

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE PROPOFOL
İNFÜZYON SENDROMU BELİRTEÇLERİNİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İBRAHİM ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SİMAY SERİN

DENİZLİ-2009

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE PROPOFOL
İNFÜZYON SENDROMU BELİRTEÇLERİNİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İBRAHİM ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SİMAY SERİN

DENİZLİ-2009

Prof.Dr. Simay SERİN danışmanlığında Dr. İbrahim ÖZTÜRK tarafından yapılan “Total İntravenöz Anestezide Propofol İnfüzyon Sendromu Belirteçlerinin Belirlenmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Hülya SUNGURTEKİN

ÜYE Prof.Dr.Simay SERİN

ÜYE Doç.Dr.R.Hakan ERBAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.


Prof. Dr. Zafer AYBEK
Dekan

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
PROPOFOL	2
PROPOFOL İNFÜZYON SENDROMU	6
TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ	10
BİSPEKTRAL İNDEKS MONİTÖRİZASYONU	12
ÇALIŞMADA KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR	13
Remifentanil	13
Desfluran	15
Tiyopental	15
GEREÇ VE YÖNTEM	17
BULGULAR	20
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	45
ÖZET	46
YABANCI DİL ÖZETİ	48
KAYNAKLAR	50

TABLULAR ÇİZELGESİ

	Sayfa
	No
Tablo 1: Demografik özellikler.....	20
Tablo 2: Sistolik kan basıncının gruplar arası karşılaştırılması.....	21
Tablo 3: Diastolik kan basıncının gruplar arası karşılaştırılması.....	21
Tablo 4: Ortalama kan basıncının gruplar arası karşılaştırılması.....	21
Tablo 5: Kalp atım hızının gruplar arası karşılaştırılması.....	22
Tablo 6: ETCO ₂ 'in gruplar arası karşılaştırılması.....	22
Tablo 7: Periferik oksijen saturasyonunun gruplar arasında karşılaştırılması	22
Tablo 8: Bispektral indeks skorunun gruplar arasında karşılaştırılması.....	23
Tablo 9: pH'ın gruplar arasında karşılaştırılması.....	23
Tablo 10: pH'ın gruplar içinde karşılaştırılması.....	24
Tablo 11: PaCO ₂ 'in gruplar arasında karşılaştırılması.....	24
Tablo 12: PaCO ₂ 'in gruplar içinde karşılaştırılması.....	24
Tablo 13: PaO ₂ 'nin gruplar arasında karşılaştırılması.....	25
Tablo 14: PaO ₂ 'nin gruplar içinde karşılaştırılması.....	25
Tablo 15: HCO ₃ 'in gruplar arasında karşılaştırılması.....	25
Tablo 16: HCO ₃ 'in gruplar içinde karşılaştırılması.....	26
Tablo 17: Baz açığının gruplar arasında karşılaştırılması.....	26
Tablo 18: Baz açığının gruplar içinde karşılaştırılması.....	26
Tablo 19: O ₂ saturasyon yüzdesinin gruplar arasında karşılaştırılması	26
Tablo 20: O ₂ saturasyon yüzdesinin gruplar içinde karşılaştırılması.....	26
Tablo 21: Potasyum değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	27

Tablo 22: Potasyum değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması.....	27
Tablo 23: Laktik asitin gruplar arasında karşılaştırılması.....	27
Tablo 24: Laktik asitin gruplar içinde karşılaştırılması.....	27
Tablo 25: CK-MB'nin gruplar arasında karşılaştırılması.....	28
Tablo 26: CK-MB'nin gruplar içinde karşılaştırılması.....	28
Tablo 27: Miyogloblin değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	28
Tablo 28: Miyogloblin değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması.....	28
Tablo 29: Total karnitinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	28
Tablo 30: Total karnitinin gruplar içinde karşılaştırılması.....	29
Tablo 31: Troponin I'nın gruplar arasında karşılaştırılması.....	29
Tablo 32: Troponin I'nın gruplar içinde karşılaştırılması.....	29
Tablo 33: Kreatininin gruplar arasında karşılaştırılması.....	29
Tablo 34: Kreatininin gruplar içinde karşılaştırılması.....	29
Tablo 35: Trigliseridin gruplar arasında karşılaştırılması.....	30
Tablo 36: Trigliseridin gruplar içinde karşılaştırılması.....	30

KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	:	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BİS	:	<i>Bispektral indeks skoru</i>
CK-MB	:	Kreatin kinaz MB izomeri
DKB	:	Diastolik kan basıncı
EKG	:	Elektrokardiyografi
ETCO ₂	:	<i>End tidal karbondioksit</i>
GABA	:	<i>Gama aminobitirik asit</i>
K	:	Potasyum
KAH	:	Kalp atım hızı
KB	:	Kan basıncı
MAK	:	Minimum alveolar konsantrasyon
OKB	:	Ortalama kan basıncı
PaCO ₂	:	Arteryel karbondioksit basıncı
PaO ₂	:	Arteryel oksijen basıncı
PRİS	:	Propofol infüzyon sendromu
SD	:	Standart sapma
SKB	:	Sistolik kan basıncı
SpO ₂	:	Periferik oksijen saturasyon
TİVA	:	Total intravenöz anestezi

GİRİŞ

Genel anestezi, cerrahi geçiren bir hastada bir ya da daha fazla ilaç kullanılarak bilinç kaybı, hareketsizlik ve analjezinin sağlandığı durumun sürdürülmesidir (1).

Genel anestezi, genellikle inhalasyon ve intravenöz yöntemler kullanılmaktadır. Kısa etki süreli intravenöz anesteziklerin sentezlenip induksiyon ajanı olarak kullanılması ve zamanla etkisi hızla başlayan, kısa etkili ve kümülatif etkileri bulunmayan propofol ve remifentanil gibi anestezi ilaçlarının kullanıma girmesi ile total intravenöz anestezi, inhalasyon anestezisine önemli bir alternatif oluşturmuştur.

Propofolün, etkisinin kısa süreli olması ve derlenmenin hızlı olması gibi üstün özellikleri total intravenöz anestezinin ve sedasyonun tercih edilen bir bileşeni olmasını sağlamıştır. Fakat 1990'da Danimarka'da gerçekleşen 2 yaşındaki bir ölüm olgusunun, propofole bağlanması ve benzer olgu sunumlarının artması, propofolün sorgulanmasına neden olmuştur (2). Hiperlipidemi, metabolik asidoz, rabdomiyoliz, miyoglobinemi, bradikardi ve asistoli ile karakterize bu tablo 'propofol infüzyon sendromu' şeklinde tanımlanmıştır (3-12). Ölümcül bir klinik tablo olan propofol infüzyon sendromu, birçok etkenin varlığında önceleri çocuklarda rapor edilmiş, daha sonra ise yetişkinlerde de ortaya çıktığı gözlenmiştir (13).

Propofol infüzyon sendromunun, yoğun bakım hastalarında oluşması, total intravenöz anestezinin güvenli olup olmadığı sorusunu ortaya çıkarmış ve yapılan bir çalışma ile total intravenöz anestezinin klinik anlamda propofol infüzyon sendromuna neden olmadığı kanıtlanmıştır (14). Diğer yandan tiyopental ile benzer tablonun oluşması, oluşan klinik tablo ile propofol arasındaki ilişkinin sorgulanmasına neden olmuştur (15).

Bu nedenle çalışmamızın amacı, biyokimyasal belirteçler temel alındığında propofol ile total intravenöz anestezinin propofol infüzyon sendromu için risk oluşturup oluşturmadığını ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

PROPOFOL

Propofol, günümüzde anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon için en sık kullanılan intravenöz anestetik ajanlardandır. Etkisinin çabuk başlaması ve hastanın ilacın etkisinden kurtulup hızla derlenmesi gibi üstün özellikleri mevcuttur. (16). Kimyasal olarak *2,6-diisopropyl phenol* yapısında olan propofolün, kullanımını 1980'li yıllarda yaygınlaştırmıştır (1).

Yağda yüksek çözünürlüğe sahip olmakla birlikte, pH'sı 7.0 olan suda hemen hemen hiç çözünmemektedir. *Cremophor EL* içeren ilk ticari şekilleri meydana gelen bir çok anafloktoid reaksiyondan sorumlu tutulmuştur. Bu nedenle 1985'te %10 soya yağı, sodyum hidrokisit, yumurta lesitini ve su kapsayan %1'lik (10 mg.mL⁻¹) izotonik emülsiyon formları kullanıma sunulmuştur. Daha sonra ise özellikle infüzyon şeklinde uygulamalar için %2'lik (20 mg.mL⁻¹) preparatları piyasaya sürülmüştür (16).

Propofolün tüm formülasyonları, oda sıcaklığında stabil ve ışığa duyarlıdır. Karaciğerde %97'si glukoronid ve sülfatla konjuge olarak metabolize olup böbreklerden, ve %1'den azı değişmeksizin idrar ile, %2'si de feçesle atılmaktadır (17). Metabolitleri (*2,6-diisoprylphenol glucuronide* ve *2,6-diisoprylquinol glucuronide*) inaktiftir (17). Dağılım hacmi 3.3-5.7 L.kg⁻¹ olan propofolün, terminal yarılanma ömrü 300-700 dakika ve klirensi 21.4-28.6 mL.kg.dk⁻¹'dir (16).

Propofol, genel anestezi etkisini *gama-aminobitürik asit* (GABA) A reseptörünün etkisinin selektif olarak düzenlenmesiyle meydana getirmektedir. Esasen, klor kanallarıyla ilişkili olan β_2 ya da β_3 alt birimlerindeki amino asit kalıntısını etkilemektedir. Hiçbir etkisi bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenil ile geri döndürülemezdir. GABA reseptörlerine ek olarak santral sinir sisteminde glisin ve nikotinik asetilkolin reseptörlerini de etkilemektedir. Her iki reseptör üzerindeki etki için anestezi oluşturan dozlardan daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır (16).

Yapılan çalışmalarda, propofolün kadınlarda, erkeklerden daha büyük dağılım hacmine ve klirens oranına sahip olduğu ancak eliminasyon yarı ömrünün her iki cinsiyette de benzer olduğu sonucuna varılmıştır (18). Yaş grupları ile ilgili çalışmalar ise klirens oranının ve santral kompartman hacminin yaşla birlikte azaldığı bulgularına ulaşmıştır (19). Özellikle 3 yaş altında santral kompartman hacmi ve klirens daha yüksek olduğundan bu yaş grubunda daha yüksek doza gereksinim duyulmaktadır. Bu durumun aksine, indüksiyon dozu yaşlı popülasyonda ise normal bireylere oranla azalmaktadır (19).

Karaciğer hastalıklarında propofolün klirensi değişmemekte, eliminasyon yarı ömrü biraz uzamaktadır (20). Diğer yandan farmakokinetiği böbrek hastalıklarından etkilenmemektedir (21).

Propofol, ağır sonuçları olabilen postoperatif infeksiyonların kaynağı olarak gösterilmiş, bakteri çoğalmasını kolaylaştırdığına inanılan emülsiyon formuna bakteri üremesini engellemek amacıyla antimikrobiyal niteliği bulunan *disodyum edetat* ya da *metabisülfid* gibi maddeler eklenmiştir. Ancak tüm yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalar sonucunda kontaminasyonun asıl kaynağının, ilaç yapılmadan önce solüsyon hazırlığı sırasında ve ellerin yıkanmamasına bağlı olan, basit ve önlenemez nedenler olduğu görüşünde birleşilmiştir. Bu amaçla kontaminasyonu engellemek için, aseptik tekniklere uyulması, her ampul ve enjektörün yalnız bir hasta için kullanılması, açılan ampulün ivedilikle kullanılması, enjektöre çekilen ilacın 6 saat içinde uygulanması gerektiği önemle vurgulanmıştır (22).

Propofolün diğer anestezi ilaçlara oranla daha az postoperatif bulantı ve kusmaya neden olması, antiemetik özelliğinden kaynaklanmaktadır (1). Aslında bir yan etki olarak değerlendirilen bu durum, 10-20 mg dozda uygulandığında görülmekte ve doz bolus ya da infüzyon şeklinde tekrarlanabilmektedir. Hatta standart inhalasyon anesteziplerinin yerine kullanıldığında tek doz uygulanan bir antiemetik ilaç kadar güçlü olduğu gözlenmiştir (16). Antiemetik özelliği, gününbirlik anestezide önemli düzeyde bir avantaj sağlar. Propofolün antiemetik özelliği, yapılan çalışmalar sonucu serotonin düzeyindeki azalmaya bağlanmıştır (1).

Genel anestezi sırasında çok önemli ve özellikli bir hasta grubu olan epilepsili hastalarda, hem epileptik hem de antiepileptik özelliğinden dolayı dikkatli olunması gereken bir ilaçtır. Propofol, grand mal epileptik nöbetlere neden olması ve epileptojenik odak kortikal haritalandırılması gibi tanısal işlemlerde kullanılıyor olmasına rağmen, güncel çalışmalarda yüksek dozlarda antikonvülzan etki gösterdiği belirtilmiştir (23).

Propofolün, nöronal koruyucu etkisi; adenosin trifosfat, kalsiyum, sodyum ve potasyum düzeylerindeki hipoksik hasardan kaynaklanan değişimin azaltılmasına ve antioksidan etkisine bağlanmıştır (24).

Normal indüksiyon dozunda propofol, santral sinir sistemi tarafından yağda çözünebilme özelliğinden dolayı hızla alınmasına bağlı olarak hızlı bilinç kaybına neden olduğu belirtilmiştir (16). Propofol, yapılan çalışmalar sonucunda beyin kan akımını, beynin metabolik oksijen tüketim hızını azaltmış ve serebrovasküler direnç artışına rağmen kafaiçi basıncını ve beyin perfüzyon basıncını belirgin bir biçimde düşürmüştür (25).

Propofolün, yüksek dozlarda ($>2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$) yaklaşık 30 saniyeden fazla süren apne oluşturduğu ve bunun tidal hacim ve dakika hacminde azalmaya bağlı geliştiği belirtilmiştir (1). İnfüzyon uygulaması karbon dioksit ve hipoksiye solunumsal yanıtı azaltmış ve diğer yandan indüksiyon dozu, arteryel karbon dioksit basıncını (PaCO_2) ve pH'ı düşürmüş ancak arteryel oksijen basıncını (PaO_2)'i değiştirmemiştir (26).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda propofolün bronkodilatasyona neden olduğu gözlemlenmiştir (27). Bronkodilatör etkisi genel olarak kabul görmesine rağmen 2001 yılında alerjik hastalığı bulunan iki kadın hastada bronkokonstrüksiyona neden olduğu rapor edilmiştir (28).

Kardiyovasküler sistemde, sistemik vasküler dirençte ve kardiyak outputta azalmaya neden olarak arteryel kan basıncında düşmeye yol açmaktadır. Bu yüzden propofol özellikle hipovolemi bulunan hastalarda başka bir ilaçla yer değiştirmeli

ya da uygulama yavaş ve dikkatlice yapılmalıdır (1). Propofol vazodilatasyon ve myokardiyal depresyon yapabilmektedir. İndüksiyon dozundan sonra kalp hızı belirgin olarak değişmemektedir (29). Myokardiyal kan akımı ve oksijen tüketimini azaltmaktadır (30).

Kas gevşetici özelliği olmamasına rağmen alfentanil ya da remifentanil gibi bir opioid ile birlikte kullanıldığında iyi bir entübasyon koşulu sağladığı ve böylece kas gevşetici ilaçların yan etkilerinden kaçınılabileceği gözlenmiştir (31). Bu durum laringeal maske yerleştirilmesinde de uygun koşul sağlamıştır.

Propofol, çoğu genel anestezi ilaç tarafından tetiklenen ve ölümcül bir klinik durum olan malign hipertermiyi tetiklememektedir. Bundan dolayı malign hipertermi riski olan King-Deborough, kas distrofileri, McArdle's hastalığı, miyoadenilat deaminaz eksikliği gibi hastalıklarda indüksiyon ve anestezi idamesi için propofol iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (32).

Propofolün, etomidatın tek doz yada infüzyon uygulanmasına bağlı gelişen steroid sentezi inhibisyonu gibi yan etkisi bulunmamaktadır (33).

Klinik uygulama sırasında gözlemlenen diğer yan etkileri arasında; injeksiyon esnasında kolda hissedilen şiddetli ağrı, myoklonus, solunum durması, tromboflebit ve damar dışına sızmaya bağlı gelişen doku nekrozu bulunmaktadır. Klinikte en sık gözlemlenen injeksiyon yerinde ağrıyı önlemek için yapılan çalışmalar ile bir çok yöntem denenmiş ancak en etkili yöntem olarak propofol uygulamasından 30-120 saniye önce ön kola turnike bağlanarak lidokain verilmesinden sonra propofol infüzyonunun yapılması yöntemi önerilmiştir (34).

Propofol, klinik uygulamada genel anestezi indüksiyonu, yoğun bakım biriminde sedasyon ve ameliyathane dışı anestezi tekniklerine destek olarak kullanılmaktadır. Genel anestezi için indüksiyonda $1-2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$, idame için $50-300 \mu\text{g.kg}^{-1}\text{dak}^{-1}$, sedasyon için $25-75 \mu\text{g.kg}^{-1}\text{dak}^{-1}$ dozda intravenöz olarak uygulanmaktadır (16).

PROPOFOL İNFÜZYON SENDROMU

Propofolün en çok tartışılan olumsuz etkisi, propofol infüzyon sendromudur (PRİS). PRİS, 48 saat süre ve $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ dozun üzerinde infüzyon uygulamalarında; kardiyomyopati, akut kalp yetmezliği, tedaviye dirençli metabolik asidoz, miyopati, hiperkalemi, hepatomegali ve hiperlipidemi ile karakterize olan klinik tablodur. PRİS, metabolik asidoz, kardiyak asistoli, myokardiyal yetmezlik, rabdomiyoliz ve ölüme kadar ilerleyen bir tablodur (35).

Propofol infüzyon sendromu için iki koşul ileri sürülmüştür. Bunlardan birincisi, infüzyon süresinin 48 saatten uzun sürmesi, ikincisi ise propofol dozunun $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ 'ten fazla olması koşullarıydı (36). Fakat bazı yayınlar dozun $>4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ olmasını kriter olarak tanımlanmıştır (37). Yaygın olarak $4-5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ dozun ve 48 saatlik sürenin üstü PRİS oluşumu için kriter olarak kabul görmesine rağmen, daha düşük dozlarda ve daha kısa sürelerde meydana gelen olgu sunumları rapor edilmiştir (6, 11).

Bu sendromun nadir görülmesi ve olgu sayısının az olmasının bir sonucu olarak, çocuklarda uzun süreli sedasyonu değerlendiren çalışmalar, propofol kullanımı ile propofol infüzyon sendromunun ortaya çıkışı ya da tipik belirtilerin gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermekte başarısız kalmıştır (36).

Propofol ile ilgili endişeler yaşanırken epilepsi tedavisi için tiyopental verilen bir hastada PRİS belirtilerine benzer klinik bir durum (kalp yetmezliği, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği, metabolik asidoz ve karaciğer yetmezliği) gelişmiş ve hasta ölmüştür (15). Bundan dolayı, bu klinik belirtilerin ortaya çıkması sadece propofole özgü olmayan ortak bir patofizyolojik yolun bulunup bulunmadığına dair soruyu da gündeme getirmiştir. Böylece uzmanlar, herhangi bir sedatif ilaç ile serebral aktivitenin tamamen baskılanması ile PRİS benzeri bir sendromun ortaya çıkışı arasında bir ilişki olduğu savını ileri sürmüşlerdir (15).

Her ne kadar nedensellik şu an elimizdeki verilerle açık bir şekilde kanıtlanmamış ise de, sendrom için sunulan patofizyolojik mekanizma akla yatkın ve farklı hastalarda ortaya çıkan sendrom olgularının birbirleri ile benzerliği, bu

sendromlara neden olan etkenin propofolün olduğu kuramını desteklediği görüşü genel olarak kabul görmüştür (36).

Propofol infüzyon sendromu ile ilişkili ilk olgu sunumu, 1990'da Danimarka'da gerçekleşmiştir (2). Kruplu 2 yaşında olan bir kız çocuğu 4 gün boyunca $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ dozda propofol ile sedatize edilmiştir. Bunun sonucunda metabolik asidoz, kalp yetmezliği, hipotansiyon, hepatomegali ve ölüm meydana gelmiştir.

Bu ilk olgu sunumu olmasına rağmen sendrom ile ilişkili asıl endişe 1992'de Parke ve arkadaşlarının, 5 çocuğun propofole bağlı ölümünü içeren raporu ile ortaya çıkmıştır (3). Bu olgular ise şiddetli solunum yolu infeksiyonu olan ve mekanik ventilasyon uygulanırken propofol ile $7-10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ dozda sedatize edilen hastalar idi (3).

Önceleri ocuklara özgü olduğu sanılan sendrom 1996'da, propofol infüzyonu alan 30 yaşında astımlı bir yetişkinde oluşmuştur (38). Bu olguda metabolik asidozun oluşması ve daha sonra tedaviye yanıt verip çözülmesi ile hastanın sorunsuz olarak *ekstübe* edilmesi gözlenmiştir. Böylece laktik asidozun sendrom oluşumu için ilk belirti olabileceği üzerinde durulmuştur (38). Ancak laktik asidozun ilk bulgu olabileceği düşüncesi, laktik asidoz oluşmadan meydana gelen olgu raporları ile tartışılır hale gelmiştir (12).

Cremer ve arkadaşları beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesindeki yetişkenler üzerinde yaptıkları çalışmada, propofol dozunun $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ üstünde her $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ artış ile PRİS oluşma riskinin % 1.93 olduğunu bulmuşlardır (4). Aynı alışmada PRİS gelişen 7 olgunun elektrokardiyografileri (EKG) incelendiğinde, V1-V3'te *konveks* eğrili ST segment yükselmesi ve sağ dal bloğu gözlenmiştir. Bu bulgular, miyokarda iyon kanalı defektinden kaynaklanan kalıtsal bir sendrom olan *Brugada sendromu* EKG bulgularına benzemekteydi (4).

Propofol infüzyon sendromunun oluşum mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ancak bozulmuş mitokondriyel işlev ile ilişkili olabileceğine dair *in*

vitro kanıtlar bulunmuştur (10). Bundan dolayı son çalışmalar, bozulmuş mitokondriyel solunum zincir işlevi üzerine yoğunlaşmıştır. Fakat işlev bozukluğuna propofolün ya da bilinmeyen bir metabolitinin mi yoksa nöromuskuler bir defektin mi neden olduğu tartışmalıdır. Cray ve arkadaşları propofol metabolitlerinden birini neden olarak ileri sürmektedir (39).

Wolf ve arkadaşları, 2 yaşındaki PRİS’li bir olguda serum malonilkarnitin, C5 açıl karnitin, kreatin kinaz, trigliserid, laktikasit ve miyogloblin artışını rapor etmiş ve propofolün mitokondriyel yağ asit oksidasyonunu bozduğunu varsaymıştır (10). Propofol, karnitin palmitil transferazı inhibe edip malonilkarnitin miktarını artırmış ve sonuç olarak uzun zincirli açıl karnitin esterlerinin kas dokusuna girişi azaltmıştır. Orta ve kısa zincirli yağ asitleri, mitokondriye diffüze olup solunum zincirini inhibe ederek ve C4, C5, C2 açıl karnitin düzeylerini artırmıştır. Böylece adenozin trifosfat üretimi sekteye uğrayıp, orta ve kısa zincir yağ asitleri birikmektedir (10, 13). Bozulmuş yağ asiti oksidasyonu, toksik yağ asiti ara maddelerinin artışı ve hipoksi ile birlikte asidozu kötüleştirmektedir (13).

Farag ve arkadaşları doğumsal mitokondriyel yağ asit metabolizması bozukluğu olan hastalarda propofol kullanılmamasını önermişlerdir (40).

Propofol infüzyon sendromunun ortak patofizyolojik özelliklerinden biri *myokardiyel* yetmezlik ve kardiyovasküler kollapstır. Propofol bradikardiye ve beta adrenoresptör ve kalsiyum kanal antagonizması ile miyokardiyal kontraktilitede azalmaya neden olur (41). Histolojik incelemeler, kalp ve iskelet kaslarında ağır rabdomiyolize neden olan miyositoliz bulgularını ortaya koymuştur (13). İskelet kaslarında akut nekroz, sarkomer ve myofibril yapısında *dezoryantasyon*; kalp incelemesinde ise akut inflamatuvar reaksiyon ile çevrilmiş pek çok fokal myofibril dejenerasyon alanı gözlenmiştir (7).

Ahlen ve arkadaşları kardiyovasküler bulguların doğrudan propofole bağlı olmadığını ve sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt ile açıklanabileceğini savunmuştur (42). Fakat önemli bir nokta, Ahlen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ilacın üreticisi firma tarafından desteklenmiştir (35).

Hepatomegali ve yağlanmanın nedeni, Bray'e göre kalp yetmezliğidir. Yağ infiltrasyonunu ise ilacın yağ içeriğine bağlamıştır (5). Ahlen ve ark. karaciğer işlevinin, hipoperfüzyon, hipoksi, sepsis, hipermetabolik durum ve vazopressör tedaviden dolayı bozulduğunu ve plazma lipid düzeyinin arttığını savunmaktadırlar (42).

Vasile ve arkadaşlarına göre ölümcül olan bu tablonun birincil ve tetikleyici etkenleri bulunmaktadır. Birincil etkenler; endojen katekolamin, glukokortikoidler, sistemik inflamasyon ve sitokin üretimidir. Tetikleyici etkenler; yüksek doz propofol, ekzojen katekolamin ve steroidlerdir (13).

Çocuklarda karbonhidrat depolarının, yetişkinlere oranla daha hızlı tükenmelerinden dolayı PRİS çocuklarda daha sık görülmektedir. Çünkü yetersiz karbonhidrat deposu, yağ metabolizmasının etkinleşmesine ve yağ asitlerinin artışına neden olmaktadır (35). Kritik hasta çocukta $6-8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$ karbonhidrat alımının, yağ metabolizmasını baskılayarak, PRİS oluşum riskini azaltabileceği belirtilmektedir (10).

Klinik olarak metabolik asidoz, rabdomiyoliz, kardiyak aritmiler, miyokard ve böbrek yetmezliği, hepatomegali, hiperkalemi ve hiperlipidemi ile karşılaşmaktadır (2-12). Laboratuvar bulguları ise miyoglobüri, hiperlipidemi, hiperkalemi, plazma kreatin kinaz, troponin (troponin I), total karnitin, malonilkarnitin ve C5 açıl karnitin, miyoglobin, laktik asit ve kreatinin artışına ek olarak maksimum baz açığının $> 10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ olması ve EKG'nin V1-3 derivasyonlarında *Brugada sendromu* benzeri ST değişiklikleridir (3-13, 35-41).

Propofol infüzyon sendromunun önlenmesinde, propofol uygulama süresinin 48 saati aşmaması ve dozun $4-5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ üzerine çıkmaması en önemli adım olarak görülmektedir. Ancak düşük doz ve sürede de sendromun oluşması akılda tutulup ve bu konuda uyanık olunması, erken beslenmeye başlanması ve sık arteryel kan gazları analizi ile serum laktik asiti izlemi akılcı önleme yöntemidir (22, 37).

Meydana gelen PRİS olgularının tedavisinde yapılması gereken ilk iş propofol infüzyonunun durdurulmasıdır. Gerekirse propofolün vücuttan uzaklaştırılması için hemodiyaliz, bradikardinin tedavisi için kalp pili uygulanmalıdır (22, 37).

TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ

Total intravenöz anestezi (TİVA); hastanın oksijen ve kuru hava ile solutularak, nitröz oksit dahil herhangi bir inhalasyon ajanı olmadan, tüm anestezi ilaçlarının (sedatif-hipnotik, opioid ve kas gevşeticiler) intravenöz olarak birlikte kullanıldığı dengeli bir anestezi yöntemidir (43).

Dengeli anestezinin gelişim sürecinin bir parçası olan TİVA ilaçlarının kan düzeylerinin kolay düzenlenebilir ve derlenmenin hızlı olduğu, yeni hipnotik, sedatif ve analjezik ilaçların kısa zamanda kan ve beyin konsantrasyonlarının dengelenmesine olanak sağlamaları sayesinde ilerleme göstermiştir (34).

Bugüne kadar 3 çeşit TİVA uygulama yöntemi tanımlanmıştır. Bunlar; aralıklı bolus uygulama, *manuel* sürekli infüzyon ve hedef kontrollü infüzyon diye adlandırılmaktadır (34).

Bu üç yöntem uygulanan ilacın kan konsantrasyonu bağlamında farklılıklar göstermektedir. Aralıklı bolus uygulamalar kan konsantrasyonunda sürekli dalgalanmalar gösterir, bu ise yetersiz ya da aşırı ilaç dozuna neden olmaktadır. *Manuel* sürekli infüzyonda ilacın kan konsantrasyonu hızla artar ve zamanla belli bir düzeye yükselmektedir. Eğer indüksiyon bolus doz ile yapılıp daha sonra *manuel* infüzyona geçilirse, ilacın kan konsantrasyonunda hızla artış ve azalış ve tekrar belli bir düzeye kadar artış özelliği gösterir. Hedef kontrollü infüzyon uygulamasında ise cihaz önce bolus uygulama yapmakta ve sonra öngörülen konsantrasyona göre infüzyon hızını ayarlamaktadır. Bu uygulama yönteminde de ilacın kan konsantrasyonunda önce hızla artış ve sonra hızla azalışı takiben öngörülen düzeyde idame görülür (44).

Hedef kontrollü infüzyon sisteminde anestezi antropometrik ölçüleri ve öngörülen kan konsantrasyonunu bilgisayara girmektedir. Hedef kontrollü

infüzyon'da ölçülen değer tahmini değerdir. İlaçlar damar dışına çıkabilir. Öngörülen değer ile hesaplanan değer arasında %25-35 fark bulunabilir fakat bu klinik olarak anlamlı bir fark olarak karşımıza çıkmamaktadır (44).

Diğer yandan inhalasyon ajanlarının bazı olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kullanımdaki çoğu inhalasyon ajanı organ toksisitesi ile ilişkilidir. Doza bağlı kardiyovasküler ve solunum sistemi depresyonu, doza bağlı olarak beyin kan akımı ve kafa içi basınç artışı, karaciğer ve böbrek toksisitesi, koroner çalma fenomeni ve immün baskılanma bunlardan bazılarıdır. Aynı zamanda ameliyathane çalışanlarını da kapsayan sağlığı etkileyen çevresel kirlenmeye neden olmaktadır (34).

Total intravenöz anestezi uygulanmasının uygun olabileceği durumlar bulunmaktadır. Hızlı derlenme önemli olduğu gününbirlik cerrahi, kardiyopulmoner baypas cerrahisinde inhalasyon ajanlarının kesildiği dönemde farkında olma olasılığını azaltmada, beyin cerrahisi operasyonlarında, uzun süreli batın cerrahisinde, tek akciğer ventilasyonu gereken operasyonlarda TİVA seçilebilir (34, 45).

Total intravenöz anestezi'nin belli başlı avantajları bulunmaktadır. İndüksiyonun hızlı ve düzgün olması, inhalasyon ajanı ile indüksiyondaki hoş olmayan koku hissinin olmaması, intravenöz anesteziklerin yanma ve patlama riskinin olmaması, reseptöre özel olup yaygın hücresel etkili olmamaları, kalbi katekolaminlere duyarlılaştırmamaları, postoperatif bulantı ve kusma sıklığının az olması, vücuttan atılımlarının pulmoner işleve bağlı olmaması bu avantajlardan bazılarıdır (34, 45, 46).

Tüm bunların sonucu olarak TİVA uygulamasında ve genel olarak intravenöz anesteziklerde bazı özellikler aranmaktadır. Suda eriyebilmeli, dilüe edilen solüsyon stabil olmalı, ışığa duyarlı olmamalı kullanılmış olduğumuz enjektör ya da setlere absorbe olmamalı, damar dışına çıktığında doku hasarı yapmamalı, kan pıktısına ve *flebite* neden olmamalı, hızlı ve sorunsuz indüksiyon, *ekstübasyon* ve derlenme sağlamalı, etki süresi kısa olmamalı ve metabolizması organ bağımsız olmalı, metabolitleri inaktif olmalı ve toksik olmamalı, yaşamsal işlevler üstüne etkisi az

olmalı, birikici etkisi olmamalı, aşırı duyarlılık tepkimelerine yol açmamalı, *teratojenik* olmamalı, postoperatif psişik reaksiyonlara neden olmamalıdır(47)

BİSPEKTRAL İNDEKS MONİTORİZASYONU

Farkında olma (*awareness*), hastanın ameliyat sırasında uyanık olduğunu ya da kötü düşler gördüğünü anımsamasıdır. Uyanık olma (*wakefulness*), hastanın uyanık olması ve bunu hareketleri ile belli etmesidir (48).

Sıklığı % 0.1-0.2 olarak belirtilmekte olan bu durum, büyük travma, obstetrik ve kardiyak cerrahide daha sık görülmektedir (48). Sonuçta, anksiyeteden posttravmatik stres bozukluğuna kadar değişebilen belirtiler sergileyebilmektedir (49).

Ameliyat sırasında hastanın ‘farkında olmasını’ engellemek, preoperatif olarak yüksek risk altındaki hastaları belirlemekle başlar (49). Bu tür hastalar üç gruba ayrılır. Birincisi kardiyak cerrahi, genel anestezi altında sezaryen operasyonu, bronkoskopi ya da önemli derecede kan kaybı beklenen hastaları kapsamaktadır. İkinci grupta, önemli dozda sedatif ve analjezik ilaç alan hastalar bulunmaktadır. Son grup ise farkında olma öyküsü olan hastalardan oluşmaktadır (49).

Yetersiz anestezinin klinik belirtilerinden ikisi ağırlı uyarana yanıt olarak hareket etme ve solunum sıklığında artıştır. Birçok cerrahi işlemde kas gevşetici kullanıldığından bu belirtiler maskelenmektedir. Kas gevşetici kullanımını en aza indirmek bir seçenek olabilir ancak kas gevşetici uygulanmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda farkında olmanın gerçekleştiği rapor edilmiştir. (50).

Sık kullanılan yöntemlerden biri premedikasyon, *ko-indüksiyon* ya da anestezi idamesinde midazolam gibi bir benzodiazepin uygulanmasıdır (51).

Farkında olmanın takibinde klinik belirtiler, anestezi ilaç ve anestezi derinliği monitorizasyonundan yararlanılmaktadır (49). Klinik belirtilerden hareket ve solunum şekli, kas gevşetici uygulanmasından dolayı önemini yitirmiştir. Otonomik belirtiler (kan basıncı ve nabız artışı, terleme ve pupil dilatasyonu) gözlemlenebilir

ancak uygulanan ilaçlardan etkilenebilmektedir. Hareket ve otonomik belirtiler hipnotik düzeyden daha çok analjezik düzeyi yansıtmaktadır (49).

Bispektral indeks skoru (BİS) izlemi, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu tarafından onaylanan bir 'anestezi derinliği değerlendirme' yöntemidir (52). *Spontan* elektroensefalografinin pratikte kullanımı zor olmasından dolayı geliştirilen BİS monitörleri hipnotik düzeyi 0-100 arası sayı ile değerlendirmektedir. Cerrahi için gerekli anestezi derinliği 40-60 arası bir düzey olarak değerlendirilir (48).

Ekman ve ark 7826 hastayı kapsayan bir çalışmada BİS monitorizasyonunun farkında olma riskinde 5 kat azalma olduğunu rapor etmişlerdir (53).

Farkında olmayı engellemenin yolu, intraoperatif yönetim ve tüm cihazların kontrolü ile başlamaktadır. Özellikle ağırlı uyaranların olduğu dönemde yeterli hipnotik ve analjezik ilaç yapılmalıdır. Mümkünse kas gevşetici kullanımı en aza indirilmelidir. Özellikle sessizlik sağlanarak ameliyat odası düzenlenmelidir. Anestezi derinliği monitorizasyonu yapılmalıdır (49).

ÇALIŞMADA KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

Remifentanil

Remifentanil, çok kısa etkili bir fentanil türevi olan opioid analjeziktir. Spesifik olmayan esterazlar ile hidrolizasyonu sonucu hızla sistemik eliminasyonuna yol açmaktadır. Selektif μ -opioid reseptör agonisti olan remifentanil opioid grubu ilaçların tipik özelliklerini göstermektedir (analjezi, solunum depresyonu, kalp hızı ve kan basıncında düşme) (54).

Metabolizması sonucu iki metabolit meydana gelmektedir (GI90291 ve GI94219). Metabolitlerden GI90291 analjezik özelliklere sahip olan ve böbrekler yoluyla atılmaktadır ancak böbrek yetmezliği olanlarda farmakolojik yan etki oluşturamamaktadır (55). Metabolizması karaciğer ve böbrek işlevlerinden bağımsızdır (56, 57). Süksünilkolinin yıkılmasını sağlayan psödokolinesteraz için bir substrat olmadığından bu enzimin eksikliğinden etkilenmemektedir (58).

Klinik olarak fentanilden biraz, alfentanilden yaklaşık 40 kat daha güçlü etkiye sahiptir (54). Etkisi diğer opioidler gibi nalokson ile antagonize edilebilmektedir (59).

Remifentanil, doza bağımlı bir farmakokinetik özellik göstermektedir. Ortalama terminal yarılanma ömrü 10 dakika olup etkisi yaklaşık 1 dakikada başlamakta ve 3-10 dakika içinde sonlanmaktadır (54).

Serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve kafa içi basıncı azaltmaktadır. Ancak bu azalma diğer intravenöz anestezipler kadar belirgin değildir. Kemoreseptör tetik bölgesini uyararak bulantı ve kusmaya yol açmaktadır (54). Kas rijiditesine neden olabilmekte hatta hastaya kontrollü solunum yapılmasına engel olmaktadır (60).

Dolaşım sistemi üzerinde, doza bağımlı olarak kan basıncında azalma ve bradikardiye neden olmaktadır. Bradikardi bazen efedrin gibi vazopressörlere ihtiyaç duyulacak kadar derin olabilir. Hemodinamik etkileri histamin salınımına bağlı değildir (61).

Solunum hızını azaltıp apneye neden olabilen remifentanilin etkisinin çabuk sonlanması ve metabolizmasının organ bağımlı olmamasına rağmen uzamış apne görülebilmektedir (62).

Mide *peristaltizmi* azaltarak mide boşalmasını geciktirebilir, kabızlığa neden olabilir ancak kabızlık yapıcı etkisine karşı tolerans gelişmemektedir (54).

Remifentanil, klinikte ağrı tedavisi, sedasyon ve genel anestezi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Organ bağımsız eliminasyonunun olması, etkisinin kısa sürede sonlanmasının yanında kolayca doz düzenlemesi yapılabilmesi ve propofol ile olumlu etkileşimi total intravenöz anestezinin ve sedasyonun tercih edilir bir bileşeni olmasını sağlamaktadır. Bolus olarak $0.5-1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ve infüzyon olarak $0,05-2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dak}^{-1}$ dozda kullanımı önerilmektedir (54).

Desfluran

Desfluran, yapısal olarak izoflurana benzeyen (*1-floro-2,2,2-trifloroetil diflorometil eter*) fakat klor atomu yerine flor atomu taşıyan bir inhalasyon anesteziğidir (1).

Buharlaştırma basıncı, 20°C'de 681 mmHg'dır. Bundan dolayı özel bir *vaporizatör* gerektirmektedir. Desfluranın *minimum alveolar konsantrasyon* (MAK) değeri yetişkinde %6'dır. 37°C'de kan/gaz partiyon katsayısı 0.42'dir. Kabaca diğer inhalasyon ajanlarından 4 kat daha az güçlü olmasının nedeni klor yerine flor atomununun geçmesidir (16).

Fizyolojik etkileri izoflurana benzemektedir. Sistemik vasküler dirençte, kan basıncında azalmaya neden olmaktadır. Kardiyak outputu etkilememekte ya da çok az düşürmektedir. İzoflurandan farklı olarak koroner kan akımını artırmamaktadır (1). Konsantrasyonunda hızlı artış olur ise nabız, kan basıncı ve katekolamin düzeyinde geçici bir yükselmeye neden olabilmektedir (63).

Desfluran tidal hacmi azaltmakta, solunum sayısını artırmaktadır (63). Havayolu iritasyonu sonucu tükürük salgısında artma, nefes tutulması, öksürük ve laringospazm ortaya çıkarmaktadır (1).

Serebral damarlarda genişlemeye neden olarak kafa içi basıncını artırmaktadır. Desfluran, oksijenin serebral metabolizma hızını, ve serebral oksijen tüketimini azaltmaktadır. Kafa içi basınç artışı hiperventilasyon ile azaltılabilmektedir (16).

Desfluran, çok az metabolize olduğundan dolayı genellikle hepatit yapmadığı düşünülmektedir fakat tam tersini savunan olgu sunumları mevcuttur (64). Tüm inhalasyon ajanları kuru karbon dioksit absorbanları ile etkileşim sonucu karbonmonoksit oluşturmakla birlikte desfluran en fazla karbonmonoksit meydana getiren anesteziktir (65). Malign hipertermi için potansiyel bir risk etkenidir (16).

Tiyopental

Tiyopental, pentobarbütalin sülfür derivesi olan kısa etkili bir barbitürattir (66).

Etkisini GABA bağımlı klor kanallarının açılma süresini artırarak göstermektedir. Etki süresi metabolizma ya da eliminasyona değil, yeniden dağılıma bağlıdır. Hastada 10-20 saniyede bilinç kaybı gerçekleşir ve 20 dakika içinde uyanmaktadır (67). Eliminasyon yarı ömrü 3-12 saat arasında değişmektedir. Tekrarlanan uygulamalarda periferik kompartman dolacağından etki süresi daha çok eliminasyona bağlı hale gelmektedir (34).

Büyük oranda karaciğerde metabolize edilmektedir. Metabolitlerinin hepsi inaktif olmakla birlikte yarı ömürleri tiyopentalden daha uzundur (16).

Tiyopental, serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltmaktadır. Ayrıca doza bağlı olarak elektroensefalografik dalga formlarını yavaşlatmaktadır. 50-100 mg dozda bile pek çok *grand mal* nöbeti kontrol altına alabilmektedir (67).

İndüksiyon dozunda, kan basıncında düşmeye ve vagolitik etkiye bağlı olarak kalp hızında artışa neden olmaktadır. Yüksek dozda uygulandığında lokal anestezi etkisine bağlı olarak doğrudan kardiyak kontraktiliteyi deprese etmektedir (16).

Medullar solunum merkezinin tiyopental ile depresyonu hiperkapni ve hipoksiye solunumsal yanıtı azaltmaktadır. Astmatik hastalarda bronkospazma, yüzeysel anestezi altında laringospazma neden olabilmektedir (67).

Anestezi indüksiyonunun dışında hipoksik-iskemik beyin hasarının tedavisinde de kullanılan tiyopentalin istenmeyen yan etkileri; lokal toksisite, damar dışına çıkmaya bağlı doku nekrozu ve şiddetli ağrı, ürtiker, laringospazm ve bronkospazmdır (22).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif randomize çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (14.04.2008 tarih ve B.30.2.PAÜ.0.01.00.00-200/1577 sayılı karar) ve hastadan bilgilendirilmiş hasta onamı alınarak, Pamukkale Üniversitesi Eğitim-Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ameliyathanesi ve Merkez Biyokimya Laboratuvarında Temmuz 2008 – Mart 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastalardan çalışmayı bırakmak isteyen veya çalışmaya alınıp çalışmadan çıkarılan hasta olmadı.

Anestezi öncesi değerlendirmede *American Society of Anesthesiologists (ASA)* risk sınıflaması I-II olan, yaşları 18'den büyük ve 60 yaşına kadar değişen en az 2 saat süreli tiroid bezi cerrahisi geçirecek olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. ASA III-IV-V olarak değerlendirilen, kortikosteroid ve katekolamin tedavisi uygulanan, asit-baz bozukluğu ve mevcut ilaçlara alerjisi olan ve kardiyak aritmisi bulunanlar çalışma dışı tutuldu.

Hastalar, kapalı zarf metodu ile rasgele olarak iki gruba ayrıldı.

Bütün hastalara preoperatif değerlendirmede, uygulanacak anestezi yöntemi hakkında bilgi verildi. Uygulanacak anestezi yöntemi anlatılarak sözlü ve yazılı izinleri alındı. Hastalardan preoperatif olarak kan gazı ve biyokimyasal analiz için kan alındı, EKG çekilerek değerlendirildi. Hastalar operasyon günü preoperatif hazırlık odasına alınarak 0.5 mg atropin sülfat (Atropin ampul, 0.5 mg.ml⁻¹, Biofarma, İstanbul Türkiye) ve midazolam (Dormicum 1 mg.ml⁻¹, Roche müstahzarları san. A.Ş, İstanbul Türkiye) 0.1 mg.kg⁻¹ intramusküler yoldan ameliyathaneye gelmeden 30 dakika önce uygulandı.

Operasyon odasında EKG, kalp atım hızı (KAH), kan basıncı (KB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end tidal karbon dioksit (ETCO₂) ve bispektral indeks skoru (BİS) Datex Ohmeda S/5 ADU anesthesia delivery system ile monitörize edilerek takip edildi. Anestezi induksiyonu TİVA grubuna (Grup T) 1-2.5 mg.kg⁻¹ propofol (Propofol %1 Fresenius, İstanbul Türkiye), 0.08- 0.1 mg.kg⁻¹ vecuronyum

bromür (Norcuron 10 mg flakon, Organon Teknika, İstanbul, Türkiye) analjezik olarak $0,05-2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dak}^{-1}$. remifentanil hidroklorür (Ultiva 2 mg flakon Glaxo Smithkline İlaçları A.Ş İstanbul, Türkiye) iv infüzyon şeklinde uygulandı ve anestezi idamesi remifentanil hidroklorür ve propofol infüzyonu, bispektral indeks skoru 40-60 olacak şekilde temel alınarak sürdürüldü. Uygulanan propofol dozu $5-9 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ arası idi. Kas gevşetici idame dozu $0.03 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ vecüronyum bromür gerektiğinde yapıldı. Hastalar % 50 O₂ % 50 kuru hava ventile edildi. Kontrol grubuna (Grup K) anestezi indüksiyonunda $3-7 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ tiyopental sodyum (Pental Sodyum İ. E. Ulagay İlaç Sanayi Türk A. Ş. İstanbul, Türkiye), $0.08-0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ vecuronyum bromür analjezik olarak $0,05-2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dak}^{-1}$. remifentanil hidroklorür iv infüzyon şeklinde uygulandı ve anestezi idamesi bispektral indeks skoru 40-60 olacak şekilde temel alınarak 1-1.5 MAK desfluran (Suprane, Eczacıbaşı Baxter, İstanbul, Türkiye) ve remifentanil hidroklorür infüzyonu ile sağlandı. Kas gevşetici idame dozu $0.03 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ veküronyum bromür gerektiğinde yapıldı.

Preoperatif, intraoperatif ikinci saat ve postoperatif altıncı saat olmak üzere 3 kez biyokimyasal analiz yapmak için arteriyel kan alınarak merkez biyokimya laboratuvarına gönderildi. Arteriyel kan gazları iyon selektif elektrot yöntemi, serum potasyumu indirekt iyon selektif elektrot yöntemi , serum laktik asiti NADH ultraviyole (UV) yöntemi, kardiyak enzimler (CK-MB, miyogloblin ve troponin I) flurometrik enzim immünassay yöntemi, total karnitin kinetik UV yöntemi, trigliserid enzimatik end point yöntemi ve serum kreatinini alkalen picrat yöntemi ile çalışıldı (Architect Cİ 8200, Abbott Laboratuvarları İthalat İhracat ve Ticaret Şirketi, İstanbul, Türkiye). Hastaya intraoperatif olarak yakın hemodinamik ve anestezi derinliği takibi yapılarak gerektiğinde propofol ve desfluran dozu bispektral indeks skoru 40-60 olacak şekilde ayarlandı ve değişiklikler kaydedildi.

Operasyon bitimine 10 dakika kala remifentanil infüzyonu durdurulup ve son sütürde desfluran ve propofol kapatılarak dekürrarizan olarak atropin 0.5-1 mg ve neostigmin 0.5-2 mg uygulanıp hastalar ekstübe edildi. Cerrahi işlem süreleri ve toplam uygulanan ve saatte ağırlık başına kullanılan propofol miktarları kaydedildi. Ekstübe edilen hastalar postoperatif derlenme ünitesine alındı. Burada Aldrete derlenme skoru 9 olan hastalar servise gönderildi.

Operasyon sırasında beklenmedik komplikasyon ya da olay gerçekleşen herhangi bir hasta olmadığı için hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı.

Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler değerlendirilirken frekans dağılımları, ortalamaları, standart sapmaları (SD) ve çapraz tablolar kullanıldı. Kategorik karşılaştırmalar, Ki-Kare veya Fisher'in Kesin testi kullanılarak yapıldı. Araştırmada, gruplar arasında fark olup olmadığını karşılaştırmak için Student's t Testi ve Mann Whitney U Testi, grup İçi fark olup olmadığını karşılaştırmak için Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi ve Friedman Testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırılmalarda, gruplar arasında fark bulunduğu durumlarda, farkın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için Bonferroni ve Dunnet testi uygulandı. İhtimali (P) $\alpha=0.05$ 'ten küçük olan değerler önemli ve gruplar arasında fark vardır, büyük olan değerler önemsiz ve gruplar arasında fark yoktur, şeklinde kabul edildi.

BULGULAR

Temmuz 2008 - Mart 2009 tarihleri arasında sekiz aylık dönemde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde yapılan ve toplam 40 hastanın dahil edildiği çalışmada, operasyon sırasındaki gözlemlerde klinik olarak olumsuz bir olay gözlenmedi.

Çalışmaya alınan 40 hastanın gruplara göre cinsiyet dağılımı E/K olarak grup T'de 4/16 (n=20), grup K'de 6/14 (p=0,465); yaş dağılımı yıl olarak grup T'de 43,60 ± 6,45, grup K'de 45,65 ± 7,53 (p=0,361); ağırlık dağılımı kilogram olarak grup T'de 65,30 ± 6,43, grup K'de 66,60 ± 5,07 (p=0,482); ASA II/ ASA I oranı grup T'de 6/14, grup K'de 6/14 (p=1,000); operasyon süresi dakika olarak grup T'de 132,35 ± 3,67, grup K'de 134,10 ± 4,12 (p=0,164) idi. Gruplar arasında; yaş, cinsiyet, ağırlık, ASA sınıflaması ve operasyon süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo-1).

Tablo – 1: Demografik özellikler (Ortalama ± SD)

	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Yaş (Yıl)	43,60 ± 6,45	45,65 ± 7,53	0,361
Cinsiyet (E/K)	4/16	6/14	0,465
Kilo (kg)	65,30 ± 6,43	66,60 ± 5,07	0,482
ASA (II/I)	6/14	6/14	1,000
Operasyon Süresi (dk)	132,35 ± 3,67	134,10 ± 4,12	0,164

Çalışmamızda hastaların takibi süresince hiçbir grupta PRİS'i tetikleyebilecek kortikosteroid ve katekolamin uygulanmadı. Hastalarda asistoli, bradikardi, hipotansiyon ve idrar rengi değişimi gözlenmedi. grup T'de saatte 5-9 mg.kg⁻¹ dozunda propofol uygulandı. Preoperatif ve postoperatif çekilen EKG'lerde her iki grupta da aritmi gözlenmedi.

İntraoperatif hemodinamik izlem sırasında gruplar arasında; operasyon başlangıcından sonuna kadar, eş zamanlarda ölçülen sistolik kan basıncı (SKB),

diastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB) değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). SKB, DKB, OKB, nabız, periferik O2 saturasyon değerleri tablo 2-7'de görülmektedir.

Tablo-2: SKB'nın gruplar arası karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

SKB	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preop	119,80 \pm 9,41	123,80 \pm 6,93	0,134
1. Dakika	114,90 \pm 9,43	120,05 \pm 9,38	0,091
15. Dakika	118,00 \pm 11,37	122,50 \pm 7,74	0,152
30. Dakika	117,65 \pm 11,51	120,30 \pm 9,65	0,435
60. Dakika	118,15 \pm 10,65	121,40 \pm 9,01	0,304
90. Dakika	118,55 \pm 9,40	121,30 \pm 6,91	0,299
120. Dakika	118,35 \pm 9,12	122,85 \pm 8,65	0,118
Postop	119,25 \pm 8,50	121,80 \pm 7,59	0,323

Tablo-3: DKB'nın gruplar arası karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

DKB	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preop	69,40 \pm 15,47	67,10 \pm 13,52	0,619
1. Dakika	65,50 \pm 13,48	65,00 \pm 11,24	0,899
15. Dakika	66,65 \pm 17,39	65,70 \pm 13,22	0,847
30. Dakika	66,10 \pm 15,18	63,35 \pm 10,06	0,503
60. Dakika	67,75 \pm 14,15	64,25 \pm 11,98	0,404
90. Dakika	68,80 \pm 14,27	65,35 \pm 11,28	0,402
120. Dakika	66,20 \pm 13,33	65,15 \pm 12,15	0,796
Postop	69,35 \pm 15,75	67,10 \pm 15,27	0,649

Tablo-4: OKB'nın gruplar arası karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

OKB	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preop	86,25 \pm 12,23	84,25 \pm 11,22	0,593
1. Dakika	82,25 \pm 10,68	82,85 \pm 9,30	0,851
15. Dakika	82,75 \pm 12,61	83,00 \pm 10,67	0,946
30. Dakika	83,25 \pm 12,33	81,65 \pm 8,25	0,632
60. Dakika	83,20 \pm 9,61	82,95 \pm 10,29	0,937
90. Dakika	85,60 \pm 9,66	83,70 \pm 9,36	0,532
120. Dakika	82,50 \pm 9,78	83,90 \pm 10,37	0,663
Postop	85,30 \pm 11,56	81,95 \pm 7,57	0,285

Tablo-5: KAH'nın gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

KAH	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preop	75,80 \pm 5,53	76,50 \pm 5,82	0,699
1. Dakika	76,75 \pm 5,86	77,20 \pm 6,53	0,820
15. Dakika	75,30 \pm 5,55	76,65 \pm 4,88	0,419
30. Dakika	75,05 \pm 6,03	76,45 \pm 5,30	0,440
60. Dakika	75,20 \pm 4,99	76,80 \pm 5,19	0,326
90. Dakika	75,45 \pm 5,50	76,45 \pm 5,92	0,583
120. Dakika	75,15 \pm 6,46	76,35 \pm 5,51	0,531
Postop	77,15 \pm 4,99	78,05 \pm 5,55	0,593

Tablo-6: ETCO₂'in gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

ETCO ₂	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preop	35,00 \pm 0,00	35,10 \pm 0,31	0,154
1. Dakika	35,55 \pm 0,69	35,50 \pm 0,69	0,819
15. Dakika	35,55 \pm 0,69	35,40 \pm 0,50	0,435
30. Dakika	35,70 \pm 0,57	35,50 \pm 0,51	0,251
60. Dakika	35,65 \pm 0,67	35,70 \pm 0,57	0,801
90. Dakika	35,50 \pm 0,69	35,40 \pm 0,50	0,603
120. Dakika	35,55 \pm 0,76	35,20 \pm 0,41	0,078
Postop	35,45 \pm 0,51	35,10 \pm 0,49	0,550

Tablo-7: SpO₂'nin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

SpO ₂	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preop	98,00 \pm 0,32	98,10 \pm 0,47	0,610
1. Dakika	98,45 \pm 0,51	98,45 \pm 0,51	1,000
15. Dakika	98,40 \pm 0,68	98,60 \pm 0,50	0,297
30. Dakika	98,35 \pm 0,49	98,55 \pm 0,51	0,214
60. Dakika	98,35 \pm 0,49	98,50 \pm 0,51	0,350
90. Dakika	98,20 \pm 0,52	98,45 \pm 0,51	0,134
120. Dakika	98,40 \pm 0,50	98,50 \pm 0,51	0,537
Postop	98,45 \pm 0,51	98,25 \pm 0,44	0,194

Gruplar arası karşılaştırmada; ilk iki ölçümde BİS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak 15. dakikada grup T'de $50,20 \pm 3,49$ ve grup K'de $43,75 \pm 1,83$ ($p<0,05$) 30. dakikada grup T'de $50,50 \pm 2,35$ ve grup K'de $42,60 \pm 2,09$ ($p<0,05$), 60. dakikada grup T'de $50,40 \pm 3,68$

ve grup K’de $44,70 \pm 2,79$ ($p < 0,05$), 90. dakikada grup T’de $50,60 \pm 3,47$ ve grup K’de $44,55 \pm 1,473$ ($p < 0,05$), 120. dakikada grup T’de $50,95 \pm 3,46$ ve grup K’de $45,35 \pm 2,52$ ($p < 0,05$) ve postoperatif grup T’de $94,75 \pm 1,48$ ve grup K’de $95,80 \pm 1,36$ ($p < 0,05$) olarak ölçülen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Ancak hedeflenen 40-60 arası düzeyde sürdürüldü ve klinik olarak gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo-8).

Tablo-8: BİS’in gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

BİS	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preop	$97,35 \pm 0,59$	$97,30 \pm 0,73$	0,813
1. Dakika	$31,50 \pm 1,28$	$32,05 \pm 2,04$	0,313
15. Dakika	$50,20 \pm 3,49$	$43,75 \pm 1,83$	0,000*
30. Dakika	$50,50 \pm 2,35$	$42,60 \pm 2,09$	0,000*
60. Dakika	$50,40 \pm 3,68$	$44,70 \pm 2,79$	0,000*
90. Dakika	$50,60 \pm 3,47$	$44,55 \pm 1,47$	0,000*
120. Dakika	$50,95 \pm 3,46$	$45,35 \pm 2,52$	0,000*
Operasyon Sonu	$94,75 \pm 1,48$	$95,80 \pm 1,36$	0,025*

Yapılan arteriyel kan gazları analizleri sonucu, gruplar arasındaki pH değerlerinde (normal aralık 7.35-7.45) preoperatif ve postoperatif alınan örneklerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). İntraoperatif ikinci saatte ise pH grup T’de $7,38 \pm 0,03$ ve grup K’de $7,41 \pm 0,02$ olarak ölçüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Gruplar içi yapılan karşılaştırmada ise kontrol grubunun preoperatif ve intraoperatif 2. saat değerleri arasında ($7,37 \pm 0,01$ ’e karşı $7,41 \pm 0,02$) klinik önemi olmayan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$; Tablo-9 ve 10).

Tablo-9: pH’in gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

pH	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	$7,37 \pm 0,02$	$7,37 \pm 0,01$	0,605
İntraoperatif 2. s	$7,38 \pm 0,03$	$7,41 \pm 0,02$	0,000*
Postoperatif 6. s	$7,37 \pm 0,02$	$7,37 \pm 0,01$	0,521

Tablo-10: pH'in gruplar içinde karşılaştırılması (p)

pH		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,348	0,000***
	Postoperatif 6. s	0,554	1,000

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Gruplar arası karşılaştırmada, PaCO₂ değerlerinde (normal aralık: 35-45 mmHg), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05, tablo-11).

Tablo-11: PaCO₂'nin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

PaCO₂	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	38,70 ± 1,59	38,55 ± 1,67	0,773
İntraoperatif 2. s	32,30 ± 1,63	32,55 ± 1,39	0,605
Postoperatif 6. s	38,60 ± 1,64	39,05 ± 1,64	0,390

PaCO₂'nin gruplar içindeki karşılaştırılmalarında, preoperatif-intraoperatif değerlerin arasında gerek grup T'de (38,70±1,59'ye karşı 32,30±1,63; p<0,001) gerekse grup K'de (38,55±1,67'ye karşı 32,55±1,39; p<0,001) klinik önemi olmayan istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (Tablo-12).

Tablo-12: PaCO₂'nin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

PaCO₂		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,000***	0,000***
	Postoperatif 6. s	1,000	0,540

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Gruplar arası karşılaştırmada, PO₂ değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05, tablo-13).

Tablo-13: PaO₂'nin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

PaO ₂	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	114,45 ± 13,95	114,55 ± 12,42	0,981
İntraoperatif 2. s	213,20 ± 18,13	208,50 ± 10,72	0,325
Postoperatif 6. s	114,05 ± 10,52	116,80 ± 10,16	0,406

PaO₂'nin gruplar içindeki karşılaştırmalarında, preoperatif-intraoperatif değerlerin arasında gerek grup T'de (114,45±13,95'e karşı 213,20±18,13; p<0,001) gerekse grup K'de (114,55±12,42'ye karşı 208,50±10,72; p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (Tablo-14).

Tablo-14: PaO₂'nin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

PaO ₂		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,000***	0,000***
	Postoperatif 6. s	1,000	1,000

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Arteriyel kan gazları analizlerinde bikarbonat (normal aralık: 22-28 mmol.L⁻¹), baz açığı (normal aralık: -2.5-2.5) ve %O₂ saturasyonu ölçümlerinin gruplar arasında ve gruplar içindeki karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi (p>0,05). Bikarbonat, baz açığı ve %O₂ saturasyonunun gruplar arası ve gruplar içi karşılaştırılması tablo 15-20'de gösterilmiştir.

Tablo-15: HCO₃'ün gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

HCO ₃	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	23,45 ± 2,04	23,20 ± 1,15	0,636
İntraoperatif 2. s	23,25 ± 1,65	23,35 ± 1,53	0,844
Postoperatif 6. s	23,35 ± 1,50	23,05 ± 1,10	0,560

Tablo-16: HCO₃'ün gruplar içinde karşılaştırılması (p)

HCO ₃		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	1,000	1,000
	Postoperatif 6. s	1,000	1,000

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo-17: BE'nin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

BE	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	1,36 ± 0,71	1,00 ± 0,65	0,103
İntraoperatif 2. s	1,50 ± 0,63	1,23 ± 0,64	0,184
Postoperatif 6. s	1,49 ± 0,71	1,18 ± 0,60	0,139

Tablo-18: BE'nin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

BE		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,109	0,178
	Postoperatif 6. s	0,120	0,255

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo-19: %sO₂'nin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

%sO ₂	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	98,15 ± 0,44	98,20 ± 0,41	0,714
İntraoperatif 2. s	98,90 ± 0,45	99,00 ± 0,00	0,324
Postoperatif 6. s	98,50 ± 0,51	98,65 ± 0,49	0,350

Tablo-20: %sO₂'nin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

%sO ₂		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,450	0,540
	Postoperatif 6. s	0,169	0,990

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Ayrıca yapılan potasyum (normal aralık: 3.5-5.1 mmol.L⁻¹), laktik asit (normal aralık: 0.5-2.2 mmol.L⁻¹), CK-MB (normal aralık: 0-24 U.L⁻¹), miyogloblin (normal aralık: 0-106 ng.mL⁻¹), total karnitin (normal aralık: 23-60 nmol.L⁻¹), troponin I

(normal aralık: 0-0.2 ng.mL⁻¹) ve serum kreatinini (normal aralık: 0.6-1.1 mg.dL⁻¹) değerleri arasında gruplar arasında ve gruplar içinde yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Potasyum değerleri tablo-21 ve 22’de, laktik asit değerleri tablo-23 ve 24’te, CK-MB değerleri tablo-25 ve 26’da, miyogloblin değerleri tablo-27 ve 28’de, total karnitin değerleri tablo-29 ve 30’da, troponin I değerleri tablo-31 ve 32’de ve kreatinin değerleri tablo-33 ve 34’te gruplar arası ve gruplar içi ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

Tablo-21: Potasyumun gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

Potasyum	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	3,82 ± 0,17	3,82 ± 0,24	1,000
İntraoperatif 2. s	3,93 ± 0,18	3,93 ± 0,27	1,000
Postoperatif 6. s	3,91 ± 0,15	3,90 ± 0,23	0,621

Tablo-22: Potasyumun gruplar içinde karşılaştırılması (p)

Potasyum	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,071	0,051
	Postoperatif 6. s	0,175	0,053

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo-23: Laktik asitin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

Laktik asit	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	1,10 ± 0,45	1,02 ± 0,50	0,596
İntraoperatif 2. s	1,15 ± 0,45	0,98 ± 0,44	0,239
Postoperatif 6. s	1,12± 0,46	1,03 ± 0,46	0,550

Tablo-24: Laktik asitin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

Laktik asit	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,540	1,000
	Postoperatif 6. s	1,000	1,000

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo-25: CK-MB'nin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

CK-MB	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	11,20 \pm 4,46	10,65 \pm 4,34	0,695
İntraoperatif 2. s	12,00 \pm 5,09	11,75 \pm 4,77	0,873
Postoperatif 6. s	11,20 \pm 4,36	11,70 \pm 5,78	0,759

Tablo-26: CK-MB'nin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

CK-MB		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,126	0,355
	Postoperatif 6. s	1,000	0,255

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo-27: Miyoglobinin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

Miyoglobin	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	34,30 \pm 5,56	33,90 \pm 9,57	0,054
İntraoperatif 2. s	36,15 \pm 9,86	36,30 \pm 11,82	1,000
Postoperatif 6. s	34,60 \pm 7,13	31,65 \pm 9,52	0,094

Tablo-28: Miyoglobinin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

Miyoglobin		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,084	0,052
	Postoperatif 6. s	1,000	1,000

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo-29: Total karnitin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

Total karnitin	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	31,95 \pm 5,77	32,45 \pm 8,44	0,828
İntraoperatif 2. s	32,35 \pm 5,69	33,35 \pm 7,33	0,632
Postoperatif 6. s	32,60 \pm 5,78	33,50 \pm 8,06	0,687

Tablo-30: Total karnitinin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

Total karnitin		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,606	0,604
	Postoperatif 6. s	0,998	0,503

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo-31: Troponin I'nın gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

Troponin I	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	0,02±0,01	0,02 ± 0,01	0,791
İntraoperatif 2. s	0,02±0,01	0,04± 0,02	0,003*
Postoperatif 6. s	0,02±0,01	0,03 ± 0,01	0,024*

Tablo-32: Troponin I'nın gruplar içinde karşılaştırılması (p)

Troponin I	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,514
	Postoperatif 6. s	1,000

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo-33: Kreatinin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

Kreatinin	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	0,86±0,08	0,83±0,12	0,440
İntraoperatif 2. s	0,89±0,10	0,89±0,11	0,930
Postoperatif 6. s	0,90±0,12	0,86±0,10	0,259

Tablo-34: Kreatinin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

Kreatinin	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,141
	Postoperatif 6. s	0,122

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Yapılan trigliserid değerlerinin (normal aralık: 0-150 mg.dL⁻¹) tetkikinde intraoperatif 2. saat değerlerinde gruplar arasında (grup T'de 133,80±8,79'a karşı

grup K’de $93,00 \pm 6,89$; $p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bununla birlikte gruplar içindeki karşılaştırmalarda ise grup T’de preoperatif-intraoperatif 2. saat değerleri arasında ($90,70 \pm 7,55$ ’e karşı $133,80 \pm 8,79$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,01$; tablo-35-36).

Tablo-35: Trigliseridin gruplar arasında karşılaştırılması (Ortalama \pm SD)

Trigliserid	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	P
Preoperatif	$90,70 \pm 7,55$	$91,15 \pm 6,53$	0,500
İntraoperatif 2. s	$133,80 \pm 8,79$	$93,00 \pm 6,89$	0,000
Postoperatif 6. s	$93,45 \pm 6,27$	$92,05 \pm 6,95$	0,807

Tablo-36: Trigliseridin gruplar içinde karşılaştırılması (p)

Trigliserid		Grup T (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	İntraoperatif 2. s	0,000	1,000
	Postoperatif 6. s	0,600	1,000

* Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$).

*** Preop ölçümlerine göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$).

TARTIŞMA

Propofol infüzyon sendromu, 48 saatlik sürenin ve 4-5 mg·kg⁻¹·s⁻¹ lik dozun üstünde olduğu ve kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, hiperkalemi, hiperlipidemi, rabdomiyoliz ile kendini gösterdiği konusunda genel bir kabul gören ve temelde iyatrojenik oluşan klinik tablodur (3-13, 35-41).

Risk etkeni olarak görülen doz ve süre sınırlamalarına karşın, daha düşük doz ile daha kısa sürede meydana gelen olgular, kesin sınırları olan bir tanımlamayı güçleştirmiştir (35-37). Olgularla ilgili yapılan incelemelerde 0.4 ile 30 mg·kg⁻¹·s⁻¹ doz aralıklarında PRİS olguları görülmüştür (36).

1990 yılından bugüne kadar bir olguyla başlayıp gittikçe daha sık görülmeye başlayan PRİS, ilk olguda fazla önemsenmemiştir (2). Ancak Parke ve arkadaşlarının beş kişilik benzer klinik tablodaki raporu dikkatleri sendrom üzerine çekmiştir (3).

Zamanla olgu sayılarında artış olmasına rağmen, hala propofol infüzyon sendromu oluşum sıklığı hakkında yapılan bir çalışma ve kanıtı dayalı kesin bir veri bulunmamaktadır (36).

İlk olguların çocuklarda olması, PRİS'in çocuklara özgü bir klinik tablo olacağını düşündürmüştür. Hatta 3 yaşın altında sedasyon amaçlı olarak propofol kullanımı onaylanmamıştır (68). Marinella'nın astım alevlenmesi olan ve akut solunum yetmezliği sonucu mekanik ventilasyon gereksinimi duyulan 30 yaşında bir kadın hastaya dair raporu, PRİS'in yalnız çocukları değil yetişkinleri de etkilediğini ortaya çıkarmıştır (38).

Uzun süreli sedasyon amaçlı kullanımın dışında total intravenöz anestezinin bir parçası olarak propofol uygulanan hastalarda benzer tabloların oluşması TİVA'nın propofol infüzyon sendromu için bir risk olup olmayacağı sorusuna doğurmuştur (35-37).

Ancak gerek yaş gruplarını gerekse kullanım şekillerini (sedasyon yada anestezi amaçlı) karşılaştıran kontrollü bir çalışma bu alanda yapılmamıştır. Bu nedenle propofol infüzyon sendromu hakkındaki bilgiler olgu sunumlarıyla sınırlı kalmıştır. Bu bağlamda çalışmamız, yetişkinleri kapsayan ve propofol ile total intravenöz anesteziyi desfluran inhalasyon anestezisiyle karşılaştıran ilk prospektif kontrollü çalışmadır.

Olguların çalışmamızdaki hastalar ile karşılaştırdığımızda propofol infüzyon sendromu oluşan hastaların durumlarının ağır (kritik) olduğu ve bunların arasında kafa travmalı grubun önemli bir yer tuttuğu gözlenmektedir (3-12, 41). PRİS'li hastaları inceleyen yayınlarda pediatrik hastaların tanıları arasında larigotrakeobronşit, krup, akut stridor, bronşiyolit, subglottik darlık, epiglottit, larenjit, astrositoma, solunum yolu infeksiyonu, epilepsi, *artrogripozis multipleks konjenita*, ağır kafa travması, arteriyovenöz malformasyon, yarı dudak, aspirasyon pnömonisi, bronşiyal astma, özofagiyal yabancı cisim ve politravma bulunmaktaydı (35-37). Yetişkinlerde ise, refrakter epilepsi, refrakter bronşiyal astma, ağır kafa travması, serebral kanama, serebral sinüs trombozu, beyin tümörü, arteriyovenöz malformasyon, politravma ve akut solunum sıkıntısı sendromu tanısı koyulan hastalar bulunmaktaydı (35-37).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar ise preanestezik değerlendirmede American Society of Anesthesiologists (ASA) risk sınıflaması I-II olarak değerlendirilen tiroid bezi operasyonu geçiren hastalardı. Demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. grup T'de hastalara $5-9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ doz aralığında propofol infüzyonu BİS monitörizasyonuna göre uygulandı. Guatra ek olarak on tane hastada hipertansiyon (6'sı grup T'de, 4'ü grup K'de), iki tane hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (1'i grup T'de, 1'i grup K'de) bulunmaktaydı. Gerek hipertansiyon ve gerekse kronik obstrüktif akciğer hastalığı propofol infüzyon sendromunun birincil ve tetikleyici etkenler arasında bulunmamaktadır.

Olguların, mekanik ventilasyon gereksinimi duyan hastalar olmaları varolan sistemik hastalığa ilave bir sorun olarak görünmektedir. Mekanik ventilasyonun; dolaşım sistemi işlevlerinin olumsuz etkilenmesi, kalp debisinin düşmesi, sıvı

retansiyonu, idrar çıkışının azalması, karaciğer perfüzyonunun azalması, beyinden venöz dönüşün zorlaşması, kafa içi basıncın artması, akciğere volüt travma, yüksek oksijene bağlı akciğer doku hasarı ve nosokomial pnömoni gibi çeşitli olumsuz etkileri, ağır hastalarda sürecin kötüleşmesine zemin hazırlamaktadır (69).

Propofol infüzyon sendromu oluşan bireylerde Vasile ve arkadaşları tarafından PRİS'in tetikleyici etkenleri olarak tanımlanan katekolamin ve kortikosteroid alımı sıklıkla rapor edilmiştir (13).

Liolios ve arkadaşlarının bildirdikleri olguda, beyin sapı kavernöz anjioma tanısıyla elektif ameliyata alınan 42 yaşındaki bir erkek hastaya postoperatif olarak yüksek dozda propofol ($9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) infüzyonu uygulanmış. Daha önce herhangi bir hastalığı bulunmayan hastanın ameliyatı sırasında spinal kord hasarını engellemek amacıyla $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ metilprednizolon intravenöz bolus uygulanmış ve sonrasında $5.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ olacak şekilde infüzyona devam edilmiş. Sık aralıklarla arteriyel kan gazları, laktik asit, kreatinin kinaz ve elektrolit tetkikleri yapılan hastada onbeşinci saatte baz açığı ($-11 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) ve laktik asit artışı gözlenmiş. Propofol infüzyonu 21. saatte durdurulmuş (48 saat altında bir sürede). Oluşan PRİS tablosu propofolün durdurulmasından kırk sekiz saat sonra normale dönmüştür (11).

Başka bir olgu sunumunda da yüksek doz metilprednizolon uygulanmış ve düşük dozda propofole ($2.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) rağmen propofol infüzyon sendromu benzer bir tablo meydana gelmiştir (6).

Fudickar ve arkadaşları, serebellar kanama sebebiyle yoğun bakım ünitesine alınan 21 yaşında, daha önce herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan kadın hastaya, $5.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ dozunda propofol ve $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ dozda sufentanil ile sedasyon uygulamış, bunun sonucunda propofol infüzyon sendromu oluşması üzerine propofol durdurularak midazolam ile sedasyona geçmişlerdir. Bu olgu sunumunda ilgi çeken durum kardiyovasküler stabilite için noradrenalin ($0.005\text{-}0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) uygulanmış olması ve laktik asidozun oluşmamasıydı (12).

Olguların birçoğunda bulunduğu gibi, bahsedilen olgularda da PRİS için tetikleyici etkenlerden kortikosteroid ve katekolamin uygulanması mevcuttur (6, 11, 12). Katekolaminlerin dolaylı olarak propofol gereksinimini artırdığı, doğrudan ise kalp ve periferik kas hücrelerinde hasara neden olduğu ileri sürülmüştür (13).

Katekolamin, kardiyak *outputtaki* artışa bağlı ortalama arteriyel propofol konsantrasyonunu lineer olarak azaltıp propofol gereksinimini artırmaktadır. Hatta kardiyak *outputun* doruk yaptığı düzeyde, propofol anesteziden derlenmeye neden olan en düşük seviyelere gelmektedir. Diğer yandan propofolün negatif inotropik etkisinden dolayı katekolamin ihtiyacı artmakta ve böylece propofol ile katekolamin arasında kısır bir döngü meydana gelmektedir (13).

Katekolaminlerin sistemik uygulanması, iskemi ve nekroz gibi doğrudan miyolitik etkilere sahip olması, periferik kas dokusunda da hasar oluşmasına neden olmuştur (13,35). Diğer bir tetikleyici etken olan kortikosteroidlerin kas hasarı oluşturduğu ve protein yıkımı yaptığı gösterilmiş ve bunun PRİS patofizyolojisine zemin hazırladığı düşünülmüştür (13, 36).

Çalışmamızda tetikleyici nedenlerden katekolamin ve kortikosteroidlerin hiç biri gerek grup T'ye ve gerekse grup K'ye uygulanmadı. Böylece ister ilaçlar isterse hastalıklar temelinde PRİS oluşumuna katkıda bulunacak tüm olasılıklar ekarte edilerek hastalara propofol ile TİVA uygulanmıştır (35).

Total intravenöz anestezi, yaygın olarak yapılan genel anestezi uygulamalarından biridir. TİVA'da sıklıkla tercih edilen gerek propofolün, gerekse remifentanilin diğer intravenöz anestezik ilaçlara kıyasla üstün özellikleri bulunmaktadır (34).

Remifentanilin metabolizmasının organlara bağımlı olmayıp karaciğer yada böbrek hastalıklarından etkilenmemesi, TİVA'nın opioid bileşeni için iyi bir seçenek olmuştur (55, 56). Etkisinin hızlı başlaması, doku esterazları tarafından hızla yıkılıp 3-10 dakika içinde sonlanması çok büyük avantaj sağlamaktadır (58). Fakat yine de uzamış apne olgularının varlığı göz önünde bulundurulmalıdır (62).

Remifentanil gibi propofol metabolizmasının da karaciğer yada böbrek hastalıklarından etkilenmemesi hatta karaciğer dışında da (akciğer) eliminasyonunun olması TİVA'nın hipnotik-sedatif bileşeninin aranan bir ilacı haline gelmesini sağlamıştır (70).

Tüm bu olumlu özelliklere ve TİVA'nın dünya genelinde çok yaygın kullanılan genel anestezi türlerinden olduğu gerçeği göz önünde bulundurulunca bugüne kadar oluşan PRİS olgularının TİVA açısından endişe edilecek sık karşılaşılan bir klinik sorun olmadığını söylemek en azından gözlemsel açıdan mümkündür (14, 36).

Propofol infüzyon sendromunun TİVA ile ilişkisini ortaya koyabilmek için, 6161 hastada Schmidt ve ark. tarafından bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada rutin anestezi uygulamasında propofol ve remifentanilden oluşan intravenöz anestezinin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini araştırmak amaçlanmıştır. Bu çok merkezli çalışmada, abdominal ve ortopedik cerrahi geçirecek olan 6161 hasta dahil edilmiş. İndüksiyonda, derlenme sırasında ve taburcu olurken hemodinamik izlem yapılmış, postoperatif bulantı-kusma ile diğer yan etkiler kaydedilmiştir. Anestezi indüksiyonu ve idamesi %88 oranında iyi olarak değerlendirilmiştir. 28 hastada (%0.45) operasyon sırasında bazı yan etkiler gözlenmiş (hipotansiyon ve bradikardi). Derlenme anestezi uzmanları tarafından %88, cerrahlar tarafından %90 iyi şekilde değerlendirilmiştir. Postoperatif ağrı (%16.7), bulantı (%6.1), titreme (% 3.1) ve kusma (%0.7) gibi komplikasyonlar görülmüştür. Sonuçta, propofol ve remifentanil ile hastaya uygulanan intravenöz anestezinin güvenli, etkili ve tolere edilebilir olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışma aynı zamanda TİVA'nın klinik anlamda PRİS için risk oluşturmadığını ortaya koyan bir yayındır (14).

Fakat bu çalışma yöntem olarak klinik gözlem ve hemodinamik monitörizasyon temeline oturtulmuş bir çalışmadır. Diğer yandan biyokimyasal PRİS belirteçlerinin analiz edilmediği görülmektedir.

Bizim çalışmamızda ise hemodinamik izleme ilave olarak alınan kan örnekleri ile biyokimyasal belirteçlerin çoğu monitörize edilmiştir. Klinik izlem sırasında grup T ve grup K'de herhangi bir hastada hipotansiyon, bradikardi, asistoli ve idrar

renginde değişiklik gibi olumsuz ve PRİS'i düşündürecek bir bulguya rastlanılmamıştır. Hemodinamik izlem sırasında, sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı, nabız, ETCO₂, bispektral indeks skoru takipleri stabil seyretmiştir. Gerek grup T'de gerekse grup K'de operasyonu sonlandırmayı gerektirecek herhangi bir olumsuz bulguya rastlanılmamıştır.

Propofol infüzyon sendromu olgularında birçok biyokimyasal değer ve EKG değişiklikleri, belirteç olarak araştırılmış ve üzerinde tartışılmıştır (8-12, 38). Bunların arasında; EKG'nin V1-V3 derivasyonlarında Brugada sendromu benzeri ST yükselmesi, miyoglobinemi, troponin I (bazı olgularda troponin T), serum potasyumu, CK-MB, kreatinin, trigliserid, karaciğer enzimleri, C4, C5, C2 açıl karnitin, malonil karnitin, total karnitin artışı bulunmaktadır. Bunlardan laktik asit, arteryel kan gazları analizi, serum potasyum, kreatinin, trigliserid, total karnitin, CK-MB, troponin I ve miyoglobin genel kabul gören tetkiklerdir (7, 8, 10, 12, 13, 35-37).

Sendrom bugüne kadar olgu temelinde tartışıldığı ve her konuda bir uzlaşma olmadığı için, olayın meydana gelmesinin ilk belirtisi niteliğinde kullanılacak erken belirteç üzerindeki tartışmalar yoğunlaşmıştır. Bunları klinik belirtiler ve biyokimyasal analizler olarak iki şekilde incelemek mümkündür.

Klinik belirtilerden bradikardi ve hipotansiyon, propofolün sık gözlenen ve daha çok uygulama hızına ve doz artışına bağlı olan yan etkilerdir (22). Schmidt ve ark.'larının yaptığı çalışmada da 28 hastada (%0.45) gözlenmiş ancak hiçbirinde PRİS meydana gelmemiştir. Bundan dolayı bradikardi ve hipotansiyonu PRİS erken belirtisi olarak değil propofolün damar içi sıvı eksikliği, yüksek doz ve hızlı uygulamaya bağlı bir yan etkisi şeklinde değerlendirmek gerektiği görüşü hakim olmuştur (14). Hatta propofolün hedef kontrollü infüzyon ile bu yan etkilere daha az neden olduğu çalışmalarda gözlenmiştir (44).

PRİS olgularında, özellikle V1-V3 derivasyonlarında olmak üzere EKG değişikliklerin olduğu ve bunun erken belirti olup olamayacağı düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesindeki 67 kafa travmalı ve propofol uygulanan hasta incelendi. Bu hastaların 7'sinde PRİS oluşmuş. Bu 7 olgunun

6'sında EKG'lerinde *Brugada* sendromuna benzer değişiklikler gözlenmiş. Etkilenmeyen 30 hastanın EKG'si normal olarak değerlendirilmiş ve hiçbirinde ventriküler aritmi meydana gelmemiştir (71).

Aynı çalışmada; sedasyon için propofol, serebral perfüzyon basıncının idamesi için dopamin, noradrenalin ve mannitol başlanmıştır. *Brugada* sendromunun ekarte edilmesi için flekainid yükleme testi uygulanmış ve sonuçlar negatif bulunmuş. Ayrıca *Brugada* sendromuyla ilişkili olan SCN5A geni için genetik analiz yapılmış, mutasyona rastlanılmamış. PRİS meydana gelen hastalarda propofol infüzyonu $7.9 \pm 1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ uygulanmış ve hastalar EKG değişiklikleri oluştuktan 10-12 saat sonra ölmüşlerdir. Hastalarda hiperkalemi ve laktik asidoz varlığında bile EKG'de propofole bağlı ST yükselmesi görülmemiş. Bu çalışma sonucunda, EKG'de V1-V3 derivasyonlarında ST segment yükselmesi PRİS'in erken bulgusu olarak değil ancak ani ölümün bir göstergesi olduğu kararına varılmıştır (71).

Klinik belirtilerden idrar renginde yeşile dönme genellikle olgularda bahsedilen bir durumdur (35). Ancak idrar rengi değişikliği PRİS oluşmasa bile propofol infüzyonuna bağlı görülen bir bulgudur (16). Bu nedenle propofol verilen hastalarda idrar rengi değişiminin, bize oluşabilecek PRİS ile ilgili sağlıklı bir bilgi vermesinin mümkün olmadığı görüşü hakim olmuştur.

Propofol infüzyon sendromunda sıklıkla yapılan analizlerden ikisi arteriyel kan gazları analizi ve laktik asit tayinidir. Bu ölçümler metabolik asidoz oluşumu hakkında bilgi sağlamaktadır (72). Metabolik asidozun nedenlerinden laktik asit en sık ölçülen ve en sık üzerinde tartışılan bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (73). En erken bulgu olabileceği yayınlarda genellikle savunulan görüştür (8, 9, 38, 74). Literatürde, kısa süreli propofol uygulanmasına bağlı gelişen PRİS olgularında, özellikle laktik asidoz üzerinde durulmuştur (38, 74).

30 yaşındaki yetişkin bronşiyal astmalı bir hastada Marinella sık aralıklarla arteriyel kan gazları ve laktik asit düzeylerine bakmıştır. Propofole bağlı olarak pH asidoza doğru kaymış (< 7.35) 7.23 ve ile 7.27 arasında seyretmiştir. PaCO₂ ise genelde normal sınırdaki kalmış (35-42 mmHg), bikarbonat azalmıştır ($22 \text{ mEq} \cdot \text{L}^{-1}$), den

11 mEq.L⁻¹'ye). Bütün bunlara paralel olarak baz açığı ve laktik asit artmıştır. Daha sonra propofolün durdurulmasına bağlı zamanla normal değerlere gelmiştir (38).

Marinella'nın bir yetişkin hastaya ait, kısa süreli propofol infüzyonuna ilişkin gelişen ve laktik asidozun erken bulgusu olarak karşımıza çıkan yayınına benzer Koch ve arkadaşlarının pediyatrik yaş grubundaki olgusu da yaklaşık aynı seyri izlemiştir (38, 74). Bu aynı zamanda kısa sürede sendromun oluşumu ve laktik asidozun en erken biyokimyasal bulgu olduğu yayındır. 5 yaşında arteriyovenöz malformasyonlu kız çocuk yüksek doz propofol ile sedatize edilmiş ve altıncı saatte pH, bikarbonatta azalma, laktik asitte ise artış gözlenmiştir (74).

Kill ve arkadaşları *osteogenesis imperfecta* tanısı alan 7 yaşındaki erkek çocuğa, distal femur kırığı nedeniyle genel anestezi uygulamış. Bu amaçla propofol, fentanil ve nitröz oksit verilmiş. Hastada 150. dakikada ortalama 13.5 mg·kg⁻¹·s⁻¹ propofol ile laktik asidoz gelişmiş. Yapılan tetkiklerde serum laktik asitinde, baz açığında artma ile bikarbonat, pH, PaCO₂ ve serum potasyumunda azalma gözlenmiştir. Propofol infüzyonu durdurulduktan sonra tüm biyokimyasal değerler normale dönmüştür (75).

Laktik asidoz, sendromun en sık karşılaşılan bulgusu olmasına rağmen, literatürde farklı olarak laktik asidoz olmadan gelişen olgu sunumları da bulunmaktadır (12). Fudickar ve arkadaşları serebellar kanaması bulunan 21 yaşındaki kadın hastada sedasyon amacı ile propofol ve sufentanil uygulamışlar. Kardiyovasküler stabiliteyi sağlamak için noradrenalin infüzyonu uygulamışlar. Sendromu tetiklediği öne sürülen noradrenalin ve kortikosteroid verilen hastada, kardiyak aritmi gelişmiş. Kardiyak enzimlerde (troponin I ve CK-MB) yükselme ile PRIS tanısı koyulduktan sonra propofol durdurulmuştur. Fakat bu hastada diğer olgulardan farklı olarak laktik asidoz meydana gelmemiştir (12).

Fudickar'ın laktik asidoz oluşmayan bu olgu sunumu, sendromun en erken bulgusunun laktik asidoz artışı olduğu, hipotezine ters düşmüş ve tartışılır hale getirmiştir. Metabolik asidoz oluşumuna dair iki olgunun sunum ve eleştirisi altta

hangi nedenlerin varolabileceği ve propofol tarafından tetiklenebileceği üzerine dikkatleri çekmiştir (8, 9, 40).

Salengros ve arkadaşları, laparoskopik radikal prostatektomi cerrahisi geçiren 64 yaşındaki hastaya TİVA uygulamışlar. Toplamda yaklaşık 4.5 saatlik sürede 2500 mg propofol, 6 mg remifentanil uygulamışlar. Cerrahi sonlandıktan üç saat sonra hastada, birden taşikardi gelişmiş ve yapılan tetkikler sonucunda metabolik asidoz gözlenmiştir. Hastaya %0.9'luk serum fizyolojik ve *hidroksietil starch* uygulanmış. Zamanla laktik asit düzeyleri artan hastadan kan örnekleri alınarak karaciğer enzimleri (*aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz*), kreatin kinaz, troponin I ve CK-MB değerlendirilmiş ve bunlarda artış gözlenmemiştir. Ölümcül olmayan propofole bağlı ilk şiddetli metabolik asidoz olgusu olarak yayınlanmıştır (9).

Burow ve arkadaşları, radyofrekans ablasyon yapılan 31 yaşındaki kronik atriyal fibrilasyonlu hastaya $25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$ propofol ile sedasyon başlamışlar. Daha sonra ise ortalama $83 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$ olacak şekilde devam etmişler. Bunun üzerine hastada metabolik asidoz gelişmiş, bikarbonat azalmıştır. Yazarlar, metabolik asidozun olası nedenlerini (propofolün kardiyak depresyon yaparak laktik asit yapımını artırması, propofole bağlı karaciğer hasarının laktik asit metabolizmasını bozması, mitokondriyal solunumun propofole ile *inhibe* edilmesi, sepsisin propofol emülsiyonundan zemin bularak metabolik asidoza yol açması ve hızlı ve yüksek hacimde %0.9 intravenöz serum fizyolojik verilmesine bağlı dilüsyonel asidoz meydana gelmesi) hesaba katarak olguyu değerlendirmişler. Sonuçta, metabolik asidozun başka bir neden olmaksızın propofolden kaynaklandığı görüşüne varmışlardır (8).

Ancak bu iki olgu sunumunun irdelendiği bir eleştirel yazıda, hem elektron tranport zincirini hem de yağ asidi oksidasyonunu etkileyen subklinik mitokondriyal hastalıkların üzerinde durulmuştur (40). Mitokondri işlevini etkileyen birincil (genetik) ve ikincil (tedavi edilmemiş hipertiroidi veya hipotiroidi, diyabetes mellitus, aspirin) nedenlerin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiş. Kendi uygulamalarında mitokondriyal hastalık tanısına yardımcı olarak kas biyopsisi

yaptıklarını ve olası mitokondriyal bozukluğu olan hastalara propofol ile anestezi vermediklerini belirtmişler. Çünkü deneyimlerine göre bu hasta grubunda propofolün etki süresinin arttığını ve derlenmenin uzadığını belirtmişlerdir (40).

Ayrıca bu olgu sunumlarında propofolün ticari preparatının içinde yağ olmasının önemli bir nokta olduğuna dikkat çekilmiştir. Özellikle propofolün yağ asidi oksidasyonunun bozuk olduğu hastalıklarda artmış yağ yüküne yol açacağından toksisiteye neden olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle Farag ve arkadaşları, Burow ile Salengros ve arkadaşlarının olgularında, altta yatan bir mitokondriyal işlev bozukluğu olabileceği ve propofolün buna bağlı yan etki oluşturabileceğini savunmuşlardır. Hatta kendi deneyimlerinden yola çıkarak mitokondriyal hastalığı olanlarda propofol uygulanmaması gerektiğini öne sürmüşlerdir (40).

Konuyla ilgili geniş bir inceleme 2008 yılında yayınlanmış ve mitokondriyal hastalığı olanlarda genel anestezi sonuçlarını derlemiştir. Bu inceleme yazısına göre propofol, fentanil, alfentanil ve kas gevşeticilerden oluşan birkaç intravenöz anestezi uygulaması sonucunda gelişen yan etkiler; yan etki yok, solunumsal komplikasyon, uzamış derlenme, kas gevşeticilere artmış duyarlılık olarak bulunmuştur. Diğer yandan sevofluran, desfluran ve izofluranın kullanıldığı inhalasyon anestezisi sonucunda ise hemen hemen benzer sonuçlar kaydedilmiştir. Tüm incelenen çalışmalardan sadece üçünde anlamlı yan etkiler gelişmiş. Bunlarda induksiyon ajanı olarak propofol verilmiş, idamede anestezide inhalasyon ajanları ile devam edilmiştir. Sonuçta böbrek hasarı, hipovolemi ve metabolik asidoz görülmüş. Propofolün tüm yayınlarda induksiyon ajanı olarak kullanımı sık olmasına rağmen (58 olgunun 28'inde), anestezinin devamı için kullanımı daha az orandaydı (58 olgunun 4'ünde). Kullanılan sıvılar ise %0.45 ve %0.9 serum fizyolojik, %5 dekstroz ve Hartman solüsyonu olmak üzere çeşitli idi. Ancak ne kadar kullanıldıkları belirtilmemiştir (76).

Metabolik asidoz esasen bikarbonat kaybına bağlı gelişen bir durumdur. Bunun yanında asidik maddelerin (yapımlarının artışına ya da atımlarının azalmasına bağlı) birikimi önemli bir etmendir. Temel olarak artmış ya da normal anyon açığına göre ikiye ayrılır. Normal anyon açığına bağlı metabolik asidoza örnek, fazla klor içeren

sıvıların (kolloid sıvılar, %0.9 normal salin) aşırı ve hızlı infüzyonu sonucu gelişen 'hiperkloremik metabolik asidoz' verilebilir (73). Hartman sıvısı %0.9'luk normal saline oranla daha az klor içermesine rağmen yine de metabolik asidoz yapabilmektedir (72).

Artmış anyon açığına örnek laktik asidozdur. Laktik asidoz ise doku iskemisi ve anaerob solunum ile ilişkili (tip A) ve doku hipoksisinin rol oynamadığı (tip B) iki gruba ayrılır. Tip B ayrıca altta yatan bir hastalık sürecine (B1), ilaçlara yada zehirlere (B2) ve metabolik bir hastalığa (B3) bağlı olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır (72).

Tip B'yi irdelediğimizde, ağır (kritik) hastalarda sıklıkla kullanılan beta agonistlerin (adrenalin, salbutamol, dobutamin) glikoz yıkımını artırıp laktat birikimine neden olduğunu söyleyebiliriz (72). Propofol ise hem altta yatan hastalık sürecine etki ile hem de doğrudan tip B laktik asidoz yapabilmektedir (72). Diğer yandan laktik asidozun olası nedenleri arasında hipoksemi, anemi, şok, ağır (kritik hastalık), azalmış karaciğer kan akımı ve diyabetes mellitus bulunmaktadır (73).

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda, sıvı yönetimi sırasında saatlik ihtiyaç ve preoperatif açlık süresi göz önünde bulundurularak bazal sıvı gereksinimi karşılanmıştır. Uygulanan sıvı olarak, dengeli elektrolit solüsyonu (İsolyte, Eczacıbaşı Baxter, İstanbul, Türkiye) seçilmiştir. Ayrıca aşırı ve hızlı sıvı uygulanmasından kaçınılmıştır. Böylece olası bir hiperkloremik metabolik asidoz ekarte edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda yapılan arteriyel kan gazları analizleri sonucu pH değerleri açısından, kontrol grubunda klinik olarak anlamlı olmayan, TİVA grubuna oranla bir artış saptanmıştır. Bununla birlikte PaCO₂ değerlerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak anlamlı olmayan azalma tespit edilmiştir. Gruplar arasında diğer parametreler açısından (PaO₂, HCO₃, BE ve %spO₂) herhangi bir fark gözlenmemiştir. Klinik ya da yapılan tetkikler sonucunda, laktik asidozun olası nedenlerinden hipoksemi, anemi ve şoka gözlenmemiştir. Operasyon sırasında hastalara salbutamol ve katekolamin uygulanmamıştır. Bununla birlikte diyabetes

mellitus ve karaciğer hastalığı tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiş ve operasyon sırasında da karaciğer kan akımının azalmasına neden olabilecek bir hipotansiyon atağı gözlenmemiştir.

Tüm bu bulgular, Özlü ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırma ile uyumludur (77). Bu çalışmada, yaşları 3-12 arasında değişen 18 çocuğa uygulanan propofol anestezisi, inhalasyon anestezisi uygulanan benzer demografik verilere sahip kontrol grubuyla metabolik asidoz açısından karşılaştırılmıştır. Arteriyel kan gazları ölçümü induksiyon sonrası, 30. dakika, 60. dakika ve 120. dakikada yapılmıştır. Sonuçta, kısa süreli TİVA uygulamasının çocuklarda pH değerinde klinik olarak anlamlı olmayan düşüşe neden olduğu ancak metabolik asidoz oluşmadığı kararına varılmıştır (77).

Propofol, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda bile güvenle kullanılmasına rağmen, PRİS olgularında böbrek hasarı oluşması ve buna bağlı hiperkalemi, serum kreatinin artışı olmaktadır (21, 4, 7). Bu durum aslında doğrudan propofole değil dolaylı olarak gelişen sürecin bir sonucudur (35).

Cremer ve arkadaşlarının, beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesinde sedasyon amaçlı uyguladıkları propofol infüzyonundan sonra ölümlerle sonuçlanan 7 olgu meydana gelmiştir. Bu hastalara ortalama $5.5-7.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ propofol uygulanmış ve 35-93 saat sonra PRİS gelişmiştir. Klinik seyri sırasında hastalarda açıklanamayan metabolik asidoz, böbrek yetmezliği, hiperkalemi ve kalp yetmezliği nedeniyle 65-177 saat sonra ölüm gerçekleşmiştir. Bu tablonun olası nedenlerini; propofolün intrakraniyal hipertansiyon kontrolünde sedasyon dozundan daha fazla kullanılmasına, inotropoların olayı alevlendirmesine ve inotrop kullanımının *splanchnic* kan akımını azaltarak propofol gereksinimini artırmasına bağlamışlardır (4).

Olgu sunumlarında özellikle serum potasyum, kreatinin değerleri sıklıkla takip edilen parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır (4-13). Çalışmamızda ise alınan kan örneklerinde gruplar arasında ve grup T'de potasyum ve kreatinin artışı gözlenmemiştir. İdrar renginde değişiklik ve saatlik idrar çıkışında azalma

izlenmemiştir. Grup T'de böbrek hasarını düşündürecek herhangi bir belirti ve bulguya rastanılmamıştır.

Metabolik asidoz ve böbrek hasarı yanında PRİS olgularında zamanla kalp yetmezliği ve miyokardiyal hasar meydana gelmiştir (41, 7).

Stelow ve arkadaşları, bronşiyal astma tanılı ve kortikosteroid kullanan iki yetişkin hastada yüksek doz propofol alımından sonra, kalp yetmezliği geliştiğini rapor etmişlerdir. Böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz ve kalp tutulumu paralellik göstermiş ve yapılan kardiyak enzim ölçümleriyle desteklenmiştir. Yapılan otopsi sonucu, kardiyak rabdomiyoliz ile kalp tutulumu kanıtlanmıştır (7).

Culp ve arkadaşları da kraniyotomi sonrası propofol infüzyonu ile sedasyon uygulanan bir olguda şoka kadar ilerleyen kalp yetmezliği rapor etmiştir. Bu hastada elektrolit, asit baz dengesizliği ve kardiyak enzim artışı olmadan hemodinami bozulmuş, ventriküler taşikardi görülmüştür. Propofol infüzyonu durdurulduktan sonra böbrek yetmezliği ve metabolik asidoz gelişmiş, kardiyak enzimler artmıştır (41).

Yaptığımız çalışmada hemodinami stabil seyretmiştir. İntraoperatif EKG takibinde ve postoperatif çekilen EKG'de aritmi ya da ST değişimi gözlenmemiştir. Bu bulgular Schmidt ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralellik göstermiştir. Ayrıca yapılan kan örneklerinin analizlerinde kardiyak enzimlerde (CK-MB, miyogloblin, troponin I) artış olmaması miyokardiyal hasarın olmadığı sonucunu desteklemiştir. Çalışmamız aynı zamanda kalp cerrahisinde propofol ile anestezinin güvenli olduğunu gösteren araştırma ve propofolün miyokardiyal hasarın biyokimyasal belirteçlerinin düzeyini azalttığını kanıtlayan çalışma ile benzer sonuçlara ulaşmıştır (77, 78, 79).

Propofol infüzyon sendromu olgularında hiperlipidemi (özellikle trigliseridemi) olması trigliserid artışının bir belirteç olarak kabul görmesine neden olmuştur (35-37). Olgu analizlerinde propofol preparatının yağ içeriğinin, bu tablo üzerinde etkili olma olasılığını tartışılmıştır (36). Yoğun bakım hastalarında 'total

parenteral beslenmenin, ekarte edilmesine rağmen hiperlipideminin sıklıkla gözleendiği belirtilmiştir (5).

Canatay ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, intrakraniyal cerrahi girişim geçirecek 18-65 yaş arası (ASA I-II) 12 hastayı dahil etmişler ve serum kolesterol ve trigliserid düzeylerine propofolün etkisini araştırmışlardır. Trigliserid düzeylerinin cerrahinin ikinci saatinde arttığını ve daha sonra postoperatif sekizinci saatte normale döndüğünü kaydetmişlerdir (80).

İnonue ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada propofol ile TİVA'nın kalp cerrahisi sırasında midazolam ile TİVA'ya oranla trigliserid düzeyini artırdığı ancak serbest yağ asiti düzeyini artırmadığı sonucu çıkmıştır (78).

Yapmış olduğumuz tetkiklerde, intraoperatif ikinci saatte trigliserid düzeylerinde artış ve postoperatif altıncı saatte normale dönüş izlenmiştir. Operasyon sırasında yükselme ve sonrasında azalma, Canatay ve arkadaşları ile İnonue ve arkadaşlarının bulgularıyla benzer sonuçlar olarak değerlendirilmiştir (78, 80).

Mitokondriyel hastalıklar, mitokondri ve/veya nükleer genlerde mutasyon sonucu oluşan hastalık grubudur (81). Propofol infüzyon sendromunun en fazla üzerinde durulan patofizyolojik özelliği elektron transport zincirindeki inhibitör etkisidir (13). Bu inhibisyonun *kompleks II ve IV* üzerine olduğu savunulmaktadır (35). Propofol ayrıca yağ asiti metabolizmasını bozarak malonil karnitin, açil karnitin ve total karnitin düzeylerini artırmaktadır (10). Kısacası, propofol serbest yağ asitini artırarak aritmi, kalp yetmezliği, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliği geliştirmektedir (35).

Mitokondriyel hastalıklarda klinik belirti vermediği gibi, kardiyomiyopati, aritmi, hızlı ilerleyen karaciğer yetmezliği ve ilerleyici kas hastalığı şeklinde olabilmektedir (81). Çalışmamızda ise dahil edilen hiçbir hastada preop olarak bu tür bir hastalığı düşündürecek bir belirti yada bulguya rastlanılmamıştır. Yapılan total karnitin analizleri sonucu, gruplar arasında ve grup T'de anlamlı bir değişikliğe rastlanılmamıştır.

SONUÇ

Günümüzde, propofolün en sık tartışılan ve en çok endişe edilen yan etkisi durumundaki propofol infüzyon sendromunun, sıklıkla uygulanan propofol ile total intravenöz anestezi sürecinde biyokimyasal belirteçler temelinde bir risk oluşturup oluşturmadığını açığa çıkarma ve belirteçlerin belirlenmesi amacıyla Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesi ve merkez biyokimya laboratuvarında yapılan bu çalışmamızda; çalışmaya 10'u erkek (%25), 30'u ise kadın (%75), toplam 40 hasta dahil edilmiştir, hiçbir hastaya tetikleyici etkenlerden olan kortikosteroid ve katekolamin gibi ilaçlar uygulanmamıştır, klinik izlemde hemodinamik parametreler açısından herhangi sorun gözlenmemiş ve propofol infüzyon sendromu şüphesi yaratacak bir belirti (bradikardi, hipotansiyon, asistoli, idrar rengi ve EKG değişikliği) ile karşılaşılmamıştır, kan örneklerinin analizlerinde (arteryel kan gazları, serum potasyum, laktik asit, kreatinin, trigliserid, karnitin, CK-MB, troponin I ve miyogloblin) klinik olarak anlamlı bir değişim bulunamamıştır.

Sonuç olarak; hasta sayısının az olması ve anestezi süresinin kısa olması gibi sınırlamalarına rağmen, klinik güvenliği daha önce kanıtlanmış olan propofol ile total intravenöz anestezinin, biyokimyasal belirteçler göz önünde bulundurulduğunda da güvenli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

ÖZET

Total İntravenöz Anesteziye Propofol İnfüzyon Sendromu Belirteçlerinin Belirlenmesi

Dr. İbrahim Öztürk

Anestezi ve sedasyon uygulamalarında sıklıkla kullanılan propofolün, 'propofol infüzyon sendromu' diye tanımlanan ölümcül bir tabloya neden olduğu olgular ile ortaya koyulmuştur. Ancak propofol ile total intravenöz anestezinin klinik uygulamada güvenli olduğu belirtilmesine rağmen biyokimyasal anlamda ne kadar güvenli olduğuna dair bir araştırma yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı, biyokimyasal belirteçler temel alındığında total intravenöz anestezinin propofol infüzyon sendromu için risk oluşturup oluşturmadığını ortaya koymaktır.

Bu prospektif randomize çalışma, Pamukkale Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ameliyathanesi ve Merkez Biyokimya Laboratuvarında Kasım 2008 – Mart 2009 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Risk sınıflaması ASA I-II olan, az 2 saat süreli tiroid bezi cerrahisi geçiren olan 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 0.1 mg.kg⁻¹ intramuskuler midazolam ile premedikasyon uygulanan hastalar, propofol ile total intravenöz anestezi (Grup T, n=20) ve desfluran ile inhalasyon anestezisi (Grup K, n=20) uygulanacak şekilde rastgele iki gruba ayrılmıştır. Hastalar monitörize edilerek, yakın hemodinamik takip yapılmıştır. Serum potasyumu, arteryel kan gazları, trigliserid, serum kreatinini, CK-MB, troponin I, miyoglobin, laktik asit ve total karnitin biyokimyasal analizi için, preoperatif, intraoperatif 2. saat ve postoperatif 6. saat olmak üzere 3 kez arteryel kan örneği alınmıştır. Postoperatif EKG çekilerek preoperatif EKG ile karşılaştırılmıştır.

Yapılan hemodinamik izlemlerde, bradikardi, hipotansiyon, asistoli ve idrar rengi değişikliği gözlenmemiştir. Gerek operasyon sırasında gerekse postoperatif EKG'de ST dalgası değişimi yada aritmi belirlenmemiştir. Kan örneklerinin analizi sonucunda potasyum, laktik asit, CK-MB, miyoglobin, total karnitin ve kreatinin açısından gruplar arasında ve gruplar içinde bir değişim saptanmamıştır. Trigliserid,

grup K ile karşılaştırıldığında, grup T'de intraoperatif 2. saatte artmış ancak postoperatif 6. saatte normale dönmüştür. Troponin ise grup K'de daha yüksek seyretmiştir. Arteriyel kan gazlarının analizinde %sO₂, baz açığı ve bikarbonat değerlerinde gruplar arası ve gruplar içinde bir farklılık gözlenmemiştir. PaO₂ değerleri her iki grupta da preoperatif ölçümlere oranla intraoperatif 2. saatte artmış ve PaCO₂ değerleri ise her iki grupta da intraoperatif 2. saatte azalmıştır. pH değerleri ise grup K'de intraoperatif 2. saatte grup T'ye oranla daha yüksek tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan farklılıklarda, klinik olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak; hasta sayısının az olması ve anestezi süresinin kısa olması gibi sınırlamalarına rağmen, klinik güvenliği daha önce kanıtlanmış olan propofol ile total intravenöz anestezinin, biyokimyasal belirteçler göz önünde bulundurulduğunda da güvenli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

SUMMARY

Determination the markers of propofol infusion syndrome in total intravenous anesthesia

Dr. İbrahim Öztürk

It was demonstrated that propofol, often used in anesthesia and sedation practice, has caused a fatal clinical condition which was defined as 'propofol infusion syndrome' with the case reports. But no trials were performed about the biochemical safety of total intravenous anesthesia with propofol, despite its safety was demonstrated in clinical practice. Therefore, the aim of our study is to find whether total intravenous anesthesia occurs a risk for propofol infusion syndrome based on biochemical markers or not.

This prospective randomized study was performed in Operating Room and Laboratory of Biochemistry of Research and Training Center of Pamukkale University between July 2008 and March 2009. 40 patients whose risk classification was ASA I-II and who underwent at least 2 hours thyroid surgery were included the study. Patients, who were intramuscularly premedicated with 0.1 mg.kg⁻¹ midazolam, were randomly divided into 2 groups, receiving total intravenous anesthesia with propofol (Group T, n=20) and inhalation anesthesia with desflurane. They were hemodynamically observed by monitoring. We took arterial blood samples 3 times, preoperatively, at 2. hour intraoperatively and at 6. hour postoperatively, for biochemical analysis of arterial blood gases, serum potassium, triglyceride, creatinine, CK-MB, troponin I, myoglobin, lactic acid and total carnitine. We checked the postoperative ECG with the preoperative ECG.

At the hemodynamical monitoring, bradycardia, hipotension, asistole and changes in the urine colours were not observed. No arrhythmia or ST wave changes were determined in either during operation or postoperative ECG. There were no difference between and in the groups, at the results of analysis of blood samples for serum potassium, lactic acid, CK-MB, myoglobin, total carnitine and creatinine ($p>0.05$). Triglyceride, increased at second hour intraoperatively and became normal

at sixth hour postoperatively within the group T, when compared with group K. Troponin I, in the group K, was higher than group T. In the analysis of arterial blood gases, no difference were observed between and within the groups for %sO₂, base exceed and bicarbonate values. PaO₂ values increased and PaCO₂ values decreased at the second hour intraoperatively according to the preoperative values in the both groups. Intraoperative second hour pH values in the group K, was determined higher than group T. It was not determined clinically significance at the differences that was found statistically significant.

In conclusion; despite the limitations few little number of patients and short duration of anesthesia, we concluded that total intravenous anesthesia with propofol, of which clinical safety was proven beforehand, was also safety based on biochemical markers.

KAYNAKLAR

1. Dodds C. General anaesthesia, practical recommendations and recent advances. *Drugs*. 1999;58: 453-467.
2. Hatch D. J. Propofol-infusion in children. *Lancet*. 1999;353: 1117-1118.
3. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, Greenway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*. 1992;305: 613–6.
4. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet AMGA, Kalkman CJ. Long term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357: 117–8.
5. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth*. 1998;8: 491–9.
6. Merz TM, Regli B, Rothen HU, MD, Felleiter P. Propofol infusion syndrome-A fatal case at a low infusion rate. *Anesth Analg*. 2006;103: 1050.
7. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple F. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: Chemical and anatomic findings. *Clin Chem*. 2000;46: 577-81.
8. Burow BK, Johnson ME, Packer DL. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors. *Anesthesiology* 2004;101: 239–41.
9. Salengros JC, Velghe-Lenelle CE, Bollens R, Engelman E, Barvals L. Lactic acidosis during propofol–remifentanil anaesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004;101: 241–3.

10. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001;357: 606–7.
11. Liolios A, Guerit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hanston P. Propofol infusion syndrome with short-term large-dose infusion during surgical anaesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005;100: 1804–6.
12. Fudickar A, Toner PH, Dellien C, Weiler N, Scholz J, Bein B, et al. Suggested beginning of propofol infusion syndrome in an adult patient without lactacidosis: a case report. *Eur J Anesthesiol.* 2008;25: 777-778.
13. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29: 1417–25.
14. Schmidt J, Hering W, Albrecht S. Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl: Results of a multicenter study of 6161 patients. *Anaesthesist.* 2005;54: 17-28.
15. Enting D, Ligtenberg JJM, Leon P. H. J. Aarts, Jan G. Zijlstra, Total suppression of cerebral activity by thiopental mimicking propofol infusion syndrome: a fatal common pathway? *Anesth Analg* 2005;100: 1864-5.
16. Norman C, Norton Williams, editors. Principles and practice of pharmacology for anaesthetists. Oxford: Blackwell Publishing; 2008.
17. Guitton J, Buronfosse T, Desage M, Flinois J. P, Perdrix J. P, Brazier J. L, et al. Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol. *Br J Anesth.* 1998;80: 788-795.
18. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AGL, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion.. *Br J Anesth.* 2001;86: 183-8.

19. Schüttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol : A multicenter study. *Anesthesiology*. 2000;92: 727-37.
20. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anesth*. 2005;95: 643-47.
21. Ickx B, Cockshot I. D, Byttebier L, De Pauw L, Vandesteene A, D'Hollander A. A. Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. *Br J Anesth*. 1998;81: 854-860.
22. Short TG, Young Y. Toxicity of intravenous anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17: 77-89.
23. Rosetti AO. Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia*. 2007;48: 52-57.
24. Amorim P, Chambers G, Cottrell J, Kass IS: Propofol reduces neuronal transmission damage and attenuates the changes in calcium, potassium, and sodium during hyperthermic anoxia in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology* 1995;83: 1254–1265.
25. McKeage K, Perry CM. Propofol; a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*. 2003;17: 235-272.
26. Blouin R. T, Seifert H. A, Babenco D, Conard P. F, Gross J. B. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology*. 1993;79: 1177-1182.
27. Conti G, Ferretti A, Tellan G, et al. Propofol induces bronchodilation in a patient mechanically ventilated for status asthmaticus. *Intensive Care Med*. 1993;19: 305.

28. Nishiyama T, Hanaoka K. Propofol-induced bronchoconstriction: Two case reports. *Anesth Analg*. 2001;93: 645-6.
29. Williams GD, Jones TK, Hanson KA, Morray JP. The hemodynamic effects of propofol in children with congenital heart disease. *Anesth Analg* 1999;89: 1411-6.
30. Stephan H, Sonntag H, Schenk H.D, Kettler D, Khambatta H.J. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth*, 1986;58: 969-975.
31. Scheller MS, Zornow MH, Saidman LJ, Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: a technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth Analg*. 1992;75: 78-93.
32. Galen JS. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1991;72: 406-16.
33. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, et al: Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 1995;80: 573-576.
34. Sear J. Total intravenous anesthesia. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, editors. *Anesthesiology*. Pennsylvania. The McGraw-Hill Companies; 2008.
35. Kam PCA, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*. 2007;62: 690-701.
36. Fudickar A, Berthold B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19: 404-410.
37. Fodale V, Monaca EL, Propofol infusion syndrome, an overview of a perplexing disease. *Drug Saf*. 2008;31: 293-303.

38. Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol. *Chest* 1996;109: 292.
39. Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidaemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med.* 1998;26: 2087–92.
40. Farag E, DeBoer G, Cohen BH, Niezgodka J. Metabolic acidosis due to propofol infusion. *Anesthesiology* 2005;102: 697–8.
41. Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg.* 2004;99: 221–6.
42. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The ‘propofol infusion syndrome’: the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23: 990–8.
43. Campbell L, Engbers FH, Kenny GNC. Total intravenous anaesthesia. *CPD Anaesthesia* 2001;3: 109-119.
44. Milne SE, Kenny GNC. Target controlled infusions. *Current Anaesthesia & Critical Care.* 1998;9: 174-179.
45. Cole CH, Gottfried ON, Gupta DK, Couldwell WT. Total intravenous anesthesia: Advantages for intracranial surgery. *Neurosurgery.* 2007;61: 369-378.
46. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R et al. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg.* 2004;98: 632-641.
47. White PF. Intravenous (non-opioid) anesthesia. *Semin Anesth, Peri Med Pain.* 2005;24: 101-107.

48. Ghoneim MM. Incidence of and risk factors for awareness during anaesthesia. *Best Pract Res Cli Anaesth.* 2007;21: 327-343.
49. Myles PS. Prevention of awareness during anaesthesia. *Best Pract Res Cli Anaesth.* 2007;21: 345-355.
50. Sebel P, Bowdle T, Ghoneim M et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth and Analg.* 2004;99: 833–839.
51. Ranta S, Laurila R, Saario J et al. Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth Analg* 1998;86: 1084–1089.
52. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology.* 2000;93: 1336-44.
53. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C & Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48: 20–26.
54. Scott LJ, Perry CM. Remifentanil; a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs.* 2005;65: 1793-1823.
55. Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite, remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. *Br J Anaesth.* 2004;92: 493–503.
56. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology.* 1996;84: 812–820.
57. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997;87: 533–541.

58. Manullang J, Egan TD. Remifentanil's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg*. 1999;89: 529–530.
59. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update, clinical science and utility. *CNS Drugs*. 2004;18: 1085-1104.
60. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87: 253–259.
61. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg*. 1995;80: 990–993.
62. Nelson RY, Bretz B, Egan TD. Prolonged apnea after remifentanil. *J Clin Anesth*. 2007;19: 60-63.
63. Eger EI. The pharmacology of inhaled anesthetics. *Semin Anesth, Peri Med Pain*. 2005;24: 89-100.
64. Anderson JS, Rose NR, Martin JL, Eger EI, Njoku DB. Desflurane hepatitis associated with hapten and autoantigen-specific IgG4 antibodies. *Anesth Analg*. 2007;104: 1452–3.
65. Keijzer C, Perez RSGM, De Lange JJD. Carbon monoxide production from five volatile anesthetics in dry soda-lime in a patient model: halothane and sevoflurane do produce carbon monoxide; temperature is a poor predictor of carbon monoxide production. *BMC Anesth*. 2005;5: 2-7.
66. Russo H, Bressolle F. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35: 95-134.
67. Zeynep Kayhan. *Klinik Anestezi*. İstanbul. Logos Yayıncılık, 2004.

68. Felmet K, Nguven T, Clark RS, Orr D, Carcillo J. The FDA warning against prolonged sedation with propofol in children remains warranted. *Pediatrics* 2003;112: 1002.
69. Reinhard J, Thomas Z. Yapay solunumun etkileri ve komplikasyonları. Editör: Lüleci N, Mekanik ventilasyon. İzmir: Barış Yayınları, 1999: 299-318.
70. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*. 2000;93: 992-7.
71. Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL, et al. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm* 2006;3: 131-7.
72. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. causes and treatment. *Anaesthesia*. 2008;63: 396-411.
73. Phypers B, Pierce JMT. Lactate physiology in the health and disease. *CEACCP*. 2006;6: 128-131.
74. Koch M, De Backer D, Vincent J-L. Lactic acidosis: an early marker of propofol infusion syndrome? *Intensive Care Med*. 2004;30: 522.
75. Kill C, Leonhardt A, Wule H. Lactic acidosis after short-term infusion of propofol for anaesthesia in a child with osteogenesis imperfecta. *Pediatric Anaesthesia*. 2003;13: 823-26.
76. Footitt EJ, Sinha MD, Raiman JAJ, Dhawan A, Moganasundram S, Chaption MP. Mitochondrial disorders and general anaesthesia: a case series and review. *Br J Anaesth*. 2008;100: 436-41.
77. Özlü O, Türker AK, Özkara A, Öcal T. Çocuklarda propofol anestezisi ve metabolik asidoz. *Anestezi Dergisi*. 2002;10: 183-187.

78. İnonue S, Takauchi Y, Kayamori Y, Kuro M, Furuya H. Propofol as a continuous infusion during cardiopulmonary bypass does not affect changes in serum free fatty acids. *Eur J Anesthesiol.* 2001;18: 113-117.
79. Xia Z, Huang Z, Ansley DM. Large dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: a comparison with isoflurane. *Anesth Analg.* 2006;103: 527-32.
80. Canatay H, Baykan N. Total intravenöz anestezi amacıyla kullanılan propofolün serum kolesterol ve trigliserid düzeylerine etkisi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi.* 2000;7: 34-36.
81. Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid β -oxidation disorders. *Clin Chim Acta.* 2002;323: 37-58.