi sözlüklerde "bir duyuusal defekt", "duyuların gerilemesi" olarak ifade edilmektedir.

İlk kullanılan inhalasyon anestezikleri eter, kloroform ve azot protoksit olmuştur. Sırasıyla 1956'da halotan, 1960'ta metoksifluran, 1973'te enfluran, 1981'de izofluran sentez edilip anestezide kullanılmaya başlanmıştır. Sevofluran, nahoş olmayan kokusu, solunum yollarında iritan etki göstermemesi ve düşük çözünürlüğe sahip olması nedeniyle, özellikle pediatrik hastalarda, indüksiyonda avantaj sağlar. Buna ek olarak, sevofluran hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon refleksini korumaktadır (1). Desfluran ve izofluranda gözlenen, sempatik sistemin uyarılması ve sonuçta kardiovasküler sistemde hiperaktivite oluşması durumu sevofluran ile gözlenmemiştir (2). Azot protoksitin (N_2O), klinik olarak 160 yıldan fazladır kullanılmasına rağmen, özellikle bilinen yan etkileri ve toksisiteleri nedeni ile bazı uygulayıcılar tarafından günümüzdeki rolü sorgulanmaktadır (3). N_2O , halojenli ajanlar tarafından oluşturulan ortalama arteriyel basınçtaki düşüşü ve miyokardiyal depresyonu arttırmaktadır (4). Diğer bazı uygulayıcılar ise; N_2O 'in öncelikle ekonomik oluşu nedeniyle uygun hastalar seçildiğinde çoğu kullanılan anesteziklere göre avantajlı olduğunu ileri sürmektedirler (5).

Anestezi uygulaması sırasında, oksijenle birlikte taşıyıcı gaz olarak kullanılmakta olan azot protoksitin güçlü analjezik etkisinin yerini doldurabilecek ajanlardan biri de remifentanil olabilir (6).

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 olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir (7).

Remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir (8,9).

Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil alfentanilden 20-30 kat güçlü bulunmuştur. Fakat analjezik etkinlik arttıkça solunum depresyonu olasılığı da artmaktadır (10). Teknolojinin gelişmesi rutin klinik uygulamalara yeni bakış açıları getirmektedir. Yakın zamana kadar anestezi derinliğinin takibi minimal alveolar konsantrasyon (MAK) veya end tidal volatil ajan konsantrasyonları izlenerek sürdürülürken, günümüzde bispektral indeks (BİS) monitörü anesteziğin beyin dokusundaki hipnotik etkilerini ölçebilmektedir (11).

Azot protoksitsiz inhalasyon anestezisi uygulamalarında remifentanilin etkinliğini gösteren çalışmalara sık rastlanmaması nedeniyle, tezimizde; BİS monitörizasyonu ile eşit anestezi derinliği sağlanmış sevofluran anestesisinde, remifentanil ve azot protoksitin hemodinami, bazı hematolojik etkiler, derlenme süresi, yan etkiler, hasta ve cerrah memnuniyeti üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sevofluran

Sevofluran 1960'lı yıllarda geliştirilmiş bir halojenli eter olup klinik pratikteki kullanımı çok daha sonra başlamıştır. Florin salınımı ve absorbe olan karbondioksit ile reaksiyonu nedeniyle Amerika'da kullanımına hemen başlanmamıştır. Japonya'da sevofluran ile ilgili kapsamlı klinik çalışmalar düzenlenmiş olup, klinik kullanımı ancak 1990'lı yıllardan sonra başlamıştır. Amerika'da ise 1995'de klinik kullanımı uygun bulunmuştur. Sevofluranın klinik kullanımından bir kaç yıl sonra böbrek yetmezliği gelişmediği gözlenmiş olup insanlarda yapılan çalışmalarda Bileşik A'nın böbrek üzerine hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Sevofluranın parsiyel basıncı, oda ısısında geleneksel vaporizatörler aracılığı ile kullanıldığında klinik uygulama için gerekli konsantrasyonu sağlamaktadır (4).

2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler

Sevofluran (1, 1, 1, 3, 3, 3-heksafloroizopropil florometil eter) renksiz bir likittir, hoş kokulu ve keskin olmayan bir buhara sahiptir. Moleküler ağırlığı 200 Da, kaynama noktası 58,5°C ve spesifik ağırlığı 1,52'dir.



Şekil 1. Sevofluranın kimyasal yapısı

Sevofluran sodalaym ve baralaym tarafından emilir ve özellikle laym içinde potasyum hidroksit mevcut ise çözünür. Beş adet yıkım ürünü tanımlanmıştır; Bileşik A'dan E'ye kadar. Bu çözünme yüksek sıcaklıklarda daha belirgindir. Klinik kullanım esnasında oluşabilme olasılığı olan sadece Bileşik A'dır (PIFE, pentafloroizopropenil florometil eter). Sevofluranın 2 L/dk taze gaz akımları altında çok uzun süre kullanımı dışında Bileşik A'nın klinik bir önemi yoktur (12).

2.1.2. Minimum Alveoler Konsantrasyon

İnsanlarda volatil anesteziğin MAK değerleri infantlarda yaklaşık altı aylık bebeklerde maksimumdur (Tablo 1). MAK değeri artan yaş ile birlikte kademeli olarak azalır ve seksenli yaşlarda infantların yarısı kadardır. MAK'ı, yenidoğanda %3,3'den, 80 yaşında %1,4'e kadar değişir. Yaş ile potesteki artma (MAK'da azalma) sevofluranda da görülür ve değişim her dekat için yaklaşık %6'dır (12,13).

Tablo 1. Sevofluranın Yaşlara Göre Değişen MAK Değerleri (14).

Yaş	MAK değeri
Yenidoğan	%3,2
Bebek	%2,2
Küçük çocuk	%2,2
Erişkin	%2,0

2.1.3. Farmakokinetik

Sevofluran için kan/gaz partiyon katsayısı 0,69'dur (kan/gaz partiyon katsayısı 0,4 olan desflurandan sonra ikinci en düşük uçucu ajandır) ve yağ/gaz partiyon katsayısı 53'dür (12).

2.1.4. Sevofluranın Metabolizması

Sevofluranın in vitro deflorinasyon hızı aşağı yukarı metoksifluran ile aynıdır. Absorbe edilen sevofluranın yaklaşık %5'i biyotransformasyona uğramaktadır. Florometoksi C-H bağı sevofluranın oksidatif metabolizmaya uğradığı yer olup heksafloroizopropanol ve inorganik florid oluşumuna yol açar. Heksafloroizopropanol sevofluran ile anestetize edilen gönüllülerin idrar ve kanlarında saptanan uçucu olmayan organik flor içeren bileşenlerin %80'inden sorumludur. Heksafloroizopropanol daha fazla ayrışmaya maruz kalmaz, fakat glukronid konjugatı oluşturmak üzere konjuge olur. Sevofluranın floride metabolizmasının çoğunun, muhtemelen sevofluranın doku çözünürlüğünün düşük olması ve metabolitlerinin stabilitesi nedeniyle anestezi maruziyeti sırasında ortaya çıktığı gösterilmiştir (15).

2.1.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Sevofluran kullanımı ile kalp hızı stabil seyretmektedir. Desfluranda gözlenen taşikardi sevofluranda oluşmamaktadır. Ancak diğer volatil anesteziiklerde olduğu gibi sevofluran da doz bağımlı olarak kardiyak debiyi, atım volümünü ve sistemik vasküler rezistansı azaltarak kardiyak depresyona neden olmaktadır. Sistemik kan basıncında doz bağımlı, pulmoner arter basıncında ise doz bağımsız olarak azalma gözlenmiştir. Desfluran ve izofluranda gözlenen, end-tidal konsantrasyonda hızlı bir artışla, sempatik sistemin uyarılması ve sonuçta kardiyovasküler sistemde hiperaktivite oluşması durumu sevofluran ile gözlenmemiştir. Halotandan farklı olarak myokardiumu epinefrine duyarsızlaştırır. Desflurandan daha az koroner vazodilatatördür, ama koroner çalma sendromu yapmaz (2).

2.1.6. Solunum Sistemine Etkileri

Sevofluran, diğer güçlü volatil anesteziiklerde de kanıtlandığı gibi, doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Hiperkarbiye solunum merkezinin yanıtı azalır, tidal volüm düşer. Nahoş olmayan kokusu, solunum yollarında iritan etki göstermemesi ve düşük çözünürlüğe sahip olması nedeniyle, özellikle pediatrik hastalarda, indüksiyonda avantaj sağlar. Buna ek olarak, sevofluran hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon refleksini korumaktadır (1).

2.1.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Sevofluran ve izofluranın doz bağımlı olarak EEG'de (Elektro Ensefalo Grafi) oluşturdukları değişiklikler benzerdir. Sevofluran kullanımı ile epilepsi benzeri aktiviteler görüldüğüne ilişkin bazı raporlar vardır. Yine sevofluran anestezisinden derlenme esnasında, hastalarda tonik-klonik nöbet benzeri hareketler de rapor edilmiştir. Hayvan çalışmaları göstermiştir ki sevofluran serebral kan akımı ve intrakranial basınçta minimal değişiklikler oluşturur, ama serebral metabolik hızı önemli ölçüde azaltır. Sevofluran anestezisi ile karbondioksit serebrovasküler cevap ve serebrovasküler otonöregülasyonun da korunduğu tespit edilmiştir (2).

2.1.8. Nöromusküler Etkileri

İnhalasyon anesteziği, hem farmakolojik etki, hem de etki süresi bakımından kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Sevofluranın vektüryum, panküryum ve atraküryumun nöromusküler etkilerini izofluranla eşit düzeyde arttırdığına ilişkin çalışmalar mevcuttur (2).

2.1.9. Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Halotanın neden olduğu hepatik nekroz insidansı düşük olmasına rağmen karaciğer hasarının potansiyel şiddeti hepatotoksisite açısından yeni inhalasyon ajanlarının ciddi şekilde değerlendirilmesini teşvik etmiştir. Sevofluran kullanıldığında, diğer inhalasyon anesteziğinin karaciğer mikrozomal proteinlerine bağlanarak oluşturduğu toksik madde olan trifloroasetik asit ve ilişkili bileşikler oluşmamaktadır. Sevofluranın organik yıkım ürünü olan HFIP ise kimyasal olarak trifloroasetik asitten daha az reaktiftir. Bu nedenle sevofluran ile immünolojik hepatotoksik cevap riski çok azdır. Hayvan çalışmalarında tüm volatil anesteziğin karaciğer kan akımının doza bağlı biçimde azalttığını düşündürmesine karşın, sevofluran 2 MAK altı konsantrasyonlarda önemli değişikliklere neden olmayabilir (16).

2.1.10. Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Sevofluran metabolizması sonrası oluşan serum florür konsantrasyonu sevofluran verilen hastaların yaklaşık %7'sinde 50 $\mu\text{mol/L}$ aşar, şimdiye kadar klinik olarak ciddi renal disfonksiyon sevofluran anestezisi ile ilişkilendirilmemiştir. Sevofluranı takiben tepe florür düzeyleri ve renal konsantrasyon bozukluğu arasında herhangi bir bağlantı mevcut değildir. Baralaym ve sodalaym gibi alkaliler sevofluranı, nefrotoksitesini kanıtlanmış bir diğer son ürüne (Bileşik A) indirgeyebilir. Bileşik A'nın birikimi solunum gazının ısısının yüksek olması, düşük-akımlı anestezi ve kuru baryum hidroksidi absorbanı kullanılması yüksek sevofluran konsantrasyonu ve uzun süre anestezi uygulamasıyla artar. Bir çok çalışmada sevofluran ile bağlantılı, toksisite ve hasara işaret eden herhangi postoperatif renal fonksiyon bozukluğu bulunmamıştır. Bazı klinisyenler birkaç saatten daha uzun süren anestezilerde 2 L/dk'dan daha az taze kan akımı kullanılmamasını ve daha önceden renal fonksiyon bozukluğu olanlarda sevoflurandan kaçınılmasını önerirler (17).

2.2. Remifentanil

Klinik kullanımı, 1996'da Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan yeni sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (18).

Context-sensitive half-time (Context-duyarlı yarılanma ömrü), belli bir süre uygulanan intravenöz bir infüzyonun ardından, ilacın plazma konsantrasyonunun %50 oranında azalması ile geçen süreyi ifade eder. Bu süre remifentanil için 3 dk'dır (19). 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.

2.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevidir, (3-4-metoksi karbonil-4[(-akspropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit metil esteridir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Uygulanmadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 µg/ml'lik çözeltiye sulandırılması gereken 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Hazırlandıktan sonra pH: 3,0 ve pKa: 7,07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'te 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipide çözünür, oktanol/su partisyon katsayısı pH:7,4'te 17,9'dur. Remifentanil proteine %92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin µ-opioid reseptörüne affinitesinin güçlü, S ve K reseptörlerine affinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (20). Nalokson, remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (21).

2.2.2. Remifentanil metabolizması

Remifentanilin majör metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir (22). Remifentanil asit de aynı şekilde µ, S ve K reseptörlerine bağlanır, ancak affinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin affinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmaları, remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü µ-opioid reseptör agonistlerinininkine benzediğini göstermiştir (23).

2.2.3. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin farmakokinetik özellikleri en iyi 3 kompartman modeli ile açıklanır. Klirensi yaygın ekstrahepatik metabolizma ile uyumlu olarak normal akciğer kan akımınıninkinden birkaç kat daha büyüktür. Ancak remifentanil akciğerlerde metabolize yada sekestre edilmez. pKa'sı 7.07 olan zayıf bir bazdır. Yüksek oranda yağda çözünebilir. Remifentanil'in pH:7.4'de oktanol/su partisyon

katsayısı 19.9 iken, yağda çözünürlüğü artar. Remifentanil çoğunlukla α_1 -asit glikoprotein olmak üzere yüksek oranda (%70) plazma proteinlerine bağlanır. Remifentanil serbest bazı glisin ile birlikte, solüsyon olarak formüle edilir. Glisinin kemirgenlerde intratekal olarak enjekte edildiğinde geri dönüşümlü motor güçsüzlüğe neden olan bir inhibitör nörotransmitter gibi davrandığı gösterildiğinden, spinal ve epidural kullanım için uygun değildir (24).

İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlk değerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8,8-40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk'dır) belirtilmektedir (10,22,25).

Remifentanilin primer metabolizasyon yolu, remifentanilin 0.001-0.003 katı kadar güçlü olan bir karboksilik asit metabolitini, GI90291'i oluşturan deesterifikasyondur (26). GI90291'in düşük in vivo etkisi, zayıf beyin penetrasyonu ve μ -reseptör'üne düşük afinitesi ile açıklanabilir. GI90291'in atılımı renal klirensle bağlıdır. Bazı çalışmalarda remifentanilin klinik kullanımında metabolitlerinin böbrek yetmezliği durumunda dahi tamamıyla inaktif olduğu gösterilmiştir. Farmokokinetiği renal ve hepatic yetmezlikten fark edilebilir derecede etkilenmemektedir (24).

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 gereken dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin ortadan kalkması aynı derecede hızlı olacaktır (7).

Böbrek yetersizliği olan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır (27).

Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli bir alan olmadığı düşünülmektedir (28).

Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar. Bunun sonucu olarak, fentanil gibi diğer

opiooidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Dahası derlenme üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın cerrahi girişim bitene dek remifentanilin uygulanmasına devam edilebilir (29).

Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki, remifentanil geleneksel opiooidlerle birlikte kullanılan volatıl ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir (8,9).

2.2.4. Farmakodinamik Özellikleri

Bir opiooidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Ancak opiooidler tek doz ya da infüzyon şeklinde verilmektedir. İlacın eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle, ilaçların güçleri uygulama yöntemlerine göre önemli farklılıklar gösterebilir. İdeal olarak bir opiooidin gücü ağrıyı giderme yöntemiyle belirlenir. Ağrının geçme hissi çok kişisel bir durum olduğundan, opiooidlerin gücünü belirlemede değişik ölçütler kullanılmaktadır. Remifentanil analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil alfentanilden 20-30 kat güçlü bulunmuştur (10). Alfentanildeki gibi analjezik güç arttıkça solunum depresyonu da artmaktadır.

Remifentanil kısıtlı doku çözünürlüğü nedeni ile küçük dağılım hacmine sahiptir; bununla beraber belirgin derecede yüksek metabolik klirense (2,9 L/dk) sahiptir. Remifentanil hızlı kan beyin dengesine sahip olmakla birlikte verilen ilaç plazma konsantrasyonu, santral sinir sistemi konsantrasyonu ve aynı zamanda ilaç etkisi ile yakın ilişkilidir (30).

Remifentanilin anestezi indüksiyonu için bilinç kaybı sağlama yeteneği çift kör bir çalışmada alfentanille karşılaştırılmıştır. Bilinç kaybı için %50 etkili doz (ED50), remifentanilde 12 µg/kg, alfentanilde 176 µg/kg olarak bulunmuş, bu da remifentanilin tek doz verildiğinde alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu kanıtlamıştır (31).

Dört saatlik süratli bir infüzyonda, 0.05 µg/kg/dk dozunda remifentanil, 0.5 µg/kg/dk alfentanile eşit düzeyde solunum depresyonu yapmıştır (32). Buna göre infüzyon açısından gönüllülerdeki solunum depresyonu yapma yeteneğine bakılarak, remifentanilin alfentanilden 10 kat güçlü olduğu söylenebilir.

Remifentanilin izofluran MAK'ını azaltma yeteneği araştırılmıştır. Aynı çalışmada fentanil, sufentanil ve alfentanil de incelenmiştir. MAK'da %50 azalma sağlayan opioid konsantrasyonu eşdeğer güçte kabul edilebilir. Buna dayanılarak, remifentanilin gücü yaklaşık olarak fentanilinkine eşit (plazma konsantrasyonu) ve sufentanilin de (plazma konsantrasyonu) onda biri kadardır (8,33,34).

2.2.5. Hemodinamik Etkileri

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır. Remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Arada başka ilaçların varlığında kan basıncında daha büyük düşüşler olmuştur; bunlar büyük oranda belirgin bradikardiye bağlıdır ve hastaya daha önceden glikopirolat verilerek önlenir. Remifentanil 5 µg/kg dozlarında histamin salınımına yol açmaz. Remifentanilin 1 µg/kg/dk'lık infüzyon hızlarının, sternotomiden sonra çıkan stres yanıtını ortadan kaldırdığı (adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarında değişiklik olmamasıyla) gösterilmiştir (35).

2.2.6. Solunuma Etkileri

Diğer µ-opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Dış uyarılar olmadığında, gönüllülerde inspiryum havasında %8 CO₂ varlığında 0,05-0,1 µg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (36). Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum, ağrı ve benzeri çok sayıda etkene bağlıdır. Remifentanilin diğer µ-opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla geri döndürülebilir (21).

2.2.7. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri

Remifentanil EEG'de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ -opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (37).

Supratentorial yer kaplayan oluşum nedeniyle kraniyotomi geçirecek hastalarda 1 μ g/kg remifentanil intrakraniyel basınçta değişiklik yaratmamaktadır. Kraniyotomi geçirecek hastalarda 0,35 μ g/kg/dk remifentanil, beyin kan akımında izofluran/ N₂O ve fentanil/N₂O ile orta derinlikte anestezinin sağladığı değişikliklere benzer değişiklikler yaratmış; karbondioksit duyarlılığı korunmuştur. Remifentanilin daha yüksek dozları daha dikkate değer etkilere neden olabilir (38).

Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılması düşünüldüğünde, infüzyonla vermek daha uygun olur. Bunun bir istinası kısa süreli ve ağırlı girişimlerdir; bu amaçla 1 μ g/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 (10,28).

2.2.8. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

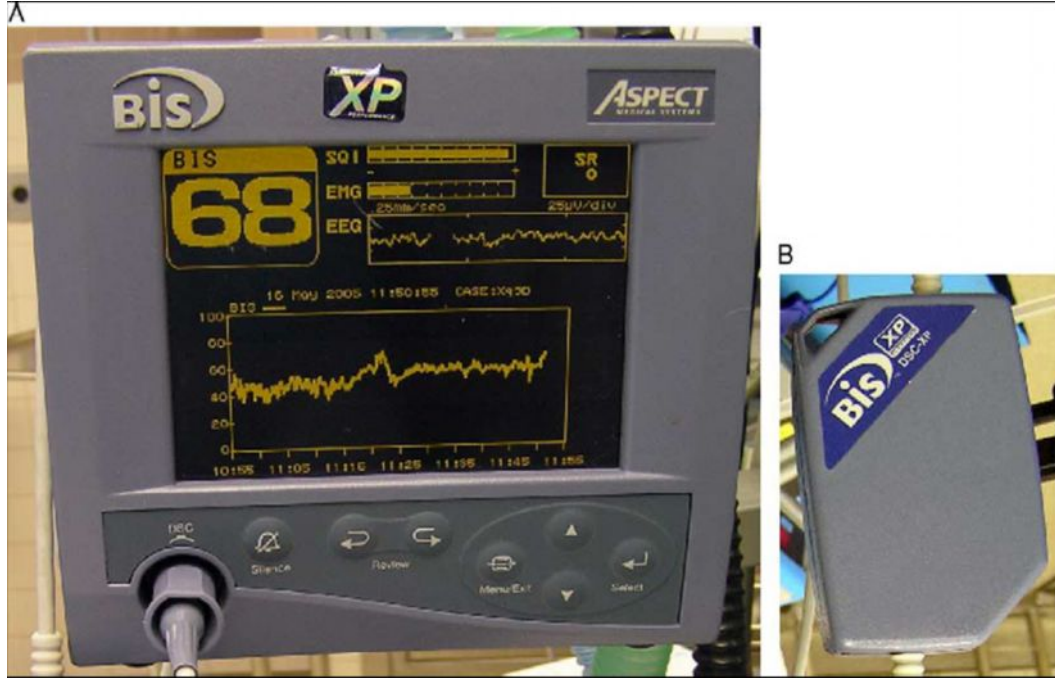
Remifentanil mevcudiyetinde propofol, tek başına propofole göre daha düşük konsantrasyonlarda ve daha yüksek BIS değerlerinde bilinç kaybı oluşturmuştur. Diğer taraftan, remifentanil infüzyonu (etki yeri hedef konsantrasyonu 0.5, 2.5 ve 10 ng/mL) BIS'i 60'ta tutacak şekilde ayarlanmış propofol infüzyonu ile kombine edildiğinde, BIS'i doz-bağımlı olarak azaltmış olup bu da remifentanilin sedatif yada hipnotik etkinliği olduğunu göstermiştir (30,39).

İzofluranın remfentanil ile MAK'da oluşturdukları azalma tanımlanmıştır. İzofluran MAK'ında ilk basamakta azalan, benzer şekilde önce düşük konsantrasyonlarda dik ve daha yüksek konsantrasyonlarda plato etkisi ile karakterize azalma meydana getirirler. Remifentanil, hızla metabolize olduğundan, MAK çalışmaları sırasında büyük dozlar verilmesine rağmen ameliyattan sonra hasta uyandırılabilir. Aşırı yüksek plazma konsantrasyonları ile bile (>30 ng/mL) tavan

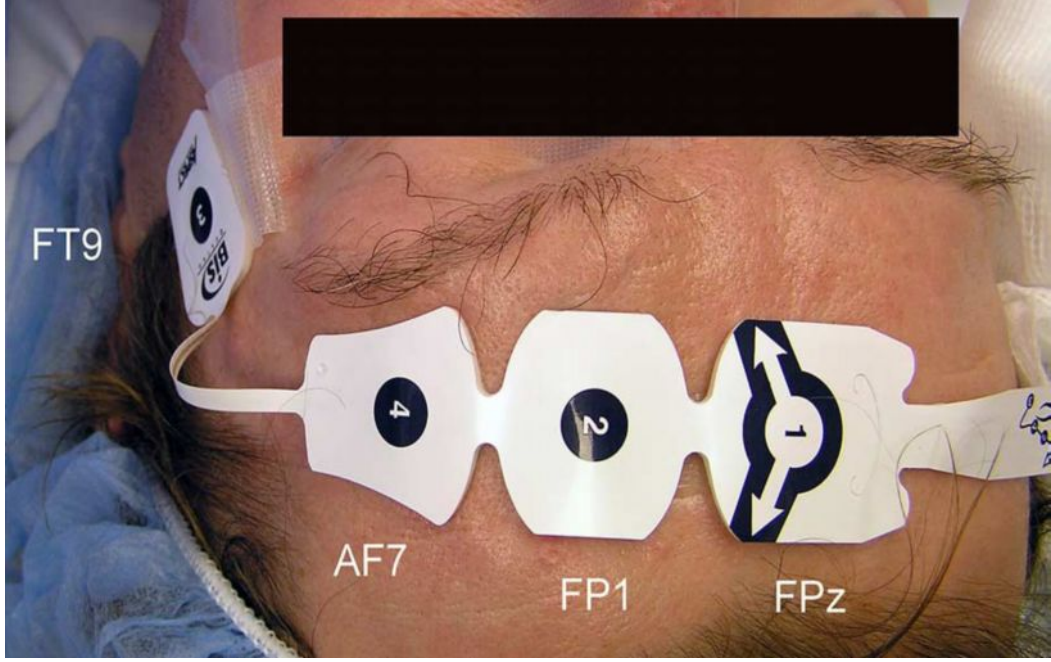
opioid etki görülür ve izofluran MAK'ı %0,2-0,3'ün altına düşmemiştir. MAK azalmasında tavan opioid etkiyi aşan konsantrasyonda opioid verilmesinin klinik yararı çok azdır; bu da remifentanil için 3-5 ng/mL konsantrasyondur (30).

2.3. Bispektral İndeks (BİS)

Subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen ve hızlandırılan, toplam eksitator ve inhibitör postsinaptik aktivitenin sonucu olarak meydana gelen kortikal elektriksel aktiviteyi gösteren EEG, aynı zamanda birçok sebeple sedasyon derinliğinin de bir ölçütüdür. Bu elektriksel aktivite, sedasyon derinliği ile doğrudan değişim gösterir. EEG aktivitesini etkileyen sedatif ilaçlar bu etkilerini, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı etkileyerek gösterirler (40). Özellikle hipnotik komponenti başta olmak üzere anestezi derinliğini değerlendirmek için EEG'yi özel işleme tabi tutan monitörler (Resim 1) ve frontotemporal yerleştirilen elektrotları (Resim 2) yaygın olarak kullanılmaktadır (11,41).



Resim 1. A. Bispektral İndeks XP Monitörü. B. Dijital Sinyal Kablosu



Resim 2. BİS monitörizasyonu için frontotemporal yerleştirilen elektrotlar (BİS Quatro Sensor, Aspect Medical Systems Inc. USA)

2.3.1. Tarihsel Gelişim

BİS indeksi kompleks, özel EEG parametresidir ve Aspect Medical Sistemleri tarafından 1987'den beri geliştirilmektedir. 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri Food and Drug Administry, piyasada mevcut olan versiyonunu anesteziğin beyne olan etkisinin monitörizasyonu için kullanımını onaylamıştır (30).

2.3.2. Bispektral İndeks'in Teorik Zemini

EEG üzerinde hipnotikler ve sedatifler, EEG frekansında azalma ve ortalama güçte artışa yol açarlar. Matematiksel olarak EEG dalga formundan elde edilen bu veri, güç spektrumu olarak adlandırılır. Bütün güç spektrumu genellikle tek bir sayıya indirgenir ve bu da ortalama EEG frekansındaki azalmayı izlemek için kullanılır. Güç spektrumu; median frekans, rölatif dalga güç, spektral edge frekans gibi bileşenlerden oluşur (42).

Kısaca, EEG sinyalinin tanımlanan periyodu olan güç spektral analiz (fourier analizi), bir frekans fonksiyonu olarak faz açılan ve amplitüdlerinin histogramı olan frekans spektrumunu üretir. Bispektral analiz; fourier analizinin farklı frekansları arasındaki faz korelasyonunu karakterize eder. Faz korelasyonları beyindeki bağımsız EEG ‘pacemaker’larının sayısıyla bağlantılıdır. BİS bu faz korelasyonlarını sayısal olarak gösterir. Böylece BİS’in kullanımı, EEG parametrelerini tespit etmekte kullanılmak üzere, fourier analizinden elde edilen bilginin daha kıyaslanabilir bir tanımlayıcı olmasına izin verir. Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenleri arasındaki korelasyonları inceleyen bir analiz metod olup, özgül olarak bispektral EEG’deki senkronizasyon düzeyini sayısal olarak gösterir (43).

BİS, üç analiz adımının kombinasyonu kullanılarak eş zamanlı hesaplanmıştır. İlk adım, hareket, elektromyografi (EMG) veya elektrokateterle oluşan parazitleri içeren segmentleri saniye saniye EEG sinyalinde ayıran ve işaretleyen bir EEG önizlemcisidir. İkinci adım; önceden tanımlandığı şekilde geliştirilmiş algoritm kullanılarak, seçilmiş EEG özelliklerinin kombinasyonu yoluyla hipnoz-sedasyon indeksinin hesaplanmasıdır. Üçüncü adımda; hipnoz-sedasyon indeksi, EEG’deki baskılanmanın düzeyini daha iyi yansıtabilecek şekilde modifiye edilmiştir. Baskılanma oranı; parazitsiz verilerdeki EEG yüzdesi şeklinde hesaplanmıştır (44).

BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir (Tablo 2). Bu bilgiler ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenmekte ve sayılı bir BİS değerinin devamı sağlanmış olmaktadır. Aynı zamanda sedatif durumda ani değişiklikler olduğunda da BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir (45).

Tablo 2. BİS İndeksinin Elde Edilmesi

BİS düzeyi	Klinik durum	EEG'nin esas özelliği
100	Uyanıklık	Senkronize yüksek frekans aktivite
60	Hafif hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivite
40	Derin hipnotik düzey	EEG'de bir miktar baskılanma
0	İzoelektrik EEG	EEG'de total baskılanma

BİS indeksinin yorumlanmasında üç temel özellik bilinmelidir;

1-Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir.

2-BİS istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.

3-BİS, beynin bir andaki elektriksel aktivitesini ölçer, belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Alın ve temporal bölgeye uygulanan elektrodu dışında cilt altı iğne elektroduları ile de çalışıp EEG sinyallerini algılar. BİS monitörü sinyal kalite indeksi (SQI), baskılanma oranı (Supression ratio, SR), EMG aktivitesi ve ham EEG dalga şekli hakkında bilgi verir. Sinyal kalite indeksi EEG sinyalinin yeterliliği hakkında bilgi verirken, yüksek değerler daha güçlü sinyali belirtir. Sinyal kalite indeksinin %50 üzerinde olması yeterli EEG transmisionunu gösterir ama pek çok çalışmada sinyal kalite indeksinin %80 üzerinde olması hedeflenmiştir. SR, önceki 63 saniyelik periyod boyunca EEG'nin voltaj kriterleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir. İzoelektrik EEG sinyali SR 100, hiç izoelektrik periyodu olmadığında SR 0 olarak görüntülenmektedir. Elektromyografik güç BİS yükselişlerine EMG etkisini gösterir. Örneğin 40-50 desibelin üstünde olması BİS'te ciddi etkileşime sebep olabilir(46).

2.3.3. BİS İndeksi

BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır ve anestezi ajan uygulaması sırasında önemli klinik durumlar ile korelidir. 100 civarında BİS değerleri hastanın

uyanık olduğunu gösterirken, 0 değeri izoelektrik EEG'yi gösterir. BİS değeri 70'in altına indikçe hatırlama olasılığı dramatik olarak düşer. BİS indeksi 60'ın altına indiğinde hastanın bilinçli olma olasılığı çok düşüktür. BİS indeks değerleri 40'ın altına indiğinde anestezi etkisinin EEG üzerinde daha fazla etkisi olduğunu göstermektedir. Prospektif çalışmalarda, BİS indeks değerlerinin genel anestezi sırasında 40-60 arasında tutulmasının yeterli hipnotik etkiyi sağladığı bildirilmiştir (47).

Yeterli sedasyon düzeylerinde BİS indeks değerlerinin >70 olduğu gözlenebilir, ancak bilinçlilik ve hatırlama olasılığı daha yüksektir. Tablo 3'te BİS ve sedasyon düzeyi arasındaki korelasyon görülmektedir (48).

Tablo 3. BİS ve Sedasyon Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

BİS	Sedasyon Düzeyi
86-100	Uyanık
66-85	Yüksek sesli uyarana cevap var
41-85	Uyaranlara minimal cevap, Hatırlama düşük olasılık
20-40	Ağrılı uyarana cevapsız derin sedasyon
<20	EEG'de supresyon
0	Beyin aktivitesi yok

2.3.4. BİS indeksini Etkileyen Faktörler

BİS indeks değeri 15-30 saniye önceki EEG datasından elde edilir. Bu nedenle ölçümden hemen önceki bir durumun göstergesidir. Klinik ortamda, örneğin cerrahi sırasında kararlı ve sabit bir ortam yoktur. İntraoperatif BİS indeks değerleri bir çok değişkene bağlıdır; beyindeki anestezi konsantrasyonu, analjezi seviyesi, cerrahi stimülasyon gibi. Bu dinamik değişkenlerle BİS indeksi tarafından ölçülen beynin durumu değişiklik gösterir. Yine de BİS indeksi yüksek oranda beynin bu yeni durumlara yanıtının net etkisini gösterebilir (49).

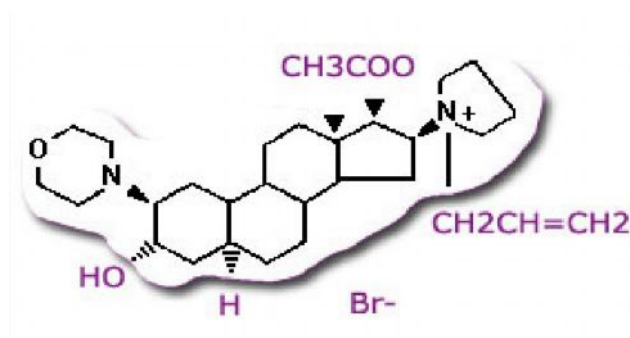
BİS indeks değerleri doğal uykuda da düşmektedir. Fakat bu düşüş propofol, tiyopental veya volatil anesteziklerin meydana getirdiği kadar fazla değildir.

BİS indeks değerleri birçok hipnotik ajan tarafından meydana getirilen azalmış serebral metabolik hızı yansıtmaktadır. Bir çalışmada pozitron-emisyon tomografisi kullanılarak BİS indeks değerleri ile türn beynin metabolik aktivitesinin azalması arasında belirgin korelasyon bulunmuştur (50).

EEG ve dolayısıyla BİS; nörolojik hastalık, ensefalopati, serebral iskemi, hipotermi, genetik olarak belirlenmiş düşük voltaj durumları, EMG ve sedasyonun cinsi ile de değişebilir. Örneğin ketamin kullanıldığında EEG aktive olup BİS yüksek olabilir (49).

2.4. Rokuronyum

Rokuronyum bromür, monokuartener aminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 °C'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. ED 95 dozu 0,3 mg/kg'dır. Rokuronyumun kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2: Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı

Rokuronyum otonomik gangliyon blokağı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve uyanma veya eliminasyonu hızlıdır. Bir aminosteroid nöromüsküler kas gevşeticisi olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür (51).

Rokuronyum, vekuronyumun 2-morpholino 3-desacetyl, 16-N-allylyrollidino türevidir. Vekuronyumdan farkı steroid nükleuslarının 3'lü pozisyonlarındadır (52).

Rokuronyumun ilginç moleküler karakteristiği pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nükleusların Asetil kolin'e (Ach) benzer kısmın olmayışıdır. D-halkasındaki Ach'e benzer kısmın nöromüsküler kavşakta reseptöre bağlanmada uygun bir yer olduğu genellikle gücü yüksek nöromüsküler kas gevşeticilerde bulunduğu düşünülmektedir (51-53).

Pankuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarterner nitrojene bağlı metil ve allil gruplarının yer değiştirmesi ve rokuronyumda Ach'e benzer kısmın yokluğu rokuronyumun gücünün azalmasından kısmen sorumludur (51,54).

A-halkasındaki asetat grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, rokuronyumun kararlı solüsyon halinde bulunmasını sağlar (54).

2.4.1. Etki mekanizması

Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (53,54).

Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragmada son bulur. Larinksin adduktor kasları, adductor pollicis kasından daha önce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir (53,54).

2.4.2. Güç ve Etkileşim

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu rokuronyumun vekuronyumun %10-20'si kadar potent olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar insanlarda vekuronyumun %15'i kadar etkin olduğunu göstermiştir (55,56).

Enfluran ve izofluran, rokuronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanın etkisi diğer iki inhalasyon anestezisine göre daha azdır. Bazı intravenöz anestezipler, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofolün rokuronyumun etkisi

üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder (53,54).

2.4.3. Kardiyovasküler etkiler

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir (56).

Pankuronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır. Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (55,56).

2.4.4. Farmakokinetik özellikleri

Rokuronyumun farmakokinetiği veküronyuma benzer, yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Rokuronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobiliyer yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır. Anestezik teknik rokuronyumun farmakokinetiğini etkilememektedir. Ancak yaş farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır. Vekuronyum ve rokuronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç birbirlerine benzerlik gösterirler, rokuronyum vekuronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır (51,55,57).

2.4.5. Eliminasyon ve birikim

Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır: Dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon). Birikici özelliği yoktur, plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobiliyer yol ile elimine olmaktadır. Böbrek atılımı %10 kadardır. Rokuronyumun metabolitleri 17-desasetilroküronyum ve 16 N-desallilrokuronyumdur ve bunlar farmakodinamik açıdan aktif değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, rokuronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir (56,58).

2.4.6. Anestezi yönteminin etkileri

Değişik anestezi tekniklerinde rokuronyumun farmakokinetiği farklılık gösterir. Entübasyonda 0,6 mg/kg rokuronyum kullanılarak TİVA (Total İntravenöz Anestezi) ile volatil anestezi verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan rokuronyum miktarının verilen dozun % 16'sı olduğu tespit edilmiştir. Bu da rokuronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir (59-61).

Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstraselüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu rokuronyumun farmakokinetiği etkilenir ve ilacın eliminasyonu yaş artıkça azalır (61,62).

2.4.7. Farmakodinamik özellikleri

Rokuronyumun potansi vektoronyumdan 6-8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı vektoronyumdan iki kat hızlıdır. Rokuronyum ile 0,6 mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir. İnhalasyon anestezikleri ile beraber kullanıldığında intravenöz anesteziklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakraniyal basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (51,63).

2.5. Nitröz oksit (N₂O)

N₂O'nin keşfi 1772 yılında Joseph Priestley'e atfedilmiştir. Humprey Davey N₂O inhalasyonu fiziksel ağrının giderebileceğini fark ederek, cerrahi uygulamalarda kullanılmasının avantaj sağlayacağını belirtmiştir. Horace Wells'in 1844'deki başarısız bir uygulamasından sonra cerrahi ağrının giderilmesinde kullanımından vazgeçilmiş, ancak Colton tarafından 1865'te yeniden kullanıma sokulmuştur (64).

2.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Anestezide kullanılan tek inorganik bileşiktir. Amonyum nitratın kontrollü bir şekilde ısıtılmasıyla oluşur. N₂O renksiz ve kokusuz bir gazdır; solunum yollarını irrite etmez. Kaynama noktası -8,5°C, molekül ağırlığı 44'tür. Buhar basıncı oda ısısında 50 atmosferdir. Kendisi yanıcı değildir; ancak 450°C'nin üzerinde azot ve O₂'ye ayrılarak

yanmayı kolaylaştırır. Kanda erirliği ve kan-gaz dağılım katsayısı 0,47 olup, dűşűktűr. Bu ۆzelliđi, etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlanmasını ve anestezinin daha kolay kontrol edilebilmesini sağlar (64).

Basınçlı silindirlerde sıvı halde bulunur. Tűpten çıktıđında buharlařır ve bunun için gerekli ısı, tűpűn yűzeyinden ve temasta olduđu havadan sađlanır. Buharlařma çok hızlı olduđunda, ۆzellikle manometre çevresinde kondansasyon, hatta kar oluřur (65).

2.5.2. Organ Sistemleri zerine Etkileri

N_2O dođrudan etkiyle miyokard depresyonuna neden olur; fakat sađlıklı bireylerde sempatik aktivitenin artışı ile bu etki dengelenir. Ancak, koroner arter hastalıđı ya da ciddi hipovolemisi olanlarda bu mekanizma yetersiz kalabilir. N_2O endojen katekolaminleri artırdıđı için epinefrin kۆkenli disritmiler sık gۆrűlűr. Periferik damar direncini deđiřtirmez ama pulmoner vazokonstrűksiyona bađlı olarak pulmoner damar direncini ve sađ atriyum basıncını hafifçe arttırır. Pulmoner hipertansiyonda kullanımı sakıncalıdır. Solunum sayısını arttırır, tidal volűmű dűřűrűr. Serebral kan akımı ve serebral kan volűműnű arttırarak kafa-içi basıncında hafif yűkselme yapar; serebral oksijen tűketimini de arttırır. Diđer inhalasyon ajanlarının tersine, ۆnemli kas gevřemesi oluřurmaz. Renal ve hepatic kan akımını azaltır. Muhtemelen kemoreseptۆr triger zonun ya da medulladaki kusma merkezinin uyarılmasına bađlı olarak, postoperatif bulantı ve kusmaya neden olduđu dűřűnűlmektedir. Çok yűksek konsantrasyonlarda iskelet kası rijiditesi yapabilir, ama malign hipertermiyi tetiklemez (65).

2.5.3. Biyotransformasyon ve Toksikite

Derlenme sırasında, N_2O 'in hemen hemen tűmű ekpirasyonla elimine edilir; çok kűűk bir kısmı da deri yoluyla atılır. N_2O , B12 vitaminine bađımlı olan enzimleri ve B12'deki kobalt atomunu geri dۆnűřűmsűz bir biçimde okside ederek inaktive eder. Bu enzimler, miyelin oluřumu için gerekli olan metiyonin sentetaz ve DNA (deoksiribonűkleik asid) sentezi için gerekli olan timidilat sentetazdır. N_2O 'ya anestezik konsantrasyonlarda uzun sűre maruz kalma, kemik iliđi depresyonu (megaloblastik anemi) ve nۆrojenik yetersizlik (periferik nۆropati ve pernisiyۆz anemi) ile sonuçlanır. Olası teratojenik etkisi nedeniyle hamile olan hastalarda kaçınılması ۆnerilir. Ayrıca,

kemotaksisi ve polimorfonükleer lökositlerin hareketlerini etkileyerek enfeksiyonlara immünolojik yanıtları da değiştirebilir. Uzun süre N_2O verilen hastalarda ameliyat sonrası konvülzan tipte motor aktivite, hastayı rahatsız eden üşüme ve sıkıntı hissi ile karakterize *Azot protoksit çekilme sendromu* ortaya çıkabilmektedir. Ortaya çıkan tablonun mekanizması, uygulama sırasında N_2O 'ya fiziksel bağımlılık oluşması ve girişim sonunda bu maddenin kesilince bir çekilme sendromu ortaya çıkmasıyla açıklanmaktadır. Hastaya subanestezik dozda N_2O verilmesinin durumu düzeltmesi bu görüşü desteklemektedir. Dolantin de bu durumu düzeltebilmektedir (65).

2.5.4. Kontrendikasyonlar

N_2O ile nitrojenin kan/gaz partiyon katsayıları arasında 35 kat fark vardır, bu yüzden gaz içeren boşluktan uzaklaştırılan her nitrojen molekülü için, 35 N_2O molekülü içeri girecektir. Kan, doku ve gaz arasındaki N_2O diffüzyonu, nitrojene göre çok daha hızlıdır. Bundan dolayı, boşluk genişleyebiliyorsa (pnömotoraks, barsak, hava embolisi), gaz boşluğun hacmi artacaktır, ancak boşluk genişlemiyorsa (sinüsler, orta kulak, pnömoensefalosel) basınç artacaktır.

Sülfür hekzaflüorit kullanıldığı retinal ayırma ameliyatında, N_2O diffüzyonu intraoküler basınç yükselişine neden olabilir. Hava kabarcığı enjekte edilmeden önceki 15 dakika içinde N_2O 'e ara vermek gerekir. Orta kulak basıncındaki değişiklikler postoperatif işitme kaybını ve timpanik greftlerin kullanıldığı otolojik ameliyatlarda sorunlara yol açabilir. Bu durumlarda N_2O 'ten kaçınmak daha yararlı olur (12).

2.5.5. İlaç Etkileşimleri

N_2O 'in MAK değerinin yüksek olması (MAK=104), tam bir genel anestezi olarak kullanılmasını önler; genellikle daha güçlü volatil anesteziiklerle birlikte kullanılır. %65 N_2O , volatil anesteziiklerin MAK değerini yaklaşık olarak %50 azaltır. Nitröz oksit iyi huylu bir taşıyıcı gaz olarak düşünülmesede, erişkinlerde volatil anesteziiklerin sirkülatuar ve respiratuar etkilerini azaltır. Nitröz oksit nöromuskuler blokajı artırır, fakat bu etkisi volatil anesteziiklerden daha azdır. Bir vaporizatörden geçen nitröz oksit konsantrasyonu verilen volatil anestezi konsantrasyonunu etkileyebilir. Nitröz oksit konsantrasyonunun azalması sabit vaporizer ayarına rağmen

volatil ajan konsantrasyonunu yükseltir. Bu fark nitroz oksit ve oksijenin sıvı volatil anesteziiklerdeki nisbi erirlikleri yüzündendir (66).

2.6. Diffüzyon Hipoksisi (Fink Fenomeni)

Anesteziik ajan kesildiği zaman kısa süre içinde alveole oksijen, azot protoksit, karbondioksit ve su buharı dolar. Yüksek erirliğe sahip N₂O hızla alveol boşluğuna diffüze olur. Bu arada çok fazla karbondioksit uzaklaştırılır, alveoler oksijen dilüe olur ve hipoksi meydana gelir (65).

2.7. N₂O kullanımının sürdürülmesini destekleyen olumlu görüşler

- Dengeli anesteziide N₂O'in oldukça güçlü analjezik olması ve inhalasyon anesteziikleri ile birlikte orta derecede hipnotik etkili olması,
- Kısa ağrılı girişimlerde ek narkotik verilmeden uygulanabilmesi,
- N₂O'in sistemden hızla boşalmasıyla FiN₂O (İnspire nitroz oksit konsantrasyonu) hızla azalırken, anestezi sonrası derlenmenin hızlanması,
- Maske ile indüksiyonda ikinci gaz etkisiyle sistemin inhalasyon anesteziikleri ile doldurulmasını (*wash-in*) hızlandırarak indüksiyonu hızlandırması,
- Hafif semptomimetik etkisiyle, volatil ajanların kardiyovasküler sistem üzerine baskılayıcı etkilerini önlemesi,
- Ameliyat sırasında farkında olmanın (*awareness*) önlenmesi ve şiddetli cerrahi uyarıya bağlı spinal refleks hareketlerin baskılanması için N₂O'in gerekli bir faktör olduğunun düşünülmesi (5,6,64,67),
- Düşük akım anesteziisinde solunum fonksiyonlarını ve mukosiliyer temizlenmeyi daha iyi sürdürmesi olarak sayılabilir (68).

Nitroz oksit ayrıca major cerrahi sırasında artmış bir risk faktörü olarak yetişkinlerde sık sık çalışılmaktadır. Anestezi pratiğinden nitroz oksiti elimine etmek için yeterli kanıt olmasa da her hasta için kullanımına dikkatlice karar verilmelidir (69).

2.8. N₂O kullanımının sürdürülmesinde olumsuz görüşler

- Kabul edilen kontrendikasyonları havanın vücut doku ve boşluklarında biriktiği tüm durumları kapsar. Batın ameliyatlarında gaz içeren alanlara uzun süreli diffüzyonu barsak distansiyonuna, operasyon koşullarının bozulmasına ve barsak fonksiyonlarının iyileşmesinde gecikmeye neden olur (70).
- İndirekt vazodilatör etki ile kafa-içi basıncını arttırdığı bilinmektedir (64).
- Koroner perfüzyonu bozulmuş hastalarda sol ventrikül diyastol basıncında ikincil artış ile miyokardiyal kontraktiletiyi belirgin olarak azaltır. Bu nedenle ağır kalp hastalığı ve latent miyokard yetersizliği olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır (71).
- Ratlarda yapılan çalışmalarda N₂O'in nörolojik dokuya toksik etki yaptığı ve bu etkinin GABA'erjik (Gamma-aminobütirik asit) inhibisyonunu arttıran ilaçlarla önlenebildiği gösterilmiştir.
- EEG'de akut tolerans ile uyumlu değişikliklere neden olabileceği de bildirilmiştir.
- B12 vitamini inaktivasyonu yoluyla hücre fonksiyonlarına toksik etkilidir. B12 vitamini ile etkileşerek metiyonin sentetazı inhibe etmesi, plazma homosistein konsantrasyonunda yükselme ile sonuçlanır. Hiperhomosisteinemi ise koroner hastalık ve serebrovasküler hastalık için risk etmenidir. Metiyonin sentetazın geri dönüşümsüz inaktivasyonu, megaloblastik anemiye ve omurilikte subakut kombine dejenerasyona da neden olabilir.
- Postoperatif bulantı-kusmada rolü olduğu düşünülmektedir.
- DNA sentezinde kanıtlanmış zararlı etkileri nedeniyle, ilk iki trimesterdeki gebe kadınlarda, in vitro fertilizasyonda ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kontrendike olarak kabul edilir.
- Hayvan deneylerinde embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunmuş olsa bile, bu gaza eser miktarlarda kronik maruz kalınmasının ameliyathane personeli için gerçekten tehlikeli olup olmadığı konusu bilimsel olarak tartışmalıdır. Pek çok ülkede, çalışma ortamında bulunabilecek N₂O konsantrasyonu için izin verilen bir eşik değer belirlenmiştir ve belli aralıklarla yasal ölçüm zorunluluğu vardır. Ameliyathane atmosferi için izin verilen en yüksek N₂O konsantrasyonu

ülkelere göre 25-100 ppm arasında değişmektedir.

- N₂O' nun spinal refleks hareketleri baskıladığına ilişkin yaygın kanının tersine, spinal motor nöron eksitabilitesi üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.
- N₂O, ozonu nitrik oksit üreterek azaltır; böylece küresel ısınmaya katkıda bulunur. Anestezi, küresel N₂O salınımının %1'den daha azından sorumludur (72).
- N₂O kullanıldığında, akım düşürülmeden önce denitrojenizasyon ve başlangıçtaki yüksek azot protoksit alınımına izin vererek yeterli anestezi derinliğinin sağlanması için yaklaşık 4 L dk⁻¹ lık yüksek akımlı bir başlangıç evresi gerekir. Ancak N₂O hiç kullanılmayacak olursa, doğal olarak nitrojenin uzaklaştırılmasına ve sistemin N₂O ile doldurulmasına da gerek kalmaz. Bu durumda, başlangıç döneminin süresi yalnızca yeterli anestezi derinliğini sağlamak için gerekli olan ajan konsantrasyonunu oluşturmaya yetecek bir süredir. Diğer yandan, hasta tarafından yalnızca oksijen ve volatil ajan alınacağı için gaz hacmi eksikliği riski de azalacaktır. Aynı zamanda anestezi sırasında endotrakeal tüp ve larengeal maske kafları içindeki basınç artmaz (6).

Sonuç olarak; nitroz oksitin klinik kullanımı için sınırlar belirlenmiştir. Milyonlarca hastaya 150 yıldan fazla zamandır nitroz oksit ile olaysız bir anestezi uygulanmıştır. Fakat, bu bizim görüşümüzü tamamen değiştirecek yeni gerçekleri ortaya çıkarmamıza engel olamaz (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı (Karar No: 02-2009, Tarih:19/02/2009) ve hastaların imzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve uygulama hastanesi ameliyathanesinde, Ocak-Haziran 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Prospektif ve randomize olarak planlanan bu çalışmaya, genel anestezi altında yaklaşık 60-120 dk süreceği öngörülen elektif total abdominal histerektomi planlanan, American Society of Anesthesiologist (ASA) I-II risk grubundan 75 olgu dahil edildi.

Ciddi hepatik yetmezliği, renal yetmezliği, endokrin bozukluğu, kardiyovasküler hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, porfiriası, allerjik ve atopik bünyesi, pnömotoraksı, intestinal obstrüksiyonu olan hastalar ve hematolojik bozukluğu olanlarla, opioid duyarlılığı bulunan hastalar, 15 yaş altı ve 65 yaş üstünde olanlar, hamile ve emziren kadınlar ve araştırmaya dahil olmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Genel anestezi için Cato M 33010 (Drager Medical, Germany) cihazı kullanıldı. Anestezi devrelerinin kaçak kontrolü ve gaz monitörlerinin kalibrasyonu her uygulamadan önce tekrar yapıldı. Günün ilk hastasında CO₂ absorbanı (sodalaym) yenilendi. Premedikasyon uygulanmayan tüm olgular operasyondan en az 8 saat öncesinden aç bırakıldı. Ameliyat masasına alınan hastalara, el sırtındaki periferik venlerden 18-20 Gauge intravenöz kanül takılarak serum fizyolojik infüzyonuna (5-7 mL kg⁻¹ sa⁻¹) başlandı. Hastaların elektrokardiyografi (EKG), noninvazif kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyonları PM 8040 (Drager Medical, Germany) yapıldı. Kontrol kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastol arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), SpO₂ ölçümleri kaydedildi. Anestezi derinliği bispektral indeks (BIS XP Platform, Aspect Medical Systems Inc., USA) ile

monitörize edildi ve frontotemporal yerleştirilen elektrotlar (BIS Quatro Sensor, Aspect Medical Systems Inc., USA) ile ölçülen değerler kaydedildi.

Anestezi indüksiyonunda 2 mg kg^{-1} yükleme dozunun ardından BIS değerleri <60 olana kadar 10 mg 'lık dozlarda titre edilerek propofol (% 1 Diprivan, AstraZeneca) verildi, kas gevşemesi için $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ rokuronyum (Esmeron, 10 mg mL^{-1} , Organon) intravenöz yoldan uygulandı. Bu aşamada 4 L dk^{-1} 'dan %100 oksijen ile yüze tam oturan bir maske ile kontrollü solunum sağlandı. Yeterli kas gevşemesi oluşuktan sonra endotrakeal entübasyon yapılarak tidal volüm 8 mL kg^{-1} , solunum sayısı 10 soluk dk^{-1} olacak şekilde mekanik ventilasyona geçildi.

Hastalar rastgele hazırlanan sayı tablosu ile üç eşit gruba ayrıldı:

- **Grup N:** Anestezi indüksiyonundan sonra 4 L dk^{-1} % 50 $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$ içinde sevofluran % 2 volüm olarak başlandı. Sevofluran düzeyi BIS 50 ± 10 olacak şekilde ayarlandı.
- **Grup R:** İndüksiyonda $0,5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ remifentanil (Ultiva®, $5 \text{ mg } 5 \text{ mL}^{-1}$, Glaxo-Smith-Kline) iv yükleme yapıldıktan sonra $0,2 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ hızında infüzyona başlandı. 4 L dk^{-1} %50 O_2/hava karışımı içinde sevofluran %2 volüm olarak başlandı. Remifentanil infüzyon hızı sabit tutulurken, sevofluran düzeyi BIS 50 ± 10 olacak şekilde ayarlandı.
- **Grup K:** Anestezi indüksiyonundan sonra 4 L dk^{-1} %50 O_2/hava karışımı içinde sevofluran %2 volüm değerinden başlandı. Sevofluran düzeyi BIS 50 ± 10 olacak şekilde ayarlandı.

Operasyon süresince tüm hastalara gerekli görüldükçe $0,01 \text{ mg kg}^{-1}$ iv bolus rokuronyum uygulandı. Beş dakikadan uzun süreli, $\text{BIS} \geq 60$ değeri yüzeysel anestezi, ≤ 40 değeri derin anestezi olarak kabul edildi. Anestezi derinliğinin kontrolü vaporizatörde %0,5 volümlük değişikliklerle sağlandı. Operasyon sırasında ETCO_2 (End Tidal Karbondioksit) $25\text{-}35 \text{ mmHg}$ arasında, FiO_2 (İnspire edilen Oksijen) $0,3$ 'ün üzerinde korundu; kalp atım hızı 45 atım dk^{-1} altına düştüğünde $0,5 \text{ mg}$ atropin iv olarak uygulanması; OAB 60 mmHg 'nin altına düştüğünde öncelikle kristalloid sıvı infüzyon

hızının arttırılması, bu uygulama ile düzelme sağlanmazsa 5 mg efedrin iv uygulanmasıyla tedavi edilmesi planlandı.

Cilt kapamaya geçilince sevofluran konsantrasyonu %50 azaltıldı. Son iki dikişe geçildiğinde tüm anestezipler aynı anda kesildi, taze gaz akımı 4 L dk⁻¹ iken spontan solunum gelene kadar %100 O₂ ile kontrollü solunum sağlandı. Spontan solunumun başlaması veya olması durumunda 0,02 mg/kg atropin ve 0,06 mg/kg neostigmin iv uygulanarak, operasyon süresince verilen kas gevşeticinin etkisi antagonize edildi. Spontan solunum yeterli düzeye ulaştığında (tidal volüm \geq 4 mL dk⁻¹) trakeal ekstübasyon uygulandı. Ekstübe edilen tüm olgular yan etkiler ve derlenme değerlendirilmesi için 30 dk süre ile derlenme odasına alındılar. 3 L dk⁻¹ nazal oksijen uygulanan hastalarda titreme, bulantı-kusma olup olmadığı belirlendi. Bulantı-kusma şikayeti olması durumunda ise 0,25 mg kg⁻¹ metoklopramid (Metpamid®; Biyofarma, amp, 10mg) iv uygulandı. Aldrete Derlenme Skoru (ADS) 9 olan olgular servislerine gönderildi.

Kaydedilen parametreler ve kayıt zamanları:

Anestezi öncesi:

- Olguların demografik özellikleri, ASA sınıflaması, yaş, boy (cm), ağırlık (kg), KAH (atım dk⁻¹), OAB (mmHg), SpO₂ (%) ve BIS değerleri, preoperatif B 12 vitamin değerleri, preoperatif ferritin değerleri kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir.

Anestezi sırasında:

- KAH (atım dk⁻¹) ve OAB (mmHg) değerleri intraoperatif 0., 5., 10., 15., 30., 45., 60. dakikalarda ve ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakikada,
- Anestezi ve ameliyat süreleri,
- Oluşan komplikasyonlar ve tedaviler,
- Cerrah memnuniyeti ölçülmüş ve değerlendirilmiştir.

Anestezi sonrasında:

- KAH (atım dk⁻¹), OAB (mmHg), SpO₂ (%), 0. ve 5. dakikalarda, Aldrete Derlenme Skoru 9 olma süresi,
- Postoperatif B12 vitamini ve postoperatif ferritin değerleri kayıt edilmiştir.

- SpO₂ (%), BİS sayısal skala, ETCO₂ (mmHg), FiO₂, FetO₂ (End tidal oksijen), sevofluran volümü, Fisevo (İnspire edilen Sevofluran), Fetsevo (End tidal Sevofluran) (%), yaşa göre düzeltilmiş MAK değerleri, Grup N için FiN₂O (İnspire edilen nitröz oksit), FetN₂O (End tidal nitröz oksit) anestezi süresince gözlemlenmiştir.

Derlenme skoru olarak Aldrete Derlenme Skoru kullanılmış olup Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Aldrete Derlenme Skoru

AKTİVİTE	4 ekstremitayı komut veya kendi isteğiyle hareket ettirmesi	2
	2 ekstremitayı komut veya kendi isteğiyle hareket ettirmesi	1
	0 ekstremitayı komut veya kendi isteğiyle hareket ettirmesi	0
SOLUNUM	Derin nefes alabilme ve rahatlıkla öksürebilme	2
	Dispne veya sınırlı solunum	1
	Apne	0
DOLAŞIM	Preanestezik düzeyin +/- %20’si	2
	Preanestezik düzeyin +/- %20 - %50’si	1
	Preanestezik düzeyin +/- %50’si	0
ŞUUR DURUMU	Tam uyanık	2
	Sesle uyanan	1
	Yanıtsız	0
CİLT RENGİ	Pembe	2
	Soluk-sarı	1
	Siyanotik	0

Verilen anestezi ilaçlarına göre gruplara ayrılan hastalarda postoperatif memnuniyet sorgulama skalasında; 0: memnun değil, 1: az memnun, 2: memnun, 3: çok memnun olarak değerlendirilmiştir.

Gruplara göre intraoperatif cerrah memnuniyeti sorgulama skalası; 0: memnun değil, 1: az memnun, 2: memnun, 3: çok memnun olacak şekilde düzenlenmiştir.

İstatistiksel analiz için bilgisayar ortamında SPSS 15.0 yazılımı kullanılmıştır. Veriler; her grubun yaş, boy, kilo, cerrahi süresi, anestezi süresi, preoperatif ve postoperatif B12 değerleri, preoperatif ve postoperatif ferritin değerleri, kontrol OAB ve KAH değerleri, intraoperatif 0., 5., 10., 15., 30., 45., 60. dakikalarda OAB ve KAH değerleri, postoperatif 0. ve 5. dakikalarda OAB ve KAH değerleri, Alderete 9 olma süresi değerleri Ortalama \pm Standart Sapma (Ort. \pm SS) olmak üzere Deskriptif Test ile belirlenmiştir. Grupların parametrik verileri arasındaki istatistiksel farkların belirlenmesi için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arasında bulantı-kusma, bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, öksürük bakımından istatistiksel olarak bir farkın olup olmadığı Ki-kare testi ile belirlenmiştir. Gruplar arasında bulantı kusma, taşikardi, bradikardi yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak bir farkın olup olmadığı Fisher Exact Testi ile belirlenmiştir. Preoperatif ve postoperatif B 12 vitamini ve ferritin değerleri Related Sample t testi ile karşılaştırılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya ASA I-II sınıfında, yaşları 18-65 arasında değişen toplam 75 hasta dahil edildi [Grup N (n=25), Grup R (n=25), Grup K (n=25)]. Gruplar arasında ASA risk grubu, yaş, boy, ağırlık, cerrahi ve anestezi süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Hastalara ait demografik veriler Tablo 5’ de görülmektedir.

Tablo 5. Hastaların Demografik Özellikleri, Cerrahi ve Anestezi süreleri [(Ort.±SS) (En az-En çok)]

	GRUP N (n=25)	GRUP R (n=25)	GRUP K (n=25)
ASA (I/II)	11/14	12/13	12/13
Yaş (yıl)	47,16±8,71 (32-65)	50,6±7,67 (39-65)	50,6±7,59 (40-65)
Boy (cm)	162,96±5,2 (155-176)	162,16±5,4 (153-171)	164,08±6,29 (150-175)
Ağırlık (kg)	76,6±12,17 (50-97)	73,68±9,73 (43-87)	75,44±11,75 (40-94)
Cerrahi süresi (dk)	78,16±11,62 (60-100)	88,56±21,57 (50-88)	89,96±13,89 (65-120)
Anestezi süresi (dk)	91,84±13,61 (69-125)	100,48±21,85 (60-160)	102,28±14,32 (80-130)

Grupların SpO₂ (%), BIS sayısal skala, ETCO₂ (mmHg), FiO₂, FetO₂, sevofluran volümü, Fisevo, Fetsevo (%), yaşa göre düzeltilmiş MAK değerleri ve grup N için FiN₂O, FetN₂O değerleri gözlemlendi.

Kalp atım hızı (KAH) yönünden gruplar karşılaştırıldığında; kontrol değerleri benzer bulunurken, remifentanil grubunda intraoperatif (0., 5., 10., 15., 30. dk) kontrol grubuna göre istatistiksel fark olduğu tespit edildi (p<0,05).

Grup N'de intraoperatif 5. ve 30. dk ve postoperatif 0. dk.'da elde edilen KAH değerleri, Grup R'deki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi (p<0,05). Diğer zamanlardaki ölçümlerde KAH değerlerinin birbirine benzer olduğu saptanmıştır.

İntraoperatif 15. dk.'da Grup K'daki KAH değeri, Grup N'deki aynı zamanlı ölçümden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,029).

En düşük KAH'ları Grup N için 52, Grup R'de 54 ve Grup K'da 52 atım dk⁻¹, en yüksek KAH'lar ise Grup N için 124, Grup R'de 100 ve Grup K'da 132 atım dk⁻¹ bulundu. Gruplara ait kalp atım hızı değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kalp Atım Hızı (KAH) (atım dakika⁻¹) Değerleri (Ort±SS)

Zaman	Grup N (n=25)	Grup R (n=25)	Grup K (n=25)
Kontrol	82,2±13,49	78,12±7,46	78,32±9,8
İntraoperatif 0. dk	79,44±15,94	71,64±8,55 †	84,24±15,8
İntraoperatif 5. dk	81,76±18,24	72,48±8,12 †	79,52±12,84
İntraoperatif 10. dk	76,6±18,3	73,32±6,13 †	80,68±11,68
İntraoperatif 15. dk	74,0±16,30	70,24±8,17 †	79,68±8,09 ‡
İntraoperatif 30. dk	78,4±12,72	70,68±6,32 †	77,8±9,07
İntraoperatif 45. dk	75,44±13,08 *	70,8±7,75 †	75,56±9,15
İntraoperatif 60. dk	74,8±12,05	70,56±6,21 †	75,04±8,89
Postoperatif 0. dk	87,04±15,73 *	76,52±8,52 †	111,28±16,2
Postoperatif 5. dk	86,0±21,19	75,52±8,86 †	86,44±12,8

* : p<0,05 (Grup N ile Grup R'nin karşılaştırılması)

† : p<0,05 (Grup R ile Grup K'nin karşılaştırılması)

‡ : p<0,05 (Grup K ile Grup N'nin karşılaştırılması)

OAB yönünden kontrol değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Grupların kontrol OAB ortalamaları; Grup N için $96,60 \pm 16,01$, Grup R için $107,72 \pm 20,53$ ve Grup K için $105,48 \pm 13,01$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında kontrol OAB değerleri minimum 63,00 ve maksimum 153,00 olduğu saptanmıştır.

Gruplar arası intraoperatif OAB karşılaştırıldığında; her grubun (3 grubun da) 0.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 30.dk ve 45.dk'daki değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Grup N ile Grup R karşılaştırıldığında, Grup N'de OAB değeri 45.dk'da istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p = 0,02$).

Grup N ile Grup K karşılaştırıldığında, intraoperatif 0.dk, 5.dk ve 30.dk'da OAB değerleri Grup K'da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

Grup R ile K karşılaştırıldığında, intraoperatif 15.dk, 30.dk ve 45. dk'larda OAB değerlerinin Grup K'da istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Postoperatif 0. ve 5. dk OAB değerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Gruplara ait ortalama arter basıncı değişiklikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Ortalama Arter Basıncı (mmHg) Değerleri (Ort.±SS)

Zaman	Grup N (n=25)	Grup R (n=25)	Grup K (n=25)
Kontrol	96,60±16,01	107,72±20,53	105,48±13,01
İntraoperatif 0.dk	87,84±13,44	94,32±15,00	102,20±24,13‡
İntraoperatif 5.dk	87,36±14,33	97,48±18,06	102,92±11,32‡
İntraoperatif 10.dk	88,27±13,21	95,34±17,72	97,67±12,54
İntraoperatif 15.dk	93,32±17,12	87,32±10,99 †	98,12±10,56
İntraoperatif 30.dk	87,92±15,71	88,20±15,76 †	94,24±10,77 ‡
İntraoperatif 45.dk	91,64±12,17 *	84,04±12,52 †	91,32±13,04
İntraoperatif 60.dk	90,64±14,99	84,52±13,99	91,68±11,52
Postoperatif 0.dk	108,36±14,57	113,80±11,91	111,28±16,20
Postoperatif 5.dk	104,40±13,90	111,36±12,48	107,16±12,10

* : p<0,05 (Grup N ile Grup R'nin karşılaştırılması)

† : p<0,05 (Grup R ile Grup K'nin karşılaştırılması)

‡: p<0,05 (Grup K ile Grup N'nin karşılaştırılması)

Ferritin değerleri karşılaştırıldığında hem postoperatif hem de preoperatif değerler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Preoperatif ve postoperatif ferritin değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların preoperatif ve postoperatif ferritin değerleri (ng/dl).

	Grup N (n=25)	Grup R (n=25)	Grup K (n=25)	p
Preoperatif ferritin (ng/dl)(ort±SS)	32,36±46,02	29,36±16,01	26,6±14,89	>0,05
Postoperatif ferritin (ng/dl)(ort±SS)	22,08±19,04	19,56±11,23	29,32±24,32	>0,05

B 12 vitamin değerleri karşılaştırıldığında hem postoperatif hem de preoperatif değerler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Preoperatif ve postoperatif B 12 vitamin değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Grupların preoperatif ve postoperatif B 12 vitamin değerleri (ng/dl).

	Grup N (n=25)	Grup R (n=25)	Grup K (n=25)	p
Preoperatif B12 (ng/dl)(ort±SS)	219,08±101,6	229,28±47,73	210,8±30,51	>0,05
Postoperatif B12 (ng/dl)(ort±SS)	181,08±68,95	202,92±56,32	175,92±46,62	>0,05

Gruplar arası Aldrete derlenme skorunun 9 olma süresi bakımından Grup N ve Grup R karşılaştırıldığında, Grup N’de Aldrete derlenme skorunun 9 olma süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,009$). Grup N ve Grup K karşılaştırıldığında da Grup N’de Aldrete derlenme skorunun 9 olma süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Gruplara göre, Aldrete derlenme skorunun 9 olma süresi (Ort \pm SS) Tablo 10’da gösterilmiştir.

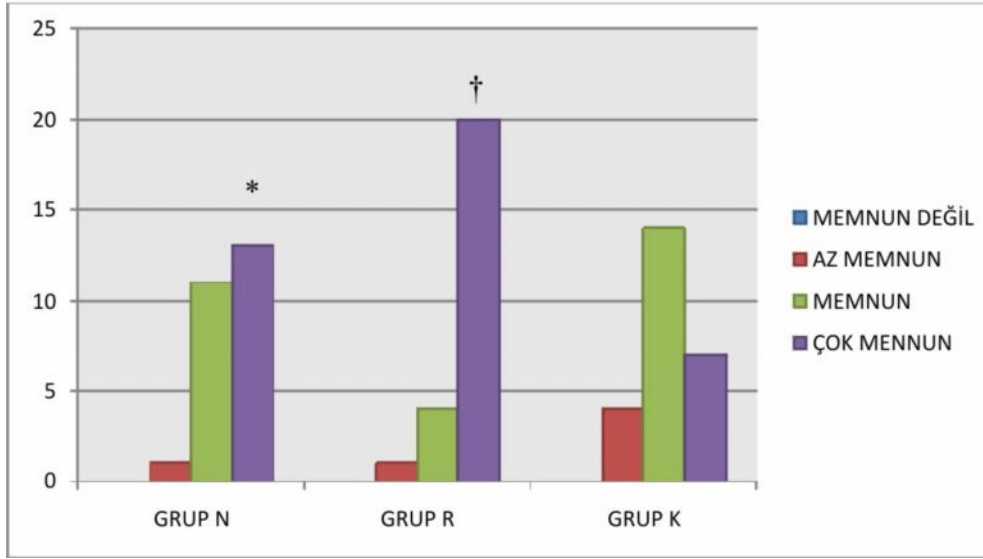
Tablo 10. Aldrete derlenme skorunun 9 olması için geçen süreler (dk) (Ort \pm SS)

	Grup N (n=25)	Grup R (n=25)	Grup K (n=25)	p
Aldrete 9 olma süresi (dk)	9,96 \pm 2,22*	8,28 \pm 2,17	7,72 \pm 2,26‡	0,01

* : $p<0,05$ (Grup N ile Grup R’nin karşılaştırılması)

‡: $p<0,05$ (Grup K ile Grup N’nin karşılaştırılması)

Gruplar arasında hasta memnuniyet skorları Şekil 3’de gösterilmiştir. Gruplar arasında hasta memnuniyet skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Özellikle Grup R’deki hastaların, diğer gruplara göre hasta memnuniyet skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p=0,006$).

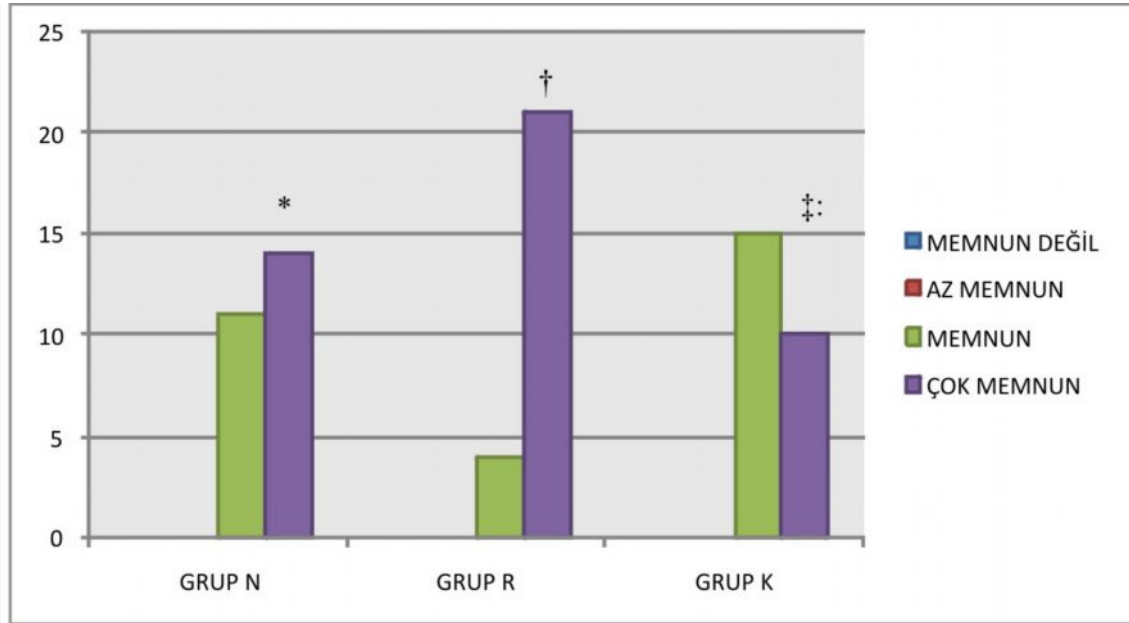


Şekil 3. Hastaların gruplara göre memnuniyet sorgulama skor sonuçları

* : $p<0,05$ (Grup N ile Grup R’nin karşılaştırılması)

† : $p<0,05$ (Grup R ile Grup K’nın karşılaştırılması)

Gruplara göre intraoperatif cerrah memnuniyet skorları Grup R>Grup N>Grup K olarak bulunmuş olup elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,05$). Cerrahların gruplara göre memnuniyet sorgulama skorları Şekil 4’de gösterilmiştir.



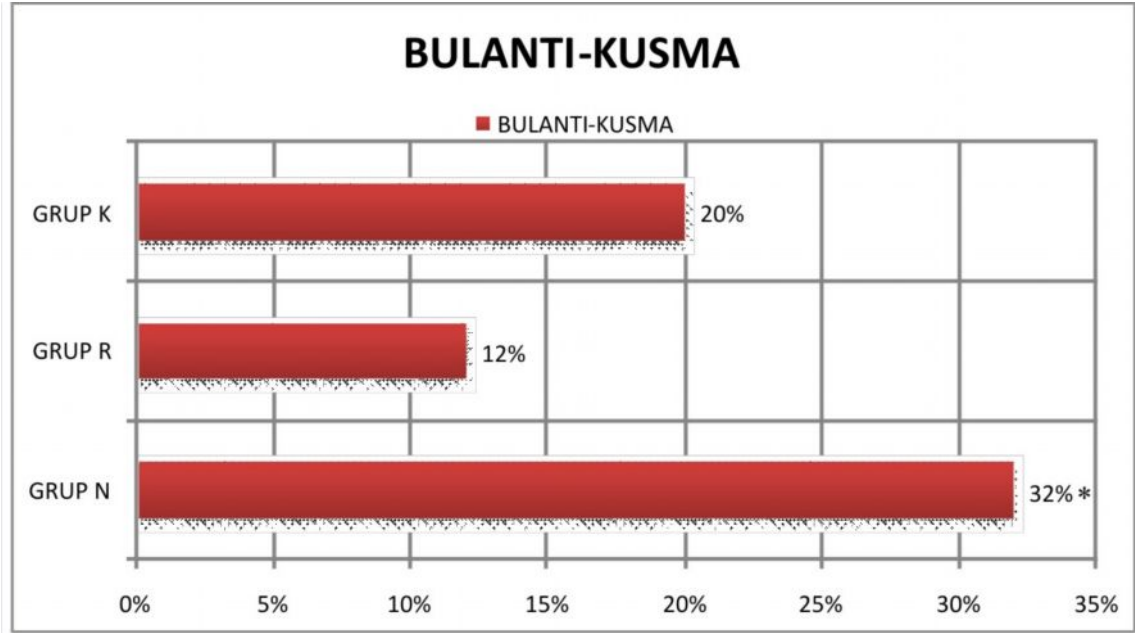
Şekil 4. Cerrahların gruplara göre memnuniyet sorgulama skor sonuçları

* : $p<0,05$ (Grup N ile Grup R’nin karşılaştırılması)

† : $p<0,05$ (Grup R ile Grup K’nin karşılaştırılması)

‡ : $p<0,05$ (Grup K ile Grup N’nin karşılaştırılması)

Gruplar postoperatif bulantı ve kusma açısından değerlendirilmiş olup, Grup N’de bulantı-kusma yüzdeleri istatistiksel olarak Grup R’den anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Gruplara göre postoperatif bulantı-kusma gelişen hasta yüzdeleri Şekil 5’de verilmiştir.



Şekil 5. Postoperatif bulantı-kusma yüzdeleri (%)

* : $p<0,05$ (Grup N ile Grup R’nin karşılaştırılması)

Gruplar arasında, postoperatif taşikardi gelişen hasta yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,002$). Grup K'da taşikardi gelişen hasta yüzdeleri istatistiksel olarak Grup N ve Grup R'dekinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Grupların postoperatif taşikardi gelişen hasta yüzdeleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Postoperatif taşikardi gelişen hasta sayıları ve yüzdeleri (n/%)

	Grup N (n=25)	Grup R (n=25)	Grup K (n=25)	p
Taşikardi (n/%)	1 (% 4)	1 (% 4) †	5 (% 20) ‡	<0,05

† : $p<0,05$ (Grup R ile Grup K'nın karşılaştırılması)

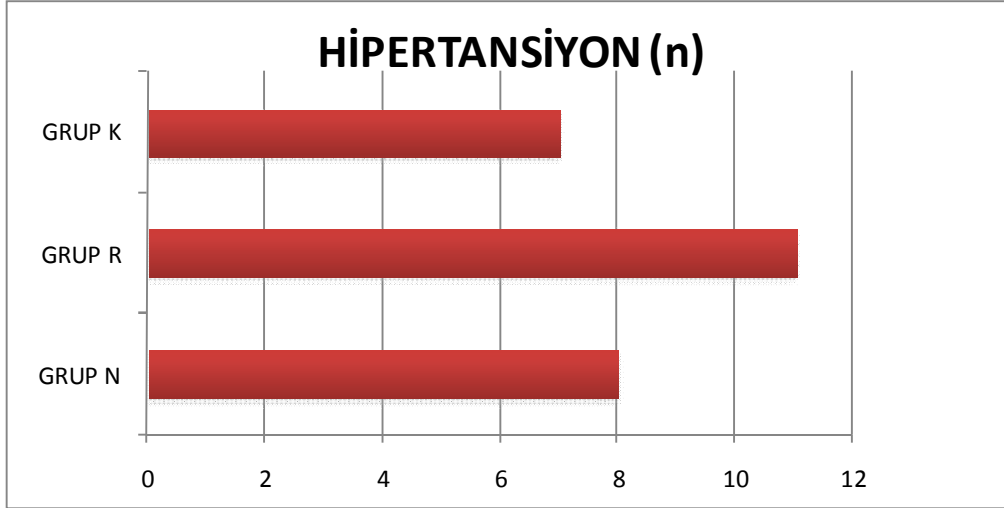
‡: $p<0,05$ (Grup K ile Grup N'nin karşılaştırılması)

Gruplar postoperatif bradikardi açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Grupların postoperatif bradikardi gelişen hasta sayıları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Postoperatif bradikardi gelişen hasta sayıları ve yüzdeleri (n/%)

	Grup N (n=25)	Grup R (n=25)	Grup K (n=25)	p
Bradikardi (n/%)	0 (% 0)	1 (% 4)	0 (%0)	>0,05

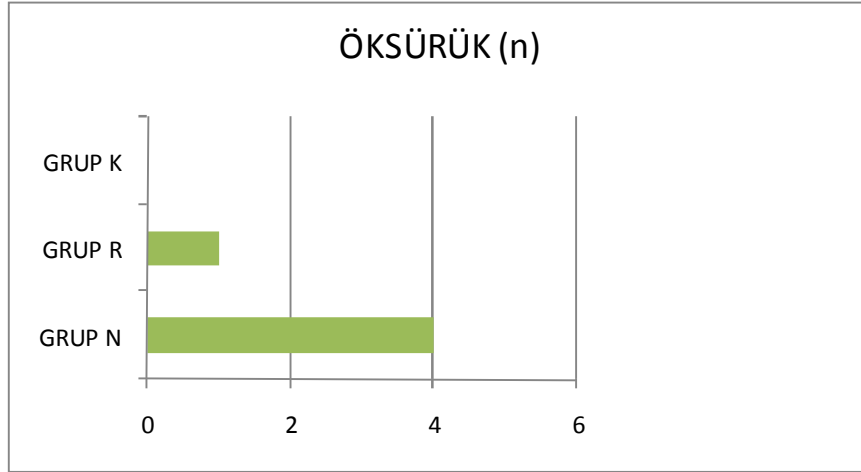
Postoperatif hipertansiyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Gruplardaki postoperatif hipertansiyon gelişen hastaların sayıları Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Postoperatif hipertansiyon gelişen hasta sayıları (n)

Gruplar hipotansiyon açısından değerlendirildiğinde, hiçbir hastada hipotansiyon gelişmemiştir.

Gruplarda postoperatif öksürük gelişen hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Şekil 7’de postoperatif öksürük gelişen hasta sayıları gösterilmiştir.



Şekil 7. Postoperatif öksürük gelişen hasta sayıları (n)

5. TARTIŞMA

Anestezi uygulamalarında stabil hemodinami, erken ve sorunsuz derlenme sağlanması, postoperatif komplikasyonların en aza indirilmesi, verilen anestezi ajanlarının yan etkilerinin giderilmesi ve hastanede kalış süresinin kısaltılması hedeflenmektedir. Çalışmamızda hemodinamik ve bazı hematolojik etkileri açısından N₂O ile remifentanil arasında fark bulunmadığı gözlenmiştir.

Genel anestezi uygulaması sırasında anestezi derinliğinin değerlendirilmesi süregelen bir problemdir ve oldukça kompleks bir konudur (74). Vakkuri ve ark. (75), sevofluran anestezisinde; entropi değerleri 40-60 arasında iken anestezi derinliğinin uygun olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda BIS değerleri 50±10 olacak şekilde, anestezi derinliğinin kontrolü sevofluran vaporizatöründe %0,5'lik konsantrasyon değişiklikleri ile sağlandı. BIS ampirik ve istatistiksel olarak elde edilmiş bir parametre olup anestezi derinliğini saptamadaki değeri pek çok çalışmada desteklenmiştir (76-78).

N₂O, genellikle anestezi oluşturmak için gerekli volatil anestezi konsantrasyonlarını azaltmak için volatil anesteziklerle birlikte kullanılmaktadır (79-81). Başka bir çalışmada da N₂O'nun klinik pratikte tek başına bir anestezi olarak nadiren kullanıldığı, fakat daha güçlü volatil ve intravenöz anestezi ajanlara ek olarak sıklıkla verildiği bildirilmiştir (41).

Eger ve ark.'nın (69) bulgularına göre %60 konsantrasyonundaki azot protoksitin anestezi etkisini karşılamak için seçilen anesteziğin konsantrasyonunu 0,2-0,25 MAK kadar arttırmak yeterli olabilir. Nitroz oksit yokluğunda, sevofluran için yeterli olabilecek ekspire edilen anestezi konsantrasyonu %2,2 olarak önerilmiştir (6). Bir çalışmada %2 sevofluran ile %52 N₂O karışımı verilmesi 1,5 MAK sağlamıştır; bu da opioidler ve sedatifler kombine edilirse 2 MAK'a eşit olabileceğini göstermektedir

(82). Opioid ajanlarının; bilinci kaldırmak, hastaları entübe etmek, veya cilt insizyonuna sempatik cevabı azaltmak için kullanılan güçlü inhalasyon ajanlarının MAK'ını anlamlı olarak azalttığı açıkça gösterilmiştir (83,84).

N_2O , primer olarak N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü üzerine etkili olması ile birlikte gamma-amino bütirik asit (GABA) reseptörü üzerine de etkilidir. N_2O , spinal kordun arka kök nöronlarına nörepinefrin salan beyin kökü nöradrenerjik çekirdekleri içeren supraspinal alanda analjezi oluşturur (85,86).

N_2O kullanılmamasından kaynaklanan analjezi ihtiyacı opioid kullanılarak, hipnotik etki kaybı ise volatil anestezi ajan konsantrasyonu artırılarak karşılanabilmektedir. Ancak N_2O 'nun, opioid toleransının ve nosiseptif uyarılar ile indüklenen ağrı sensitivitesinin gelişmesini önlemesi postoperatif dönemde üstünlük sağlamaktadır (87).

N_2O , inhalasyon anestezikleri arasında en hızlı etki başlangıcına sahiptir. Tüm inhalasyon ajanları OAB'da doz-bağımlı azalmaya neden olur iken N_2O 'nun böyle bir etkisi olmadığı bilinmektedir. N_2O , miyokardiyal kontraktiletiyi hafif bir şekilde deprese eder, fakat bu etki sempatik sistemi aktive etme yeteneği ile dengelenir. N_2O hem normal hastalarda hem de koroner arter hastalığı olanlarda subanestezi konsantrasyonlarda kardiyak output, atım volümü ve kalp atım hızına çok az etkisi olup volatil anesteziklerin tersine bu değerleri artırır (82).

Remifentanil, hızlı etki başlangıcına ve kısa etki süresine sahip olan selektif μ -reseptörüne etki eden bir opioiddir (10). Farmokokinetik özelliklerinden dolayı, genel anesteziye inhalasyon ve intravenöz anesteziklere ek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (88). Fakat, hipotansiyon, postoperatif bulantı ve kusma (PBK), solunum depresyonu ve artmış postoperatif ağrı gibi yan etkilere sahiptir. Ayrıca, hızlı etki başlangıcı apne ve kas rijiditesi gibi yan etkilere neden olabilir.

O'Hare ve ark. (89), remifentanilin bolus verilmesinin ($1 \mu g kg^{-1}$) entübasyona hemodinamik cevabın dengede tutulmasını sağlayabileceğini ve entübasyon sonrası hipotansiyon riskini azaltabileceğini bildirmişlerdir. Iannuzzi ve ark. (90), remifentanilin bolus verilmesinin ($1 \mu g kg^{-1}$), entübasyon sonrası OAB ve KAH artışını

etkili bir şekilde baskılayabileceğini bildirmişlerdir. Biz, çalışmamızda belirtilen yan etkileri minimize etmek için remifentanili indüksiyondan hemen önce $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ bolus ve yüklemeyi takiben $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ infüzyon şeklinde kullanmayı tercih ettik.

Çalışma gruplarımız KAH değerleri açısından değerlendirildiğinde; remifentanil grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük KAH değerleri ile seyrederken, N_2O verdiğimiz grupta da KAH değerleri tüm ölçüm zamanlarında olmasa da bazı ölçüm zamanlarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Fakat elde edilen KAH değerleri normal değerler arasında olduğundan herhangi bir tedavi gerektirmemiştir. Bu da remifentanilin N_2O 'e yakın bir hemodinamik etki sağladığını göstermiştir. Remifentanil ($2-30 \mu\text{g kg}^{-1}$ bolus), histamin konsantrasyonlarında değişiklik yapmadan orta derecede bir hipotansiyon ve bradikardi yapabilir (35). Grant ve ark. (91), indüksiyonda kullandıkları $0,5-1$ ve $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ bolus remifentanil ile hastalarda (her 3 grupta da) indüksiyon ve entübasyon sonrasında arteriyel kan basıncında azalma tespit etmişler ve bu azalma 'base-line' değere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Thompson ve ark. (92), yaptıkları çalışmada, remifentanili bolus ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$) ve takiben infüzyon ($0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$) şeklinde uygulamışlar ve %50'ye varan oranlarda hipotansiyon ve bradikardi tecrübe etmişlerdir. Ancak entübasyona hemodinamik yanıt kontrol değerlerini geçmemiştir. Bazı çalışmalara göre, trakeal entübasyona hemodinamik yanıtları baskılamakta başarılıdır ancak intraoperatif hipotansiyon ve bradikardi insidansı yüksektir (93).

Bir başka çalışmada ise remifentanile bağlı olarak entübasyon sırasında KAH ve OAB'da farklılık olmazken, cilt insizyonuna yanıtta düşme izlenmiştir (94). Alexander ve ark. (95), bolus remifentanilin, entübasyona bağlı KAH ve OAB artışını belirgin olarak düşürdüğünü göstermişlerdir. Remifentanilin dozuna bağlı olarak bradikardi ve kan basıncında değişiklikler olabilir. Tüm opioid ajanlarda görüldüğü üzere yüksek dozlarda uygulandıklarında cerrahi uyarana karşı hemodinamik cevap belirgin olarak düşüktür (96). Çalışmamızda indüksiyondan hemen önce $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ hızında remifentanil yüklemesini takiben $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ infüzyonu başlanmış ve N_2O grubunda OAB, sadece intraoperatif 45. dakikada yüksek bulunmuştur. Böylece OAB değerleri her iki grupta çoğunlukla benzer seyretmiştir. Bunun da sebebinin kullandığımız infüzyon dozunun düşük olmasına bağlıyoruz.

N_2O kullanımı sırasında birtakım yan etkilerle karşılaşılabilir. Bunlardan bir tanesi N_2O 'in vitamin B 12'yi oksitlemesidir (97). Böylece redükte durumdaki kobalaminden okside kobalamin oluşur. Okside kobalt transmetilasyon yapamadığı için metiyonin sentezi bozulur ve serum metiyonin düzeyi azalır. Kobalamine bağımlı metiyonin sentetaz aktivitesinin azalması, insanlarda kobalamin eksikliğinde ortaya çıkan kusurlu DNA sentezinin nedenidir (98).

N_2O 'in iki saatlik maruziyeti metiyonin sentetaz aktivitesinde %50 azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli N_2O uygulanması, istenmeyen hematolojik değişiklikler yanında sinir dokusunun dejenerasyonuna da yol açar (99). Bununla birlikte başka bir çalışmada da benzer şekilde N_2O ile anestezi uygulanan olgularda, hafif hemotolojik değişikliklerden agranülositozis, spinal kord dejenerasyonu ve polinöropatiye kadar değişen komplikasyonlar bildirilmiştir (100).

Skacel ve ark. (101), çalışmalarında %70 N_2O 24 saat verilmiş ve hastaların tamamında megaloblastik değişiklikler saptanmıştır. Anestezik dozlarda 24 saat N_2O alan hastalarda kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin başladığını ileri sürmüşlerdir. N_2O ile megaloblastik kemik iliği değişiklikleri saptananlarda deoksiüridin (dU) supresyon testi, B12 vitamin eksikliği olanlardakine benzer şekilde anormal bulgular vermektedir. Birkaç çalışmada N_2O 'e intraoperatif akut maruziyetin değişmez bir şekilde postoperatif plasma tHcy (total homosistein) artışı ile ilgili olduğu gösterilmiştir (102-104). Bununla birlikte bazı olgu sunumlarında, B 12 vitamin eksikliği olan hastalarda 80 dakika kadar kısa bir maruziyetten sonra bile nörolojik ve hematolojik sonuçlar tanımlanmıştır (69). N_2O 'ya bağlı nörolojik komplikasyonların insidansı ve komplikasyon oluşturması için gerekli minimum maruziyet süresi bilinmemektedir (105).

Bu istenmeyen etkileşimlerden dolayı biz de çalışmamızda N_2O 'in akut maruziyetinin kan B 12 vitamini ve ferritin düzeylerine olan etkilerini araştırmayı uygun bulduk. Çalışmamızda grupların B 12 vitamin değerleri preoperatif ve postoperatif olarak araştırılmış, tüm gruplarda ve özellikle N_2O verdiğimiz grupta da anlamlı istatistiksel bir değişiklik saptanmamıştır. Benzer şekilde tüm gruplarımızda preoperatif ve postoperatif ferritin düzeylerine bakılmış ancak hiçbir grupta anlamlı bir istatistiksel fark çıkmaması, kullandığımız anestezik ajanların en azından akut dönemde

demir eksikliği anemisi yapabilecek bir potansiyellerinin olmadığını düşündürmektedir. Bu sonucun sebebi kısa süreli kullanım ile ilişkilendirilebilir.

Aldrete derlenme skoru, anestezi uygulamasından sonra hastanın fiziksel durumunu hızlı ve basitçe değerlendirmeye olanak vermektedir (106). Çalışmamızda gruplara ait derlenme zamanları incelendiğinde gruplar arası Aldrete derlenme skoru 9 olma süresi N₂O grubunda anlamlı olarak yüksek gözlenmiştir. N₂O'nin etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlanması sebebiyle derlenme süresi kısadır (64). Remifentanilin de kısa etki süresi ve derlenme süresi nedeniyle elde ettiğimiz bu sonuç (10,22,25) remifentanil'in anestezist ve cerrah tarafından tercih edilmesine neden olmaktadır.

Mathews ve ark. (107), yaptığı bir çalışmada remifentanil (0,7 µg kg⁻¹ bolus, 0,085 µg kg⁻¹ dk⁻¹ infüzyon) veya N₂O (%66) verilen hastaların derlenme ve memnuniyet ölçümlerinde fark olmadığını göstermişlerdir. Bizim araştırmamızda bolus dozu 0,5 µg kg⁻¹ infüzyon dozu 0,2 µg kg⁻¹ dk⁻¹ olmasına rağmen hasta memnuniyeti açısından; N₂O ve remifentanil grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Nedeni, N₂O'nin analjezik etkisinin güçlü olması olabilir. Bu etki kısmen opioid reseptörleri ve endorfin sistemi ile ilişkilidir (64,66). Remifentanilin ise µ, S ve K reseptörlerine bağlanarak analjezik etki ve sedasyon etkisi (23) göstermesi, N₂O ile remifentanilin benzer konfor skalasını açıklayabilir.

Remifentanil (5 µg kg⁻¹ bolus) yüksek dozlarda bile, hızlı metabolize olması nedeniyle hızlı derlenme sağlar ve böylece ciddi ağrılarda bile kullanılabilir (108). Volmaen ve ark. (109), remifentanil (0.4 µg kg⁻¹dk⁻¹) ile (%50) N₂O'yu doğum analjezisinde kıyasladıkları bir çalışmada remifentanilin daha iyi bir ağrı giderme skoru sağladığını rapor etmiştir.

Postoperatif bulantı-kusma artmış maliyet ve gecikmiş taburculuk ile sonuçlanabilmekle birlikte hasta için hoş olmayan bir deneyimdir (110). Apfel ve ark. (111), erken PBK'nın en başta gelen nedeninin volatil anestezikler olduğunu bildirmiştir. N₂O kullanımı bulantı ve kusma gibi istenmeyen sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (112).

Çalışmamızda bulantı-kusma, Grup N'de Grup R'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. N₂O'in bulantı-kusmaya olan etkilerinin çalışıldığı bir meta analizde Tramer ve ark. (113), N₂O'in ihmal edilmesinin postoperatif kusmayı azaltmakta önemli olduğunu vurgulamıştır. Cartwright ve ark. (29), günübürlük cerrahi için alfentanil (25 µg kg⁻¹ bolus, 1 µg kg⁻¹ dk⁻¹ infüzyon) ve remifentanil (1 µg kg⁻¹ bolus, 0,25 µg kg⁻¹ dk⁻¹ infüzyon) kıyasladıkları bir çalışmada remifentanil grubunda postoperatif %18 oranında bulantı bildirmişlerdir. Song ve ark. (114), sevofluran anestezisi alan hastalarda remifentanil kullanılmamasını (0,05-0,2 µg kg⁻¹dk⁻¹) ve kullanılmamasını karşılaştırmışlardır. PBK oranlarını arttırmadan ve ek antiemetik ve analjezik kullanılmadan, ekstübasyon zamanlarının ve hasta derlenme süresinin remifentanil alan grupta daha kısa olduğunu bulmuşlardır.

Baum'a göre, N₂O taşıyıcı gaz olarak rutinde kullanılmamalıdır ve bazı ekonomik avantajlarla beraber daha güvenli olan O₂/medikal hava karışımı bu eski anestezinin yerini alabilir. Kısa etkili opioidler ile birlikte halojenli ajanların kombinasyonu, N₂O'nun klinik uygulamada sınırlandırılması olasılığı ile sonuçlanmaktadır (115).

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Genel anestezi altında total abdominal histerektomi yapılan hastalarda, nitroz oksit ve remifentanili karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamızda; genel olarak intraoperatif kalp atım hızı, remifentanil alan hastalarda düşük seyretmiştir. B 12 vitamini ve ferritin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir Aldrete derlenme skorunun 9 olma süresi nitroz oksit alan grupta daha uzun bulunmuştur. Nitroz oksit alan grupta bulantı kusma görülme sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; remifentanilin en az azot protoksit kadar stabil bir hemodinamik etki ve hızlı derlenme ve daha az yan etkiye neden olarak konforlu bir genel anestezi sağladığı kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

1. Ghatge S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia? *Acta Anaesth Scand.* 2003;47(8):917-31.
2. O’Keeffe NJ, Healy TE. The role of new anesthetic agents. *Pharmacol Ther.* 1999;84(3):233-48.
3. Shaw AD, Morgan M. Nitrous oxide: time to stop laughing? *Anaesthesia.* 1998;53:213-5.
4. Torri G. Inhalation Anesthetics. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:215-28.
5. Hopkins PM. Nitrous oxide: a unique drug of continuing importance for anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19:381-9.
6. Bozkurt P: Azot protoksitsiz düşük akımlı anestezi teknikleri: Düşük Akımlı Anestezi - Düşük akımlı, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. Birinci baskı. Tomatır E (ed) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002, S: 269-280.
7. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology.* 1996;84:812-820.
8. Lang E, Kapila A, Shlugman D. Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996;85:721-728.
9. Derhwitz M, Fragen RJ, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesthesiology.* 1994;81(3): 619-23.

10. Glass PS, Hardman D, Kamiyama, Quill TJ, Marton G, Donn KH et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil. *Anesth Analg*. 1993, 77:1031-1040.
11. Johansen JW. Update on Bispectral Index Monitoring. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20: 81-99.
12. Davies NJH, Cashman JN. Lee's Synopsis of anaesthesia (Çev. I Özkoçak Turan). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri Yayınları, 2008:135-137.
13. Eger EI II: Age, minimum alveolar concentration and minimum alveolar concentration-awake. *Anesth Analg*. 2001;93:947.
14. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Klinik Anesteziyoloji (4. Baskı) (Ç.M. Tulunay, H Cuhruk). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008:929.
15. Miller RD. Miller Anestezi. (Çev. Ed. Ayhan D). Martin JL, Njoku DB. Modern İnhalasyon Anesteziklerinin Metabolizması ve Toksisitesi. (Çev. Ed. Kavak GÖ). (6. Baskı). İzmir, İzmir Güven Kitabevi, 2010:231-72.
16. Goldberg ME, Cantillo J, Larijani GE, Torjman M, Vekeman D, Scheren H. Sevoflurane versus isoflurane for maintenance of anaesthesia: are serum inorganic fluoride ion concentrations of concerns? *Anesth&Analg* 1996;82:1268.
17. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Klinik Anesteziyoloji (4. Baskı) (Ç.M. Tulunay, H Cuhruk). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008:173-74.
18. Hughes M.A, Glass P.S.A, Jacobs J.R: Context-1993 sensitive halftime in multicompartement pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992;76:334-341.

19. Hiller SC, Mazurek MS. Monitored Anesthesia Care. In: Barash PG, Stoelting RK Eds. *Clinical Anesthesia*. (5th ed.) Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006:1246-1261.
20. James M.K, Feldman PI, Shuster SV. Opioid reseptör activity of 6187084B, a novelultrashort acting analgesic in isolated tissues. *Journal of Pharmacolgy and Exp.Ther.* 1991;259:712-718.
21. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW et al. Naloxane-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanil or alfentanil.*J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274 (1):34-9.
22. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology.* 1993;79:893-903.
23. Hoffman WE, Cunningham F, James MK. Effects of remifentanil;a new short acting opioid on cerebral flow, brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetised with isoflurane and nitrousoxide. *Anesthesiology.* 1993;79:107-113.
24. Miller RD. *Miller Anestezi.* (Çev. ed. Aydın. D). Fukuda K. İntravenöz Opioid Anestezikler. (Çev. Ed. Erkin Y). (6.Baskı). İzmir, İzmir Güven Kitabevi, 2010:379-437.
25. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (6187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 1993; 79:881-892.
26. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29:80-94

27. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse S, Conors PM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;87:531-541.
28. Minto CF, Schnider TW, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86:10-23.
29. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, Jansen JP, Wall C, Remy B et al. A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anaesth Analg*. 1997;83:1014-1019.
30. Miller RD. Miller Anestezi. (Çev. ed. Aydın. D). Stanski DR, Shafer SL. Anestezi Derinliğinin Ölçülmesi. (Çev. Ed. Ayhan B) (6.Baskı) İzmir, İzmir Güven Kitabevi, 2010:1227-64.
31. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst RL, Baughman V, Glass PS. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87:253-259.
32. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolised by esterases. *Anesth. Analg*. 1995;81:619-623.
33. Westmoreland CL, Sebel PS, Grapper A. Fentanyl or alfentanil decreases the MAC of isoflurane in surgical patients. *Anesth Analg*. 1994;78:23-28.
34. Brunner MD, Breithwaite P, Jhaveri R, McEwan A, Goodman DK, Smith LR. MAC reduction of isoflurane by sufentanil *Br.J.Anaesth*. 1994;72:42-46.
35. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth. Analg*. 1995;80:990-993.

36. Mc Ewan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology*. 1993;78:864-869.
37. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anaesth. Analg.* 1996;83:348-353.
38. Miller RD. Miller Anestezi. (Çev. Ed. Aydın D). Patel PM, Drummond JC. Serebral Fizyoloji ve Anestezi. (Çev. Ed. Mirzai H). (6.Baskı). İzmir, İzmir Güven Kitabevi, 2010:813-57.
39. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentration that assures adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87(6):1549-62.
40. Rosow C and Manberg D. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin Nort America*. 2001;19:947-66.
41. Ozcan MS, Ozcan MD, Khan QS, Thompson DM, Chetty PK. Does nitrous oxide affect bispectral index and state entropy when added to a propofol versus sevoflurane anesthetic? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(4):309-15
42. Babacan A, Akçalı DT. Nöroanesteziye Monitörizasyon. Nöroanestezi. Keçik Y. (ed) 1.baskı. Ankara. Atlas Kitapçılık; 2000, 65-103.
43. Sigl JC, Chamoun NC. An introduction to bispectral analysis for the EEG. *J Clin Monit*. 1994; 10: 392-404.

44. Todd MM. EEG Processing and the Bispectral Index. *Anesthesiology*. 1998; 980-1002.
45. Veselis RA, Reinsel R, Wronski M. Analytical Methods to differentiate similar EEG spectra: Neural network and discriminant analysis. *J Clin Monit*. 1993; 9(4):257-67.
46. Bard JW. The BIS Monitor: a review and technology assessment. *AANA J*. 2001;69:477-483.
47. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F. BIS monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology*. 1997;87: 808-815.
48. Trope RM, Silver PC, Sagy M. Concomitant assessment of depth of sedation by changes in BIS and changes in autonomic variables (heart rate and/or BP) in pediatric critically ill patients receiving neuromuscular blockade. *Chest*. 2005;128:303-307.
49. LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. B Role of the BIS in sedation monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 490-500.
50. Alkire MT. Quantative EEG correlations with brain glucose metabolic rate doring anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998; 89: 323-33.
51. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Klinik Anesteziyoloji (4. Baskı) (Ç.M. Tulunay, H Cuhruk). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008:224.
52. Eamon P, Venkat R. Heamodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. *Can J Anesth*.1993; 40(8):703-5.

53. Shirashi K. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. *Can J Anesth.* 1992;39: 216-22.
54. Meistelman D. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anesth.* 1992;39(7):665-8.
55. Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth.* 1994;72(1):214-23.
56. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KT. Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *Br J Anaesth.* 1993; 70(4):482-6.
57. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, El-Bakry AK. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth.* 1995;75(1):113-34.
58. Magorian T, Ward P. The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg.* 1995;80(4):23-47.
59. Miller RD. Pharmacokinetics of competitive muscle relaxant. *Br J Anaesth.* 1982;54:161-75.
60. Yang L, Wang H, Zhang L, Bi S, Lu W. Yang L. Population pharmacokinetics of rocuronium delivered by target-controlled infusion in adult patients. *Chin Med J.* 2010;123(18):2543-47.
61. Vuksanaj D, Fisher DM. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology.* 1995;82(5):1104-10.
62. Hull JM, Robertson EN. Effect of rocuronium and vecuronium on intraocular pressure. *Br J Anaesth.* 1992;69(5):534-6.
63. Morthy S, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg.* 1995;80(5):234-7.
64. James MFM. Nitrous oxide: still useful in the year 2000? *Curr Opin Anaesthesiol.* 1999;12:461-466.

65. Kayhan Z. Genel anestezi. Klinik anestezi. (3. Baskı). Kayhan Z (ed) Logos yayıncılık, Ankara 2004, S. 65-125.
66. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji (4. Baskı) (Ç.M. Tulunay, H Cuhruk). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008:166.
67. Eger EI, Lampe GH, Wauk LZ, Whitendale P, Cahalan MK, Donegan JH. Clinical pharmacology of nitrous oxide: an arguments for its continued use. *Anesth Analg.* 1990;71: 575-585.
68. Bilgi M, Goksu S, Mizrak A, Cevik C, Gul R, Koruk S et al. Comparison of the effects of low-flow and high-flow inhalation anaesthesia with nitrous oxide and desflurane on mucociliary activity and pulmoner function tests. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27;000-000.
69. Schmitt EL, Baum VC. Nitrous oxide in pediatric anaesthesia: friend or foe ? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(3);356-9.
70. Orhan-Sungura M, Apfela C, Akça O. Effects of nitrous oxide on intraoperative bowel distension. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18: 620–624.
71. Hohner P, Reiz S. Nitrous oxide and the cardiovascular system. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38:763-766.
72. Jahn UR, Berendes E. Nitrous oxide-an outdated anaesthetic. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19:391–397.
73. Weimann J. Toxicity of nitrous oxide. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17(1);47-61.
74. Kissin I. General anesthetic action: An absolute notion? *Anesth Analg.* 1993;76:215-8.
75. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:145-53.

76. Kochs E, Kalkman CJ, Thornton C, Newton D, Bischoff P, Kuppe H, Abke J et al. Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration Isoflurane/Nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg.* 1999;88:1412-7.
77. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J et al The effect of the interaction of Propofol and Alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral index. *Anesth Analg.* 1998;87:949-55.
78. Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn- Ross M. The bispectral index: A measure of depth of sleep? *Anesth Analg.* 1999;88:659-61.
79. Stevens WC, Dolan WM, Gibbons RT. Minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology.* 1975;42:197-200.
80. Murray DJ, Mehta MP, Forbes RB, Dull DL. The additive contribution of nitrous oxide to halothane MAC in infants and children. *Anesth Analg* 1990;71:120-4.
81. Murray DJ, Mehta MP, Forbes RB. The additive contribution of nitrous oxide to isoflurane MAC in infants and children. *Anesthesiology.* 1991;75:186-90.
82. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog.* 2008;55(4):124-30.
83. Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology.* 1998;88:18-24.
84. Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M, Eger EI. Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision produce by desflurane and isoflurane :Desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl. *Anesthesiology.* 1998;88:43-9.
85. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, Agashe GS, Clark JD, Maze M. Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of $[\alpha]_2B$ adrenoceptors. *J Neurosci.* 2000;20:9242-51.

86. Zhang C, Davies MF, Guo TZ, Maze M. The analgesic action of nitrous oxide is dependent on the release of norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology*. 1999;91:1401–7.
87. Richebé P, Rivat C, Creton C, Laulin JP, Maurette P, Lemaire M, Simonnet G. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties *Anesthesiology*. 2005;103(4):845-54.
88. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drugs*. 2004;18:1085-104.
89. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur 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.
90. Iannuzzi E, Iannuzzi M, Cirillo V, Viola G, Parisi R, Cerulli A et al. Peri-intubation cardiovascular response during low dose remifentanil or sufentanil administration in association with propofol TCI. *Minerva Anesthesiol*. 2004;70(3):109-15.
91. Grant S, Noble S, Woods A, Murdoch J, Davidson A. Assessment of intubating conditions in adults after inductions with propofol and varying doses of remifentanil. *Br J Anaesth*. 1998;81:540-543.
92. Thompson JP, Hall AP, Russel J, Cagney B, Rowbotham DJ. Effect of remifentanil on the hemodynamic response to tracheal intubation. *Br J Anaesth*. 1998; 80:467-469.
93. Servin FS: Remifentanil: an update . *Curr Opin Anaesthesiol*. 2003;16:367–372.
94. Wroth R, Peacock J, Reilly C. Cardiovascular changes following administration of remifentanyl in combination with either propofol or isoflurane. *Br J Anaesth*. 1997;78:461.
95. Alexander R, e-Moalem H. Remifentanyl attenuates the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anesth Analg*. 1999;88:424.
96. Hogue CH, Bowdle TA, O'Leary C, Duncalf D, Miguel R, Pitts M et al. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg*. 1996;83:279-85.

97. Rao LK, Francis AM, Wilcox U, Miller JP, Nagele P. Pre-operative vitamin B infusion and prevention of nitrous oxide-induced homocysteine increase. *Anaesthesia*. 2010;65:710-715.
98. Myles PS, Chan MTV, Leslie K, Peyton, Paech M, Forbes A. Effect of nitrous oxide on plasma homocysteine and folate in patients undergoing major surgery. *Br A Anaesth*. 2008;100:780-6.
99. Nunn JF. Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *Br J Anaesth*. 1987;59:3-13.
100. Krajewski W, Kucharska M, Pilacik B, Fobker M, Stetkiewicz J, Nofer JR, Wronska-Nofer T. Impaired vitamin B12 metabolic status in healthcare workers occupationally exposed to nitrous oxide. *Br J Anaesth*. 2007;99(6):812-8.
101. Skacel PO, Hewlett AM, Lewis JD, I.umb M, Nunn JF, Chanarin I: Studies on the haemopoietic toxicity of nitrous oxide in man. *Br.J. Haematol*. 1983;53: 189-200.
102. Badner NH, Drader K, Freeman D, Spence JD. The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative elevations in plasma homocysteine. *Anesth Analg*. 1998; 87(3):711–3.
103. Badner NH, Beattie WS, Freeman D, Spence JD. Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1073-9.
104. Foschi D, Rizzi A, Zighetti ML, Bissi M, Corsi F, Trabucchi E, Mezzetti M, Cattaneo M. Effects of surgical stress and nitrous oxide anaesthesia on peri-operative plasma levels of total homocysteine. *Anaesthesia*. 2001;56(7):676-9.
105. Hadzic A, Glab K, Sanborn KV, Thys DM. Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;83(4):863-6.
106. Aldrete JA, Kroulik D: A postanaesthetic recovery score. *Anesth Analg*. 1970; 49: 924-933.
107. Mathews MD, Gaba V, Zaku B, Neuman GG. Can remifentanyl replace nitrous oxide during anaesthesia for ambulatory orthopedic surgery with desflurane and fentanyl? *Anaesth Analg*. 2008;106:101-8.

108. Ross AK, Davis PJ, Dear GL, Ginsberg B, McGovan FX, Stiller RD et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg.* 2001;93:1393–401.
109. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Ohtonen P, Alahuhta S. Comparison of remifentanyl and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(4):453-8.
110. Watcha MF, Smith I. Cost-effectiveness analysis of antiemetic therapy for ambulatory surgery. *J Clin Anesth.* 1994;6:370-7.
111. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth.* 2002;88:659-68.
112. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2006;102(6):1884-98.
113. Tramer M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesthesia.* 1996; 76: 186–193.
114. Song D, Whitten CW, White PF. Remifentanyl infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 2000; 90: 1111-3.
115. Baum JA. The carrier gas in anaesthesia: nitrous oxide/oxygen, medical air/oxygen and pure oxygen. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004 ;17(6):513-6.