

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİKROLARİNGOSKOPİLERDE REMİFENTANİL İLE
SÜKSİNİLKOLİNİN ENTÜBASYON KOŞULLARI**

UZMANLIK TEZİ

**DR. SEVGİ TOPAL
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NURÇİN GÜLHAŞ**

MALATYA- 2011

İÇİNDEKİLER

1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgile	3
2.1.Mikrolaringoskoplarda Anesteziik Yönetim	3
2.1.1.Kapalı sistem	4
2.1.1.1.Kapalı sistemin avantajları	4
2.1.1.2. Kapalı sistemin dezavantajları	4
2.1.1.3.Kapalı sistem entübasyon teknikleri	5
2.1.1.3. 1.Mikrolaringoskopi tüpleri	5
2.1.1.3. 2.Laser tüpleri	5
2.1.2.Açık sistem	5
2.1.2.1.Açık sistemin avantajları	5
2.1.2.2.Açık sistemin dezavantajları	5
2.1.2.3.Açık Sistem non entübasyon teknikleri	6
2.1.2.3.1.Spontan ventilasyon teknikleri	6
2.1.2.3.2.İnsuflasyon teknikleri	6
2.1.2.3.3.Jet ventilasyon teknikleri	6
2.2.Remifentanil	8
2.2.1. Fizikokimyasal özellikleri	8
2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri	9
2.2.3. Farmakodinamik özellikleri	12
2.2.4. Hemodinamik etkileri	14
2.2.5. Solunuma etkileri	14
2.2.6. Santral sinir sistemi ve kas-sinir kavşağı üzerindeki etkileri	14

2.2.7. Farmakodinamik ilaç etkileşimleri	15
2.3.Süksinilkolin	16
2.3.1. Yan Etkiler	19
2.3.1.1.Kardiyovasküler yan etkiler	19
2.3.1.2.Hiperkalemi	19
2.3.1.3,İntraoküler Basınç Artışı	20
2.3.1.4.İntragastrik Basınç Artışı	20
2.3.1.5.Kas Ağrısı	20
2.3.1.6.Pediatride önemli yan etkiler	21
2.3.1.7.Malign Hipertermi	21
2.3.1.8.İntrakranial Basınç Artışı	22
2.3.1.9.Yaygın Kontraksiyonlar	22
2.4.Kas Gevşeticisiz Entübasyon	22
2.4.1.İnhalasyon ajanları	23
2.4.1.1. Halotan ve enfluran	23
2.4.1.2.Sevofloran	23
2.4.2.Zor hava yolu	23
2.4.3.Lidokain	23
2.4.4.İndüksiyon ajanları	24
2.4.4.1.Tiyopental	24
2.4.4.2.Propofol	24
2.4.4.3.Opioidler	24
2.4.4.3.1.Fentanil	24
2.4.4.3.2.Alfentanil	24
2.4.4.3.3.Remifentanil	25

3-Gereç ve yöntem	26
4-Bulgular	28
5-Tartışma	33
6-Sonuç	37
7- Özet	38
8-Summary	40
9-Kaynaklar	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ach: Asetilkolin

AKC: Akciğer

CT: Compoterize tomografi

CMS: Cerrah memnuniyet skoru

EKG: Elektrokardiyografi

ETCO₂: End tidal karbondioksit

FDA: Food and Drug Administration

IV: İntravenöz

KAH: Kalp atım hızı

Kalp B: Kalp basıncı

KVS: Kardiyovasküler sistem

LMA: Laringeal maske

MAC: Minimum alveolar konsantrasyon

MR: Magnetic rezonans

MI: Miyokard infarktüsü

OAB: Ortalama arter basıncı

PA AKC: Posterior anterior akciğer grafisi

SAB: Sistolik arter basıncı

Sch: Süksinilkolin

TİVA: Total intravenöz anestezi

TABLO VE GRAFİK DİZİNİ

Tablo1. Grupların demografik verileri	34
Tablo 2. Grupların derlenme özellikleri ve cerrah memnuniyet skorları	38
Tablo 3. Yan etkiler	38
Grafik 1. Grupların çene gevşekliği	35
Grafik 2. Grupların laringoskopi özellikleri	35
Grafik 3 Grupların vokal kord özellikleri	36
Grafik 4. Grupların SAB değerleri	36
Grafik 5. Grupların OAB değerleri	37
Grafik 6. Grupların KAH değerleri	37

1.AMAÇ

Mikrolaringeal endoskopik (MLE) operasyonlar kısa süreli günübirlik girişimler olmakla birlikte, anestezi açısından özellik gösterirler (1). Larinksin stimülasyonu hipertansiyon taşikardi ve aritmi gibi refleks yanıtlarla birlikte. MLE girişim sonrası miyokardial iskemi veya infarkt görülebilir (2). Bu tür operasyonlarda hızlı induksiyon, uyanma ve yeterli analjezi sağlayan anestezik ajanlar tercih edilir (1).

Kısa ve orta süreli operasyonlarda nöromüsküler ilaç dozunu en aza indirmek veya nöromüsküler blokaja alternatif yöntemler gündemde olan bir konudur. Mikrolaringoskopide operasyon süresinin kısa olmasından dolayı ya Sch (3) veya kısa etkili nondepolarizan ajanlar (4) kullanılır. Ancak Sch kullanımı, sonrası uzamış paralizi, postoperatif miyalji hiperpotasemi, intraoküler, intrakraniyal basınç artımı gibi yan etkiler görülebilir. Yan etkileri Sch'e göre daha az olan kısa etkili nondepolarizan kas gevşetici ajanların ise antagonist gerektirmesi ve trakeal entübasyon ya da maske ile ventilasyon yapılamadığı durumlarda bloğu hızlı geri döndürmenin mümkün olmaması gibi istenmeyen etkileri bulunmaktadır.

Yapılan birçok araştırmada propofol ile birlikte remifentanil kullanımının kas gevsetici kullanmaksızın uygun entübasyon koşulları (5), iyi bir hemodinamik stabilite ve erken derlenme sağladığı bildirilmiştir (3, 4).

Bu nedenle çalışmamızda remifentanil ile kas gevşetisiz entübasyon uyguladığımız mikrolaringoskopi olgularını; entübasyon koşulları ve hemodinami ve açısından Sch uyguladığımız olgularla karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Mikrolaringeal Endoskopik (MLE) Operasyonlarda Anesteziik Yönetim

Mikrolaringoskopi; operasyon sahasının dar olması ve aynı zamanda da hava yolu olması nedeni ile anesteziyolog ile cerrahın son derece uyumlu çalışmasını gerektiren bir prosedürdür (1, 2, 3, 6). Hastalar minimal kord lezyonlu sağlıklı bireylerden, stridorlu, glottik karsinomalı yaşlı bireylere kadar değişmektedir (1, 4). Prosedür boyunca anesteziyolog hava yolunu koruyucu anestezi uygulamalıdır (1, 2). Endoskopik cerrahiye hazırlanan hastalara, potansiyel hava yolu sorunlarına özel dikkat sarfedilerek, titiz preoperatif fizik muayene yapılmalı ve tıbbi hikaye alınmalıdır (2). Standart hava yolu değerlendirilmesinden sonra trakeal entübasyon şeklinin ve hava yolu patolojilerinin değerlendirilmesi için cerrah tarafından indirekt ve direkt laringoskopi yapılarak laringeal yol görülmeli ve ciddi lezyonların glottik seviyesi belirlenmelidir (1, 2). Bu hastaların preoperatif PA AKC grafisi, subglottik ve trakeal lezyonları gösteren CT ve MR'ı bulunmalıdır (1, 2).

Daha önce görülerek hazırlığı yapılmış hastaya; sekresyonların önlenmesi ve sedasyon için premedikasyon yapılır (2,4). Bütün endoskopik girişimler için ideal bir anestezi tekniği yoktur. Anestezi tekniği; hastanın genel durumu, lezyonun lokalizasyonu, mobilitesi, boyutu ve cerrahi ya da laser gereksinimi olup olmamasına göre değişir (1).

İdeal teknik (1);

1-Kullanışlı olmalı

2-Aspirasyona karşı hava yolunu korumalı

3-Yeterli oksijenasyon ve CO₂ sağlayan kontrollü ventilasyon olmalı

4-İndüksiyon anestezisi dengeli olmalı

5-Temiz sekresyonsuz cerrahi saha olmalı

6-Cerrahın zaman kısıtlaması olmamalı

7-Hava yolunu riske sokacak KVS instabilite olmamalı

8-Öksürük, ıkınma, nefes tutma ya da laringospazma acilen müdahale edilebilmeli

9-Operasyon ağrısız, konforlu olmalı ve operasyonun sonunda hasta uyanmaya hazır olmalıdır

Yukarıda sayılan maddelerin bazıları tartışmalıdır. Kafalı trakeal tüpün varlığı hava yolu güvenliğini sağlar, aspirasyonu önler fakat glottik bir lezyonu gizleyebilir ve laser açısından güvenli değildir. Kafalı bir laser tüp, laser ile oluşabilecek hava yolu yangınlarından koruyucudur fakat internal çap external çaptan daha büyüktür ve laringeal lezyonları saklayabilir. Jet ventilasyon teknikleri ise spesifik ekipman gerektirmektedir. MLE için kullanılan anestezi teknik 2 gruba ayrılmaktadır.

2.1.1.Kapalı sistem

Kafalı trakeal tüp kullanılır ve alt hava yollarını koruyucudur

2.1.1.1.Kapalı sistemin avantajları :

1-Bütün anestezi teknikerin kullandığı rutin tekniktir

2-Alt hava yollarını koruyucudur

3-Hava yolu kontrol altındadır

4-Ventilasyon kontrol altındadır

5-Volatil ajana bağlı minimal hava kirliliği

2.1.1.2. Kapalı sistemin dezavantajları:

1-Lezyonun görünebilirliğini ve cerrahi erişilebilirliğini sınırlamaları

2-Küçük tüp kullanımına bağlı yüksek basınçlar uygulanması

3-Entübasyon süresince tüple ilişkili vokal kord hasarı

4- Lasere bağlı hava yolu yangınları

2.1.1.3.Kapalı sistem entübasyon teknikleri

2.1.1.3.1.Mikrolaringoskopi tüpleri:

Mikrolaringoskopi tüpleri endoskopik prosedürler için spesifik olarak uzun, internal ve external çapları küçüktür. Tipik olarak 4-5 mm internal çaplı, yüksek volümlü düşük kaf basınçlı, oral ya da nasal versiyonludur (1, 2, 4). Bu tüpler laser cerrahisi için kullanışlı değildir.

2.1.1.3.2.Laser tüpleri (1, 2, 4):

Muhtelif tiplerdeki çeşitli laserli endotrakeal tüplerin korunması için alüminyum ve bakır bantlar değerlendirilmiştir. Bu kullanım medikal literatürde iyi desteklenmiş ise de FDA onayına sahip değildir. Merocel Laser Guard bir sentetik sünger yüzeye lamina edilmiş yapışkan metal folyodan oluşan FDA onaylı endotrakeal, ticari bir sargıdır. Piyasada mevcut Xomed Laser Shield tüpü, silikonda ince parçalanmış alüminyum tozundan bir dış tabaka ile silikondan imal edilmiştir. Lazer Flex Tüp ve Fome-Cuf Tüp de spesifik laserlerle kullanımları onaylanmış endotrakeal tüplerdir. Laser kullanımına bağlı 2 ana tehlike vardır

1-Lasere bağlı hava yolu yangınları

2-Operasyon odasında hastanın laser radyasyonuna maruz kalması

2.1.2.Açık sistem

Kafli trakeal tüp kullanılmadan uygulanan spontan ventilasyon, insuflasyon teknikleri ve jet ventilasyonu içerir. Her iki sistemin avantajları olduğu kadar dezavantajları da vardır.

2.1.2.1.Açık sistemin avantajları

- 1-Lasere göre güvenlidir
- 2-Tüpe bağlı travma riski azalmıştır
- 3-Tam laringeal görüş

2.1.2.2.Açık sistemin dezavantajları

- 1-Alt hava yollarını koruyucu değildir
- 2-Spesifik ve deneyimli cerrahi ve anestezi ekibi gerektirmesi, lezyonun cerrahi ulaşılabilirliğinin olması

2.1.2.3.Açık sistem non entübasyon teknikleri

2.1.2.3.1.Spontan ventilasyon teknikleri

Vücutta yabancı cismin çıkarılması, hava yolu dinamiklerinin değerlendirilmesinde, tam olmayan glottik ve subglottik lezyonların çıkarılmasında kullanılır. Bu teknikle spontan soluyan hastalarda obstrüktif olmayan glottik hastalarda açık bir görüş sağlanır. %100 O₂ ve sevofluran ile indüksiyona başlanır hastanın tolere edebildiği anestezi derinliği pupil boyutu kalp P ve kalp hızına göre klinik olarak değerlendirilir. Topikal lidokain kullanılan laringoskop ile vokal kord seviyelerine ve aşağısına kadar ilerletilir. Hasta % 100 O₂ ile maskelenirken anestezi derinliği propofol infüzyonları ile sağlanır. Anestezi derinliği rijid laringoskopi ya da bronkoskopi altında klinik belirtilere göre değerlendirilir.

2.1.2.3.2.İnsuflasyon teknikleri

Anestezik gazların ve ajanların insuflasyonla verilme yolları

- 1-Küçük bir kateter lareneal açıklığın hemen üstünden nazofarinkse konur
- 2-Trakeal tüp direkt nazofarinks yoluyla yumuşak damağın üstünden yerleştirilir

3-Nazofarengial hava yolu

4-Laringoskop ya da bronkoskopa yan kenar ya da kanal geçişi

2.1.2.3.3.Jet ventilasyon teknikleri

İlk kez 1967 yılında Sanders tarafından tanımlanmıştır. Supraglottik, subglottik ve transtrakeal jet ventilasyon teknikleri vardır.

-Supraglottik jet ventilasyon: Gazın jetinin; jetli iğnenin rijit süspansiyonun laringoskopa ataçmanı sayesinde gazı supraglottise ulaştırılan bir tekniktir.

-Subglottik jet ventilasyonda: Özel olarak dizayn edilmiş bir tüp veya kateterin glottisten geçirilip trakeaya yerleştirilmesi ile yapılır.

-Transtrakeal jet ventilasyonda: Özel olarak dizayn edilmiş perkütan transtrakeal kateterlerin trakea ya da krikoid membrandan geçirilmesi ile yapılır(1, 3).

Jet ventilasyon teknikleri hava yollarının tam olarak tıkanmadığı erken malignitelerde, benign glottik patolojilerde yaygın olarak kullanılır. Tipik jet ventilasyon teknikleri preoksijenasyonu takiben IV indüksiyonu ve kas gevşetici verilmesini takip eder laringoskopi yapılır, LMA takılır cerrah hazır olana kadar % 100 O₂ ile ventilasyona devam edilir alternatif olarak yüz maskesi ile ventilasyon yapılabilir.

Rutin monitörizasyonda kan basıncı, oksijen saturasyonu, EKG ve ETCO₂ takibi yapılır(4).

Uygun hastalarda lokal anestezi uygulanabilir. Öğürme refleksini azaltmak amacıyla larenks mukozası, dil kökü, vallekula apeksine topikal anestezi uygulanır. Ancak bir çok vakada genel anestezi tercih edilir (4, 5, 7).

Hızlı ve seri indüksiyonun en önemli amacı yan etkilere sebep olmadan hızlı ve verimli bir şekilde en optimum entübasyon koşullarını sağlamaktır (8, 9, 10, 11). Hızlı bir iyileşme ve güçlü analjezinin gerekli olduğu mikrolaringoskopi operasyonları remifentanilin özelliklerinden yararlanılabilecek cerrahi bir prosedürdür (4, 13). İndüksiyonun yetersiz olması nedeniyle larenks stimülasyonuna bağlı hipertansiyon, taşikardi ve aritmiler ortaya

çıkabilir. Bu tür uyarılar özellikle önceden kardiyovasküler sorunları olan hastalarda daha ciddi sonuçlara yol açabilir (4, 12).

2.2.REMİFENTANİL

Klinik kullanımı, 1996'da ABD'de onaylanan yeni sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır. 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 (14, 15, 16, 17, 18, 19).

2.2.1.Fizikokimyasal özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspopil)-fenilamina]Lpiperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ 'lik çözeltiliye sulandırılması gereken 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür, oktanol/su partiyon katsayısı pH: 7.4'te 17.9'dur. Remifentanil proteine % 92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları remifentanilin μ -opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, S ve K reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (19, 20). Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (4, 21).

Remifentanilin major metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir (22).

Remifentanil asit de aynı şekilde μ , S, K reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan ve remifentanil ya da remifentanil asitle elektroensefalogramın (EEG) baskılanmasını araştıran bir çalışmada, metabolik ana bileşikten 4100 kat zayıf bulunmuştur. Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü μ -opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir (19).

2.2.2.Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine çok benzemekle birlikte, bunun kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Kanda yapılan in vitro köpeklerde yapılan in vivo çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. In vitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir (24). Aynı şekilde remifentanil, Sch ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmemektedir (25). İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlk değerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8-40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk.) belirtilmektedir (22, 26, 27). Etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir (17). Yayımlanmış çalışmalarda, remifentanilin terminal eliminasyon yarıömrü konusunda farklı sonuçlar verilmektedir. Bunun nedeni yalnızca çok yüksek dozlar uygulandığında daha yavaş bir eliminasyon evresi gözlemlenmesidir. Tipik klinik dozlar temel

alındığında, bu yavaş evre, testin saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan bütün çalışmalar, remifentanil uygulaması sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğunda görüş birliğindedir. Konsantrasyondaki bu hızlı azalmayı en iyi ortaya koyan, infüzyon süresinden bağımsız bir şekilde 3-5 dk gibi son derece kısa süreli olan koşullara duyarlı yarılanma ömrüdür. Remifentanilin yarılanma ömrü alfentanilinkinden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Solunum depresyonundan geri dönüşün araştırıldığı çalışmada, remifentanilin opioid etkisinin hızla sonlandığı açıkça gösterilmiştir. Alfentanile eşdeğer güçteki konsantrasyonlarda 3 saat süreli remifentanil infüzyonlarından sonra, solunum remifentanille 15 dakikada yeterli hale gelirken, alfentanille bu süre 45 dakikadan uzundur (28, 29). Başka bir çalışmada infüzyon hızları 80 kat arttırıldığında, remifentanil uygulanan hastaların tümü infüzyondan 10 dakika sonra yeterli solunum yapmıştır (30). Yaklaşık olarak eşdeğer güçte alfentanil ve remifentanil kullanılan bir klinik çalışmada, infüzyon kesildikten 5 dakika sonraki nalokson gereksinimi, alfentanil grubunda remifentanil grubundakinden anlamlı ölçüde daha yüksek (%17'ye karşılık %50) bulunmuştur (31). Esteraza dayanıklı metabolizma sayesinde ilacın etkisinde görülen bu hızlı azalma, ilaç normalin birkaç katı dozda bile uygulansa anestezi uygulanmasından sonra geç solunum depresyonu ortaya çıkmasını önler görünmektedir. Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dk içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır (32). Ancak remifentanil kullanımı, postoperatif ağrı insidansında ya da ağrının kontrolü yöntemlerinde değişiklik yaratmamaktadır.

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olur. Remifentanilin esteraza dayanıklı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin

farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Bir çalışmada değişkenlik yüksek olmakla birlikte, karaciğer yetersizliği olan hastaların opioidlere daha duyarlı olduğu, dakika ventilasyonun %50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gerektiği saptanmıştır. Buna göre karaciğer hastalığı bulunanlarda, belli bir etki için verilmesi gerekli dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin ortadan kaybolması aynı derecede hızlı olacaktır (32). Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlemlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır (33). Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli bir alan olmadığı düşünülmektedir. Buna göre remifentanilin IV uygulamadan sonra beyinde etki yaptığı yere iletilmesi AKC ilk geçiş metabolizmasına uğramadığını gösteriyor (34). Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar (32, 35). Bunun sonucu olarak, fentanil gibi diğer opioidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Dahası derlenme üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın cerrahi girişim bitene dek remifentanilin uygulanmasına devam edilebilir (35, 36, 37, 38, 39, 40, 41). Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da IV hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki, remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir (26, 42). Pediatrik hastalarda (2-12 yaş) yapılan bir çalışmada, remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinler için bildirilene çok benzemektedir (43). Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır, daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastaların başlangıç yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve o hasta üzerinde gerektiği şekilde titre edilmelidir (34).

Günümüzde kullanılan remifentanil formülünde glisin mevcut olduğundan epidural yolla uygulama önerilmemektedir (44, 45).

2.2.3.Farmakodinamik özellikler

Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Ancak opioidler tek doz ya da infüzyon şeklinde verilmektedir. İlacın eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle, ilaçların güçleri bu uygulama yöntemlerine göre önemli farklılıklar gösterebilir. İdeal olarak bir opioidin gücü ağrıyı giderme yöntemiyle belirlenir. Ağrının geçme hissi çok kişisel bir durum olduğundan, opioidlerin etkisinin gücünü belirlemede değişik ölçütler kullanılmaktadır. EEG'nin spektrum sınırını baskılama yeteneği, bilinç kaybı oluşturabilmesi, deri insizyonunda (azot protoksitle birlikte) hareketi önlemesi, deri insizyonunda hareketi önlemek için gereken uçucu bir anestezinin en düşük alveoler konsantrasyonunu MAC azaltma yeteneği ya da önceden belirlenmiş bir solunum depresyonu derecesi sağlama bu ölçütler arasında sayılabilir. Remifentanil analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil, alfentanilden (miligram miligram olarak) 20-30 kat güçlü bulunmuştur (27). Alfentanildeki gibi analjezik güç arttıkça solunum depresyonu da artmaktadır. Remifentanilin anestezinin indüksiyonu için bilinç kaybı sağlama yeteneği de çift kör bir çalışmada alfentanille karşılaştırılmıştır. Bilinç kaybı için % 50 etkili doz (ED50) remifentanilde 12 µg/kg, alfentanilde 176 µg/kg olarak bulunmuş, bu da remifentanilin tek doz verildiğinde alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu doğrulamıştır (46, 47, 48). Dört saatlik süratli bir infüzyonda, 0.05 µg/kg/dk dozunda remifentanil, 0.5 µg/kg/dk alfentanile eşit düzeyde solunum depresyonu yaratmıştır (30). Buna göre infüzyon açısından gönüllülerdeki solunum depresyonu yapma yeteneğine bakılarak, remifentanilin alfentanilden 10 kat güçlü olduğu söylenebilir. Randel ve arkadaşları % 66 azot protoksit varlığında deri insizyonu sırasında hareketi önlemek için, remifentanil ve alfentanilin en düşük infüzyon hızının ne olması gerektiğini saptamışlardır. Remifentanil için ED50 0.1 µg/kg/dk bulunurken, alfentanil için ED50 0.5 µg/kg/dk dir. 0.75 µg/kg/dk dozunda alfentanil infüzyonundan sonra yanıt hızı

0.04 µg/kg/dk dozunda remifentanilden sonrakiyle aynıdır. Buna göre söz konusu çalışmaların ikisi de infüzyon hızı bakımından remifentanilin alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu göstermektedir (49). Randel ve arkadaşları tarafından yapılan sözkonusu çalışmada, tam kanda remifentanil konsantrasyonları da ölçülmüştür. Hastaların %50'sinde %66 azot protoksit varlığında deri insizyonuna hemodinamik, sempatik ya da somatik yanıtı önleyen kan/plazma konsantrasyonu (Cp50 deri insizyonu), remifentanilde 2 ng/mL, alfentanilde ise 90 ng/mL'dir (tam kan konsantrasyonu). Bu daha önce belirlenmiş 240 ng/mL'lik (plazma konsantrasyonu) alfentanil Cp50 deri insizyonu ve 4.12 ng/mL'lik (plazma konsantrasyonu) fentanil Cp50 deri insizyonu değerlerine uymaktadır (49, 50). Remifentanille yapılan çalışmada, indüksiyon için propofol kullanırken, fentanil ve alfentanilin Cp50 değerinin belirlendiği çalışmalarda ek bir ilaç kullanılmamıştır. Dolayısıyla, remifentanil için belirlenen 2 ng/mL'lik Cp50 değeri gerçek değer altında olabilir. Remifentanilin tam kan konsantrasyonu ölçülürken, diğer opioidlerden çoğunun plazma konsantrasyonlarının ölçülmüş olduğunu belirtmek önemlidir. Remifentanil alfentanille, çift plasebolu çift kör bir çalışmada karşılaştırılmış, burada iki ilaç eşit derecede solunum depresyonu yapacak şekilde hedef kontrollü bir infüzyon aygıtıyla uygulanmıştır. Bu çalışmada remifentanil tam kan konsantrasyonuna dayanılarak alfentanilden 30-40 kat ve alfentanil plazma konsantrasyonu karşısında yaklaşık 60-80 kat daha güçlü bulunmuştur (51). Remifentanilin izofluran MAC'nı azaltma yeteneği de araştırılmıştır. Aynı çalışmada fentanil, sufentanil ve alfentanilin de izofluran MAC'nı azaltma yetenekleri incelenmiştir. MAC'da %50 azalma sağlayan opioid konsantrasyonu, eşdeğer güçte kabul edilebilir. Buna dayanılarak, remifentanilin gücü (tam kan) yaklaşık olarak fentanilinkine eşit (plazma konsantrasyonu) ve sufentanilin de (plazma konsantrasyonu) onda biri kadardır (52, 53, 54, 55, 56, 57).

2.2.4.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 (15, 17, 18, 37, 38, 39). Arada başka ilaçların varlığında kan basıncında daha büyük düşüşler olmuştur; bunlar büyük oranda belirgin bradikardiye bağlıdır ve hastalara önceden glikopirolat verilerek önlenir(41, 42, 49, 58, 59). Remifentanil 5 µg/kg dozlarında histamin salınımına yol açmaz. Remifentanilin 1 µg/kg/dk'lık infüzyon hızlarının, sternotomiden sonra çıkan stres yanıtını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (56, 59).

2.2.5.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 (15, 16, 17, 29, 53, 57, 58). Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonun derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması vb çok sayıda etkene bağımlıdır. Remifentanilin diğer µ-opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Aynı şekilde remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu hızla (genelde 3 dakika içinde) geri gelmesini sağlayacaktır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir (21,36).

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

Remifentanil EEG'de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer µ opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (59, 60, 61). Diğer

opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır. Bir dakikada verilen 2 µg/kg üzerindeki dozların rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir. Sonuçta remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 µg/kg'ı aşmamalıdır. Remifentanil uygulamasından sonraki 30-60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, rijidite gözlemlenmemiştir(59). Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılması düşünüldüğünde, infüzyonla vermek daha uygun olur (60). Sıfır derece kinetiğiyle uygulanan bir infüzyonla, kararlı durum konsantrasyonuna çok çabuk erişilmektedir. Bu nedenle genellikle yalnızca analjezi amaçlı kullanımda bolus dozu verilmesine pek gerek yoktur. Bunun bir istisnası, kısa süreli ve ağırlı girişimlerdir; bu amaçla 1 µg/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 desaturasyonunu önleyebilir (27, 34).

2.7.7.Farmakodinamik ilaç etkileşimleri

Remifentanil etkisi çok hızlı başlayıp çok da hızlı kaybolduğundan, anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED50 12 µg/kg'dır. Ancak 20 µg/kg'da bile bazı hastalarda bilinç kaybı olmamış, ayrıca yüksek oranda belirgin bir rijidite gelişmiştir. Birçok hastada da gerçek sonlanım noktası olan bilinç kaybını belirlemek zor olmuştur. Sonuçta opioid duyarlılığında büyük farklılık olduğundan ve bu ilaçlarla ilişkili yan etkilerden ötürü, yalnızca opioidle anestezi indüksiyonu kısıtlı kalmaktadır. Remifentanil dozunun artırılması bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu %30 oranında azaltmıştır (48). İndüksiyon için en iyi doz düzenlemesi, bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30 saniyede 0.5 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu başlanmasıdır. Daha sonra endotrakeal entübasyona dek remifentanil infüzyonu bu hızda sürdürülür (49). Yaklaşık 1.3 ng/ml'lik remifentanil

konsantrasyonu izofluran MAC'nı %50 azaltır (15). Remifentanil kullanımı azot protoksit, propofol ya da izofluranla desteklenmelidir. Remifentanille birlikte her zaman en alt düzeyde bir propofol infüzyonu (80 µg/kg/dk) ya da volatil bir anestezi konsantrasyonu (0.3 MAC) da uygulanmalıdır (61).

2.3.SÜKSİNİLKOLİN

Tüm kas gevşetici ajanlar yapısal olarak asetilkolin molekülü ile ilişkili olup kuarterner amonyum bileşikleridir. Bu ilaçlar Ach molekülünü taklit ederler ve sinir kas kavşağında kolinerjik nikotinik reseptörlere bağlanırlar. Bu reseptörler organizmada Ach'in fizyolojik olarak bulunduğu her yerde bulunur. Nikotinik reseptörler; otonomik ganglionlarda, muskarinik reseptörler ise otonom sinir sisteminde parasempatik ve sempatik sistemde yer alırlar. Nikotinik ve muskarinik reseptörler sinir kas kavşağında kavşak öncesi alanlarda yer alırlar (4, 62).

1906 yılında Reid Hunt tarafından tanımlanmıştır. 1949 yılında Bavet ve arkadaşları nöromüsküler blok etkisini göstermişler ve ilk kez 1951 yılında Thessleff tarafından kas gevşetici olarak kullanılmıştır. Yapı bakımından süksinildikolindir ve bir kuarterner amonyum içerir. İki Ach molekülü içeren bu kopyaya benzer yapı Sch'in etki mekanizması, yan etkileri ve metabolizmasını açıklamaktadır. pH=3.2-3.5'dir (4, 63).

Sch, nöromüsküler bileşkedeki Ach reseptörlerine bağlanarak etki eder. İyon kanallarını açarak Na⁺ ve Ca⁺⁺ çıkışı ve K⁺ girişini sağlar. Bu hareket kasların depolarizasyonunu sağlar. Depolarizasyon, Sch asetilkolinesteraz tarafından yıkılana dek sürer. Sch'in popülaritesinin devam etmesi, etkisinin hızlı başlamasına (30-60sn) ve kısa (10 dk'dan az) olmasına bağlıdır. Sch etki süresinin kısa olması, butirilkolinesterazlar tarafından süksinilmonokolin ve kolin molekülüne hidroliz edilmesine bağlıdır. Süksinilmonokolinin çok az nöromüsküler blok etkisi vardır. Daha sonra süksinik asit ve koline yıkılır (4, 62).

Psödokolinesteraz nöromüsküler kavşakta çok az ya da hiç bulunmadığından buraya ulaşan Sch'in eliminasyonu difüzyon yolu ile olmaktadır. İlacın serum düzeyi düştükçe kavşaktan plazmaya diffüze olmakta bu da etki süresini sınırlamaktadır (4 62).

Sch ile oluşan nöromüsküler blok, ilacın yüksek dozda verilmesi ya da anormal metabolizmaya sahip kişilere verilmesi nedeniyle uzayabilir. Anormal metabolizmaya, düşük enzim düzeyleri ya da genetik aberran enzim varlığında rastlanır (4, 64, 65, 66, 67).

Psödokolinesteraz seviyesinin azaldığı durumlar (4, 64):

Karaciğer hastalıkları

Gebeliğin ileri dönemleri

Yanıklar

Böbrek yetmezliği

Malnütrisyon

MI

Malignite

Akut enfeksiyon

Bazı ilaçlar: oral kontraseptifler, monoamin oksidaz inhibitörleri, ekotiyafat, sitotoksik ilaçlar, neoplastik ilaçlar, antikolinergik ilaçlar, tetrahydroaminakrin, heksofloronyum, metoklopramid, bambuterol (terbutalin ön maddesi)

Sch'e duyarlı kişilerin ya Sch ve benzoilkolini hidrolize edebilme yetenekleri azalmıştır ya da normal enzimin yerini anormal bir enzim almıştır. 1/100000 konsantrasyondaki lokal anestezi dibukain'in psödokolinesterazı anormal enzime göre daha fazla inhibe ettiği bulunmuştur. Dibukain sayısı (DN) 1/100000 konsantrasyonda dibukain solüsyonu ile psödokolinesteraz aktivitesinin inhibisyon oranıdır. 1/100000 konsantrasyondaki dibukain normal psödokolinesterazın %80 inhibe eder. Yani DN:80'dir. Anormal enzimin ise %20'sini inhibe eder (DN:20). Heterozigotlarda Sch etkisi hafifçe uzarken (2-3 saat), homozigot atipik

enzime sahip kişilerde 6-8 saate kadar uzamaktadır. Bu süre, insan kolinesterazı verilerek kısaltılabilmektedir. Taze donmuş plazmada kullanılabilir ancak enfeksiyon riski akılda bulunmalıdır (4, 63).

Yan etkileri olmasına karşın, etkisinin hızla başlaması ve kısa etki süresi nedeniyle birçok klinisyen Sch'i erişkin entübasyonu için halen iyi bir seçim olarak görmektedir. Eski yıllara göre endotrakeal entübasyonda kullanımı azalmakla birlikte hızlı indüksiyonda hala en çok tercih edilen ajandır. Erişkinlerde entübasyon dozu 1-1.5 mg/kg IV'dir. Kısa süreli ve derin anestezi gerektiren durumlarda küçük boluslar şeklinde (10 mg) tekrarlanarak ya da infüzyon yoluyla etkisi titre edilerek kullanılabilir. İnfüzyon sırasında kas fonksiyonları bir sinir stimulatörü ile sürekli olarak monitorize edilmelidir. Böylece aşırı doz ve faz II blok gelişimi önlenebilir (4,64). Bir çalışmada hızlı entübasyon koşulları gerekmeyen durumlarda Sch 0,5-0,6 mg/kg dozda verilmiş ve 60 saniye içinde yeterli endotrakeal entübasyon koşullarının sağlandığı bildirilmiştir (4, 68, 69).

Sch uygulanmasından 2 dakika önce verilen küçük doz nondepolarizan kas gevşeticiler, intragastrik ve intrakranial basınçtaki artışları engellemektedir. Prekürarizasyon kas direncinde Sch'e direnç oluşturur ve Sch dozunun % 50 kadar artırılmasını gerektirir (4,70). Sch endotrakeal entübasyon için uygulandıktan sonra kas gevşemesinin idamesinde bir nondepolarizan kas gevşetici ajan kullanılır. Sch nondepolarizan kas gevşetici ajanın etkisini artırır (4, 68).

Sch, yağda erir olmadığı için dağılımı extrasellüler boşluğa bağımlıdır. Bebek ve çocuklarda kilogram başına extrasellüler boşluk, erişkinlerden fazladır. Bu nedenle pediatrik doz erişkin dozdan fazladır. Sch çocuklara IM yoldan 4-5mg/kg dozda uygulanabilir ancak bu doz her zaman paralizi sağlamaz (4, 63, 70).

Sch, plasentayı önemli miktarda geçmez. Yenidoğanların toleransı da eklenirse Sch hamilelerde anestezi uygulamasında iyi bir seçenektir (4, 63, 72, 73).

Sch, neostigmin ve piridostigminle etkileşir. Neostigmin butirikolinesterazı inhibe ettiği için Sch'in etkisi uzayabilir (4, 62).

2.3.1.Yan Etkiler

2.3.1.1.Kardiyovasküler yan etkileri

Sch tüm kolinerjik reseptörleri stimüle eder. Parasempatik ve sempatik ganglionlardaki nikotinik reseptörleri ve kalpte sinoatriyal noddaki muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ile kan basıncı, kalp hızı düşebilir ya da yüksek dozda verildiğinde artabilir. Sch'in metaboliti olan süksinilmonokolin sinoatriyal noddaki kolinerjik reseptörleri uyararak bradikardiye hatta asistoliye neden olabilir. Çocuklar bu etkiye daha duyarlıdır. Erişkinlerde ve ikinci dozun verilmesinden sonra daha sık görülür. Vagomimetik ilaçlarla (fentanil, etomidat) bradikardi daha belirgin hale gelebilir. Bradikardi; tiyopental, atropin, ganglion blokerleri ve nondepolarizan kas gevşeticilerle önlenabilir. Çocuklarda 0.02 mg/kg ve erişkinlerde 0.04 mg/kg atropin profilaktik olarak sıklıkla verilir. Diğer aritmiler, nodal bradikardi ve ventriküler ektopidir. Endotrakeal entübasyon gibi otonom uyarıya neden olan uyarılar kolaylıkla ortaya çıkar. Bu etkilerin sadece Sch'e bağlı olarak mı yoksa aşırı otonom uyarının eklenmesine mi bağlı olduğu açık değildir (4, 64).

2.3.1.2.Hiperkalemi:

Sch kullanımı serum K^+ düzeyini 0.5 mEq/L artırır ve normal kişilerde tolere edilebilir. Potasyum düzeyindeki artışın nedeni kas gevşetici ajanın Ach kanallarını uyararak Na^{++} 'un hücre içine geçmesi, K^+ 'un ise hücre dışına çıkmasıdır. Yanıklar, ciddi intraabdominal enfeksiyon, spinal kord yaralanmaları, ensefalit, inme, Gullian Barre sendromu, ciddi parkinson hastalığı, tetanoz, uzamış immobilizasyon, serebral anevrizma rüptürü, polinöropati, kapalı kafa travmaları, metabolik asidozlu hemorajik şok, myopatiler (Duchenne Distrofisi), renal yetmezlik durumlarında Sch verilmesini takiben hayatı tehdit eden K^+ yükselmesi görülebilir (4, 62).

2.3.1.3.İntraoküler Basınç Artışı:

Sch genellikle göz içi basıncında (GİB) artışa neden olur. Bu artış Sch enjeksiyonundan 1 dakika sonra ortaya çıkar. 2-4 dakikada pik yapar ve 6 dakikada kaybolur. İntraoküler basıncı artırıcı etkisine karşın Sch ön kamera kapalı olmadığı sürece göz operasyonlarında kontrendike değildir. GİB artışına ait mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, miyofibrillerin tonik kasılmaları ya da koroidal kan damarlarının geçici dilatasyonu ya da her ikisinin de sonucu olabilir. Sch'e bağlı gelişen GİB artışı sublingual nifedipin ile önlenir. Küçük doz prekürarizasyon da bu basınç artışını önleyebilir. Endotrakeal entübasyon da göz içi basınç artışına yol açar. Yeterli anestezi derinliği ile bu reaksiyon önlenir (4, 62, 74).

2.3.1.4.İntragastrik Basınç Artışı:

Abdominal duvardaki kas fasikülasyonları intragastrik basıncı artırır ve alt özefagus sfinkter tonusu da bu artışla denge içindedir. Bu nedenle gastrik reflü ve pulmoner aspirasyon riskini artırmaz. Önceden nondepolarizan verilmesi gastrik basıncı ortadan kaldırırken alt özefagus sfinkter tonusundaki artışı da engeller. Çocuklarda ve bebeklerde intragastrik basınç artışı olmaz, çünkü bu yaş grubunda kas fasikülasyonları ya çok az ya da yoktur (4, 64).

2.3.1.5.Kas Ağrısı:

Sch uygulamasından sonra kas ağrısının görülme sıklığı % 2 ile % 89 oranında değişmektedir. Postoperatif myalji insidansı kadın ve küçük cerrahi girişim geçirenlerde daha fazladır. Bu ağrı paralizi başlamadan önce gelişen senkronize olmayan kasılmalar sonucundaki hasara bağlıdır. Bu kas hasarının en önemli bulgusu myoglobinemi ve serum kreatin kinazdaki yükselmedir. Nondepolarizan ajan kullanımı ile hem fasikülasyonlar hem de kreatin kinaz artışı azaltılabilir. Ancak bu uygulamanın kas ağrılarını azalttığı şüphelidir. Bu kas ağrılarının azaltılmasında prostaglandinler ve siklooksijenaz inhibitörleri etkilidir (4, 62, 75, 76, 77).

2.3.1.6.Pediatride önemli yan etkiler:

Sağlıklı çocuklar ve erişkinlerde Sch verilmesini takiben, tedavisi zor kardiyak arrest olguları rapor edilmiştir. Bu olguların çoğunda hiperkalemi, rabdomiyoliz ve asidoz belgelenmiştir. Biopsi sonuçlarında Duchenne Musküler Distrofi sıklıkla eşlik etmektedir. Bu durum asemptomatik çocuklarda görüldüğü ve % 60 mortalitesi olduğu için Amerika ve Almanya'daki Malign Hipertermi Örgütleri sağlıklı çocuklarda Sch kullanılmamasını önermektedir. FDA acil hava yolu gereken durumların dışında çocuklar ve adolesanlarda Sch kullanımının kontrendike olduğunu bildirmiştir (4, 63, 71).

2.3.1.7.Malign Hipertermi (MH):

Hereditör miyopatik bozukluktur. İskelet kaslarında Ca^{++} regülasyonunda defekt söz konusudur. Sch MH'yi tetikleyen bir depolarizan kas gevşeticidir. İn vivo çalışmalar normal kasta Sch'in MH'li kaslarda intraselüler Ca^{++} salınımını abartılı biçimde artırdığını göstermektedir. Masseter kasında tip I kas fibrilleri tip II'den daha fazla bulunmaktadır. Çalışmalarda tip II hücrelerin daha duyarlı olduğu gösterilmekte ve MH'li hastalarda masseter spazmının oluşumunu açıklamaktadır. Belirtiler, açıklanamayan taşikardi, endtidal CO_2 artışı, SpO_2 azalması, progresif ateş artışıdır. En erken belirtisi Sch sonrası gelişen masseter spazmıdır. Preoperatif MH tanısının konması aile hikayesi ya da daha önce yaşanan bir deneyim olmadan zordur. Tanı kas biyopsisi ile konulabilmektedir (4, 64, 68).

2.3.1.8.İntrakranial Basınç (İKB) Artışı:

Sch EEG'de aktivasyona ve serebral kan akımında hafif bir artışa ve bazı hastalarda İKB artışına neden olabilir. İKB'daki artış, iyi hava yolu kontrolü ve ventilasyon desteği ile kontrol altına alınabilir. Ayrıca önceden nondepolarizan kas gevşetici verilerek ve entübasyondan 2-3 dk önce 1.5-2 mg/kg IV lidokain verilerek önlenir. Entübasyonun İKB artırıcı etkisi Sch'in etkisi ile birleşerek daha zararlı olabilir (4, 62).

2.3.1.8.Yaygın Kontraksiyonlar:

Myotonili hastalarda Sch verilmesini takiben myoklonik kasılmalar görülebilir.(4, 64)

2.3.1.9.Uzamış Paraliziler:

Daha önce tartışılan düşük psödokolinesteraz düzeyleri ve atipik kolinesteraz ile ilgilidir. Ayrıca hipokalsemi, asidoz, intestinal travma, karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda ve klorpromazin kullanımında Sch'e bağlı paralizi uzayabilir (4, 63).

2.4.KAS GEVŞETİCİSİZ ENTÜBASYON

Önceleri trakeal entübasyon derin eter inhaler anestezisi altında yapılmaktaydı. Daha sonraları halotan ve özellikle çocuklarda olmak üzere sevofluran gibi inhalasyon ajanları kullanılmaya başlandı. Günümüzde kısa etkili opioid ajanlarla propofol kombinasyonu başarılı şekilde kullanılmaktadır(78).

Bu teknik kas gevşetici ajanların kontrendike olduğu durumlarda ya da kas gevşetici ajanların uzamış etkisinden dolayı tercih edilmediği kısa süreli jinekolojik prosedürler gibi vakalarda başarıyla kullanılmaktadır. Kısa süreli operasyonların anestezisi indüksiyonunda, kas gevşetici ajan kullanmaksızın TIVA uygulanması, çoğu anesteziyolog tarafından tercih edilmektedir. Yan etkileri Sch'e göre daha az olan kısa etkili non-depolarizan kas gevşetici ajanların da antagonist gerektirmesi ve trakeal entübasyon ya da maske ile ventilasyon yapılamadığı durumlarda, bloğu hızlı geri döndürmenin mümkün olmaması gibi istenmeyen etkileri bulunmaktadır. Yapılan birçok araştırma iyi bir premedikasyon, uygun bir anatomi varlığında nöromüsküler bloker kullanmadan entübasyon yapmanın mümkün olabileceğini ortaya koymaktadır (78, 79) .

Uzun süredir kullanılan bu teknikte inhalasyon ajanları, lidokain, fentanil, alfentanil ve remifentanil başarıyla kullanılmaktadır.

2.4.1.İnhalasyon ajanları:

2.4.1.1.Halotan ve enfluran: Derin halotan anestezisi altında trakeal entübasyon pediatrik hastalarda kullanılan bir tekniktir. İlk kez Yakaitis ve arkadaşları endotrakeal entübasyon için halotanın MAC değerini araştırmışlardır. Enfluran içinde aynı çalışmalar yapılmıştır. Enfluran anestezisine bağlı göğüs duvarı kompliansında azalma ve ventilasyonda güçlük görülmüştür. İsofluran ya da desfluran ile yapılan çalışmalarda potansiyel hava yolu irritasyonu görülmüştür (80, 81).

2.4.1.2.Sevofluran: Halotanla inhalasyon anestezisi uygun trakeal entübasyon koşulları sağlamasına rağmen son yıllarda İngiltere’de çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon koşulları açısından sevofluranın daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Sevofluran için erişkindeki MAC değeri %4,5 gibi yüksek değerlerde bulunmuştur (82).

2.4.2.Zor hava yolu:

Sevofluran, halotana göre daha az kardiyak depresyon ve aritmiye neden olur. Bu nedenle zor hava yolunda iyi bir seçenektir. Çeşitli yayınlarda zor hava yolu ve akut epiglotitte sevofluranın başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda iki tür anestezi tekniği uygulanmıştır; ya giderek artan dozlarda ya da yüksek konsantrasyonda sevofluran ile indüksiyon yapılmıştır. Bu iki teknikten hangisinin laringospazm ve öksürük gibi yan etkiler açısından avantajlı olduğuna dair araştırmacılar arasında görüş birliği olmamasına rağmen yüksek konsantrasyonda hızlı indüksiyonun daha avantajlı olduğu kabul edilmiştir. Ancak bazı vakalarda bu tekniğe bağlı solunum depresyonu riskinde artış görülmüştür (83, 84, 85, 86).

2.4.3.Lidokain:

Lidokainin trakeal entübasyonu kolaylaştırmak için topikal ve IV kullanıldığını bildiren raporlar vardır. Trakeal entübasyonda tek başına ya da kısa etkili opioidlerle 1-2mg/kg dozda kullanılmaktadır (87, 88).

2.4.4.İndüksiyon ajanları:

2.4.4.1.Tiyopental: Trakeal entübasyonu kolaylaştırıcı ajan olarak kullanılmaktadır. 1948 yılında Lewis tarafından 200 hasta üzerinde yapılan çalışmada 500-750 mg tiyopentalin nazal ya da oral entübasyon için yeterli olduğu gösterilmiştir (78, 89).

2.4.4.2.Propofol: Laringeal refleksleri azaltmada ve çene gevşekliğini sağlamada tiyopentalden daha etkilidir. Propofol 2.5 mg/kg dozda ideal entübasyon koşullarını sağlamaktadır. Bu hastalarda 10 mg diazepam ve 5 mg droperidol premedikasyonundan sonra koşullar daha iyi olmuştur. Bunun tersine Mulholand ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların %56 hastada trakeal entübasyon için aynı dozdaki propofölü yetersiz bulmuşlardır (89).

2.4.4.3.Opioidler: Trakeal entübasyon için yapılan detaylı çalışmalarda fentanil, alfentanil ve remifentanil kullanılmıştır.

2.4.4.3.1.Fentanil: Fentanil, uygulanmasından 5 dk sonra entübasyona uygun koşullar sağlandığı gösterilmiştir; bu süre remifentanil ve alfentanilden daha uzundur (91). Streibel ve arkadaşları, 25 jinekolojik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada entübasyon koşulları açısından 2 grubu değerlendirmişlerdir (91). Birinci gruba 5.5 mg/kg tiyopental, fentanil 100 µg, Sch 1 mg/kg; ikinci gruba propofol 2- 4 mg/kg ve fentanil 100 µg dozda uygulanmıştır ve 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. De Fatima ve arkadaşları, ASA I-II 60 çocuk üzerinde yapılan çalışmada fentanil 3 µg/kg ve propofol 3 mg/kg dozlarının hastaların % 75 optimal entübasyon şartları sağladığını göstermişlerdir (92).

2.4.4.3.2. Alfentanil: Alfentanil, trakeal entübasyonda non-depolarizan kas gevşeticilerle başarılı şekilde kullanılmaktadır. Birçok çalışmada kas gevşeticilere alternatif olarak kullanılmıştır. Doz aralığı 10-50 µg/kg arasında değişmektedir. Alcock ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 50 hastanın 43'ünün de 10 µg/kg alfentanil dozu entübasyon için yeterli olurken, 5 hastada Sch kullanımı ihtiyacı olmuştur.

Bunun tersine Davidson ve Gillepsie'nin yaptıkları çalışmada hastaların % 20'sin de 10 µg/kg alfentanil dozu entübasyon için yeterli olurken, % 73'ün de 20 µg/kg alfentanilin 2,5 mg/kg propofolü takiben kullanımı gerekmiştir.

Grange ve arkadaşları yaptıkları çalışmada % 93 alfentanil 20 µg/kg dozda ve 2.5 mg/kg propofolden 45 sn sonra optimal entübasyon koşullarını elde etmişlerdir (93).

2.4.4.3.3. Remifentanil: Remifentanilin klinik etkisinin başlama süresi alfentanile benzerdir ve trakeal entübasyona yanıtı önlemede etkinliği gösterilmiştir. Bir çok çalışmada remifentanil dozu 0.5-5 µg/kg aralığında değişmektedir.

Stevens ve Wheatly yaptıkları çalışmada hastaların tamamına yakınında 2 mg/kg propofol ve 3 µg/kg remifentanil dozunun trakeal entübasyon için minimal şartları sağladığını göstermişlerdir(90). Bunların tersine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu 4 µg/kg remifentanil dozunun trakeal entübasyon için mükemmel şartları sağladığını göstermişlerdir (95, 96). Potansiyel olarak zor hava yolu olan ve geçmişinde malign hipertermi öyküsü olan 12 yaşın üzerindeki çocuklarda hızlı indüksiyonda remifentanil ve propofol kullanımı geçerli bir teknik olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda propofol 3 mg/kg ve remifentanil 4 µg/kg laringoskopi için yeterli anesteziyi sağlamıştır (97).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Elektif mikrolaringoskopi planlanan 18-65 yaş arası, ASA I-II, Mallampati I ve II toplam 80 olgu çalışma kapsamına alındı. Baş boyun ameliyatı olmuş veya olacaklar, ağır kardiyovasküler ve pulmoner sistem hastalığı olanlar, opioid ve propofol kontrendikasyonu olanlar, nöromusküler hastalığı bulunan ve nöromusküler kavşağı etkileyen ilaç kullanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Premedikasyon uygulanmayan olgular operasyon odasına alındıktan sonra noninvaziv kan basıncı, kalp hızı, SpO₂ ve EKG monitorizasyonu yapıldı. Hastalar rastgele remifentanil grubu (Grup R; n=40) ve Sch grubu (Grup S; n=40) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Damar yolu açıldıktan sonra indüksiyonda Grup R'de 4 µg/kg remifentanil Grup S'de 1 µg/kg remifentanil 90 sn'de uygulanıp; ardından propofol 2 mg/kg 30 sn' de verildi. Grup R'de 10 ml salin, Grup S'de 1 mg/kg Sch uygulamasından sonra 6- 6.5 nolu tüple entübe edildi. Entübasyon sırasında ıkınan olgulara ek 1 mg/kg Sch yapıldı ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her iki grupta da

%1-2 sevofluran ve % 65 N₂O + % 35 O₂ karışımı ile anestezi idamesi sağlandı. Entübasyon sonrası her iki gruba da 0.025 µg/kg remifentanil infüzyon başlandı.

İntraoperatif ek kas gevşetici ihtiyacı olduğunda 10 mg ek Sch uygulandı. Remifentanil grubuna 1 µg/kg remifentanil uygulandı. Hastaların induksiyon öncesi (bazal), induksiyon sonrası, entübasyon sonrası, operasyon laringoskopunun yerleştirilmesi sonrası ve operasyon bitimine kadar her 3 dakikada bir KAH, OAB, SAB ve SpO₂ değerleri kaydedildi. OAB ve kalp hızında bazal değerlere göre % 20 değişiklik durumunda 10 mg efedrin ya da gerektiğinde 0.1 mg nitroglicerine IV bolus uygulandı. Kalp hızı 50 atım/dak olduğunda atropin uygulandı. Operasyon sonunda tüm anestezi ajanları kesildi ve hastalar %100 oksijen ile ventile edildi. Anestezinin sonlandırılmasından itibaren; spontan solunumun başlaması, gözlerin açılması, trakeal ekstübasyon, komutlara uyma, zaman, kişi, yer oryantasyonuna kadar geçen süreler uyanma dönemi olarak kaydedildi.

Hastalar ekstübasyondan itibaren 1. 10. ve 30. dakikalarda Modifiye Aldrete Derlenme Skalmasına göre bilinç, aktivite, solunum, dolaşım ve periferik oksijen saturasyonuna göre değerlendirildi. Ayrıca ses kısıklığı, boğaz ağrısı, laringospazm, bulantı, kusma gibi yan etkiler kaydedildi.

Cerrahi ekibin memnuniyetini değerlendirilmesi amacıyla MLE sırasında görüntü 1-kötü, 2-orta, 3- mükemmel olarak sınıflandırıldı.

Entübasyona bağlı faringolarineal semptomların görülme sıklığını % 60'tan % 30 düşürebilmek için Power:% 80 alfa: 0.05'te her grupta en az 40 olgunun çalışmaya alınması gerekiyordu. İstatistiksel analizler SPSS 13.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sürekli değişen veriler ortalama ±SD, kategorik veriler ise sayı ya da % olarak verildi. Sürekli değişken verilerin değerlendirilmesinde parametrik testlerden unpaired t test ve paired t test, kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Fisher ki-kare ve ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

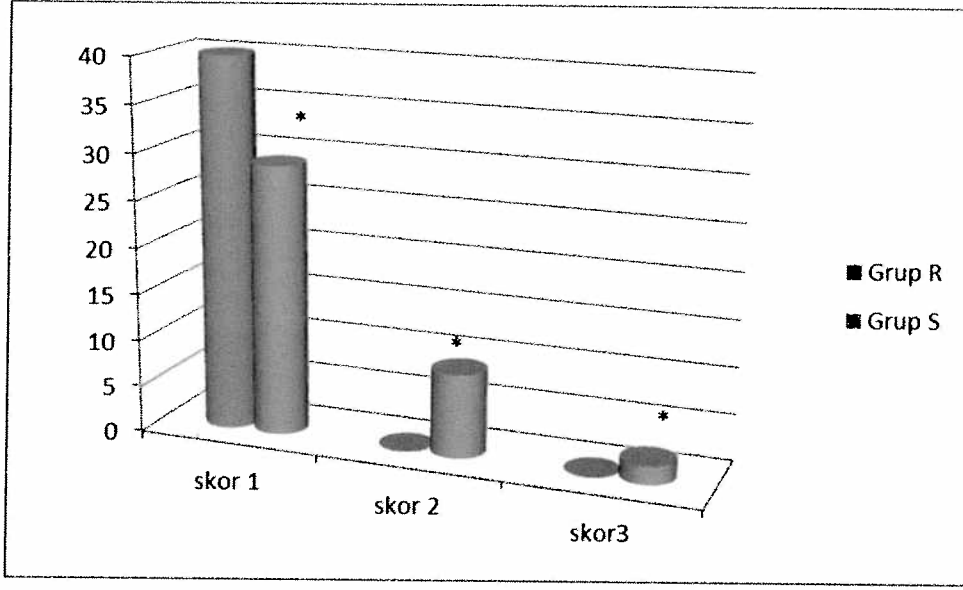
4-BULGULAR

Grupların demografik verileri benzerdi (Tablo1).

Tablo 1. Grupların demografik verileri

	GrupR (n=40)	GrupS (n=40)
Yaş (yıl)	47.9 ± 8.7	49.60 ± 8.45
Boy (cm)	170.00 ± 0.06	169.0 ± 20.6
Kilo (kg)	73.2 ± 14.4	77.3 ± 13.1
Operasyon süresi (dk)	17.4 ± 5.3	18.5 ± 6.4
ASAI/II	32 / 8	29 / 11

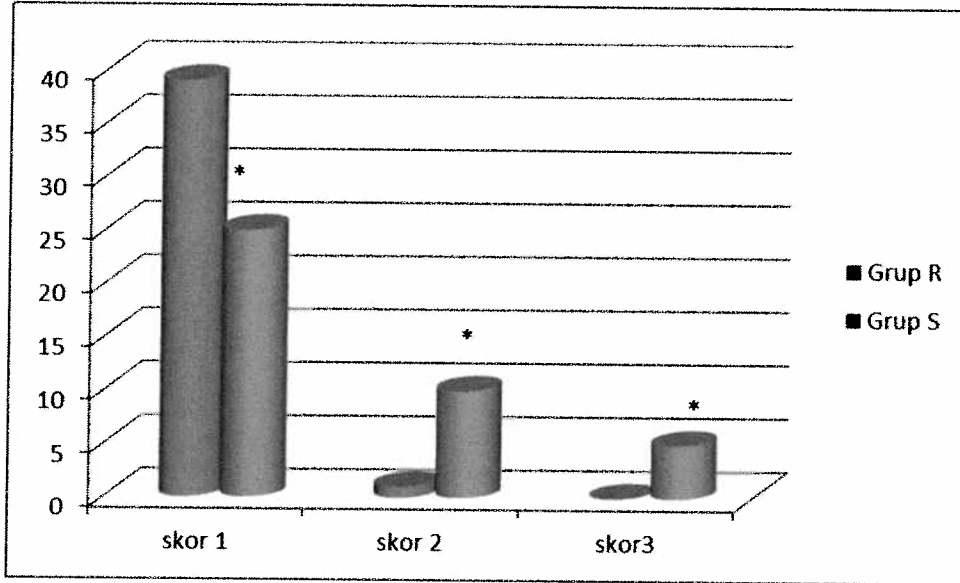
Entübasyon koşulları açısından Grup R’de tüm olgularda 40 (%100) çene gevşekliği tam (skor 1) iken, Grup S’ de 29 olguda (%72,5) skor 1, 9 olguda (%22.5) hafif kısıtlı (skor 2), 2 olguda (%5) kısıtlı (skor 3) idi.



Grafik 1. Grupların çene gevşekliği

*= $p < 0.05$ Grup R, Grup S'ye göre

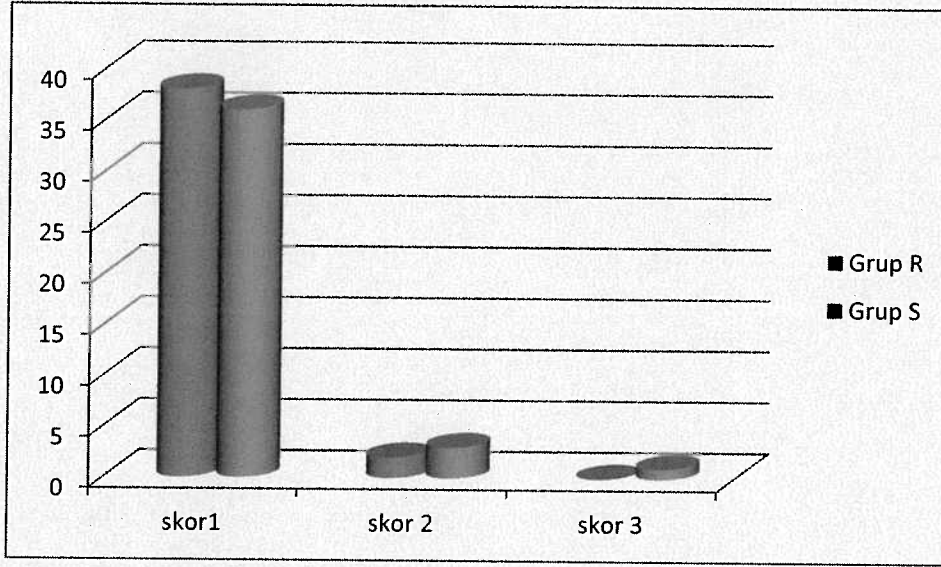
Laringoskopi Grup R' de 39 olguda (%97.5) kolayken, 1 olguda (%2.5) iyi (skor 2) idi. Grup S' de ise 25 olguda (%62.5) kolay, 10 olguda (%25) iyi, 5 olguda (%12.5) güç (skor 3) idi.



Grafik 2. Grupların laringoskopi özellikleri

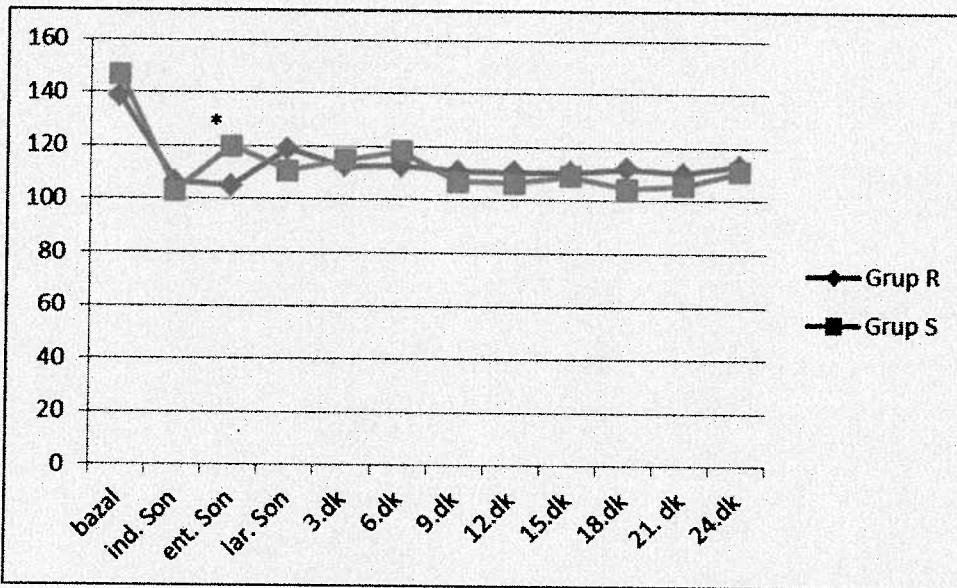
*= $p < 0.05$ Grup R, Grup S'ye göre

Grup R' de tüm olgularda 38(%95) vokal kordlar açıkken, 2 olguda hareketli skor 2(%5), Grup S' de 36 (%90) olguda açık, 3 olguda hareketli (skor 2), 1 olguda yarı kapalı (skor 3) idi.

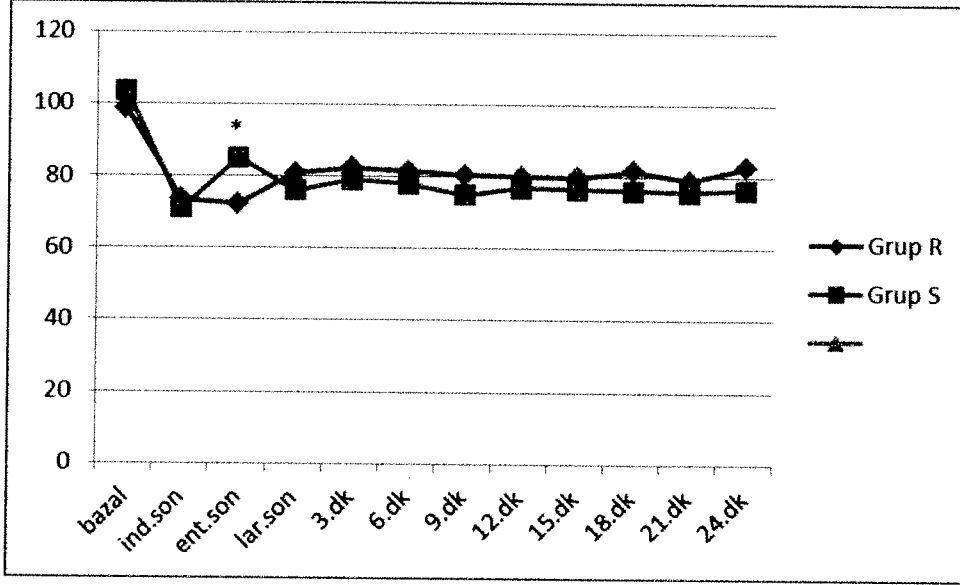


Grafik 3 Grupların vokal kord özellikleri

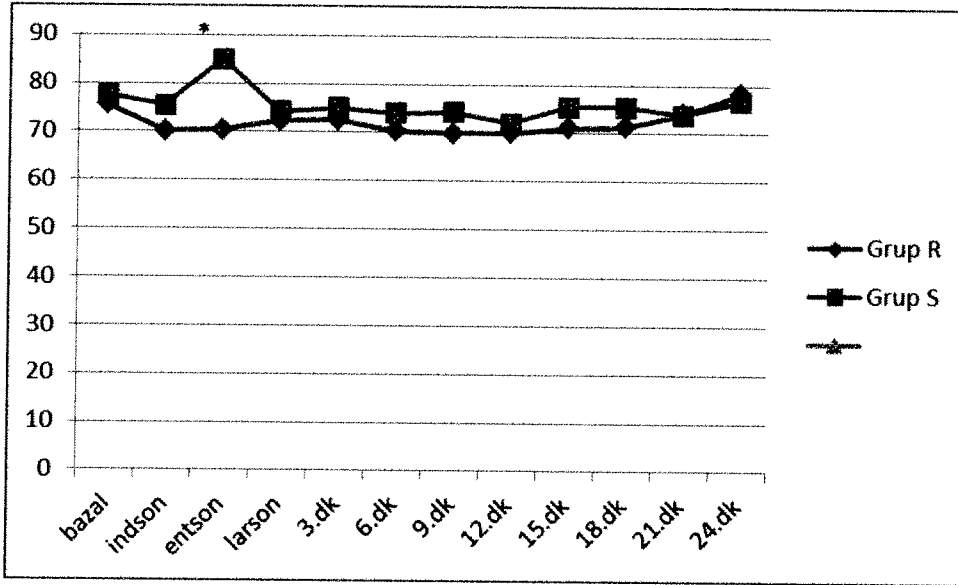
Öksürük ve ıkınma her iki grupta da sadece 1 olguda oldu. Grup R' de olguların tümü entübasyon sırasında hareketsizdi, Grup S' de 2 olguda ekstremitte hareketi oldu. Her iki grupta da grup içi değerlendirmede bazale göre SAB ve OAB değerleri düştü. Gruplar arası değerlendirmede entübasyon sonrası SAB ve OAB ve KAH değerleri Grup S' de Grup R' den anlamlı daha yüksekti ($p < 0.05$) (Grafik 1, 2, 3). Diğer izlem periyodlarında gruplar arası anlamlı fark yoktu. Efedrin ihtiyacı Grup R' de Grup S' den anlamlı düşüktü ($p < 0.05$). Grup R' de olguların atropin ihtiyacı olmadı. Grup S' de 7 olguda atropin uygulanması gerekti.



Grafik 4. Grupların SAB değerleri
*= $p < 0.05$ Grup R, Grup S' ye göre



Grafik 5. Grupların OAB değerleri
 *=p<0.05 Grup R, Grup S'ye göre



Grafik 6 Grupların kalp hızları
 *=p<0.05 Grup R, Grup S'ye göre

Spontan solunumun başlama süresi, göz açma ve ekstübasyon süreleri Grup R' de anlamlı kısa idi (p<0.05). Zaman, yer, kişi oryantasyonu için gereken süre, komutlara uyma süresi

Grup S’de Grup R’den anlamlı uzundu ($p<0.05$). Aldrete derlenme skoru 10. ve 30. dk.’lar da Grup R’ de Grup S’ den anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 2).

CMS Grup R’ de anlamlı daha yüksek ($p<0.05$), bulantı-kusma, boğaz ağrısı, laringospazm ve ses kısıklığı gibi yan etkiler açısından gruplar benzerdi (Tablo 3).

Tablo 2. Grupların derlenme özellikleri ve cerrah memnuniyet skorları

	Grup R (n=40)	GrupS (n=40)
Spont solunum başlama	5.7 ± 1.7 *	8.9 ± 3.3
Göz açma	9.2 ± 2.3*	14.7 ± 5.91
Ekstübasyon	7.1 ± 1.9*	10.5 ± 3.3
Komutlara uyma	11.6 ± 2.9*	16.2 ± 3.6
Zaman,yer,kişi oryantasyonu	14.0 ± 3.3*	18.9 ± 3.8
Aldrete skor-1	6.8 ± 0.6*	6.1 ± 0.5
Aldrete skor-10	8.7 ± 0.5*	8.35 ± 0.80
Aldrete skor-30	10.0 ± 0.0	9.9 ± 0.1
CMS	3.0 ± 0.0*	2.62 ± 0.49

*= $p<0.05$ Grup R, Grup S’ye göre

Tablo 3. Yan etkiler

	Grup R (n=40)	Grup S (n=40)
Bulantı-kusma (n)	0	0
Boğaz ağrısı (n,%)	2(% 5)	2(% 5)
Laringospazm (n,%)	0	1 (% 2.5)
Ses kısıklığı (n,%)	2(% 5)	0

*= $p<0.05$ Grup R, Grup S’ye göre

TARTIŞMA

Çalışmamızda 4 µg/kg remifentanil uyguladıktan sonra kas gevşeticisiz entübasyon uyguladığımız olgularda; 1 mg/kg Sch uyguladığımız olgulara göre entübasyon koşulları daha iyi, hemodinamik kontrol daha kolay, derlenme daha hızlı ve cerrah memnuniyet skoru daha yüksekti.

Çalışmamızda kas gevşeticisiz entübasyon için remifentanili erişkinler için önerilen dozlarda kullandık (98). Propofol kısa süreli olgularda non-kümülatif olma özelliği ve inhalasyon ajanlarına gereksinimi azalttığı için tercih edilen bir ajandır. Bu nedenle anestezi indüksiyonunda propofol kullandık (3, 4 ,5). Birçok hastada kolay bir trakeal entübasyonun gerçekleştirilebilmesi anestezinin tecrübesine, anestezi derinliğine ve kas gevşekliğinin derecesine bağlıdır. Bu nedenle çalışmamızda en az 2 yıl anestezi eğitimi almış tecrübeli hep aynı kişi tarafından entübasyon yapıldı. Sch'in malign hipertermi veya hiperkalemi gibi ölümcül komplikasyonları olabilir (4, 62 ,64, 68), bu nedenle gereken önlemler ve hazırlıklar operasyon odasında hazır bulunduruldu. Trakeal kaf basıncı, gastrik tüp yerleştirilmesi,

cerrahinin tipi, baş ve boyun pozisyonu ve endotrakeal tüpün boyutu gibi birçok etkenin boğaz ağrısı ve ses kısıklığını etkileyebileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda kaf basıncı 25 cmH₂O tutuldu. Hiçbir hastada gastrik tüp yoktu; endotrakeal tüp boyutu ve cerrahinin tipi aynıydı.

Çalışmamıza benzer şekilde Mc Neil ve ark.(96) Sch ile propofol ve propofol-remifentanil karşılaştırdıkları çalışmada; çalışmamızdan farklı olarak cerrahi geçiren hastalarda çalışılmış ve lidokain kullanılmamış. İndüksiyona başlarken önce propofol sonra remifentanil veya Sch verilmiş Sch grubunda hiç remifentanil kullanılmamış; oysa çalışmamızda Sch grubunda da 1 µg/kg remifentanil kullanılmıştır. Alexander ve ark. (99, 100) propofol ile remifentanil ve Sch'i karşılaştırdıkları başka bir çalışmada ise remifentanil grubunda entübasyon başarı oranı %35 gibi düşük bulunmuştur. Bunun nedeni remifentanilin dozunun düşük olması, lidokainsiz kullanılmış olması ve önce propofol sonra remifentanilin yapılmış olmasına bağlı remifentanilin etkinliğinin tam başlamaması olabilir.

Woods ve ark. (92) yaptıkları çalışmada 2 mg/kg propofol ile birlikte 1 ve 2 µg remifentanil kullanmış, 1mg/kg lidokain ilave edilen remifentanil grubunda lidokainsiz 2 µg'lık gruba göre daha iyi entübasyon şartları sağlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda her iki grupta da lidokaini kilograma 1 mg dozda kullandık.

Üretilen Sch'nin aktivitesini koruyabilmesi için 2-8 derecede saklanması gerekmektedir(2). Bazen 2-8 derecede saklansa da aktivitesi azalabilmektedir. Bu Sch grubu ile remifentanil grubu arasındaki farklı sonuçların bir nedeni olabilir.

Ithnin ve ark. (57) normal hava yoluna sahip olgularda hedef kontrollü infüzyonla propofol ve remifentanil uyguladıkları hastalarda paralize hastaya benzer şekilde entübasyon koşullarının oluştuğunu göstermiştir. O çalışmada bizimkinden farklı olarak bütün anestezi ajanları IV olarak uygulanmıştır oysa çalışmamızda anestezi idamesinde inhalasyon anestezi uygulandı, sadece remifentanil infüzyonu yapıldı ama bu infüzyon hedef kontrollü değildi.

Birçok çalışmada propofolle kombine edilen yüksek doz opioid kullanılmasını takiben hipotansiyon ve bradikardi gelişebildiği yayınlanmıştır (8). Gögüş ve ark. (101) Sch ile remifentanili karşılaştırdıkları çalışmada, anestezi indüksiyonunda 1.5-2 mg/kg IV propofol yaptıktan sonra hastaları yüz maskesi ile 2 MAC sevofluran, % 30 O₂ ve % 70 N₂O karışımı içinde solutmuşlar, propofol enjeksiyonundan 1 dak sonra, 1.5 mg/kg Sch veya diğer gruba 1-1,5 µg/kg remifentanil verip (30 sn sürede) hastaları indüksiyon başlangıcından 90 sn sonra entübe etmişler. Bizimkinden farklı olarak Sch grubunda kan basıncı daha yüksek seyretmiştir. 2 MAC değerindeki sevofluran Sch grubunda düşüşün daha fazla olmuş olmasında etkili olabilir. Çalışmamızda remifentanili daha uzun sürede (90 sn) uyguladıktan sonra propofol verip 3.dakikada entübasyon yaptık. Bu durum hemodinamik yanıtın hızlı değişmesini önlemiş olabilir. Tüm olgularımızda bazale göre kan basıncı düşüşü gözledik. Bunun Sch grubunda daha fazla olmasının nedeni Sch hipotansif ve bradikardi yapıcı özelliğinin remifentanilin aynı yöndeki additif etkisiyle sinerjizm oluşturmasına bağlanabilir. Ancak bu hipotansiyon epizodu hem remifentanil grubunda hem de Sch grubunda hızla düzeldi. Mikrolaringoskopi olgularında üst ve alt hava yolları maniplasyonlarına bağlı kalp hızı ve kan basıncında artış olabilir. Bu etki kan basıncının hızlı düzelmesinde etkili olabilir (11, 13). Ancak kan basıncının operasyon laringoskopisinden sonra hızlı yükselmesi kardiyak fonksiyonları normal olan hastada sorun olmazken Koroner arter hastalığı olanlarda, yaşlılarda, AKC hastalığı olanlarda klinik olarak önemlidir. Bu olgularda kan basıncı, kalp hızında artma ve oksijen saturasyonunda düşme miyokardiyal oksijen tüketimini artırmakta sonuç olarak aritmi, iskemi ve MI gelişebilmektedir (12, 13). Her iki grupta da bolus ve infüzyonla kullandığımız remifentanil ani kan basıncı yükselmelerini önlemiş olabilir.

Ithnin ve arkadaşlarının (57) yaptığı başka bir çalışmada ise hemodinami bizimkine benzer şekilde stabil seyretmiştir İndüksiyondan sonraki kan basıncı ve kalp hızında anlamlı düşüşler görülmemiştir. Klemola ve ark. (95) yaptıkları çalışmada da 4 µg remifentanil ve 2.5 mg

propofol ile %93 gibi başarılı entübasyon koşulları sağlanırken aynı zamanda entübasyona KVS yanıtını da önlediği bildirilmiştir. Erhan ve ark (102) yaptıkları çalışmada bizimkine benzer dozlarda ilaç kullanmış ancak onlar induksiyon öncesi hastalara 7 ml/kg %0.9 salin yüklemiştir ve 0.01 mg/kg atropin uygulamıştır.

Jame ve ark. (103) yaptıkları çalışmada 2 mg propofol ve 4µg/kg remifentanil uyguladıkları hastalarda benzer şekilde mükemmel entübasyon koşulları (%80) sağlanmış ve spontan solunum 5 dakikadan kısa sürede geri dönmüştür. Onların idamede remifentanili infüzyon kullanmamış olmaları spontan solunumun hızlı başlamasının nedeni olabilir.

Woods ve ark. (92) ise 2 mg propofol ile birlikte 1 µg/kg remifentanil uyguladıkları hastalarda spontan solunum başlama süresini 270 saniye, 2 µg/kg kullandıkları hastalarda ise 487 saniye gibi daha uzun bulmuştur. Çalışmamızda 4 µg kullandığımız remifentanil ile spontan solunumun 342 saniyede başladığını gözledik. Bu beklenenden daha kısa bir süreydi. Bunun nedeni beraberinde kullandığımız induksiyon ajanlarının farklı derlenme sürelerinden olabilir.

Kullanılan induksiyon ajanından etkilenmekle birlikte 1 mg/kg Sch kullanıldığı zaman spontan solunum genellikle 6 dakika civarında geri dönmektedir. Çalışmamızda Sch sonrası spontan solunumun geri dönme süresi 8,9 dak idi. Bunun nedeni olgularımızda remifentanil infüzyonu olabilir.

Sonuç olarak; mikrolaringoskopi planlanan olgularda remifentanil ile kas gevşeticisiz entübasyon uygulamasının Sch benzer entübasyon koşulları sağladığı; remifentanilin hemodinamik stabilite ve derlenme süresi açısından Sch'e üstün olduğu kanısındayız.

6-SONUÇ

Mikrolaringoskopiler kısa süreli girişimler olmasına rağmen, bu hastaların anestezisinde kullanılan kısa etkili depolarizan ajanların MH gibi mortal yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkilerden uzak durmak amacıyla kullanılan nondepolarizan en kısa etkili ajanlarla da derlenme süresi uzamaktadır. Sonuç olarak; mikrolaringeal cerrahilerde yan etkisi olmayan ancak hızlı derlenme sağlayan ilaçlarla sağlanan anestezi yönetimi ideal şartları sağlayacaktır. Çalışmamızda induksiyonda 4 µg/kg uyguladığımız remifentanil ile Sch benzeri entübasyon koşullarının sağlandığını, remifentanil ile derlenmenin daha kısa, hemodinamik stabilitenin ise daha iyi olduğunu saptadık.

7-ÖZET

Amaç: Çalışmamızda remifentanil ile kas gevşetisiz entübasyon uyguladığımız mikrolaringoskopi olgularını; entübasyon koşulları ve hemodinami açısından Sch uyguladığımız olgularla karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Elektif mikrolaringoskopi planlanan 18-65 yaş arası ASA I-II, Mallampati I ve II toplam 80 olgu çalışma kapsamına alındı. Rutin monitorizasyonu takiben olgular rastgele 2 gruba ayrıldı. Grup R (n=40): 4 µg/kg remifentanil, Grup S (n=40): 1µg/kg remifentanil 90 sn'de uygulanıp ardından propofol 2mg/kg 30 sn'de verildi. Grup R'de 10 ml salin, Grup S'de 1 mg/kg Sch uygulamasından sonra 6- 6.5 nolu tüple entübe edildi. Her iki grupta %1-2 sevofluran ve % 65 N₂O +% 35 O₂ karışımı ile anestezi indüksiyonu sağlandı. Entübasyon sonrası her iki gruba da 0.025 µg/kg remifentanil infüzyon başlandı.

Operasyon süresince her 3 dakikada bir KAH, OAB, SAB ve SpO₂ değerleri kaydedildi. Anestezinin sonlandırılmasından itibaren spontan solunumun başlaması, gözlerin açılması,

trakeal ekstübasyon, komutlara uyma, zaman, kişi yer oryantasyonuna kadar geçen süreler, cerrah memnuniyet skorları kaydedildi.

Ekstübasyondan itibaren Modifiye Aldrete Derlenme Skorları değerlendirildi. Ayrıca ses kısıklığı, boğaz ağrısı, laringospazm, bulantı, kusma gibi yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Entübasyon koşulları açısından Grup R’de olguların tümünde (%100) çene gevşekliği tam, Grup S’ de (%72,5) tam, (%22.5) hafif kısıtlı, (%5) kısıtlı idi. Laringoskopi Grup R’ de (%97.5) kolayken, (%2.5) iyi idi. Grup S’de ise (%62.5) kolay, (%25) iyi, (%12.5) güç idi. Grup R’ de %95 vokal kordlar açıkken, Grup S’ de %90 vokal kordlar açıldı. Entübasyon sonrası SAB ve OAB ve KAH değerleri Grup S’ de Grup R’den anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$). Efedrin ihtiyacı Grup R’de Grup S’den anlamlı düşüktü ($p<0.05$). Spontan solunumun başlama süresi, göz açma ve ekstübasyon süreleri Grup R’ de anlamlı kısa idi ($p<0.05$). Zaman, yer, kişi oryantasyonu için gereken süre, komutlara uyma süresi Grup S’de Grup R’den anlamlı uzundu ($p<0.05$). Aldrete derlenme skoru 10. ve 30. dk.’larda Grup R’ de Grup S’ den anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$) Cerrah memnuniyet skoru Grup R’ de anlamlı daha yüksekti.

Sonuç: Mikrolaringoskopi planlanan olgularda remifentanil ile kas gevşeticisiz entübasyon uygulamasının Sch’e benzer entübasyon koşulları sağladığı; remifentanilin hemodinamik stabilite açısından Sch’e üstün olduğu kanısındayız.

SUMMARY

Objective: In this study, we aimed to compare remifentanyl application without muscle relaxant with Sch application in terms of hemodynamic profile and intubating conditions.

Patients and Method: Eighty patients (aged 18-65) with ASA I-II and Mallampati I-II status were randomly assigned into two groups after monitorization in operation room: remifentanil cases (group R, n=40) and Sch cases (group S, n=40). Induction of anesthesia was performed in groups respectively, as follows. Group R; remifentanyl 4 µg/kg dosing for 90 seconds and propofol 2 mg/kg dosing for 30 seconds, and 10 mL saline bolus intravenously. Group S; remifentanil 1 µg/kg dosing for 90 seconds and propofol 2 mg/kg dosing for 30 seconds, and 1 mg/kg Sch bolus intravenously. 6.0-6.5 French endotracheal intubation tube size were performed in both groups. Patients suffering from straining during intubation were excluded from the study. Anesthesia was maintained with 1-2% sevofluran, 65% N₂O +35% O₂ mixture and 0.025µg/kg/min continuous infusion of remifentanil in both groups. The mean arterial pressure, heart rate and arterial oxygen saturations were recorded before induction of

anesthesia and every three minutes during surgery. The results relating to parameters of recovery after anesthesia were recorded and compared between two groups. The patient's recovery parameters were defined as the time intervals from the interruption of anesthetic delivery until the time to spontaneous breathing, to eye opening, to response to a command, to extubation and to orientation. Additionally surgeon satisfaction score was recorded. After extubation, modified Aldrete's score was assessed at first, 10 and 30 minutes. The frequency side effects of anesthetic procedure, such as postoperative nausea, vomiting and hoarseness, sore throat, laryngospasm were also analysed.

Results: Regarding to intubation conditions the patients were observed as fully jaw relaxed (100%) in group R, fully jaw relaxed (72,5%), mild restricted (22.5%) and restricted (5%) in group S. The laryngoscopy was performed as easily (97.5%) and well (2.5%) in group R easily (62.5%), well (25%) and difficult (12.5%) in group S. The vocal cords of the patients were open in group R (95%), and group L (90%), respectively. After entubation the SAP, MAP and HR values of the patients were higher in group S than group R in the all study periods ($p<0.05$). The ephedrine requirements of the patients were lower in group R compared to group S ($p<0.05$). Time to spontaneous breathing, eye opening and extubation were statistically significant longer in group R ($p<0.05$). The orientation duration of time, place and people and obey commands were statistically significant longer in group S ($p<0.05$). Aldrete emergence score were statistically higher in group R than group S in 10. and 30. minutes ($p<0.05$)(Table 3). The surgeon satisfaction score was higher in group R compared to group S ($p<0.05$).

Conclusion: We concluded that the endotracheal intubation with remifentanil without muscle relaxation had similar conditions compared to Sch in microlaryngoscopy patients.

Additionally, remifentanil was better agent than Sch according to hemodynamic instability and emergence duration in our study.

KAYNAKLAR

1. Fleisher LA, Johns RA, Savarese JJ, et al. Subspecialty Management. Miller MD (ed) Miller's Anesthesia, 6' th Edition. Philadelphia Churcill Livingstone 2007;2582-4.
2. Mikhail MS, Murray MJ. Kulak-Burun-Boğaz Cerrahisinde Anestezi. Morgan GE (ed) Klinik Anesteziyoloji, 4'th Edition. California Los Angeles 2005;837-8.
3. Davies JM, Hillel AD, Maronian NC. The Hunsaker Mon-Jet tube with jet ventilation is effective for microlarengeal surgery. Can J Anesth 2009; 56: 284-90.
4. Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA. Kas Gevşeticiler. Tüzüner F (ed). Anestezi, Yoğun Bakım ve Ağrı, 1.Baskı. Ankara 2010;690-2.
5. Macchiarini P, Rovira İ, Ferrarello S. Awake upper airway surgery. Ann Thorac Surg 2010; 89: 387-91.
6. Kemal Ö, Gökcan MK. Mikrolaringoskopi ve Endolarengeal Lazer Cerrahisi. Türkiye Klinikleri J Anest Rean-Special Topics 2008; 1: 78-81.

7. Li CW, Xue FS, Deng X, et al. Tracheal intubation under general anesthesia in patients with difficult laryngoscopy. *Zhongguo Yi Xue Yuan Xue Bao.*2004;26: 651-6.
- 8 .Suzuki T, Aono M, Fukano n, et al. Effectiveness of the timing principle with high-dose rocuronium during rapid sequence induction with lidocaine, remifentanil and propofol. *Japanase Society of Anesthesiologists* 2009; 10; 880-5.
- 9 .Istvan J, Belliveau M, Donati F. Rapid sequence induction for appendectomies: a retrospective case-review analysis. *Can J Anaesth.* 2010; 57: 330-6.
10. Di Filippo A, Gonelli C. Rapid sequence intubation: a review of recent evidences. *Rev Recent Clin Trials.* 2009; 4: 175-8.
11. Güneysel Ö, Onur ÖE, Akoğlu H, ve ark. A national internet survey on rapid sequence intubation (RSI) patterns from Turkey. *Int J Emerg Med* 2008; 1: 297-300.
12. Müller A, Verges L, Schleier, et al. The incidence of microlaryngoscopy associated complications. *HNO.*2002; 50: 1057-61
13. Wuesten R, Aken HV, Glass PSA, et al. Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanil- versus alfentanil-based total intravenous anesthesia in patients undergoing ear–nose–throat surgery. *Anesthesiology* 2001; 94: 211-7
14. Matot I, Sichel JY, Yofe V, et al. The Effect of Clonidine Premedication on Hemodynamic Responses to Microlaryngoscopy and Rigid Bronchoscopy. *Anesth Analg* 2009; 91: 828-33.
15. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR: Context-sensitive halftime in multicompartent pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-41.
16. Çetintaş Y, Zengin RD, İşler D, ve ark. ESWL sırasında hasta kontrollü sedasyonda remifentanil ile propofol meperidin kombinasyonunun karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46: 280-6.
17. Tuncel G, Şavlı S, Özalp G, ve ark. Abdominal cerrahide remifentanil ve alfentanil infüzyonlarının karşılaştırılması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 6: 5-8.

18. Özcan Ş, Başar H, Anbarcı Ö, ve ark. Remifentanil ve alfentanilin trakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıt üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. T Klin Tıp Bilimleri 2003; 23: 204-7.
19. Gezer E, Şen S, Uğur B, ve ark. Remifentanil ve fentanilin endotrakeal entübasyonda spirometrik parametreler üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi. ADÜ Tıp Fak Dergisi 2006; 7: 37-41.
20. Smith HH, McCormack J, Montgomery C, et al. The effect of age on the dose of remifentanil for tracheal intubation in infants and children. Pediatric Anesthesia 2010; 20: 19-27.
21. James MK, Vuong A, et al. Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultrashort -acting opioid analgesic, in anesthetised dogs. J.pharmacol Exp. Ther. 1992; 263: 84-91.
22. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. Anesthesiology 1993; 79: 1203.
23. Westmoreland CL, Hoke JF, et al. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. Anesthesiology 1993; 79: 893-9.
24. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, et al. Effects of remifentanil; a new short acting opioid on cerebral flow, brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetised with isoflurane and nitrous oxide. Anesthesiology 1993; 79: 107-13.
25. Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX, et al. In vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency. Anesthesiology 1995; 83: 381.
26. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite and alfentanil in dogs. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281: 226-32.

27. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.
28. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil. *Anesth Analg.*1993; 77: 1031-40.
29. Kapila A, Glass PSH, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 868-75.
30. Leblebici F, Adsan H, Kabalak A, ve ark. Direkt endoskopik laringoskopi uygulanan hastalarda sevofluran-remifentanil ve sevofluran-alfentanil anesteziilerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klin J Anest Reanm* 2004; 2: 119-24.
31. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolised by esterases. *Anesth. Analg* 1995; 81: 619-23.
32. Monk TG, Batenhorst RL, Folger WH, et al. A comparison of remifentanil and alfentanil during nitrous-narcotic anesthesia (abstract). *Anesth. Analg.*1994; 78: 293.
33. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84: 812-20.
34. Hoke JF, Dershwitz M, Glass PSA, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 531-41.
35. 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.
36. Camu F, Sneyd JR, Holgersen JH. 11.th World Congress of Anaesthesiologists 1996; 645: 14-20.

37. Gökteş U, Şavkılıoğlu E, Günal H, ve ark. Rijid bronkoskopide kullanılan remifentanil propofol ile alfentanil-propofolün hemodinami ve derlenme açısından karşılaştırılması. *Solunum hastalıkları* 2007; 18: 7-13.
38. Miyake W, Oda Y, Ikeda Y, et al. Effect of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses following the induction of anesthesia with midazolam and subsequent tracheal intubation. *J Anesth* 2010; 10: 895-4.
39. Liao X, Yang QY, Xue FS, et al. Bolus dose remifentanil and sufentanil blunting cardiovascular intubation responses in children: a randomized, double-blind comparison. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 73-80.
40. Nagakagi T, Kakinohana M, Sugahara K. The blocking effect of remifentanil on sympathetic response to tracheal intubation sevofluran anesthesia. *Masui* 2009; 58: 713-8.
41. Cartwright DP, Kwalsuik O, Cassuto J, et al. *Anaesth Analg* 1997; 83: 1014-9.
42. Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, et al. *Anesthesiology* 1994;81.
43. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetised children 2-12 years of age *Anaesthesia Analgesia* 1995; 80: 593.
44. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanil: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia *Anesthesiology* 1996; 85: 894.
45. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst RL, et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 253-9.
46. Randel GL, Fragen RJ, Librojo ES, et al. Remifentanil blood concentration effect relationship at skin incision in surgical patients compared to alfentanil *Anesthesiology* 1994; 81: 375.
47. Glass PSA, Doherty M, Jacobs JR, et al. Plasma concentration of fentanyl, with 70% nitrous oxide, to prevent movement at skin incision. *Anesthesiology* 1993; 78: 842-7.
48. Glass PSA, Kapila A, Muir K, et al. A model to determine the relative potency of

- opioids: alfentanil versus remifentanil *Anesthesiology* 1993; 79: 378.
49. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. Reduction of isoflurane, minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 54: 721-8.
50. Mc Ewan AI, Smith C, Dyar O, et al. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78: 864-9.
51. Brunner MD, Breithwaite P, Jhaveri R, et al. The MAC reduction of isoflurane by Sufentanil. *Br.J.Anaesth* 1994; 72: 42-6.
52. Westmoreland CL, Sebel PS, Grapper A. Fentanyl or alfentanil decreases the MAC of isoflurane in surgical patients. *Anaesth. Analg* 1994; 78: 23-8.
53. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth. Analg.* 1995; 80: 990-3.
54. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anaesth Analg* 1996; 83: 348-53.
55. Rayston D, Kirkham A, et al. Remifentanyl based total intravenous anesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamic responses through surgery (abstract) *Anesthesiology* 1996; 85: 83.
56. Vuyk J, Mortens MJ, Glofsen E, Bovill JG. Opioid selection affects the propofol concentration that assures both adequate anesthesia and a rapid recovery. *Anesthesiology* 1996; 85: 345
57. Ithnin F, Lim Y, Shah M, et al. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanil target-controlled infusion: a comparison of remifentanil EC 50 for Glidescope and Macintosh. . *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 223-8.
58. Machata AM, Illievich UM, Gustorff B, et al. Remifentanil for tracheal tube tolerance a case control study. *Anesthesia* 2007; 62: 796-01.

59. Min SK, Kwak YL, Park SY. The optimal dose of remifentanil for intubation during sevoflurane induction without neuromuscular blockade in children. *Anesthesia* 2007; 62: 446-50.
60. Coşkun D, Celebi H, Karaca G, ve ark. Remifentanil versus fentanyl compared in a target-controlled infusion of propofol anesthesia and recovery profile. *J Anesth* 2010; 20: 229-31.
61. Maurtua MA, Bakri MH, Mascha E, et al. Dosing of remifentanil to prevent movement during craniotomy in the absence of neuromuscular blockade. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 221-5.
62. Özcengiz D. Kas gevşeticiler. *Türkiye klin J Anest Reanim* 2005; 63: 116-30.
63. Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, ve ark. Anesteziye Güncel Konular 2002; 125-59.
64. Mogensen JV. Neuromuscular Monitoring. In: Miller RD. *Anaesthesia*, Philadelphia 2000; 1351-66.
65. Zencirci B. Pseudocholinesterase enzyme deficiency: a case series and review of the literature. *Cases J* 2009; 2: 9148.
66. Ulus F, Tunç M, Günal SH, ve ark. Genel anestezi altında rijit bronkoskopi uygulamalarının retrospektif analizi. *Solunum Hastalıkları* 2004; 15: 137-43.
67. Sevgen Ç, Günal H, Ergin Ö ve ark. Psödokolinesteraz eksikliğine bağlı uzamış apne. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 215-7.
68. Naguib M, Samarkandi A, Riad W, et al. Optimal dose of succinylcholine revisited. *Anesthesiology* 2003; 99: 1045-9.
69. Kopman AF, Zhaku BA, Lai KS. The “intubating dose” of succinylcholine: The effect of decreasing doses on recovery time. *Anesthesiology* 2003; 99: 1050-4.
70. Sarıhasan B, Esener Z. Yüksek doz süksinilkolin kullanımı sonucu gelişen uzamış bir apne olgusu. *OMÜ Tıp Dergisi* 1992; 9: 1.

71. Günel S, Gültekin S, Ünal N. Entübasyonu kolaylaştırmak için kullanılan süksinilkolin ile vekuronyum'un sezaryen girişimlerinde karşılaştırılması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2: 65-70.
72. Mahli A, Coşkun D, Akçabay M, ve ark. Süksinilkolin verilmesinden sonra görülen uzamış apne ile psödokolinesteraz düzeyinin ilişkisi: iki sezaryen olgusu. *T Klin J Gynecol Obs* 2001; 11: 239-42.
73. Kayacan N, Arıcı G, Bigat Z, ve ark. Cisatrakuryum ve rokuronyum prekürarizasyonunun süksinilkolin'e bağlı göz içi basıncındaki artışa etkisi. *T Klin J Anest Reanim* 2004; 2: 57-61.
74. Rahimi M, Makarem J, Goharrizi AG. Succinylcholine-induced myalgia in obstetric patients scheduled for caesarean section-diclofenac vs placebo patches. *Middle East J Anesthesiolog* 2009; 20: 417-22.
75. Abbas N, Traiq S, Khan AW ve ark. To ases of rocuronium pretreatment on succinylcholine induced fasciculations and postoperative myalgias. *J Pak Med Assoc* 2009; 59: 847-50
76. Schreiber JU, Buder TF. Succinylcholine: The dilemma with the evidence. *Obes Surg* 2009; 19: 534-36.
77. Rosenberg H, Davis M, James D. Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2: 21.
78. Woods AW, Allam S. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 2005; 94: 150-8.
79. Hackner C, Detsch O, Schneider S, et al. Early recovery after remifentanil-pronounced compared with propofol-pronounced total intravenous anesthesia for short painful procedures. *Br J Anaesth* 2003; 91: 580-2.
80. Yakaitis RW, Blitt CD, Anguilo JP. End tidal halothane concentration for endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47: 386-8.

81. Yakaitis RW, Blitt CD, Anguilo JP. End tidal enflurane concentration for endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1979; 50: 59-61.
82. De Fatima de Assuncao Braga A, Da Silva Braga FS, Poterio GM, Filier PR, Cremonesi E. The effect of different doses of propofol on tracheal intubating conditions without muscle relaxant in children. *Eur J Anaesth* 2001; 18: 384-8.
83. Board P. Sevoflurane for difficult tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1998; 81: 82.
84. Davies MW. Sevoflurane; a note of caution. *Anaesthesia* 1996; 51: 1082.
85. Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR. Lidocaine before endotracheal intubation: Intravenous or laryngotracheal. *Anesthesiology* 1981; 55: 578-81.
86. Ko SH, Kim DC, Han YJ, Song HS. Small-dose fentanyl: optimal time of injection for blunting the circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1998; 86: 658-61.
87. Bulow K, Nielsen TG, Lund J. The effect of topical lignocaine on intubating conditions after propofol-alfentanil induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 752-6.
88. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M. End tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients. *Anesthesiology* 1994;80: 93-6.
89. Mulholland D, Carlisle RJT. Intubation with propofol augmented with intravenous lignocaine. *Anaesthesia* 1991; 46: 312-3.
90. Ip-Yam P.C. Sevoflurane for difficult tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1998; 81: 104.
91. Streibel HW, Holzl M, Reiger A, Brummer G. Endotracheal intubation with propofol and fentanyl. *Anaesthetist* 1995; 44: 809-17.
92. Woods A, Grant S, Harten J, Noble JS, Davidson JAH. Tracheal intubating conditions after induction with propofol, remifentanil and lignocaine. *Eur J Anaesth* 1998; 16: 714-8.
93. Woods A, Grant S, Davidson A. Duration of apnoea with two different intubating doses of remifentanil. *Eur J Anaesth* 1999; 16: 634-7.

1. 94. Stevens JB, Wheatly L. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg* 1998; 86: 45-9.
95. Klemola UM, Hiller A. Tracheal intubation after induction of anesthesia in children with propofol-remifentanil or propofol-rocuronium. *Can J Anesth* 2000; 47: 854-9.
96. McNeil IA, Culbert B, Russell I. Comparison of intubating conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanil 2 mg kg⁻¹ or 4 mg kg⁻¹. *Br J Anaesth* 2000; 85: 623-5.
97. Haughton A, Turley A, Pollock N. Remifentanil for rapid sequence induction. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 319-20.
98. Sztark F, Chopin F, Bonnet A, et al .Concentration of remifentanil needed for tracheal intubation with sevoflurane at 1 MAC in adult patients.*Eur J Anaesth* 2005; 22: 919-24.
99. Alexander R, Booth J, Olufalabi A, El-Moalem E, Glass PS. Comparison of remifentanil with alfentanil or suxamethonium following propofol anaesthesia for tracheal intubation. *Anaesthesia* 1999; 54: 1032-6.
100. Alexander R, Olufalabi A, Booth J, El-Moalem E, Glass PS. Dosing study of remifentanil for tracheal intubation without the use of muscle relaxants. *Anaesthesia* 1999; 54: 1037-40.
101. Umuroğlu T, Usluer A, Yılmaz Göğüş F, ve ark. Değişik dozlarda alfentanil ve remifentanilin kas gevşeticisiz endotrakeal entübasyon koşullarına etkileri. *Türk Anest Rean Dergisi* 2005; 33: 203-8.
102. Erhan E, Ugur G, Alper I, ve ark Tracheal intubation without muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol. *Eur J Anaesth* 2003; 20: 37-43.
103. James B. Stevens MD, Wheatley LD. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg* 1998; 86: 45-9.