

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**İNTRAKRANİAL CERRAHİDE ANESTEZİ İNDÜKSİYONU VE İDAMESİNDE  
KULLANILAN REMİFENTANİL VE FENTANİL'İN HEMODİNAMİK YANIT VE  
DERLENMEYE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Gülten Ayan Ödöl

**Tez Danışmanı**

Prof. Dr. Binnur SARIHASAN

Samsun– 2009

## TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında yaptıkları çok değerli katkılarından dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı Başkanı Prof. Dr. Binnur Sarıhasan ve uzmanlık eğitimim süresince iyi bir şekilde yetiştirilebilmem için bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, sevgili hocalarıma,

Sevgi ve dostlukları ile bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve tüm yoğun bakım ekibine,

Ayrıca tez çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim süresince sabırla bana destek veren sevgili anneme ve sevgili oğluma ve eşime;

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla

Dr. Gülten AYAN ÖDÖL

Samsun 2009

# İÇİNDEKİLER

|                        |              |
|------------------------|--------------|
| <b>Tablo</b>           | <b>3</b>     |
| <b>Şekiller</b>        | <b>4</b>     |
| <b>Özet</b>            | <b>5-8</b>   |
| <b>Giriş ve amaç</b>   | <b>9</b>     |
| <b>Genel bilgiler</b>  | <b>10-36</b> |
| <b>Gereç ve yöntem</b> | <b>37-41</b> |
| <b>Bulgular</b>        | <b>42-64</b> |
| <b>Tartışma</b>        | <b>65-75</b> |
| <b>Sonuç</b>           | <b>76</b>    |
| <b>Kaynaklar</b>       | <b>77-84</b> |

## TABLO LİSTESİ

**Tablo I: Bispektral indeks Skalası**

**Tablo II: Opioid analjeziklerin sınıflandırılması**

**Tablo III: Modifiye Aldrete Derlenme Skorlama Sistemi**

**Tablo IV: Grupların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri (ort ± SS)**

**Tablo V: İndüksiyonda ek ilaç kullanılan hasta sayısı**

**Tablo VI: Gruplara indüksiyonda verilen ek ilaç miktarı**

**Tablo VII: Grupların intraoperatif KAH değerleri ( atım/ dk)**

**Tablo VIII: Grupların intraoperatif OAB değerleri ( mmHg)**

**Tablo IX: Grupların intraoperatif SpO<sub>2</sub> değerleri ( %)**

**Tablo X: Grupların intraoperatif EtCO<sub>2</sub> değerleri ( mmHg)**

**Tablo XI: Grupların kan pH değerleri**

**Tablo XII: Grupların intraoperatif SaO<sub>2</sub> değerleri ( %)**

**Tablo XIII: Grupların intraoperatif PO<sub>2</sub> ( %)**

**Tablo XIV: Grupların kan PCO<sub>2</sub> değerleri ( %)**

**Tablo XV: Grupların fentanil ve remifentanil infüzyonu bittişinden BIS 80 oluncaya kadar geçen süreleri**

**Tablo XVI: Grupların Ramsay Sedasyon Skorları**

**Tablo XVII: Grupların propofol tüketimi**

**Tablo XVIII: Grupların derlenmede KAH değerleri (atım/dk)**

**Tablo XIX: Grupların derlenmede OAB (mmHg)**

**Tablo XX: Derlenme ünitesinde istirahatteki VAS değerleri**

**Tablo XXI: Grupların derlenmede Aldrete skorları**

**Tablo XXII: Grupların Aldrete skorları 9 olduğu zaman**

**Tablo XXIII: İntraoperatif ve Postoperatif Komplikasyonlar**

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. BIS monitöründeki parametreler

Şekil 2: Fentanil'in kimyasal yapısı

Şekil 3: Remifentanil'in kimyasal yapısı

Şekil 4: İndüksiyonda ek ilaç kullanılan hasta sayısı

Şekil 5: Grupların intraoperatif KAH değerleri (atım / dk)

Şekil 6: Grupların intraoperatif OAB değerleri (mmHg)

Şekil 7: Grupların intraoperatif SpO<sub>2</sub> değerleri (%)

Şekil 8: Grupların intraoperatif EtCO<sub>2</sub> değerleri (mmHg)

Şekil 9: Grupların kan pH değerleri

Şekil 10: Grupların intraoperatif SaO<sub>2</sub> değerleri (%)

Şekil 11: Grupların intraoperatif PO<sub>2</sub> değerleri (%)

Şekil 12: Kan PCO<sub>2</sub> değerleri

Şekil 13: Grupların fentanil ve remifentanil infüzyonu bitişinden BIS 80 oluncaya kadar geçen süreler

Şekil 14: Grupların Ramsay Sedasyon Skorları

Şekil 15: Grupların propofol tüketimi

Şekil 16: Grupların derlenme KAH (atım/dk)

Şekil 17: Grupların derlenmede OAB (mmHg)

Şekil 18: Grupların derlenmedeki VAS değerleri

Şekil 19: Grupların derlenmede Aldrete skorları

Şekil 20: Grupların Aldrete skorları 9 olduğu zaman

Şekil 21: İntraoperatif ve Postoperatif Komplikasyonlar

## ÖZET

### GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada intrakranial girişimlerde remifentanil ve fentanille yapılan anestezi indüksiyonu ve idamesinin hemodinamik kontroldeki rolü ve hasta derlenmesine etkilerinin karşılaştırılması, anesteziden uyanmanın süresinin değerlendirilmesi, postoperatif ve intraoperatif komplikasyonların saptanması amaçlandı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik kurul izni ve hasta onayı alındıktan sonra genel anestezi altında elektif intrakraniyal kitle operasyonu planlanan ASA (American Society of Anesthesiologist) I-II risk grubunda, yaşları 18-75 arasında olan toplam 60 hasta alındı. Çalışmamız prospektif ve kontrollü ve çiftkör olarak planlandı. Opioid hipersensitivitesi olanlar, İdeal vücut kitle indeksinden % 20 fazla olanlar, kronik ilaç ya da alkol kullanımı olanlar, kontrolsüz yandaş hastalığı (arteryal kan basıncı 150/90 üzerinde olanlar, regüle olmayan diyabet, bronşial astım), karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyondan önce hastalara premedikasyon uygulanmadı. Ameliyat odasına alınan hastalara; elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetri ile periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), end tidal karbondioksit (ETCO<sub>2</sub>), invaziv arter basıncı, santral venöz basınç monitorizasyonu uygulandı. Operasyon sonunda hastalara BIS monitorizasyonu yapıldı. Sıvı idamesinin sağlanması ve ilaçların verilmesi için tüm hastalara bir adet 18 G iv kanül ile damar yolu açıldı. Sıvı idamesi 5–7 ml/kg/saat serum fizyolojik solüsyonu infüzyonu ile kan kayıpları kaybedilen miktarın üç katı serum fizyolojik solüsyonu ile karşılandı.

Hastalar 2 gruba ayrıldı; Grup F ve Grup R. Preoperatif, indüksiyondan önce, indüksiyonda, indüksiyondan sonra, çivili başlık takılırken, cilt insizyonu yapılırken, cerrahi süresince 10 dakikada bir, ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyon sonrası, derlenmeye geçişte, derlenmede ve derlenmeden çıkışta kalp hızı, invazif kan basıncı, O<sub>2</sub> saturasyonu, endtidal CO<sub>2</sub> kaydedildi. BIS ölçümleri ekstübasyondan önce değerlendirildi. Entübasyondan sonra ve intraoperatif her yarım saatte bir kan gazı bakıldı. Cilt insizyonu bitiminden BIS 80 oluncaya kadar geçen süre kaydedildi. Ekstübasyondan sonra hasta Ramsay Sedasyon Skalası ile değerlendirdi. Hastanın ağrısı derlenmede VAS ile değerlendirildi. Derlenmeden çıkışta hasta Modifiye Aldrete Skalasıyla değerlendirildi. Modifiye Aldrete skalası  $\geq 9$  olan hastalar servisine gönderildi.

Hastalara indüksiyonda lidokain 1.5 mg/kg, prednol 1mg/kg, lasix 20 mg, vekuronyum dozunun onda biri ile priming verildi. Grup R'de remifentanil 3µg /kg IV (2 dakika sürede) verildi. 30 saniye beklendikten sonra hasta hala uyanıksa 50 µg remifentanil eklendi. Hasta 30 saniye sonra tekrar değerlendirildi; hasta hala uyumamışsa 50 µg remifentanil daha eklendi ve hasta 30 saniye sonra tekrar değerlendirildi. Anestezi yetersiz geldiyse 125 mg tiopental eklendi. Vekuronyum 0.1mg/kg yapıldı. Hasta vekuronyum dozundan 3 dakika sonra entübe edildi. . Grup F 'de fentanil 3µg /kg IV (2 dakika sürede) verildi. 30 saniye beklendikten sonra hasta hala uyanıksa 50 µg fentanil eklendi. Hasta 30 saniye sonra tekrar değerlendirildi; hasta hala uyumamışsa 50 µg fentanil daha eklendi ve hasta 30 saniye sonra tekrar değerlendirildi. Anestezi yetersiz geldiyse 125 mg tiopental eklendi. Vekuronyum 0.1mg/kg yapıldı. Hasta vekuronyum dozundan 3 dakika sonra entübe edildi.

Anestezi idamesinde %50 O<sub>2</sub> ve hava karışımı propofol ve opioid infüzyonu ile uygulandı. Grup R 'de entübasyondan hemen sonra remifentanil infüzyonu 0.5-20 µg/kg/dk propofol infüzyonu 50-100 µg/kg/dk ile başlandı ve hemodinamiye göre doz titre edildi. Hemodinamik parametrelerde başlangıç değerine göre %20 azalma durumunda doz azaltılırken, %20 artma durumunda ise doz artırıldı ve operasyon sonlanırken cilt altı sütürasyonu başladığında remifentanil infüzyonu kesildi. Spontan solunum hareketi başlayınca kas gevşeticinin etkisi neostigmin 0,04 mg/kg, atropin 0,02 mg/kg ile geri döndürüldü. Grup F' de entübasyondan hemen sonra fentanil infüzyonu 0.5-20 µg/kg/dk propofol infüzyonu 50-100 µg/kg/dk ile başlandı ve hemodinamiye göre doz titre edildi. Hemodinamik parametrelerde (kalp hızı ve kan basıncı) başlangıç değerine göre %20 azalma durumunda doz azaltılırken, %20 artma durumunda ise doz artırıldı, dura kapatıldığında fentanil infüzyonu kesildi. Spontan solunum hareketi başlayınca kas gevşeticinin etkisi neostigmin 0,04 mg/kg, atropin 0,02 mg/kg ile geri döndürüldü.

## **BULGULAR**

Gruplar arasında demografik veriler, ASA risk sınıflaması, anestezi süresi ve cerrahi süre, indüksiyonda ek ilaç verilen hasta sayıları ve verilen ek ilaç miktarı arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda çivili başlık takılırken ölçülen KAH fentanil grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Remifentanil grubu kendi içinde değerlendirildiğinde; çivili başlık takılırken, ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyondan sonra ölçülen KAH ölçülen diğer değerlerden daha

yüksekti ( $p<0.01$ ). Fentanil grubunun kendi içindeki değerlendirilmesinde; ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyondan sonra ölçülen KAH ölçülen diğer değerlerden daha yüksekti ( $p<0.01$ ).

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda BIS 80 oluncaya kadar geçen süre fentanil grubuna göre istatistiksel olarak daha kısa bulundu ( $p<0.05$ ).

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda Ramsay Sedasyon Skalası ekstübasyonda ve ekstübasyondan sonra fentanil grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda propofol tüketimi, derlenmede ölçülen KAH, derlenmede ölçülen OAB derlenme ünitesinde istirahatteki VAS değerleri fentanil, grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu ( $p<0.05$ ).

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda Aldrete Skorları 9 olma zamanı fentanil grubuna göre istatistiksel olarak daha kısa bulundu ( $p<0.05$ ).

Remifentanil ve fentanil grupları intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; remifentanil grubunda çivili başlık takılırken hipertansiyon olması dışında anlamlı fark bulunamadı ( $p<0.05$ ).

## SONUÇ

Sonuç olarak remifentanil ve fentanilin  $3\mu\text{gr}/\text{kg}$  dozunun intrakranial yer kaplayan lezyonlarda induksiyon için yeterli olmadığı, induksiyondan sonra remifentanil infüzyonunun  $0,1\ \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$ ' dan daha yüksek başlanması gerektiği bulunmuştur. Fentanilin derlenme süresinin daha uzun olması daha yüksek infüzyon dozlarında başlanacak remifentanilin beyin cerrahisi ameliyatlarında daha kullanışlı olduğunu düşündürmektedir. Derlenmede erken postoperatif dönemde ağrının azaltılmasında fentanil infüzyonunun remifentanile göre daha etkili olduğu bulunmuştur



## SUMMARY

### **Introduction and Objective**

This study was realized on the patients that intracranial tumor surgery was applied in operating room of OMU Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation Dicine. We wanted to learn that; how is hemodynamic control, recovery, waking from anesthesia and intra operatif complication in intracranial tumors surgery anesthesia induction which admistred and maintained with fentanil and remifentanil.

### **Materials and Methods**

60 patients aged between 18-75y, ASA1-2, planned to have elective intracranial tumor surgery under general anesthesia were selected for the study by approval of patients and permission of ethic committee. The study is planned to be prospective and controlled. The patients who are allergic to local anesthetics and opioids, morbid obeses, pregnants, alcohol and drug addicts, who have highly progressed cardiovascular, respiratory, renal, hematological or hepatic, neurological are discarded in the study.

Patients were devided into two groups consisting of 30 patients randomly. Remifentanil and fentanil were administered intravenously over 2 min in dose 3,  $\mu\text{gr}/\text{kg}$  to unpremedicated healthy patients. Patients were observed for rigidity and LOC for 30 s after the end of infusion. If patients had not lost consciousness, 50  $\mu\text{gr}$  remifentanil or fentanyl was administered. If LOC was not achieved 50  $\mu\text{gr}$  remifentanil or fentanyl was administered again. If patients had not lost consciousness 125 mg tiopental was administered .The general anesthesia was maintained by remifentanil infusion 0.5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  or fentanil 0.5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  and propofol infüzyonu 50-100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ . In neuromuscular induction 0.1mg./kg. vecuronium was used .

At the end of the operation when muscle relaxant antagonized and after the patients who have adequate spontaneous respiration, were being extubed Modified Aldrete Skore (MAS) was evaluated in first 5 minute in the operatrion room per 1 minute periodically then during 1 hour per 5 minutes periodically in PACU. Monitorization was made by routine EKG, pulse oximetry and invasive blood pressure measurement, BIS at extubation. In the postoperative period at 0,15. minutes, when aldrete was 9 in PACU; Hearth Beat Rate (KAH), Sistolic Blood Pressure (SKB), Diastolic Blood Pressure (DKB), Pheriperic Oxygen Saturation (SpO<sub>2</sub>) (only in PUK for 1 hour), respiration rate, Ramsay Sedation Scale (RSS), VAS, and were evaluated in regard of side effects in PACU.

## **Result**

There was no difference among the groups in terms of age, weight, height, sex, risk of ASA, anaesthesia and surgery periods. When intraoperative HR are compared, the values of Group F are found to be less than those of Group R at three pin head holder administration ( $p < 0.05$ ). When intraoperative MAP are compared, the values of Group F are found to be less than those of Group R at three pin head holder administration ( $p < 0.05$ ). When the groups were compared with each other; in group R intraoperatif HR was hight at three pin head holder administration, before extubation, extubation and after extubation ( $p < 0.01$ ). When the groups were compared with each other; in group F intraoperatif HR was hight, before extubation, at extubation and after extubation ( $p < 0.01$ ). When the groups were compared with each other; in group R intraoperatif MAP was hight at at three pin head holder administration, before extubation, extubation and after extubation ( $p < 0.01$ ). When the groups were compared with each other; in group F intraoperatif MAP was hight, before extubation, at extubation and after extubation ( $p < 0.01$ ).

When groups are compared, in Group R the time when BIS was 80 Was less then Group F ( $p < 0.05$ ). When groups are compared, in Group R Ramsay Sedasyon Score was less then Group F ( $p < 0.05$ ). When groups are compared, in Group F propofol consumption, KH, MAP, VAS at PACU, was less then Group F ( $p < 0.05$ ). When groups are compared, in Group R; the time when Aldrete Skore was 9 was less then Group F ( $p < 0.05$ ).

## **Conclusions**

At the end; the dose of  $3\mu\text{gr}/\text{kg}$  remifentanil and fentanyl is not enough for induction for intracranial tumor surgery. After induction remifentanil infusion  $0,1\ \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{sc}$  must started at highest doses. Fentanyl's recovery time is higher then remifentanil. Because of this higher doses of remifentanil can be more usefull in intracranial surgery. In PACU for early postoperatif pain; fentanyl infusion is more effective from remifentanil .

**KEYWORDS:** Remifentanil, fentanyl, induction, intracranial tumor,

## GİRİŞ VE AMAÇ

İntrakraniyal girişimlerde, stabil hemodinami sağlamak için pek çok ilaç ve yöntem kullanılmıştır. Nöroşirürji operasyonlarında uygulanacak anestezi yöntemi hemodinamik stabilite sağlamalı, intrakraniyal basınç ve beyin genişlemesi üzerine minimal etkili olmalıdır, anesteziden hızlı ve öngörülebilir bir uyanma sayesinde, cerrahi sonrasında erken nörolojik durum değerlendirmesi yapılabilir. Hemodinaminin stabil olması; bazı hasta gruplarında daha çok risk oluşturduğu için (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık vb.) önemlidir. Cerrahi girişim sırasında gelişen metabolik ve hormonal değişiklikler; metabolizmayı korumaya yönelik olsa da organizma için zararlı olabilir. Sonuçta miyokard iskemisi, ventriküler aritmi, sol ventrikül yetersizliği, serebral hemoraji ve ani ölüm meydana gelebilir. Taşikardi, kan basıncı artışına göre kalbe daha fazla yük oluşturmaktadır. Çünkü taşikardi, miyokardın oksijen tüketimini artırırken, diastolik dolumu da azaltmaktadır. Bu da yeterli koroner akımını engellemektedir. İntrakraniyal girişimler ağrı verici stimulus yoğunluğunda sık değişimlerin olduğu girişimlerdir. İndüksiyon, çivili başlık, kraniotomi, ekstübasyon ve peroperatif dönemlerde, intrakranial kompliansı bozulmuş ve artmış kafa içi basıncı olan hastalar için hemodinamik stabilite çok önemlidir.

Belirgin ve uzun süreli hipertansiyon kafa içi basınçta belirgin artışa sebep olur ve bu da beyin perfüzyon basıncını azaltarak herniasyon riski yaratır. Beyin perfüzyon basıncı; ortalama arter basıncı ile kafa içi basınç arasındaki farktır. Arteriyel hipertansiyon beyin kan akımını artırır. Beyin ödemeine sebep olur. Anestezide laringoskopi ve trakeal entübasyon, ekstübasyon sırasında oluşan stres yanıtı, anestezi idamesinde karşılaşılan hipertansiyon, taşikardi; pre-peroperatif kullanılan narkotik analjezikler, inhalasyon yoluyla sağlanan derin anestezi, lokal anestezi, adrenoreseptör blokörleri, vazodilatatörler gibi ilaçlarla baskılanmaya çalışılmaktadır.

Hedef, kafa içi basıncı artırmadan veya beyin kan akımını bozmadan kontrollü bir şekilde trakeal entübasyon, anestezi idamesi ve trakeal ekstübasyonu gerçekleştirmektir. Bu çalışmada intrakranial girişimlerde remifentanil ve fentanille yapılan anestezi induksiyonu ve idamesinin hemodinamik kontroldeki rolü ve hasta derlenmesine etkilerinin karşılaştırılması, anesteziden uyanma süresinin değerlendirilmesi, postoperatif ve intraoperatif komplikasyonların saptanması amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### NÖROFİZYOLOJİ VE ANESTEZİ

Anestezik ajanların, beyin metabolizması, kan akımı, beyin omurilik sıvısı dinamikleri, intrakranial volüm ve basınç üzerine belirgin etkileri vardır.

#### **Beyin kan akımı:**

Erişkinlerde beyin kan akımı 750 ml dakikadır (kalp debisinin % 10-15'i), ortalama 100 gramı dakikada 50 ml ile perfüze olur. Kan akımı 20-25 ml/dk olunca elektroensefalogramda yavaşlama olur, 15-20 ml/dk olunca elektroensefalogram düz çizer. 10 ml/dk'nın altında geriye dönüşü olmayan beyin hasarı oluşur.(1, 2)

#### **Beyin kan akımının düzenlenmesi:**

##### 1) Beyin perfüzyon basıncı (BPB) :

Ortalama arter basıncı ile kafa içi basınç arasındaki farktır. Normalde 80- 100 mmHg arasındadır. Ayrıca kafa içi basıncı normalde 10 mmHg'nın altında olduğu için BPB primer olarak ortalama arter basıncına bağlıdır. Kafa içi basınçta orta ile ileri derecede artışlar (> 30 mmHg), ortalama arter basıncı normal olsa dahi, beyin perfüzyon basıncı ve beyin kan akımında belirgin bozulmaya neden olur. Beyin perfüzyon basıncı 50 mmHg'nın altına düştüğünde elektroensefalogram'da yavaşlama görülürken 25-40 mmHg arasında tipik olarak düz elektroensefalogram gözlenir. Perfüzyon basıncının 25 mmHg'dan az olması geriye dönüşü olmayan beyin hasarı ile sonuçlanır.( 1, 2)

##### 2) Otoregülasyon:

Beynin damar yapısı beyin perfüzyon basıncındaki değişikliklere hızla adapte olur. Ancak ortalama arter basıncındaki ani değişiklikler, otoregülasyon sağlam olsa bile bazal kan akımında geçici değişikliğe sebep olur. Beyin perfüzyon basıncında düşme serebral vazodilatasyon, yükselme ise vazokonstriksiyona sebep olur. Normal kişilerde , ortalama arter basıncı 60-160 mmHg arasında olduğunda beyin kan akımı sabit kalır. Bu sınırların dışında kan akımı basınca bağımlı hale gelir. 150-160 mmHg'nın üzerindeki basınçlar, kan beyin bariyerini bozar ve beyin ödemi ve kanama ile sonuçlanır. Kronik arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda, serebral koruma daha yüksek basınçlarda oluşur.(1, 2)

##### 3) Respiratuar Gaz Basınçları:

Beyin kan akımı 20 ile 80 mmHg arasındaki değerlerde PaCO<sub>2</sub> değişimine bağlıdır.. Kan akımı, PaCO<sub>2</sub>' da her mmHg değişikliğe yaklaşık 1-2ml/dk değişir. Belirgin hiperventilasyon ( PaCO<sub>2</sub> < 20 mmHg ) oksijen Hb eğrisini sola kaydırır ve beyin kan akımı

değişikliği ile birlikte normal kişide dahi beyin fonksiyonlarında bozukluğu düşündüren EEG değişikliklerine yol açar. Otonomik etkiler: intrakranial damarlar sempatik (vazokonstriktif), parasempatik (vazodilatör) ve nonkolinerjik nonadrenerjik lifler (serotonin, VIP) tarafından innerve edilir.

Yoğun sempatik uyanı beyin damarlarında belirgin vazokonstrüksiyonla beyin kan akımını azaltır. Şiddetli hipertansiyon, tümörler, travma, stroklar, enfeksiyon, belirgin hiperkapni, hipoksi ve sürekli epileptik aktivite kan beyin bariyerini bozabilir.

### **Kitle lezyonu olan hastalarda anestezi ve kraniyotomi :**

#### **Premedikasyon:**

Kafa içi basınç artmışsa premedikasyondan kaçınılmalıdır. Solunum depresyonuna sekonder gelişen hiperkapni kafa içi basıncını artırır ve ölümcül olabilir. Kafa içi basıncı normal olan hastalara çoğunlukla benzodiazepin (oral) diazepam veya intravenöz ya da intramüsküler midazolam ) verilir.

#### **İndüksiyon:**

İntrakraniyal kompliansı bozulmuş veya zaten artmış kafa içi basıncı olan hastalar için anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon kritik dönemlerdir. Hedef kafa içi basıncını artırmadan veya beyin kan akımını bozmadan yavaş kontrollü bir şekilde trakeal entübasyonu gerçekleştirmektir. İndüksiyon sırasındaki arteriyel hipertansiyon beyin kan akımını artırır ve serebral ödeme neden olur. Belirgin ve uzun süreli hipertansiyon kafa içi basınçta belirgin artışa neden olur ve serebral perfüzyon basıncını azaltır ve herniasyon riski yaratır. Arter kan basıncındaki aşırı düşüşler, beyin perfüzyon basıncını bozduğu için aynı oranda zarar vericidir (1, 2).

Yüzeysel genel anestezi altında yapılan trakeal entübasyon sırasında; öksürme, ıkınma, hipoksi, hiperkapni bulunmasa da laringoskopi ve tüpün trakea içine yerleştirilmesi sırasında sempatik aktivite artışının bir göstergesi olarak taşikardi ve kan basıncında yükselme olmaktadır (3, 4). Anestezinin derinleştirilmesi sonucu bu etkiler azalmakta veya tamamen kalkmaktadır. Kalp hızındaki artış yaklaşık olarak 20 atım/ dk, sistolik basınçta 50 mmHg, diastolik basınçta 30 mmHg dolayında yükselme olup, bu değişiklikler laringoskopi ile başlamakta, 1-2 dakika içinde maksimuma ulaşmakta ve 5. dakikada laringoskopi öncesi değerlerine inmektedir (3). Taşikardi dışında ekstrasistol ve prematüre ventriküler atımlar da görülebilmektedir. Bu etkiler sağlıklı bireylerde sorun yaratmazken, hipertansif ve/veya iskemik kalp hastalığı olanlarda sorun yaratabilmektedir (3, 5).

Laringoskopi ve entübasyona alınan kardiovasküler yanıt, bu işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede yaptığı bir refleks sonucu ortaya çıkmaktadır ( 3, 4, 5, 6).

Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için; derin anestezi, topikal anestezi (direk veya transtrakeal sprey, lidokain inhalasyonu veya gargarası), işlemden birkaç dakika önce intravenöz lidokain, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatörler, alfa ve beta adrenerjik blokerler, prekürarizasyon, alfentanil ve fentanil gibi ilaçlar kullanılmaktadır (3, 4, 5, 6).

En sık uygulanan induksiyon tekniği, kafa içi basıncını azaltmak ve laringoskopi ve entübasyonun olumsuz etkilerini yok etmek için tiyopental veya propofol ile beraber hiperventilasyon uygulanmasıdır. Özellikle genç hastalarda tiyopentalden hemen önce uygulanabilen intravenöz opioid uygulaması örneğin; fentanil sempatik yanıtı baskılayabilir. Hipertansif hastalarda taşikardiye önlemek için esmolol etkilidir.(1, 2)

Kontrollü hiperventilasyonu hızlandırmak ve trakeal entübasyonu sağlamak için genellikle nondepolarizan kas gevşetici kullanılır. (1, 2)

#### **Anestezi idamesi:**

Anestezi idamesi inhalasyon anesteziği, opioid, kas gevşetici ile sürdürülür. Öğürme, ıkmama veya hareketi önlemek için tam paralizisi sağlanmalıdır. Laringoskopi, deri insizyonu, duranın açılması, periost manipülasyonu ve kapatma gibi en çok uyarının olduğu dönemlerde anestezi gereksiniminin artması beklenir (1,2). İntraoperatif dönemde, PaCO<sub>2</sub> değeri 25-30 mmHg tutulacak şekilde hiperventilasyon yapılmalıdır. PaCO<sub>2</sub>'nin düşük olduğu durumların çok az yararı vardır, serebral iskemi ve oksijenin Hb'den disosiasyonunu bozar. PEEP ve düşük hızda yüksek tidal volüm uygulamalarından kaçınılmalıdır. Çünkü santral venöz basıncı artırarak kafa içi basıncını artırabilirler. İntravenöz sıvı tedavisi, glukoz içermeyen izotonik kristaloidler (laktatlı ringer veya normal salin) veya kolloidler ile sınırlandırılmalıdır.

#### **Derlenme:**

Nörolojik fonksiyon kaybı olmadığı sürece, kraniyotomi yapılan hastalar ekstübe edilebilir. Bu sırada ıkmama intrakranial kanama başlatabilir ve beyin ödemi artırabilir. Bunun için pek çok anestezi ekstübasyon öncesi propofol, tiyopental düşük dozda uygular. Asırı dozda opioid veya uzun süreli volatil anestezi uygulanması sonrası uyanma gecikebilir. Nörolojik muayenenin yapılması güçleşir (1,2).

## BİSPEKTRAL İNDEKS

Rutin anestezi pratiğinde EEG monitörizasyonunun kullanılabilceğini kanıtlayan ilk monitör BIS'tir. 1997'den beri Bispektral indeks ( BIS; Aspect Medical Systems Inc., Natick, MA ) klinik uygulamaya girmiş ve kullanımı ile birlikte birçok deneysel araştırma yapılmıştır. Günümüzde bu monitör, sadece hipnozun monitörizasyonu ve anestezi sırasında, intraoperatif uyanıklık insidansını azaltmak amacıyla kullanılır (8,9). Bispektral indeks, hipnozun derecesini belirlemeye yönelik bir tür EEG'dir (10).

BIS'in üç önemli özelliği vardır;(11)

1. Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir ve bu durum uyku sırasında değişmektedir.
2. BIS ampirik, istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.
3. BIS beyin bir andaki durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez

Hem güç spektrum analizi hem de değişik frekansların faz değişiklikleri veya tutarlılık temel alınarak elde edilen değerler 0 -100 aralığında normalize edilir (10). BIS düzeyi 90 ile 100 arasında iken uyanık, 70 ile 80 arasında bilinçli sedasyon, 60 ile 70 arasında derin sedasyon ve 40 ile 60 arası genel anestezi olarak tanımlanır (12). 0 ile 40 arasında BIS değeri düştükçe, patlayıcı EEG baskılanması ve 0 değerine gelindiğinde kortikal sessizlik oluşur. (9,13), (Tablo I).

**Tablo I. Bispektral indeks skalası**

| <b><u>BIS Düzeyi</u></b> | <b><u>Klinik</u></b>  | <b><u>EEG</u></b>                     |
|--------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>90-100</b>            | Uyanık, sözel uyarılara yanıt veriyor                                     | Normal                                |
| <b>70-80</b>             | Yüksek sesli sözel ve sınırlı dokunma uyarısına yanıt                     | Senkronize, yüksek frekanslı aktivite |
| <b>60-70</b>             | Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt        | Beta dalga artımı                     |
| <b>40-60</b>             | Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlama riski düşük            | Normalize düşük frekanslı aktivite    |
| <b>&lt;40</b>            | Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verebilir. Koruyucu refleksler mevcut | Suprese aktivitede artma              |
| <b>&lt;20</b>            | Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş          | Supresyonda artma                     |
| <b>0</b>                 | Uyarıya yanıt yok   | İzoelektrik hatta                     |

### **BIS monitörünün kısımları**

ASPECT A-2000 bispektral indeks izlem sistemi, ekran, açma-kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör kısmı ile, dijital sinyal çevirici içeren olgu ara kablosu, BIS algılayıcısı ve elektrik kablosundan oluşur. Sonuçlar, BIS uyumlu yazıcı ile basılabilmektedir.

Monitör 1,4 kg ağırlıkta, 17,5 x 17,5 x 10cm boyutlardadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan BIS monitörü, kullanımı kolay, küçük, operasyon odası kullanımına uygun ve kalibrasyon gerektirmeyen bir formatta yapılmıştır.



## BIS monitörünün parametreleri

BIS monitörünün ekranının sol üst köşesinde, BIS' in rakamsal değerleri okunur. Monitör ekranında, mesaj bölümü, sinyal kalitesi ve grafik bölümleri mevcuttur. Sinyal kalitesi bölümünde, bar grafik şeklinde sinyal kalite indeksi ( SQI ), elektromiyogram (EMG), EEG dalga şekli ve rakamsal olarak supresyon oranı ( SR ), grafik bölümünde ise BIS eğrisi ve 'density spectral array' ( DSA ) izlenir (12) (Şekil 1).

BIS değeri   SQI çubuk grafik   EMG çubuk grafik   Supresyon oranı



BIS değerlerinin değişim grafiği   EEG dalgası

**Şekil 1.** BIS monitöründeki parametreler

BIS monitörü tek kanallı, ham EEG trasesini devamlı gösterir. Sinyal kalite indeksi (SQI), sinyalin güvenilirliğini SQI çubuğu ile gösterir. SQI değerleri yüksek ise BIS değerleri daha güvenilirdir. Elektromiyelografik çubuk EMG aktivitesini gösterir, kas hareketi ve tonusunda artışa yol açan herhangi bir durum refleks kas uyarılmasına ve EMG aktivitesinde artışa yol açar.

BIS monitörü tek kanallı, ham EEG trasesini devamlı gösterir. Sinyal kalite indeksi (SQI), sinyalin güvenilirliğini SQI çubuğu ile gösterir. SQI değerleri yüksek ise BIS değerleri daha güvenilirdir. Elektromiyelografik çubuk EMG aktivitesini gösterir, kas hareketi ve tonusunda artışa yol açan herhangi bir durum refleks kas uyarılmasına ve EMG aktivitesinde artışa yol açar.

BIS monitöründe EMG'de artışa yol açan bazı durumlar; motor aktivite, ağrı, nöbet aktivitesi, göz hareketi ve algılayıcıların temassızlığıdır.(12) Genellikle uyanma sırasında ortaya çıkan EMG aktivitesi, hasta yantısızken yüksek BIS değerleri görülmesinin nedenidir.(11) Hasta tam paralizde olduğunda EMG aktivitesi ortaya çıkmazken, kas gevşetici kullanılmayan olgularda EMG aktivitesiyle BIS'in yükseldiği akılda tutulmalıdır.(15) Yüksek EMG aktivitesi, BIS'in güvenilirliğini azaltır. Baskılanmış oran (SR), izoelektrik EEG trasesinin yüzdesini gösterir.(12)

Bispektral indeks, hareket monitörü değildir. Buna rağmen hastanın insizyona hareket yanıtı için belirleyici olabilir. Ancak bu durum, uygulanan anestezi yöntemine bağlıdır.(16) İzofluran ya da propofol gibi hipnotik ajanlar kullanıldığında, BIS ve cilt insizyonuna yanıt arasında korelasyon gözlenirken, opioid analjezikler eklendiğinde korelasyon azalır ve yüzeysel EEG profiline, yani yüksek BIS değerlerine rağmen hastalarda insizyona yanıt görülmez. İnsizyona hareket yanıtı spinal kord aracılığıyla oluşturulduğundan, EEG ya da bilinç ve hafıza gibi daha yüksek kortikal fonksiyonlarda anesteziğin etkisiyle korelasyon göstermeyebilir (16).

BIS, primer olarak hipnotiklerin EEG üzerindeki etkilerini ölçen bir anestezi derinliği ölçüm metodudur. Aynı zamanda opioidlerin, inhalasyon ajanlarının veya diğer hipnotik ajanların düşük ya da orta düzeydeki dozlarında daha etkili titrasyona olanak verir. BIS monitorizasyonu anestezi uygulamanın hipnotik komponentini değerlendirmeye yardım eder. 40 ile 60 arasındaki BIS düzeyine göre hipnotik ajan dozunu titre etmek en uygun yaklaşımdır. Bu düzey büyük ihtimalle bilinçsizlik oluşturabilecek en uygun terapötik aralığı gösterir.(17,18,19,20) Teorik olarak beyin durumunun monitorizasyonu, diğer monitörize parametreler ve klinik bulgularla beraber, hipnotik ve analjezik ajan uygulanmasını daha iyi dengeleyebilir(21,22). EEG bispektral indeks ölçümü anesteziden uyanma sürecindeki göz açmanın değerlendirilmesinde de faydalı bir yoldur ve bu sürecin kısılmasına yardımcı olur (21,22,23,24,25).

## **OPIOİD ANALJEZİKLER**

"Opioid", "Narkotik analjezik", "Narkotik anestezi" terimleri spesifik olarak opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır (28,29,30,31,32). Opioidler doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere 3 grupta incelenir. Opioidlerin etki şekline göre sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo II. Opioid analjeziklerin sınıflandırılması**

| <b>Agonist</b>   | <b>Agonist antagonist</b>   | <b>Antagonist</b>      |
|--|---|------------------------|
| Fenantrenalkaloidler<br>-Morfin<br>-Kodein<br>-Tebain  | Semisentetik opioidler<br>-Buprenorfin<br>-Nalbufin   | Nalokson<br>Naltreksen |
| Semisentetik opioidler<br>-Diasetil morfin (Eroin)<br>-Hidrokodeon<br>-Hidromorfon<br>-Oksimorfon  | Sentetik opioidler<br>-Benzomorfon deriveleri<br>Pentazosin<br>-Morfinan türevleri<br>Butorfanol<br>Dezosin |                        |
| Sentetik opioidler<br>-Morfinan türevleri<br>Levorfanol<br>-Fenilpiperidin deriveleri<br>Meperidin<br>Fentanil<br>Alfentanil<br>Sufentanil<br>Remifentanil |   |                        |

Opioidlerin 5 tip reseptörü vardır:

- 1) Mü ( $\mu$ ) reseptörü: Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur.
- 2) Kappa ( $\kappa$ ) reseptörü: Spinal analjezi, myozis ve sedasyondan sorumludur.
- 3) Sigma ( $\sigma$ ) reseptörü: Disfori ve halisünasyondan sorumludur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.
- 4) Delta ( $\delta$ ) reseptörleri: Motor etkiler ve idrar retansiyonunda rolü olduğu düşünülmektedir.
- 5) Epsilon ( $\epsilon$ ) reseptörleri: Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır(26,27).

### **Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri;**

Histamin salınması, sempatik tonusta azalma, vagal uyarı ve miyokard depresyonu sonucu hemodinamik etkiler ortaya çıkar. Doza bağımlı olarak medulladaki vagus çekirdeklerini uyarır ve bradikardiye neden olur, bu atropinle bloke edilebilir. Bradikardi, venöz dilatasyon ve azalmış sempatik reflekse bağlı olarak arter kan basıncı sıklıkla düşer. Koroner arter hastalarında ve miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda oksijen tüketimini, sol ventrikül diastol sonu basıncını ve dolayısıyla kalbin işini azaltır(26,27,28).

### **Solunum sistemi üzerine etkileri;**

Mü ( $\mu$ ) reseptör agonisti olan opioidler doza bağımlı olarak solunumda depresyona neden olurlar. Bu etki opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin karbondioksit'e cevap verme yeteneğini azaltırlar, bunun sonucu olarak da apneik eşik ve istirahat end-tidal karbondioksit seviyesini arttırlar. Opioidler hipoksiye karşı solunumsal cevabı da düşürürler. Yüksek doz narkotikler spontan solunumu total olarak bloke eder. Bunu bilinç kaybı oluşturmaksızın yapabilirler. Bu hastalar sözlü emirlere sıklıkla cevap verir ve istenirse soluyabilirler(26,27,28,29).

### **Nörofizyolojik etkileri;**

Genel anestezipler doza bağlı olarak merkezi sinir sisteminde yaygın bir depresyon oluştururlar, opioid analjezikler ise daha selektif bir etki gösterirler. Opioidler merkezi sinir sisteminde yaygın bir depresyondan çok, merkezi sinir sistemine gelen afferent iletimi bloke ederek anestezi oluşturur. Opioidler genellikle serebral metabolik hızı, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar(28,29,30).

### **Kas Rijiditesi;**

Opioidler kas tonusünü arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonusundaki progresif artmayla karakterizedir. Hızlı veya bolus enjeksiyon, yüksek doz ve ileri yaş kas rijiditesi olasılığını arttırır. Rijiditenin nedeni tam olarak açıklanamamıştır, ancak kaudat çekirdekte dopamin yapımında artma olabileceği belirtilmiştir. Kas gevşeticileri ile azaltılır ya da önlenbilir olması kas liflerinde direkt etkiyle oluşmadığını göstermektedir. Genelde ilk bulgusu el bileğinde fleksiyondur(28,29,30).

### **Böbrek üzerine etkileri;**

Morfin plazma ADH ve renin salgısını arttırarak idrar çıkışını azaltır. Fentanil sufentanil ve alfentanil'de bu etki görülmez. Tüm opioidler genitoüriner sistem düz kaslarında kasılmaya neden olarak, detrusor kası ve sfinkter tonusunun artmasıyla idrar retansiyonuna neden olabilirler(26,27,28).

### **Gastrointestinal sistem üzerine etkileri;**

Opioidler kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek emetik etki gösterirler. Gastrointestinal sistem (mide, pankreas ve barsaklar) salgılarını, mide ve barsak motilitesini azaltır. Hem sistik kanal hem de oddi sfinkterinin tonusunu arttırarak safra boşalmasını güçleştirirler. Safra yollarındaki basınç artışı naloksan ile kolayca antagonize edilir(29).

### **Antitüssif etki**

Öksürük refleksinin inhibisyonu sekresyon birikimi ve atelettaziye yol açabilir (29).

### **Myozis**

Bütün opioidler pupillalarda konstrüksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı hiçbir zaman tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin en iyi belirtisidir(29,30).

### **Fiziksel ve psişik bağımlılık;**

Tekralanan dozlarda kullanıldığında fiziksel bağımlılık gelişebilir, ilacın ani kesilmesi veya antagonistinin verilmesi yoksunluk sendromuna neden olabilir. Opioidlere karşı şiddetli ilaç alma tutkusu ile karakterize psikolojik bağımlılık da gelişebilir(26,27).

### **Tolerans;**

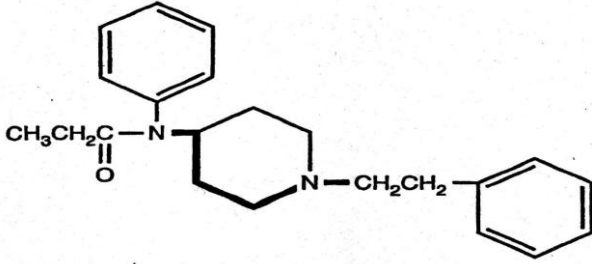
Opioidlerin analjezi, solunum depresyonu ve sedasyon etkilerine karşı hızla tolerans gelişir. Myozis etkisine karşı ise tolerans gelişmez(29).

### **Kontrendikasyonları**

- 1) Tam agonist bir opioid'in agonist-antagonist özellikteki opioid'le birlikte kullanılması
- 2) Kafa travmaları
- 3) KOAH ve Status astmatikus
- 4) Hipovolemi
- 5) Karaciğer yetmezliği
- 6) Endokrin yetmezlikler
- 7) MAO inhibitörü alanlar
- 8) Akut kolesistit, Prostat hipertrofisi, Glokom
- 9) Gebelik

## FENTANİL

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1-fentanil- 4-piperidil) propionanilid'dir. Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (30,31).



Şekil 2: Fentanil'in kimyasal yapısı

### Farmakokinetik

Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (32,33).

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanil'in eliminasyon yarı ömrününün 2- 4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 l/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dak.'dır. Aynı özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar (34).

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Fentanil hem albumine ( %50), hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. Fizyolojik pH'da, pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar. Fentanil esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil'dir. Solunum

depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml iken, 1,5-2 ng/ml konsantrasyonunda ise iyi postoperatif analjezi sağlar.

### **Farmakodinami**

#### **Kardiyovasküler sisteme etkileri**

Fentanil analjezik ve anestezik dozlarda, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner wedge basıncı vb.) fentanil ile anestezi induksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır (32,27).

#### **Solunum sistemi üzerine etkileri**

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunun uzatır ve arttırır; bunun nedeni kardiyak output ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımının azalmasıdır.

Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı - kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır, bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir (32,26,27).

#### **Santral sinir sistemi üzerine etkileri**

Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır.

#### **Anesteziide kullanımı**

Anesteziide kullanımın amacına göre aşağıdaki gibi gruplandırmak mümkündür.

- 1) Analjezik
- 2) Analjezik-anestezik
- 3) Primer olarak anestezik

#### **Dozaj**

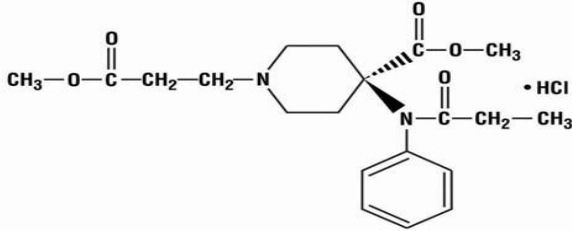
Fentanil düşük dozda (1-2 µgr/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µgr/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için

inhalasyon anesteziyle birlikte, 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır (30).

## REMİFENTANİL

Klinik kullanımı, 1996'da ABD'de onaylanan sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir µ-opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (35). Böylece analjezi gereken ortamlarda çok kısa dönemler için ya da uzun bir dönem boyunca, intraoperatif derin bir analjezi sağlayabilen, uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid ajandır.

### Fizikokimyasal özellikler



**Şekil 3: Remifentanil'in kimyasal yapısı**

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspropil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 µg ml<sup>-1</sup>'lik çözeltiye sulandırılması gereken 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partiyon katsayısı pH:7.4'te 17.9'dur.

Remifentanil proteine % 92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin µ-opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, S ve K reseptörlerine afinitesinin ise



daha az olduğunu göstermiştir (36,37). Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (38). Remifentanilin major metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir (39). Remifentanil asit de aynı şekilde  $\mu$ ,S,K reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır.

Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan ve remifentanil yada remifentanil asitle elektroensefalogramın (EEG) baskılanmasını araştıran bir çalışmada, metabolik ana bileşikten 4100 kat zayıf bulunmuştur. Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü  $\mu$ -opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir (36,40).

### **Farmakokinetik Özellikleri**

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine çok benzemekle birlikte, bunun kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Kanda yapılan invitro, köpeklerde yapılan invivo çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. Invitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir (41). Aynı şekilde remifentanil, süksinilkolin yada esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmemektedir (42).

İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlkdeğerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılıma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8-40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk.) belirtilmektedir (39,43,44). Etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir.

Yayınlanmış çalışmalarda, remifentanilin terminal eliminasyon yarıömrü konusunda farklı sonuçlar verilmektedir. Bunun nedeni yalnızca çok yüksek dozlar uygulandığında daha yavaş bir eliminasyon evresi gözlemlenmesidir. Tipik klinik dozlar temel alındığında, bu yavaş evre, testin saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan bütün çalışmalar, remifentanil uygulaması sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğunda görüş birliğindedir. Konsantrasyondaki bu hızlı azalmayı en iyi

ortaya koyan, infüzyon süresinden bağımsız bir şekilde 3-5 dk gibi son derece kısa süreli olan koşullara duyarlı yarılanma ömrüdür.

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

Başka bir çalışmada infüzyon hızları 80 kat arttırıldığında, remifentanil uygulanan hastaların tümü infüzyondan 10 dakika sonra yeterli solunum yapmıştır (46). Yaklaşık olarak eşdeğer güçte alfentanil ve remifentanil kullanılan bir klinik çalışmada, infüzyon kesildikten 5 dakika sonraki nalokson gereksinimi, alfentanil grubunda remifentanil grubundakinden anlamlı ölçüde daha yüksek (%17'ye karşılık %50) bulunmuştur (47). Esteraza dayanıklı metabolizma sayesinde ilacın etkisinde görülen bu hızlı azalma, ilaç normalin birkaç katı dozda bile uygulansa anestezi uygulanmasından sonra geç solunum depresyonu ortaya çıkmasını önler görünmektedir.

Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır (42). Ancak remifentanil kullanımı, postoperatif ağrı insidansında ya da ağrının kontrolü yöntemlerinde değişiklik yaratmamaktadır:

- 1-Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar(örneğin diklofenak, ketorolak)
- 2- Yaranın lokal anesteziyle infiltrasyonu(örneğin %0.5'lik bupivakain)
- 3- Opioid (örneğin morfin)
- 4- Epidural (örneğin %0.15 bupivakain ve 4 µg ml-1 fentanil)

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

Bir çalışmada değişkenlik yüksek olmakla birlikte, karaciğer yetersizliği olan hastaların opioidlere daha duyarlı olduğu, dakika ventilasyonun %50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gerektiği saptanmıştır. Buna göre karaciğer hastalığı bulunanlarda, belli bir etki için verilmesi gerekli dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin ortadan

kaybolması aynı derecede hızlı olacaktır (70). Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlemlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır (49).

Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli bir alan olmadığı düşünülmektedir. Buna göre remifentanilin iv uygulamadan sonra beyinde etki yaptığı yere iletilmesi, akciğerlerde ilk geçiş metabolizmasına uğramadığını gösteriyor (50). Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar (51,52). Bunun sonucu olarak, fentanil gibi diğer opioidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Dahası derlenme üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın cerrahi girişim bitene dek remifentanilin uygulanmasına devam edilebilir (51). Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki, remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir (53,54).

Pediyatrik hastalarda (2-12 yaş) yapılan bir çalışmada, remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinler için bildirilene çok benzemektedir (55). Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastaların başlangıç yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve o hasta üzerinde gerektiği şekilde titre edilmelidir (50). Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentadan kolayca geçer. Fakat diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. İlk araştırmalarda iv yolla verilen 0.1 mg/kg-1 remifentanildeki APGAR puanının, epidural yolla verilen 100 µg fentanildekinden farklı olmadığını göstermiştir. Fakat doğum yapan 39 kadından ikisinde, doğumdan sonra ve epidural morfin eklendikten sonra hafif solunum depresyonu geliştiği bildirilmiştir. Günümüzde kullanılan remifentanil formülünde glisin mevcut olduğundan epidural yolla uygulama önerilmemektedir (56).

### **Farmakodinamik özellikler**

Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Ancak opioidler tek doz ya da infüzyon şeklinde verilmektedir. İlacın eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle, ilaçların güçleri bu uygulama yöntemlerine göre önemli farklılıklar gösterebilir. İdeal olarak bir opioidin gücü ağrıyı

giderme yöntemiyle belirlenir. Ağrının geçme hissi çok kişisel bir durum olduğundan, opioidlerin etkisinin gücünü belirlemede değişik ölçütler kullanılmaktadır.

EEG'nin spektrum sınırını baskılama yeteneği, bilinç kaybı oluşturabilmesi, deri insizyonunda (azot protoksitle birlikte) hareketi önlemesi, deri insizyonunda hareketi önlemek için gereken uçucu bir anesteziğin en düşük alveoler konsantrasyonunu (MAC, minimum alveolar anestezi konsantrasyonu) azaltma yeteneği yada önceden belirlenmiş bir solunum depresyonu derecesi sağlaması bu ölçütler arasında sayılabilir. Remifentanil analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil, alfentanilden (miligram miligram olarak) 20-30 kat güçlü bulunmuştur (44).

Alfentanildeki gibi analjezik güç arttıkça solunum depresyonu da artmaktadır. Remifentanilin anestezi indüksiyonu için bilinç kaybı sağlama yeteneği de çift kör bir çalışmada alfentanille karşılaştırılmıştır. Bilinç kaybı için %50 etkili doz (ED50), remifentanilde  $12 \mu\text{g kg}^{-1}$ , alfentanilde  $176 \mu\text{g kg}^{-1}$  olarak bulunmuş, bu da remifentanilin tek doz verildiğinde alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu doğrulamıştır (57). 4 saatlik süratli bir infüzyonda,  $0.05 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  dozunda remifentanil,  $0.5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  alfentanile eşit düzeyde solunum depresyonu yaratmıştır (46). Buna göre infüzyon açısından gönüllülerdeki solunum depresyonu yapma yeteneğine bakılarak, remifentanilin alfentanilden 10 kat güçlü olduğu söylenebilir.

Randel ve arkadaşları %66 azot protoksit varlığında deri insizyonu sırasında hareketi önlemek için, remifentanil ve alfentanilin en düşük infüzyon hızının ne olması gerektiğini saptamışlardır. Remifentanil için ED50  $0.1 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  bulunurken, alfentanil için ED50  $0.5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  dir.  $0.75 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  dozunda alfentanil infüzyonundan sonra yanıt hızı,  $0.04 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  dozunda remifentanilden sonrakiyle aynıdır.  $0.75 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  dozunda alfentanil infüzyonundan sonra yanıt hızı,  $0.04 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  dozunda remifentanilden sonrakiyle aynıdır.

Buna göre söz konusu çalışmaların ikisi de infüzyon hızı bakımından remifentanilin alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu göstermektedir (58). Randel ve arkadaşları tarafından yapılan sözkonusu çalışmada, tam kanda remifentanil konsantrasyonları da ölçülmüştür. Hastaların %50'sinde %66 azot protoksit varlığında deri insizyonuna hemodinamik, sempatik ya da somatik yanıtı önleyen kan/plazma konsantrasyonu (Cp50 deri insizyonu), remifentanilde  $2 \text{ ng ml}^{-1}$ , alfentanilde ise  $90 \text{ ng ml}^{-1}$ ' dir (tam kan konsantrasyonu). Bu daha önce belirlenmiş  $240 \text{ ng ml}^{-1}$  lik (plazma konsantrasyonu) alfentanil Cp50 deri insizyonu ve

4.12 ngml-1'lik (plazma konsantrasyonu) fentanil Cp50 deri insizyonu değerlerine uymaktadır (58,59). Remifentanille yapılan çalışmada, induksiyon için propofol kullanırken, fentanil ve alfentanilin Cp50 değerinin belirlendiği çalışmalarda ek bir ilaç kullanılmamıştır. Dolayısıyla, remifentanil için belirlenen 2 ng ml-1'lik Cp50 değeri gerçek değerinin altında olabilir.

Remifentanilin tam kan konsantrasyonu ölçülürken, diğer opioidlerden çoğunun plazma konsantrasyonlarının ölçülmüş olduğunu belirtmek önemlidir. Remifentanil alfentanille, çift plasebolu çift kör bir çalışmada karşılaştırılmış, burada iki ilaç eşit derecede solunum depresyonu yapacak şekilde, hedef kontrollü bir infüzyon aygıtıyla uygulanmıştır. Bu çalışmada remifentanil tam kan konsantrasyonuna dayanılarak alfentanilden 30-40 kat ve alfentanil plazma konsantrasyonu karşısında yaklaşık 60-80 kat daha güçlü bulunmuştur (61).

Remifentanilin izofluran MAC'ını azaltma yeteneği de araştırılmıştır. Aynı çalışmada fentanil, sufentanil ve alfentanilin de izofluran MAC'ını azaltma yetenekleri incelenmiştir. MAC'da %50 azalma sağlayan opioid konsantrasyonu, eşdeğer güçte kabul edilebilir. Buna dayanılarak, remifentanilin gücü (tam kan) yaklaşık olarak fentanilinkine eşit (plazma konsantrasyonu) ve sufentanilin de (plazma konsantrasyonu) onda biri kadardır (Tablo 1) (61,62,63,64).

### **Hemodinamik etkiler;**

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır. Remifentanil  $\mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Arada başka ilaçların varlığında kan basıncında daha büyük düşüşler olmuştur; bunlar büyük oranda belirgin bradikardiye bağlıdır ve hastalara önceden glükopirolat verilerek önenebilir. Remifentanil  $5 \mu\text{gkg}^{-1}$  dozlarında histamin salınımına yol açmaz. Remifentanilin  $1 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 'lık infüzyon hızlarının, sternotomiden sonra çıkan stres yanıtını ortadan kaldırdığı (adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarında değişiklik olmamasıyla) gösterilmiştir (65).

### **Solunuma etkileri;**

Diğer  $\mu$ -opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Dış uyarılar olmadığında, gönüllülerde inspiryum havasında %8 CO<sub>2</sub> varlığında  $0.05-0.1 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (62). Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması vb çok sayıda etkene bağımlıdır. Remifentanilin diğer  $\mu$ -opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi

sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır.

Aynı şekilde remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu hızla (genelde 3 dakika içinde) geri gelmesini sağlayacaktır. Gerekliğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir (38).

### **Santral sinir sistemi ve kas-sinir kavşağı üzerindeki etkileri;**

Remifentanil EEG’de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır ( 66).

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır. Bir dakikada verilen 2 µgkg-1 üzerindeki dozların rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir. Sonuçta remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 µg kg-1’ı aşmamalıdır.

Remifentanil uygulamasından sonraki 30-60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, rijidite gözlemlenmemiştir (67). Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılması düşünüldüğünde, infüzyonla vermek daha uygun olur. Sıfır derece kinetiğiyle uygulanan bir infüzyonla, kararlı durum konsantrasyonuna çok çabuk erişilmektedir. Bu nedenle genellikle yalnızca analjezi amaçlı kullanımda bolus dozu verilmesine pek gerek yoktur. Bunun bir istisnası, kısa süreli ve ağırlı girişimlerdir; bu amaçla 1 µg kg-1’lık bir bolus 1 dakikada yoğun analjezi sağlar ve etki 1-3 dakika sürer. Kısa bir apne dönemi oluşabileceğinden, önceden oksijen verilmesi, olası bir oksijen desaturasyonunu önleyebilir (44,50).

### **Farmakodinamik ilaç etkileşimleri**

Remifentanil etkisi çok hızlı başlayıp çok da hızlı kaybolduğundan, anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED50 12 µg kg-1’dir. Ancak 20 µg kg-1’da bile bazı hastalarda bilinç kaybı olmamış, ayrıca yüksek oranda belirgin bir rijidite gelişmiştir. Birçok hastada da gerçek sonlanım noktası olan bilinç kaybını belirlemek zor olmuştur. Sonuçta opioid duyarlılığında büyük farklılık olduğundan ve bu ilaçlarla ilişkili yan etkilerden ötürü, yalnızca opioidle anestezi indüksiyonu kısıtlı kalmaktadır.

Remifentanil dozunun artırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu %30 oranında azaltmıştır (57). İndüksiyon için en iyi doz düzenlemesi, bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30 saniyede 0.5 µg kg-1dk-1 dozunda remifentanil infüzyonu başlanmasıdır. Daha sonra endotrakeal entübasyona dek remifentanil infüzyonu bu hızda sürdürülür (58). Yaklaşık 1.3 ng ml-1'lik remifentanil konsantrasyonu izofluran MAC'nı %50 azaltır (68). Remifentanil kullanımı azot protoksit, propofol ya da izofluranla desteklenmelidir (73).

## AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından yapılan ve en çok kabul gören tanıma göre; “Ağrı: Vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duygudur, davranış şeklidir.”(69)

Ağrı basit bir nosiseptör uyarısının korku, anksiyete, depresyon gibi emosyonel etkenler ve daha önce geçirilmiş ağrı tecrübeleri gibi faktörlerden çok büyük ölçüde etkilenen, merkezi modülasyon ile ortaya çıkan çok kompleks bir sistemdir. Yakın zamana kadar bir çok hastalığın semptomu olarak görülen ağrı, artık günümüzde bir sendrom olarak ele alınmaktadır.

### **Ağrı Sınıflaması:**

Ağrı; zaman, mekanizmaları ve kaynaklandığı bölgeye göre 3 şekilde sınıflandırılabilir.

#### A. Zamana göre ağrı:

1. Akut ağrı
2. Kronik ağrı

#### B. Mekanizmalarına göre ağrı:

1. Nosiseptif ağrı
2. Nöropatik ağrı
3. Deaferentasyon ağrısı
4. Reaktif ağrı
5. Psikosomatik ağrı

#### C. Kaynaklandığı bölgeye göre:

1. Somatik ağrı
2. Visseral ağrı
3. Sempatik ağrı

### **Ağrı Mediatör ve Reseptörleri:**

Ağrılı uyarıların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Cilt ve diğer organlar yalnızca ağrılı stimülusları algılayan spesifik reseptörlere sahiptir. Bu reseptörler serbest sinir uçlarında yer alır ve yüksek şiddetteki mekanik, termal, kimyasal stimüluslara karşı hassastır. Üç grupta toplanabilen ağrılı uyarılar ilk olarak, serbest sinir uçlarındaki bu reseptörler tarafından algılanır ve A-delta ve C lifleri ile iletilir (ağrı iletimi ile ilgili afferent sinir lifleri):

1. Fizik hasara neden olan mekanik ve termal uyarılar,
2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
3. Toksin, infeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon.

Son yıllarda hem ağrılı uyarıları algılayan reseptörlerin ( nosiseptör ), hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören birçok endojen maddenin ( endojen aljezik ve analjezik sistemler ) varlığı saptanmıştır.

Ağrı resptörleri: Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup:

- Mekanoreseptör ( dokunma ve hareket ),
- Termoreseptör ( ısı değişiklikleri ),
- Nosiseptör ( kuvvetli mekanik ve termal uyarı ) olarak üç grupta toplanabilir.

Bu reseptörler vücuttan salgılanan ve nöromediatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılabilirler.

### **Nöromediatörlerin Sınıflandırılması:**

Nöromediatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler.

1. Aminoasit yapısında olanlar ( GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit )
2. Amin yapısında olanlar ( dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin )
3. Peptid yapısında olanlar ( P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid-VIP )

Bu nöromediatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir:

İnen kontrol sisteminde; noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin,  
İnternöronlarda; GABA, asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin,  
Primer afferent terminallerinde; VIP, somatostatin ve P maddesi.

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Bu ağrı, hareketlerin azalması, öksürük gibi koruyucu manevraların kısıtlanmasını, yüzeysel solunumu ve otonom sinir sistemi düzensizliklerini beraberinde



getirmektedir. Postoperatif ağrının cerrahi travmaya bağlı olmayan diğer yönü de; sosyal, kültürel ve psikolojik faktörlerden etkilenmesi ve bunun ağrının algılanmasında yarattığı değişikliklerdir.

Acaba ağrı da tıpkı görme, duyma, taktil duyu sistemleri gibi özelleşmiş bir duyu sisteminin sonucu oluşan bir algılama mıdır? Şu anki geçerli görüş ağrı için kendine ait reseptör duyu yolu ve kortikal alanları olan spesifik bir duyu sistemi olduğudur. Ancak bu görüşü yalanlayan bazı kanıtlar da ağrının ayrı bir ağrı sisteminin aktivasyonu sonucu değil, somatosensoryal sistemin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Bu karmaşanın en büyük nedeni de rahatsız edici, hoş olmayan, irite eden, huzursuzluk veren, ağır, stres verici, tolere edilmeyen veya fonksiyon kaybına yol açacak düzeye varan birçok duyunun ağrı kelimesi ile ifade edilmesidir. Bugün ağrı birbirinden farklı ve kalitatif olarak ayrı iki kategoriye ayrılmaktadır. Normal duyunun sonucu ortaya çıkan fizyolojik ağrı, anormal bir olayın sonucu ortaya çıkan patolojik ağrıdır.

Ağrının oluşumundan tek bir mekanizma sorumlu tutulmamaktadır. Fizyolojik ağrı, spinal kord ve beyne kompleks assendan yollarla informasyonu ileten, bir takım yüksek eşik değerli periferik reseptörlerin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Buna karşın inflamatuvar ve nöropatik ağrı, somatosensoryal sistem içinde oluşan uyum sağlayıcı ya da sağlamayan olaylar zinciri sonucu oluşmaktadır.

Perifer dokuda bulunan, örneğin derideki ağrı reseptörleri, uyarıldıklarında ağrı impulslarını SSS'e A-delta ve C sinir lifleri ile taşımaktadırlar. Üst merkezlere çıkan (ascending) yolların birinci nöronlarını iki tip afferent sinir oluşturur.

1. Mekanoreseptörlerden orjin alan, miyelinli, kalın lifler: A-alfa ve A-beta lifleri.

2. Serbest sinir uçlarındaki spesifik ağrı reseptörlerinden orjin alan, ince, miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri. Periferik sinirlerde, miyelinsiz lifler miyelinli liflerin üç katı fazladır.

Kalın lifler ve görevi;

Geniş çaplı ( kalın ), iletim hızı yüksek olan A-alfa afferent lifleri esas olarak ağrı oluşturmeyen ( nonnoksious ) stimülusları iletir. Bu reseptör-sinir ünitesi, karakteristik olarak yalnızca düşük eşik değerli mekanoreseptörlerin stimülasyonuna cevap verir. Bu lifler, lemniskal ve neo-spinotalamik sistemin orjinini oluşturur. Birinci nöronlar ciltten orjin alır, hücre gövdeleri arka kök ganglionundadır, omuriliğe arka boynuzdan girer ve üç ana çıkan yolu izler: Aynı taraftaki dorsal lemniskal traktus, dorsolateral traktus ve karşı taraftaki ventrolateral ( neospinotalamik ) traktus. Dorsal lemniskal traktus içindeki lifler bulbusdaki Gracile ve Cuneate nükleuslarda ( ikinci nöron ) sonlanır. İkinci nöronlar orta hattı geçerek

medial lemniscusu oluşturur ve talamusun ventrobazal nükleusunda sonlanırlar. Üçüncü nöronlar somatosensoryal kortekse yayılır. Dorsolateral traktusu oluşturan lifler değişik yüksek spinal seviyelerde ( ikinci nöron ) sonlanır. İkinci nöronları orta hattı geçerek ventrolateral ( neospinotalamik ) traktus ve medial lemniscusa girerek talamusta sonlanır. Talamustan çıkan üçüncü nöronlar kortekse yayılır. Ventrolateral traktus: Bazı lifler arka boynuz içine girdikleri noktada sinaps yaparak ( ikinci nöron ) hemen orta hattı geçer ve ventrolateral ( neospinotalamik ) traktusu oluşturur. Bu sistemle beyine gelen uyarı diskriminatif olarak algılanır. Beyin, dokunma, ısı, pozisyon ve lokalizasyon hakkında ayrı ayrı bilgi sahibi olur. Bu sistemle taşınan uyanlar ağrı uyandırmamasına karşın ağırlı stimulus tarafından aktive edilen küçük liflerden gelen uyarının modifiye edilmesi ( değiştirilmesi ) için bilgi verir.

İnce lifler ve görevi: İki tip küçük çaplı ( ince ) sinir lifi, primer olarak ağırlı uyarının ( noxious stimulus ) santral merkezlere iletiminden sorumludur. Bunlar miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleridir. Bu reseptör-lif ünitesi aktivasyon için yüksek bir eşik değer ve yavaş iletim hızına sahiptir. Miyelinli A-delta liflerinin bir kısmı orta veya düşük şiddetteki stimulus tarafından bile aktive edilebilir. Yüksek eşik değerli reseptörlerin yer aldığı miyelinsiz C lifleri, şiddetli veya zarar verici tekrarlayan stimuluslarla aktive edilir. C liflerinin bir kısmı yalnızca tek bir stimulusa ( örneğin, aşırı sıcak veya ciddi mekanik deformite ) cevap verir. Bazı yüksek eşik değerli C lifleri daha az spesifiktir ve polimodal özellik gösterir. Bunlar bir çok farklı stimulus ile aktive edilebilir, örneğin; büyük ısı değişiklikleri, şiddetli sıcak veya soğuk, mekanik distorsiyon veya kimyasal irritanlar. Ağrının lokalizasyonu zayıftır. Bu son reseptör üniteleri akut ağrının iletimine yardımcıdır ve hızla adapte olurlar. Persistent ağrıda önemli bir mekanizma oluşturmazlar. Bu ince afferent lifler paleospinotalamik sistemin orjinini oluşturur. İnce lif- reseptör üniteleri ( A-delta ve C lifleri ) birinci nörondur, hücre gövdeleri arka kök ganglionunda bulunur. Arka boynuzda girdikten sonra dallara ayrılarak sinaps yaparlar ( ikinci nöron ). Birçok sinapstan sonra ikinci nöronun lifleri orta hattı geçer ( bir kısmı aynı tarafta yukarı çıkar ) ve ventrolateral kolonda yukarı doğru çıkarak beyin sapı ( bulbus ), orta beyin ve talamusa ( ventrobazal nükleus ) ulaşır. Birçok kaynaktan gelen impulslar talamusta birbirine yaklaşır. Üçüncü nöronlar talamustan kortekse yayılır. Bu lif sistemi tarafından beyine iletilen uyanlar bir ağrı deneyiminin elde edilmesini sağlar. A-delta liflerinin aktivasyonu, keskin, lokalize bir ağrı oluştururken, C liflerinin tekrarlayan ağırlı stimuluslarla aktivasyonu, lokalize edilemeyen, dayanılmaz, visseral tipteki şiddetli ağrıya neden olur. Periferden, primer afferent duyu lifleri spinal korddan girer ve dorsal boynuzdaki

nöronlarla sinaps yapar. Dorsal boynuzdan kaynaklanan uzun aksonlu ikincil nöronlar anterior komissürde çaprazlaşır ve baş yönünde spinotalamik yolak olarak da bilinen karşı anterolateral yolakta ilerler. Uzun aksonlu C tipi nöronlarla sinaps yapan bazı ikincil nöronlar ise çaprazlaşma yapmaz ve baş yönünde ipsilateral spinal yolakla hareket eder. Anterolateral spinal lifler talamusta sonlanır. (70)

Talamustan ise diğer SSS merkezlerine ve duyu korteksine bilgi iletimi olur. Bu yüksek merkezler ağrı ve beraberindeki emosyonel komponentlerin algılanmasında rol alır.

Ağrılı uyarın dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bu aşamalar aşağıdaki gibi sıralanabilir. Her süreç için farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.(69)

- a. Transdüksiyon
- b. Transmisyon
- c. Modülasyon
- d. Persepsiyon

Transdüksiyon:

Ağrı reseptörleri olan nosiseptörler, ağrılı uyarana özelleşmiş olup, uyarının olduğu yerde kimyasal, mekanik veya termal enerjiyi nöral impulslara çevirmektedirler. Transdüksiyon, bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin her sıcak uyarın ağrılı değildir. Sıcak bir uyarının ağrılı hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekir. Nosiseptörler normal bir ısıya karşı duyarız kalırken, ısının artması ile duyarlı hale geçerler.

Primer afferent nosiseptörler A-delta ve C sinir liflerinin son dalları olup hücre gövdeleri dorsal kök ganglionlarında bulunmaktadır. Mendell nosiseptif sinir lifleri için fonksiyonel bir sınıflama yapmıştır. (71)

Geniş dinamik alanlılar (WDR): Hem ağrılı hem de ağrısız uyarını alır ve artmış bir cevap verir. Örneğin uyarının artan seviyesine uygun şekilde tetikleme hızını artırır.

Yüksek eşikli nöronlar (HT): Yalnızca ağrılı uyarın karşısında aktive olurlar.

Düşük eşikli nöronlar (LT): Ağrılı olmayan uyarın ile aktive olabirlerdir.

A-delta ve C sinir lifleri kısa ancak şiddetli, aynı zamanda hafif bir doku yaralanması ile uyarıldıklarında fizyolojik kısa süreli bir ağrı oluşur. Bununla birlikte, nosiseptörler doku yaralanması veya enfeksiyonla birlikte olan bir ağrılı uyarın ile uyarılırsa periferde bölgesel bir hasar cevabı oluşur. Hasara uğramış bölgeden kimyasal madde ve enzimler salgılanarak ağrılı uyarının transdüksiyonunu artırır. Prostanoidler ( prostaglandinler, lökotrienler ve hidroksiasidler ) arasıdonik asit yolak ürünleri olup inflamasyon sırasında görülen

hiperaljezinin major mediyatörleridir. Prostaglandinler ( PG ) ve lökotiendler periferel reseptörlerin sedatize olmasını sağlarlar, aktivasyon eşiğini düşürürler ve diğer uyarılara artmış cevaba neden olurlar. (72,73,74,75) Bradikinin ve kalidin gibi kininlerin birçok proinflamatuvar özellikleri vardır; birçok hücreden PG, sitokin ve serbest radikallerin, mast hücrelerinden histaminin salgılanması, sempatik nöronları uyararak kan damarlarının çapını değiştirmesi gibi. (75)

Kininler aynı zamanda vasküler endotelial hücrelerin kontraksiyonunu sağlayarak plazma ekstravazasyonuna neden olurlar.(76) Bradikinin ve prostaglandinlerden de özellikle PGE<sub>2</sub> nöronları direkt uyararak nosiseptif yollarla ağrı transmisyonu başlatır. Hasara uğramış sinirin akson refleksine bağlı olarak salgılanan substans P, periferik vazodilatasyonu ve vasküler permeabiliteyi artırmaktadır.(77)

Vasküler permeabilite artmasına mast hücrelerinden salınan vazoaktif mediyatörler de katılır ve inflamatuvar cevap, yani nörojenik ödem gelişir. Artmış permeabilite diğer ağrı yapıcı örneğin histamin ve serotonin gibi mediyatörlerin de salgılanmasına neden olur.

Histamin; aynı zamanda substans P, kinin, interlökin-1 ve sinir büyüme faktörünün de yardımcı olduğu mast hücrelerinin degranülasyonu sırasında salınmaktadır. Histamin duyu nöronlarını etkileyerek ağrı ve kaşıntı oluşumuna neden olur. Duyu nöronlarını histaminin etkilemesiyle PG'ler ve nöropeptidlerin salgılanması artar ve daha ileri inflamasyon ve hiperaljeziye neden olur. Serotonin ( 5-HT ) başlıca inflamasyon mediyatörü olup özellikle inflamasyon cevabının başlangıcında yer alır.(78)

İnflamasyon veya hasar sırasında salgılanan 5-HT, 5-HT tip 3 reseptör aktivasyonu ile duyu sinirlerini direkt aktive eder. Nosiseptif uyarılar sinir sistemini aktive ederler ve norepinefrin salınımına neden olurlar, bu da nosiseptörlerin sensitizasyonunu aktive ederek bir başka kısır döngü oluşmasına yol açar. İnflamasyon sırasında dokularda hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil ürünleri gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Bu substratlar diğer ağrı yapıcı substratlar olan, PG'ler, PGE<sub>2</sub>, bradikinin, 5-HT ve diğer inflamasyon mediyatörlerinin etkilerini artırmaktadırlar.(76)

Özetle, doku hasarı veya inflamasyonu sonrasında salınan birçok mediyatör duyu nöronlarının aktive olmasına neden olurlar. Hasarlı dokunun etrafındaki dokuda gelişen nosiseptör sensitivitesini, nörojenik ödemi ve hiperaljeziyi bu inflamasyon mediyatörleri arttırır. Bu kompleks değişiklikler ağrı duyusunun, karakteristiğinin ve süresinin belki de santral ağrı yollarını da etkileyerek kronik ağrı oluşumuna neden olur.

Transdüksiyon tamamlandıktan sonra impulslar spinal kordun dorsal boynuzuna A-delta ve C sinir lifleri ile taşınır.

Sinir dalları Rekserd laminanın süperfisiyal tabakasında sinaps yaparlar: A-delta nöronları lamina I, II, ve V'te C sinir lifleri de lamina I ve II'de sinaps yapar. Bu laminalar arasındaki sınırlar keskin değildir. Aynı zamanda, laminalar arasında önemli miktarda nöron hücre tipleri birbiri üzerine gelmiştir, böylece her laminada birden fazla hücre tipi bulunmaktadır.

Transmisyon:

Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletimde miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenirler. Miyelinli A delta lifleri hızlı ileten, sensitizasyona açık, termal ve mekanik uyarılarla uyarılan liflerdir. Miyelinsiz C lifleri ise polimodal bir özellik gösteren, her türlü uyarana karşı duyarlılığı olan, yavaş ileten liflerdir. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağrılı uyarının iletimine katılırlar.(69)

İlk sıra nosiseptör uyarının ardından birçok farklı nörotransmitter salınımı olur. Bunlardan substans P bir nörokinin olup, HT dallarından salınır. Kalsitonin gen ilgili faktör ( CGRF ), substans P ile birlikte salınır spinal korda substans P'nin salınımının olduğu yerden yayılım gösterir, böylece uyarılabilirliği artırır. Sırayla substans P, aspartat ve glutamat, AMPA (2-amino 3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionik asit) ve NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörleri üzerine etkili olan eksitator aminoasitlerin ( EAA ) salgılanmasını artırır.(79) Substans P salınımını takiben EAA'lerin salgılanması, sinaptik transmisyonu artırır.(80) Bu artmış depolarizasyon, postsinaptik nöronlara kalsiyum girişine neden olur ve bu giriş hücrelerin uyarılabilirliğinde kalıcı değişiklikleri artırır. Sona ermek kelimesi yukarıdaki mekanizmalarla dorsal boynuz nöron hücrelerin uyarılabilirliği ve sensitizasyonunun artırılması anlamında kullanılmaktadır.

Aynı zamanda sona erme (wind up) sırasında, dorsal boynuzda olan tekrarlayıcı ağrılı uyarıların olması lamina I ve II'deki nöronların sayılarının artmasına neden olur ki, bu hücrenin çekirdeklerinden ağrının hafızası olarak nitelendirilen C-fos proteinleri salgılanmaktadır.(81) Tedavi öncesi morfin verilmesinin, C-fos proteinlerinin salgılanmasından sorumlu olan hücrelerde sayıca azalmaya neden olduğu ve tetikleyici sinyalin MSS'e gidişinin engellenebildiği ve böylece belki de ağrılı uyarana artmış cevabın azaltılabileceği veya doku hasarı ile birlikte görülen hiperaljezi veya ağrısız uyarana artmış

cevabın gelişmesi anlamında kullanılan allodini'nin de gelişmesinin önlenebileceği düşüncesini geliştirmiştir.

#### Persepsiyon:

Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır. İkincil sıradaki sinir liflerinin hücre gövdeleri spinal kordda dorsal boynuzda bulunmaktadır ve MSS'deki nosiseptif bilgi sürecinden sorumlu olan yüksek merkezlere aksonlarını uzatmaktadır.

Daha öncede belirtildiği gibi, birçok çıkan sinir lifleri spinotalamik yolla yüksek merkezlere ulaşmadan önce çaprazlaşma yapar. Spinotalamik yolda bulunan nöronların büyük kısmı WDR ve HT nöronları oluşturmaktadır. Bu nöronlar pons, medulla ve orta beyine uzanmaktadır ve son olarak da talamustaki belli bölgelerde sonlanmaktadır. Talamustan sonra da afferent bilgiler somatosensoriyal kortekse taşınır.

Ayrıca spinotalamik yol retiküler formasyona da bazı dallarını gönderir. Bu yolla gönderilen bilgiler de ağrının duyuşal ayrımından ve yarattıkları emosyonel cevaptan sorumludurlar. Retiküler formasyon; muhtemelen ağrının duyuşal komponentinin ve aynı zamanda somatik ve motor reflekslerin artmış duyuşal cevabından sorumludur.

Analjezik tedavi geleneksel olarak ağrı yolağının persepsiyon kısmını hedeflemektedir. Genel anestezikler ve opioid analjezikler nucleus reticularis gigantocellularis gibi nosiseptif ikincil nöronların sonlandığı bölgeyi baskılamaktadır.(82) Ağrı yolaklarının daha iyi anlaşılmasıyla ağrı tedavisi birçok farklı ajanın değişik yolakların belli bölgelerini bloke etme özelliklerini kullanılarak yapılmaktadır.

#### **Efferent Yolaklar ve Ağrının Modülasyonu:**

Modülasyon, başlıca omurilik seviyesinde cereyan eden bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.(69)

Efferent yolaklar afferent nosiseptif bilgilerinin modifiye edilmesine yardımcı olmaktadır. Ağrı modülasyonunda yer alan efferent yolaklar; motor korteksten başlayıp Reksed lamina III-IV'de sinaps yapan kortikospinal yollardan, hipotalamustan kaynaklanıp orta beyin, pons, medulla ve Reksed lamina I'de sinaps yapan hipotalamik efferentlerden, orta beyindeki gri maddeden ve medulladaki nucleus rafe magnusdan kaynaklanan geniş efferent liflerden oluşmaktadır.

Bu efferent yolların uyarılması, periferde ağrı transmisyonunun modülasyonu ile spinal korda nörotransmitter salgılanmasını etkileyerek veya supraspinal bölgede inhibitör yolları aktive ederek olmaktadır. Norepinefrin, serotonin ve opioid benzeri maddeler olan endorfinler beyin kökü inhibitör yollarında yer alır ve spinal korddaki ağrıyı modüle ederler.

Gama amino bütirik asit ( GABA ) ve glisin dorsal boynuzda etkili olan iki ayrı inhibitör nörotransmitterdir. Spinal GABA veya glisinin blokajı alodini ile sonuçlanmakta olup bu da NMDA reseptörlerini kontrol eden inhibitörlerin yer değiştirmesi ile olur. Nöropatik ağrı etyolojisinde belki de bu spinal inhibisyonun bozulması da rol almaktadır.

Alternatif olarak, periferal inflamasyon olduğunda, tam tersi etki görülebilir: Spinal GABA reseptörlerinin up-regülasyonu ile afferent ağrı duyularını engelleyerek ağrı duyusunun oluşumunu engeller. Bu yüzden, spinal GABA reseptörlerinin sensitivitesi birçok farklı koşulda değişerek nosiseptif informasyonun modülasyonuna neden olur.

Bir diğer nörotransmitter olan somatostatin, dorsal kök ganglionlarında hücre içinde spinal korddaki afferent terminallerde yer almaktadır. Ağrılı uyarana cevap olarak salınır ve hiperpolarizasyona neden olur ve dorsal kök nöronlarında tetikleme hızını azaltırlar. Bununla birlikte bir başka analjezik etkinliği de görülmektedir, somatostatinin analjezi yapıcı dozunun biraz üzerinde intratekal olarak verilmesi motor disfonksiyon ve paralizi olarak sonuçlanır. Bu yüzden bu peptidin ağrı tedavisindeki rolü üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (73).

### **Vizüel Analog Skala (VAS)**

Son derece basit, etkin ve tekrarlanabilen bir ölçüm yöntemidir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin iki ucunda subjektif kategorinin iki uç arasında tamamlayıcı kelimesi bulunur, “ağrı yok” ve “olabilecek en kötü ağrı”. Hastaya bu çizgi üzerinde ağrının şiddetine uyan yere bir işaret koyması söylenebilir. Bir cetvel ile ölçülerek sayısal indeks elde edilir. Güvenilir veriler elde edilmesi için uç noktaların hastaya iyice açıklanması gerekir (2)

### **Sedasyon Değerlendirilmesi**

Ramsay 1974 yılında Ray Simson ile beraber sedasyonun kontrolü amacıyla bir çalışma yapmıştır ve bunun sonucunda sedasyon skorlaması uygulanmaya başlanmıştır. İlk dönemlerde bu skorlama yoğun bakım hastalarına kullanılmıştır. Bundan 20 yıl sonra bu

skorlama tüm dünyada kullanılmaya başlanmış ve Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) olarak adlandırılmıştır.

Sedasyon düzeyi sayısal olarak şöyle değerlendirilir:

- 1 – Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta
- 2 – Koopere, oryante ve sakin hasta
- 3 – Basit emirleri yerine getiren hasta
- 4 – Glabellaya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap veren hasta
- 5 – Yukarıdaki uyarılara daha yavaş cevap veren hasta
- 6 – Yukarıdaki uyarılara cevapsız hasta

Kullanım kolaylığı açısından bu değerlendirme biraz basitleştirilmiş ve Modifiye Ramsay Skoru olarak yaygın kullanım bulmuştur. Modifiye Ramsay Skorunda yavaş cevap veren hasta tanımı kaldırılmıştır.(2)



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurul izni ve hasta onayı alındıktan sonra genel anestezi altında elektif intrakraniyal kitle operasyonu planlanan ASA (American Society of Anesthesiologist) I-II risk grubunda, yaşları 18-75 arasında olan toplam 60 hasta alındı. Çalışmamız prospektif kontrollü ve çift kör olarak planlandı. Opioid hipersensitivitesi olanlar, ideal vücut kitle indeksinden (BMI) %20 fazla olanlar, kronik ilaç ya da alkol kullanımı olanlar, kontrolsüz yandaş hastalığı (tansiyonu 150/90 üzerinde olanlar, regüle olmayan diyabet, bronşial astım), karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyondan önce hastalara premedikasyon uygulanmadı. Ameliyat odasına alınan hastalara; elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetri ile periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), end tidal karbondioksit (ETCO<sub>2</sub>), invaziv arter basıncı, santral venöz basınç monitorizasyonu uygulandı. Operasyon sonunda hastalara BIS monitorizasyonu yapıldı. Sıvı idamesinin sağlanması ve ilaçların verilmesi için tüm hastalara bir adet 18 G iv kanül ile damar yolu açıldı. Sıvı idamesi 5–7 ml/kg/saat serum fizyolojik solüsyonu infüzyonu ile kan kayıpları kaybedilen miktardan üç katı serum fizyolojik solüsyonu ile karşılandı.

Preoperatif, indüksiyondan önce, indüksiyonda, indüksiyondan sonra, çivili başlık takılırken, cilt insizyonu yapılırken, cerrahi süresince 10 dakikada bir, ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyon sonrası, derlenmeye gelişte, derlenmede ve derlenmeden çıkışta kalp hızı, invazif kan basıncı, periferik O<sub>2</sub> saturasyonu, endtidal CO<sub>2</sub> kaydedildi. Entübasyondan sonra ve intraoperatif her yarım saatte bir kan gazı bakıldı. Cerrahi bitiminden sonra hastaya BIS monitörizasyonu yapıldı. Cilt insizyonu bitiminden BIS 80 oluncaya kadar geçen süre kaydedildi. Ekstübasyondan sonra hasta Ramsay Sedasyon Skalası ile değerlendirildi. Hastanın ağrısı derlenmede VAS ile değerlendirildi. Derlenmeden çıkışta hasta Modifiye Aldrete Skalasıyla değerlendirildi. Modifiye Aldrete Skalası  $\geq 9$  olan hasta servisine gönderildi.

Grup R'de indüksiyonda lidokain 1.5 mg/kg, prednol 1mg/kg, lasix 20 mg, vecuronyum dozunun onda biri ile priming, remifentanil 3µg/kg IV (2 dakika sürede) verildi. 30 saniye beklendikten sonra hasta uyanıklığı kirpik refleksi ile değerlendirildi. Hasta uyanıksa 50 µg remifentanil eklendi. Hasta 30 saniye sonra tekrar değerlendirildi ve uyumamışsa 50 µg remifentanil daha eklendi. 30 saniye sonra tekrar değerlendirilip anestezi yetersiz geldiyse 125 mg tiopental eklendi. Tiyopental sonrası hasta uyanıklık yönünden

tekrar değerlendirilip gerekli durumda 125 mg tiopental daha eklendi. Vekuronyum 0.1mg/kg yapılıp 3 dakika sonra hasta entübe edildi.

Grup F'de indüksiyonda lidokain 1.5 mg/kg, prednol 1mg/kg, lasix 20 mg, vecuronyum dozunun onda biri ile priming, fentanil 3µg/kg IV (2 dakika sürede) verildi. 30 saniye beklendikten sonra hasta uyanıksa 50 µg fentanil eklendi. Hasta 30 saniye sonra tekrar değerlendirildi ve uyumamışsa 50 µg fentanil daha eklendi. 30 saniye sonra tekrar değerlendirilip anestezi yetersiz geldiyse 125 mg tiyopental eklendi. Tiyopental sonrası hasta uyanıklık yönünden tekrar değerlendirilip gerekli durumda 125 mg tiopental daha eklendi. Vekuronyum 0.1mg/kg yapılıp 3 dakika sonra hasta entübe edildi.

Anestezi idamesi %50 O<sub>2</sub> ve hava karışımı, propofol ve opioid infüzyonu ile sağlandı. GrupR'de entübasyondan hemen sonra remifentanil infüzyonu 0.5-20 µg/kg/dk propofol infüzyonu 50-100 µg/kg/dk ile başlandı ve hemodinamiye göre doz titre edildi. Operasyon sonlanırken cilt altı sutureasyonu başladığında remifentanil infüzyonu kesildi. Spontan solunum hareketi başlayınca kas gevşeticinin etkisi neostigmin 0,04 mg/kg, atropin 0,02 mg/kg ile geri döndürüldü. GrupF'de entübasyondan hemen sonra fentanil infüzyonu 0.5-20 µg/kg/dk propofol infüzyonu 50-100 µg/kg/dk ile başlandı ve hemodinamiye göre doz titre edildi. Dura kapatıldığında fentanil infüzyonu kesildi. Spontan solunum hareketi başlayınca kas gevşeticinin etkisi neostigmin 0,04 mg/kg, atropin 0,02 mg/kg ile geri döndürüldü.

İntraoperatif komplikasyonlar; kas rijititesi, desaturasyon, bradikardi, hipertansiyon, hipotansiyon kaydedildi. Başlangıç kan basıncı değerlerinin %20' den fazla düşmesi hipotansiyon olarak değerlendirildi ve propofol infüzyon hızı yarı doza düşürüldü. 2 dk içinde düzelmeyen hipotansiyon tedavisinde efedrin 0,2mg/kg iv yapılması planlandı. Başlangıç kan basıncı değerlerinin %20' den fazla olması hipertansiyon kabul edildi ve propofol infüzyon hızı %50 arttırıldı. Kalp atım hızının 70 atım/dakika altında olması bradikardi olarak değerlendirilip, 0,02mg/kg iv atropin yapılması planlandı. Kalp atım hızının 100 atım/dakika üzerinde olması taşikardi olarak kabul edilip, 10 mg esmolol yapılması planlandı.

Hastalar derlenme odasında bulantı-kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi komplikasyonları yönünden takip edildi.

### **Ramsay Sedasyon Skalası**

1. Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta
2. Koopere, oryante ve sakin hasta
3. Basit emirleri yerine getiren hasta
4. Glabellaya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap
5. Yukarıdaki uyarılara daha yavaş cevap
6. Yukarıdaki uyarılara cevapsız hasta

**TabloIII: Modifiye Aldrete Derlenme Skorlama Sistemi**

|                   |  |          |
|-------------------|--|----------|
| <b>Aktivite</b>   | <b>Dört ekstremite</b>   | <b>2</b> |
|                   | <b>İki ekstremite</b>  | <b>1</b> |
|                   | <b>Hareket yok</b>   | <b>0</b> |
| <b>Solunum</b>    | <b>Solunum derin ve öksürük refleksi var</b>                                     | <b>2</b> |
|                   | <b>Dispne, yüzeysel solunum</b>  | <b>1</b> |
|                   | <b>Apne</b>  | <b>0</b> |
| <b>Dolaşım</b>    | <b>Kan basıncı preoperatif değerlere göre <math>\pm</math> 20 mmHg farklı</b>    | <b>2</b> |
|                   | <b>Kan basıncı preoperatif değerlere göre <math>\pm</math> 20–50 mmHg farklı</b> | <b>1</b> |
|                   | <b>Fark 50 mmHg dan fazla</b>  | <b>0</b> |
| <b>Bilinç</b>     | <b>Tam uyanık</b>  | <b>2</b> |
|                   | <b>Seslenmekle cevap var</b>   | <b>1</b> |
|                   | <b>Cevap yok</b>   | <b>0</b> |
| <b>Saturasyon</b> | <b>&gt;% 92</b>  | <b>2</b> |
|                   | <b>Oksijen ile &gt; % 90</b>   | <b>1</b> |
|                   | <b>Oksijen ile &lt; % 90</b>   | <b>0</b> |

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler “SPSS for Windows 13.0.” programı ile değerlendirildi. Veriler yüzde, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Ölçümle elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında “Mann Whitney U” testi, sayımla elde edilen verilerin karşılaştırılmasında “Chi - Square” testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda “Friedman” testi, farklı çıkan parametrelerin ikili karşılaştırılmasında “Wilcoxon” testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde ifade edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 30'u remifentanil grubu (Grup R), 30'u fentanil grubu (Grup F) olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Hastaların demografik özellikler (yaş, ağırlık, ASA), anestezi ve cerrahi süre, induksiyonda kullanılan ek ilaç ve hasta sayısı, intraoperatif ve postoperatif KAH, OAB, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, kan gazı değerleri, cilt sütüre edilmesinden BIS 80 olana kadar geçen süre (C- BIS 80), Ramsay skalası, intraoperatif opioid tüketimi, propofol tüketimi, derlenmedeki hemodinamik değerler (KAH, OAB), VAS değeri, Modifiye Aldrete Skoru ve komplikasyonlar değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

### Grupların demografik özellikleri:

Gruplar arasında demografik veriler, ASA risk sınıflaması, anestezi süresi ve cerrahi süre açısından fark yoktu ( $p > 0.05$ ). (Tablo IV)

**Tablo IV: Grupların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri (ort ± SS).**

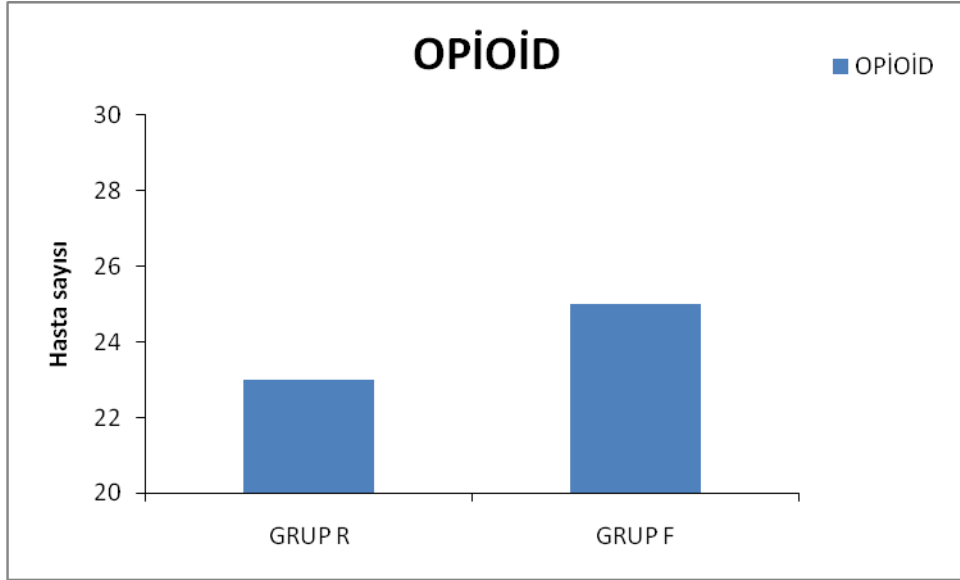
| DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER | GRUP R (n: 30) | GRUP F (n:30) |
|-----------------------|----------------|---------------|
| Yaş (yıl)             | 51.2 ± 2.9     | 50,2±2,1      |
| Vücut Ağırlığı ( kg)  | 72,6±1.05      | 73,1±1,5      |
| ASAI / II             | 21 /9          | 18/12         |
| Anestezi süresi (dk)  | 191,1±4.6      | 182±7,2       |
| Cerrahi süre (dk)     | 172.8±19.1     | 172.6±18      |

### Grupların indüksiyonda ek doz verilen hasta sayısı :

Gruplar arasında indüksiyonda ek doz verilen hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). (Tablo V,şekil 4)

**Tablo V: İndüksiyonda ek doz kullanılan hasta sayısı**

| EK İLAÇ | GRUP R<br>(n: 30) | GRUP F<br>(n:30) |
|---------|-------------------|------------------|
| Opioid  | 23/30             | 25/30            |



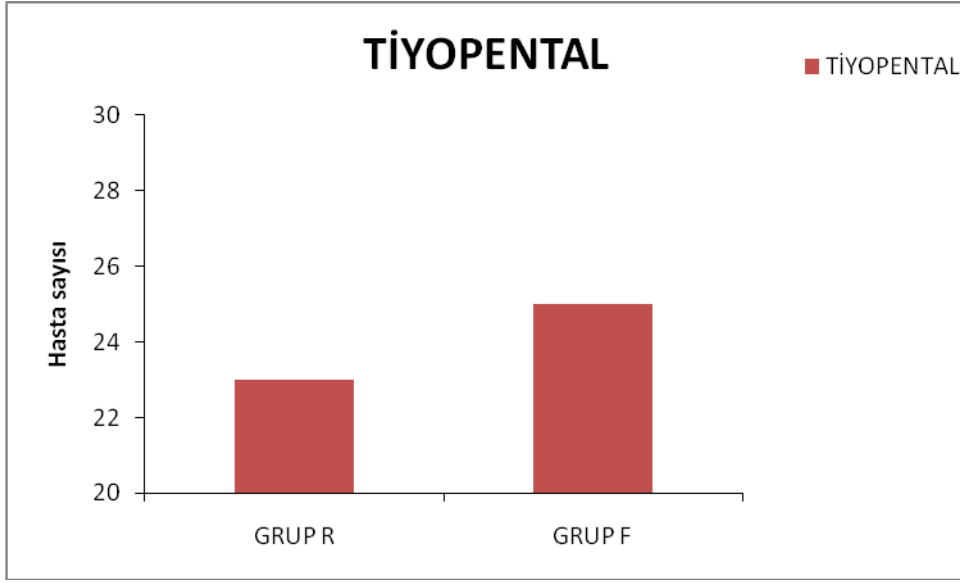
**Şekil 4: İndüksiyonda ek doz kullanılan hasta sayısı**

### Grupların indüksiyonda ek ilaç verilen hasta sayısı :

Gruplar arasında indüksiyonda ek ilaç verilen hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). (Tablo VI,şekil 5)

**Tablo VI: İndüksiyonda ek ilaç kullanılan hasta sayısı**

| EK İLAÇ    | GRUP R<br>(n: 30) | GRUP F<br>(n:30) |
|------------|-------------------|------------------|
| Tiyopental | 23/30             | 25/30            |



**Şekil 5: İndüksiyonda ek ilaç kullanılan hasta sayısı**

### 3. Gruplara indüksiyonda verilen ek doz miktarı :

Gruplar arasında indüksiyonda verilen ek doz miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). (TabloVII)

**Tablo VII: Gruplara indüksiyonda verilen ek doz miktarı:**

| EK DOZ                   | GRUP R          | GRUP F          |
|--------------------------|-----------------|-----------------|
| Opioid ( $\mu\text{g}$ ) | 75,0 $\pm$ 43,0 | 85,0 $\pm$ 35,3 |

### 3. Gruplara indüksiyonda verilen ek ilaç miktarı :

Gruplar arasında indüksiyonda verilen ek ilaç miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). (TabloVIII)

**Tablo VIII: Gruplara indüksiyonda verilen ek ilaç miktarı:**

| <b>EK İLAÇ</b>  | <b>GRUP R</b> | <b>GRUP F</b> |
|-----------------|---------------|---------------|
| Tiyopental (mg) | 92,2±31,5     | 115,8±60,8    |

#### **4. Kalp atım hızı (KAH):**

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda çivili başlık takılırken ölçülen KAH fentanil grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Remifentanil grubu kendi içinde değerlendirildiğinde; çivili başlık takılırken, ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyondan sonra ölçülen KAH ölçülen diğer değerlerden daha yüksekti ( $p<0.01$ ). Fentanil grubunun kendi içindeki değerlendirilmesinde; ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyondan sonra ölçülen KAH ölçülen diğer değerlerden daha yüksekti ( $p<0.01$ ). (Tablo IX, Şekil 6)

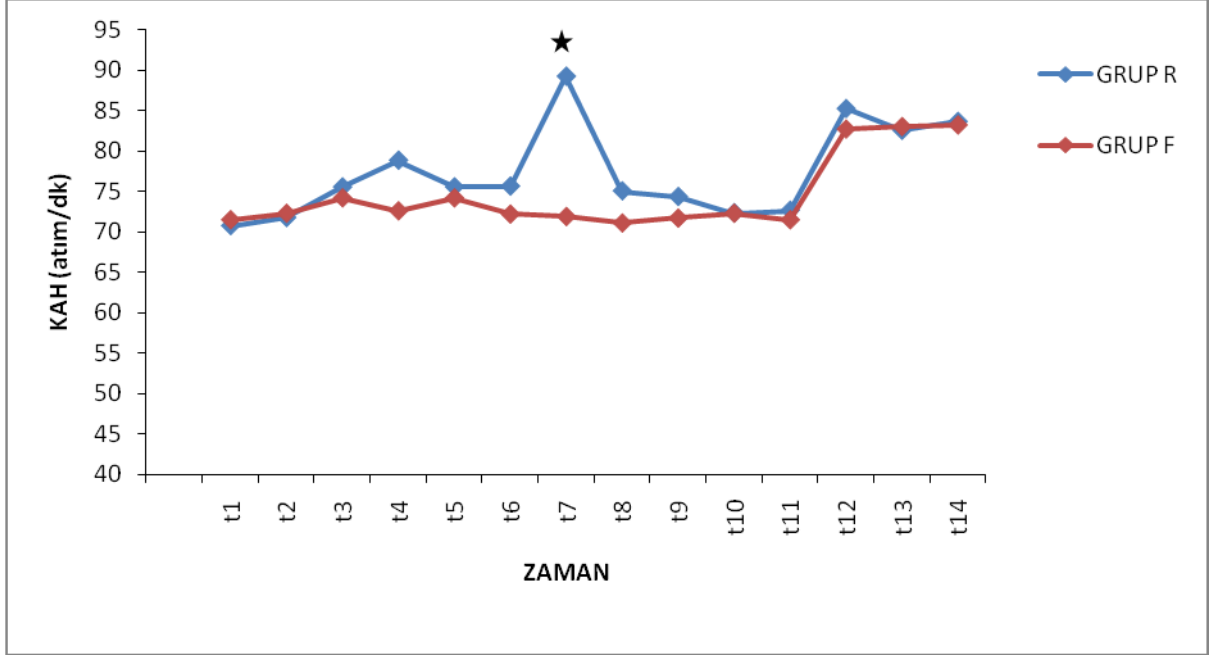


**Tablo IX: Grupların intraoperatif KAH değerleri ( atım / dk ).**

| <b>KAH (ATIM/ DK)</b>    | <b>GRUP R</b> | <b>GRUP F</b> |
|--------------------------|---------------|---------------|
| Preoperatif              | 70.7 ± 14.1   | 71.5 ± 14.1   |
| İndüksiyonda             | 71.7 ± 13.7   | 72.3 ± 13.7   |
| Entübasyon öncesi        | 75.5 ± 15.1   | 73.0 ± 15.1   |
| Entübasyon sonrası       | 78.8 ± 18.1   | 72.6 ± 18.1   |
| 3 dk sonra               | 75.5 ± 13.5   | 74.2 ± 13.5   |
| 5 dk sonra               | 75.6 ± 12.7   | 72.2 ± 12.7   |
| Civili başlık takılırken | 89.2 ± 10.2*  | 71.9 ± 17.2   |
| Cilt insizyonunda        | 75.1 ± 10.8   | 71.1 ± 10.8   |
| 10.dakika                | 71.5 ± 9.1    | 72.7 ± 9.1    |
| 20. dakika               | 72.3 ± 8.6    | 72.3 ± 8.6    |
| 30.dakika                | 72.3 ± 7.6    | 71.9 ± 7.6    |
| Ekstübasyondan önce      | 85.2 ± 4.6**  | 82.7 ± 3.2**  |
| Ekstübasyonda            | 82.5 ± 5.6**  | 83.0 ± 3.5**  |
| Ekstübasyondan sonra     | 83.6 ± 5.9**  | 83.2 ± 3.6**  |

\*:  $p < 0.01$  Grup F'ye göre.

\*\* :  $p < 0.01$  Grup içinde anlamlı farklılık



**Şekil 6: Grupların intraoperatif KAH değerleri ( atım / dk )(\*:p<0.01 Grup F'ye göre)**

t<sub>1</sub>= Preoperatif

t<sub>6</sub>=Entübasyondan 5 dk sonra

t<sub>11</sub>= Entübasyondan sonra 30. dk

t<sub>2</sub>= İndüksiyonda

t<sub>7</sub>=Çivili başlık takılırken

t<sub>12</sub>=Ekstübasyondan önce

t<sub>3</sub>= Entübasyon öncesi

t<sub>8</sub>=Cilt insizyonunda

t<sub>13</sub>=Ekstübasyonda

t<sub>4</sub>= Entübasyon sonrası

t<sub>9</sub>=Entübasyondan sonra 10. dk

t<sub>14</sub>=Ekstübasyondan sonra

t<sub>5</sub>=Entübasyondan 3dk sonra

t<sub>10</sub>=Entübasyondan sonra 20. dk

### 5. İntraoperatif ortalama arter basıncı (OAB):

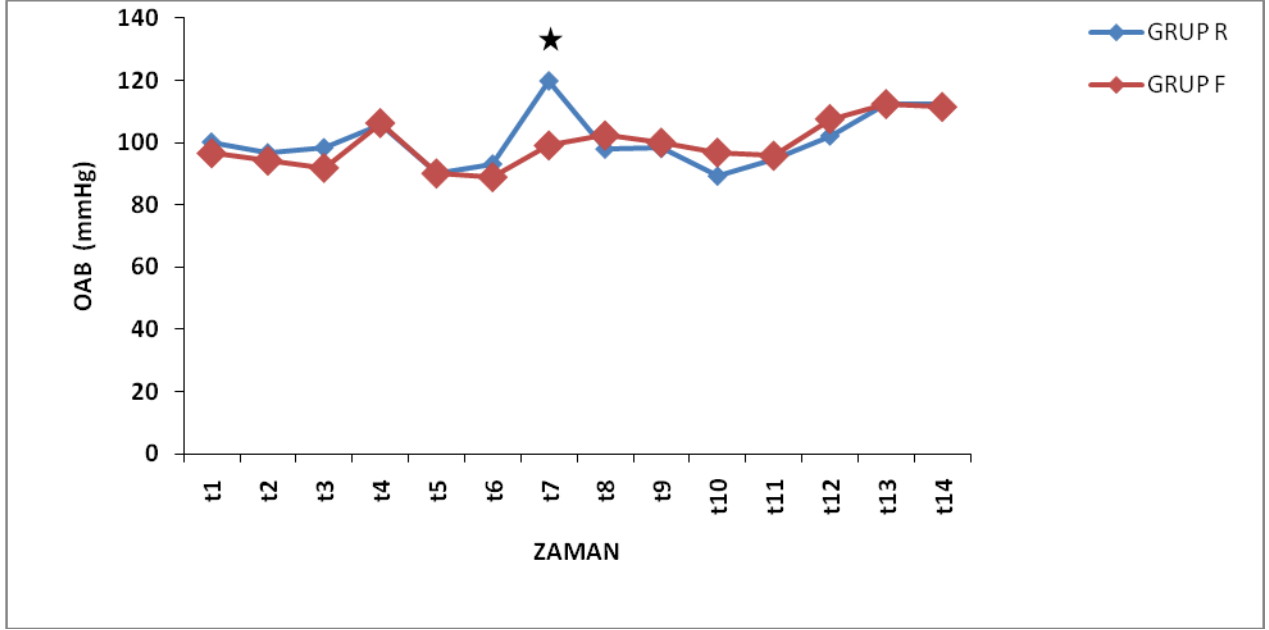
Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda çivili başlık takılırken ölçülen OAB fentanil grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0.05). Remifentanil grubu kendi içinde değerlendirildiğinde; çivili başlık takılırken, ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyondan sonra ölçülen OAB ölçülen diğer değerlerden daha yüksekti (p<0.01). Fentanil grubunun kendi içindeki değerlendirilmesinde; ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyondan sonra ölçülen OAB, ölçülen diğer değerlerden daha yüksekti (p<0.01). (Tablo X, Şekil 7)

**Tablo X: Grupların intraoperatif OAB değerleri ( mmHg )**

| OAB(MMHG)                | GRUP R        | GRUP F       |
|--------------------------|---------------|--------------|
| Preoperatif              | 100.2± 5.3    | 96.6± 12.4   |
| İndüksiyonda             | 96.8 ±8.63    | 94.2± 13.3   |
| İndüksiyondan 1 dk sonra | 96.5± 12.8    | 94.0± 12.2   |
| Entübasyon öncesi        | 94.8± 13.6    | 91.9±15.9    |
| Entübasyon sonrası       | 105.8± 17.6   | 106.3± 18.0  |
| 3 dk sonra               | 90.3± 15.1    | 90.1± 18.2   |
| 5 dk sonra               | 93.2± 15.6    | 88.9± 13.5   |
| Civili başlık takılırken | 119.7± 21.6*  | 99.1± 21.2   |
| Cilt insizyonunda        | 98.0± 16.1    | 102.3 ± 17.2 |
| 10.dakika                | 98,2 ± 14,0   | 100,0 ±10,5  |
| 20. dakika               | 91.8± 12.0    | 99.8± 11.0   |
| 30.dakika                | 91.1± 12.1    | 98.2± 11.0   |
| Ekstübasvondan önce      | 110.2± 11.9** | 107,6±9.8**  |
| Ekstübasvonda            | 112.4± 14.6** | 112,3±10.7** |
| Ekstübasvondan sonra     | 112.0± 14.1** | 111,5±9.2**  |

\* :p<0.01 Grup F'ye göre.

\*\* :p<0.01 Grup içinde anlamlı farklılık



**Şekil 7: Grupların intraoperatif OAB değerleri ( mmHg ) (\*:p<0.01 Grup F'ye göre)**

t<sub>1</sub>= Preoperatif

t<sub>2</sub>= İndüksiyonda

t<sub>3</sub>= Entübasyon öncesi

t<sub>4</sub>= Entübasyon sonrası

t<sub>5</sub>=Entübasyondan 3dk sonra

t<sub>6</sub>=Entübasyondan 5 dk sonra

t<sub>7</sub>=Çivili başlık takılırken

t<sub>8</sub>=Cilt insizyonunda

t<sub>9</sub>=Entübasyondan sonra 10. dk

t<sub>10</sub>=Entübasyondan sonra 20. dk

t<sub>11</sub>= Entübasyondan sonra 30. dk

t<sub>12</sub>=Ekstübasyondan önce

t<sub>13</sub>=Ekstübasyonda

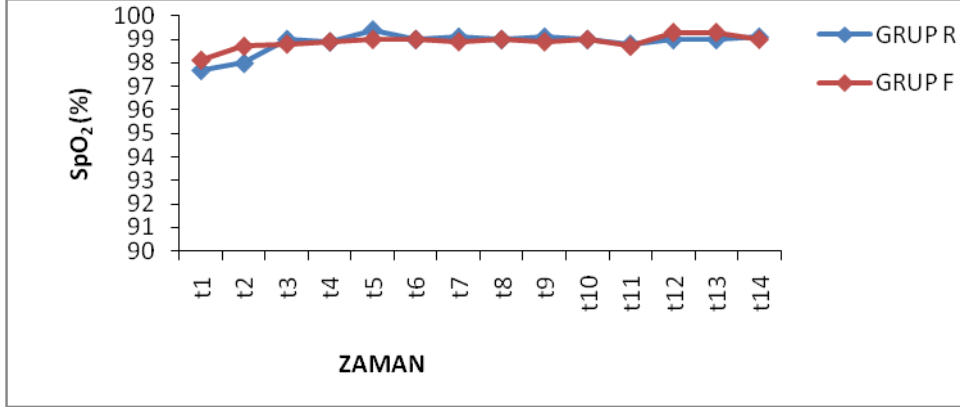
t<sub>14</sub>=Ekstübasyondan sonra

### Periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>):

Gruplar arasında ve grup içinde intraoperatif SpO<sub>2</sub> açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p > 0.05). (Tablo XI, şekil 8)

**Tablo XI: Grupların intraoperatif SpO<sub>2</sub> değerleri ( %).**

| SPO <sub>2</sub> (%)     | GRUP R   | GRUP F   |
|--------------------------|----------|----------|
| Preoperatif              | 99.7±1.7 | 98.1±1.5 |
| İndüksiyonda             | 98.0±1.6 | 98.7±0.7 |
| İndüksiyondan 1 dk sonra | 98.1±1.6 | 98.7±0.8 |
| Entübasyon öncesi        | 99.0±1.3 | 98.8±0.6 |
| Entübasyon sonrası       | 98.9±0.5 | 98.9±0.5 |
| 3 dk sonra               | 99.4±0.6 | 99.0±0.3 |
| 5 dk sonra               | 99.4±0.6 | 99.1±0.5 |
| Civili başlık takılırken | 99.3±0.4 | 99.0±0.6 |
| Cilt insizyonunda        | 99.0±0.5 | 99.0±0.6 |
| 10.dakika                | 99,1±0,7 | 98,9±0,7 |
| 20. dakika               | 99.4±0.6 | 99.0±0.6 |
| 30.dakika                | 99.0±0.6 | 99.1±0.7 |
| Ekstübasvondan önce      | 99.1±0.5 | 99.1±0.7 |
| Ekstübasvonda            | 99.0±0.6 | 99.3±0.6 |
| Ekstübasvondan sonra     | 99.0±0.6 | 99.3±0.6 |



**Şekil 8: Grupların intraoperatif SpO<sub>2</sub> değerleri (%).**

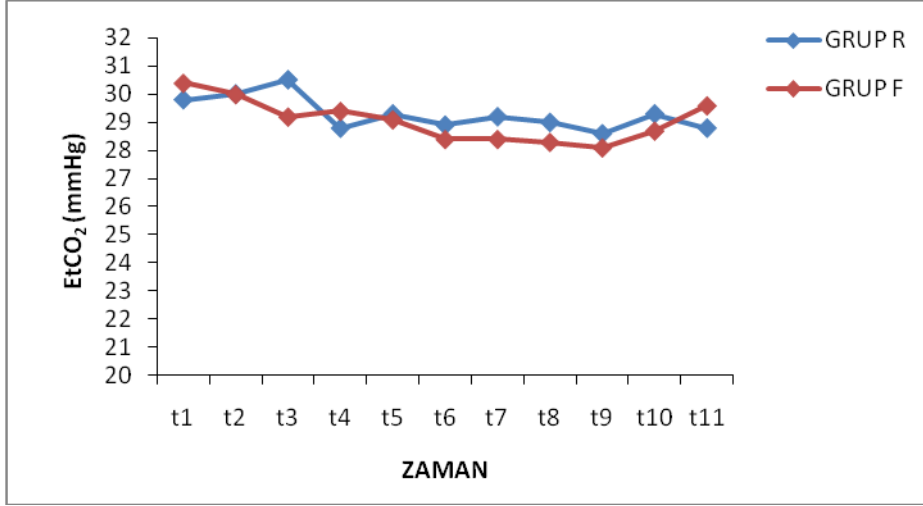
- |   |   |  |
|---|---|--|
| t <sub>1</sub> = Preoperatif            | t <sub>6</sub> =Entübasyondan 5 dk sonra    | t <sub>11</sub> = Entübasyondan sonra 30. dk |
| t <sub>2</sub> = İndüksiyonda           | t <sub>7</sub> =Çivili başlık takılırken    | t <sub>12</sub> =Ekstübasyondan önce         |
| t <sub>3</sub> = Entübasyon öncesi      | t <sub>8</sub> =Cilt insizyonunda           | t <sub>13</sub> =Ekstübasyonda               |
| t <sub>4</sub> = Entübasyon sonrası     | t <sub>9</sub> =Entübasyondan sonra 10. dk  | t <sub>14</sub> =Ekstübasyondan sonra        |
| t <sub>5</sub> =Entübasyondan 3dk sonra | t <sub>10</sub> =Entübasyondan sonra 20. dk |  |

**End-tidal CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>):**

Gruplar arasında ve grup içinde intraoperatif EtCO<sub>2</sub> açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). (Tablo XII, şekil 9)

**Tablo XII: Grupların intraoperatif EtCO<sub>2</sub> değerleri ( mmHg ).**

| ETCO <sub>2</sub>        | GRUP R    | GRUP F   |
|--------------------------|-----------|----------|
| Entübasyon sonrası       | 28,9± 1,3 | 29,3±2,3 |
| 3 dk sonra               | 28,9± 1,3 | 29,3±2,1 |
| 5 dk sonra               | 29,3± 1,7 | 29,9±2,2 |
| Civili başlık takılırken | 29,0± 1,8 | 29,4±2,6 |
| Cilt insizyonunda        | 29,3± 1,8 | 29,7±2,3 |
| 10.dakika                | 29,0± 1,8 | 29,6±2,3 |
| 20. dakika               | 29,1± 1,7 | 29,2±2,3 |
| 30.dakika                | 29,0± 1,9 | 29,4±2,3 |
| Ekstübasvondan önce      | 29,1± 2,3 | 29,6±3,1 |
| Ekstübasvonda            | 28,3± 2,5 | 29,4±2,2 |



**Şekil 9:Grupların intraoperatif EtCO<sub>2</sub>değerleri ( mmHg ).**

- t<sub>1</sub>= Entübasyon sonrası                      t<sub>7</sub>= Entübasyondan sonra 20. dk  
t<sub>2</sub>= Entübasyondan 5 dk sonra              t<sub>8</sub>= Entübasyondan sonra 30. dk  
t<sub>3</sub>= Entübasyondan 3 dk sonra              t<sub>9</sub>= Ekstübasyondan sonra  
t<sub>4</sub>=Çivili başlık takılırken              t<sub>10</sub>=ekstübasyonda  
t<sub>6</sub>=Entübasyondan 10 dk sonra

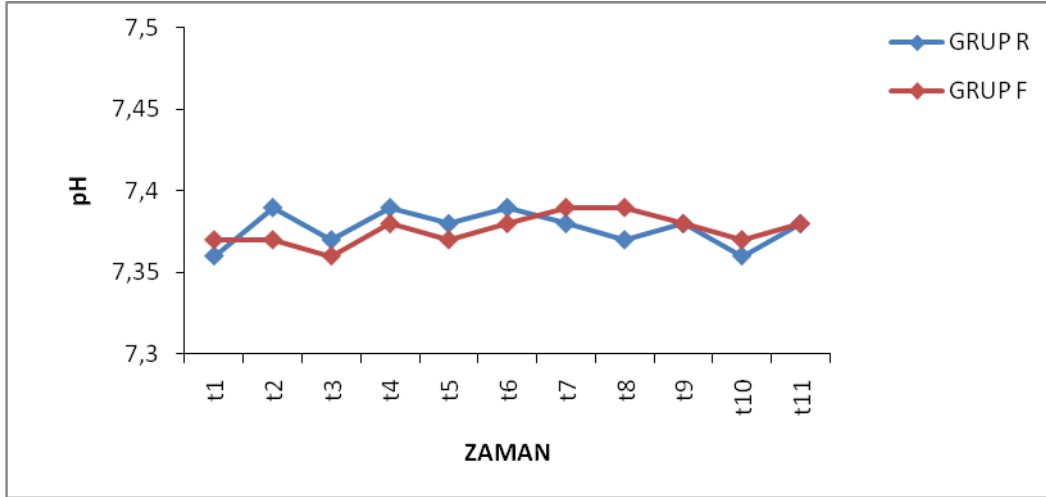
**Arteriyel kan gazı pH değerleri;**

Gruplar arasında ve grup içinde kan pH değerleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu (p > 0.05). (Tablo XIII, şekil 10)

**Tablo XIII: Grupların kan pH değerleri .**

| PH                  | GRUP R    | GRUP F    |
|---------------------|-----------|-----------|
| Entübasyondan sonra | 7,36±0,05 | 7,37±0,05 |
| Ent 5 dk sonra      | 7,39±0,05 | 7,38±0,03 |
| Çivili başlık       | 7,39±0,05 | 7,37±0,06 |
| Cilt insizyonu      | 7,37±,05  | 7,38±0,03 |
| Ent 30dk            | 7,39±0,05 | 7,39±0,06 |
| Ekstübasyon öncesi  | 7,36±0,08 | 7,37±0,03 |
| Ekstübasyon sonrası | 7,38±0,05 | 7,38±0,04 |





**Şekil 10: Grupların arteriyel pH değerleri**

t<sub>1</sub>= Entübasyon sonrası

t<sub>5</sub>= Entübasyondan sonra 30. dk

t<sub>2</sub>= Entübasyondan 5 dk sonra

t<sub>6</sub>= Entübasyon öncesi

t<sub>3</sub>= Çivili başlık

t<sub>7</sub>=Entübasyon sonrası

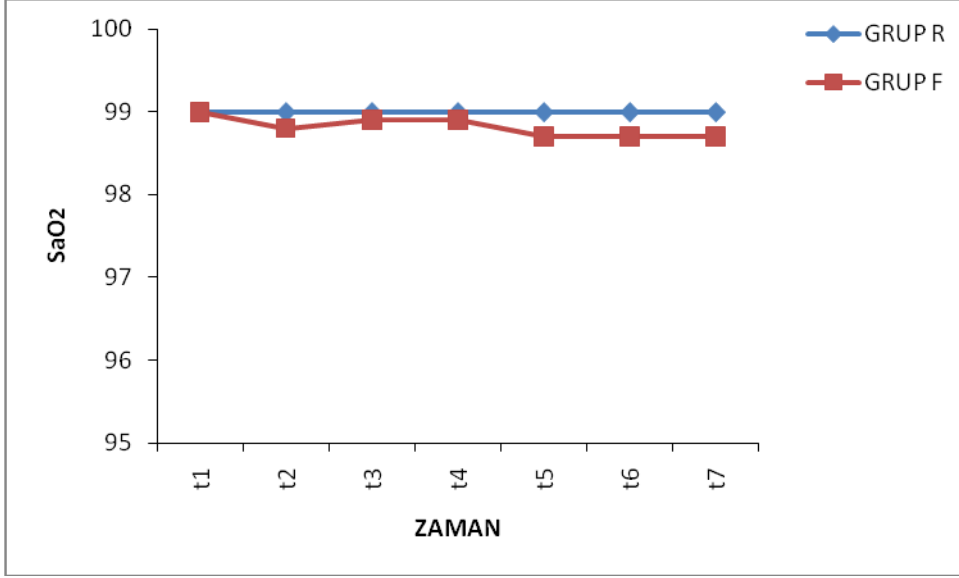
t<sub>4</sub>= Cilt insizyonunda

### Grupların arteriyel oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) değerleri

Gruplar arasında ve grup içinde arteriyel SaO<sub>2</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p > 0.05). (Tablo XIV, şekil 11)

**Tablo XIV: Grupların intraoperatif SaO<sub>2</sub> değerleri ( %).**

| SAO <sub>2</sub> (%) | GRUP R    | GRUP F   |
|----------------------|-----------|----------|
| Entübasyon sonrası   | 99,0± 0,0 | 99,0±0,0 |
| Ent 5 dk sonra       | 99,0±0,0  | 99,0±0,0 |
| Çivili başlık        | 99,0± 0,0 | 98,8±0,3 |
| Cilt insizyonu       | 99,0± 0,0 | 98,9±0,1 |
| Ent 30dk             | 99,0± 0,0 | 98,9±0,2 |
| Ekstübasyon öncesi   | 99,0± 0,0 | 98,9±0,2 |
| Ekstübasyon sonrası  | 99,0± 0,0 | 98,9±0,2 |



**Şekil 11: Grupların intraoperatif SaO<sub>2</sub> değerleri (%)**

t<sub>1</sub>= Entübasyon sonrası

t<sub>5</sub>= Entübasyondan sonra 30. dk

t<sub>2</sub>= Entübasyondan 5 dk sonra

t<sub>6</sub>= Entübasyon öncesi

t<sub>3</sub>= Çivili başlık

t<sub>7</sub>=Entübasyon sonrası

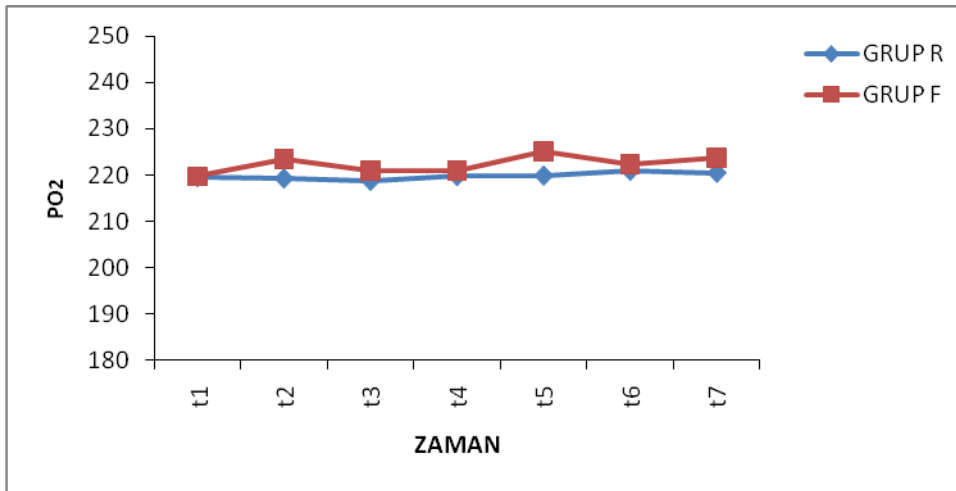
t<sub>4</sub>= Cilt insizyonunda

### Grupların arteriyel parsiyel oksijen basıncı değerleri (PO<sub>2</sub>)

Gruplar arasında ve grup içinde kan PO<sub>2</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). (Tablo XV, şekil 12)

**Tablo XV: Grupların intraoperatif PO<sub>2</sub> ( %).**

| PO <sub>2</sub> (%) | GRUP R     | GRUP F     |
|---------------------|------------|------------|
| Entübasyon sonrası  | 219,6±8,4  | 219,7±22,8 |
| Ent 5 dk sonra      | 218,8±8,5  | 220,9±12,6 |
| Çivili başlık       | 219,3±10,4 | 223,5±22,7 |
| Cilt insizyonu      | 218,8±8,5  | 220,9±12,6 |
| Ent30dk             | 219,8±8,2  | 220,8±13,9 |
| Ekstübasyon öncesi  | 222,1±9,2  | 227,1±10,4 |
| Ekstübasyon sonrası | 222,0±12,8 | 226,4±9,5  |



**Şekil 12: Grupların intraoperatif PO<sub>2</sub> değerleri ( %)**

t<sub>1</sub>= Entübasyon sonrası

t<sub>5</sub>= Entübasyondan sonra 30. dk

t<sub>2</sub>= Entübasyondan 5 dk sonra

t<sub>6</sub>= Entübasyon öncesi

t<sub>3</sub>= Çivili başlık

t<sub>7</sub>=Entübasyon sonrası

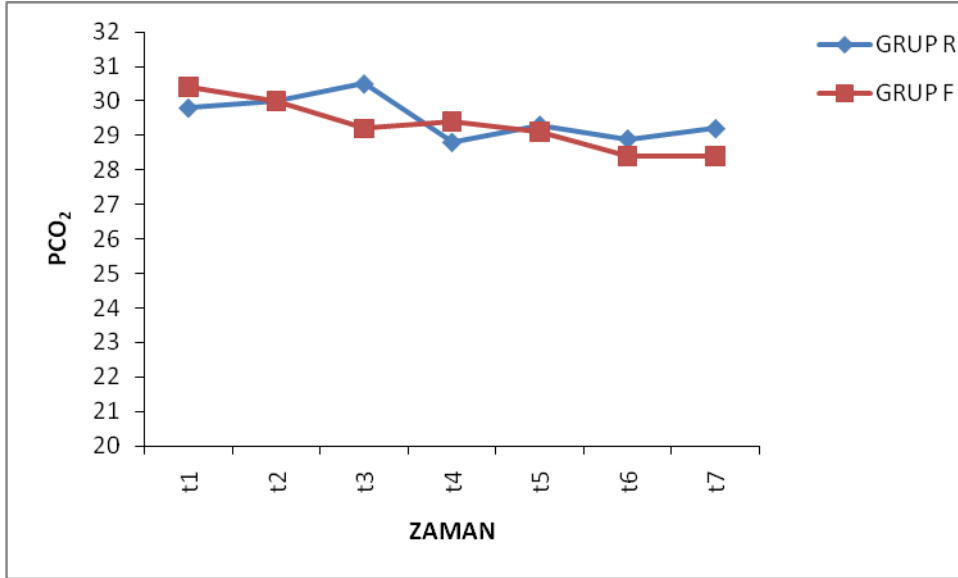
t<sub>4</sub>= Cilt insizyonunda

### Arteriyel kan gazı parsiyel karbondioksit değerleri (PCO<sub>2</sub>)

Gruplar arasında arteriyel PCO<sub>2</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p > 0.05). (Tablo XVI, şekil 13)

**Tablo XVI: Grupların arteriyel PCO<sub>2</sub> değerleri ( %)**

| PCO <sub>2</sub>    | GRUP R    | GRUP F    |
|---------------------|-----------|-----------|
| Entübasyon sonrası  | 29,8± 1,9 | 30,4± 3,2 |
| Ent 5 dk sonra      | 30,5± 2,4 | 29,2± 3,0 |
| Çivili başlık       | 30,0± 2,9 | 30,0± 3,4 |
| Cilt insizyonu      | 30,5± 2,4 | 29,2± 3,0 |
| Ent 30dk            | 28,8± 2,1 | 29,4± 3,0 |
| Ekstübasyon öncesi  | 29,3± 2,6 | 28,7± 3,0 |
| Ekstübasyon sonrası | 28,8± 2,2 | 29,6± 3,1 |



**Şekil 13: Grupların arteriyel PCO<sub>2</sub> değerleri**

t<sub>1</sub>= Entübasyon sonrası

t<sub>5</sub>= Entübasyondan sonra 30. dk

t<sub>2</sub>= Entübasyondan 5 dk sonra

t<sub>6</sub>= Entübasyon öncesi

t<sub>3</sub>= Çivili başlık

t<sub>7</sub>=Entübasyon sonrası

t<sub>4</sub>= Cilt insizyonunda

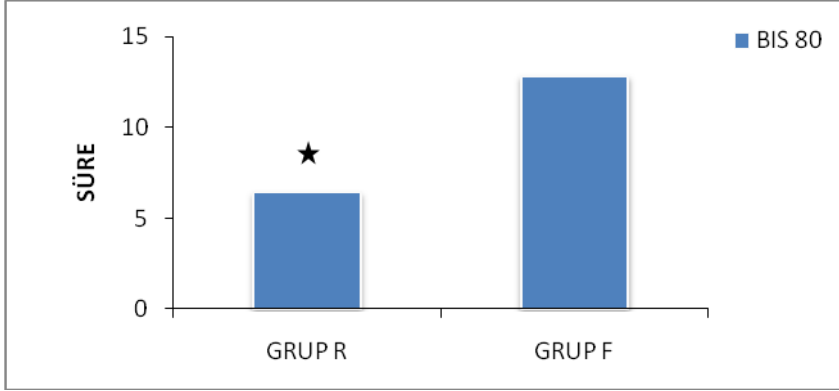
### Grupların fentanil ve remifentanil infüzyon bitiminden BIS 80' e erişim süresi

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda BIS 80'e erişim süresi fentanil grubuna göre istatistiksel olarak daha kısa bulundu ( $p<0.05$ ). (Tablo XVII, Şekil 14)

**Tablo XVII: Grupların fentanil ve remifentanil infüzyonu bitiminden BIS 80 oluncaya kadar geçen süreleri**

| SÜRE   | GRUP R         | GRUP F         |
|--------|----------------|----------------|
| BIS 80 | 6,4± 2,3 (dk)* | 12,8± 7,7 (dk) |

\* :  $p<0.05$  Grup F' ye göre



**Şekil 14: Grupların fentanil ve remifentanil infüzyonu bitişinden BIS 80 oluncaya kadar geçen süreler (\*: $p<0.05$  Grup F' ye göre)**

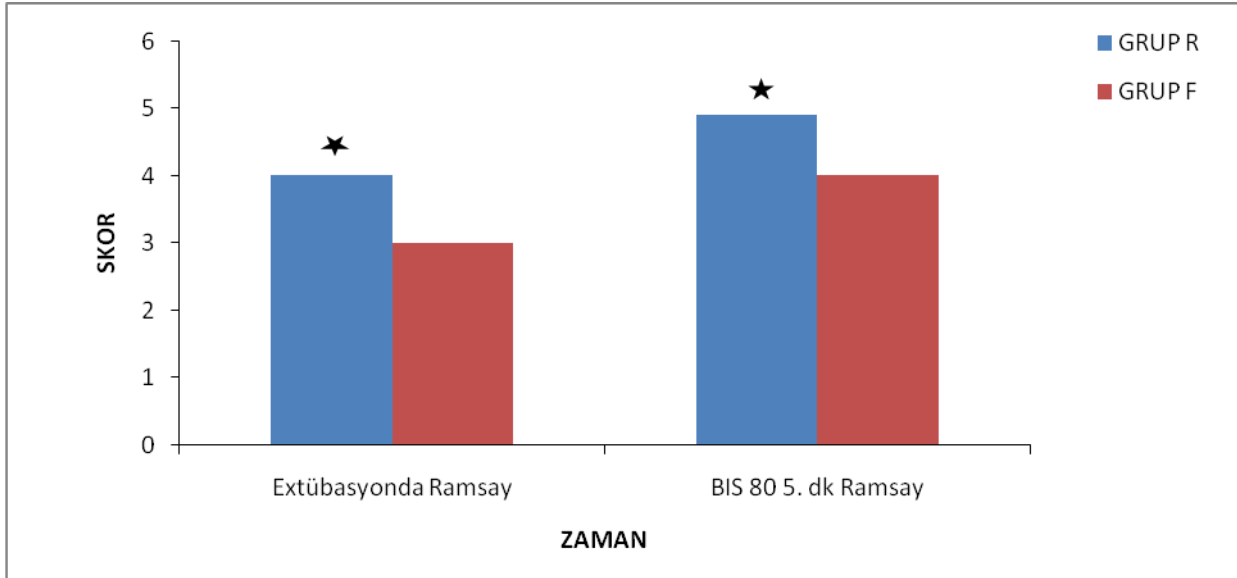
### Ekstübasyonda Ramsay Sedasyon Skoru

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda Ramsay Sedasyon Skalası ekstübasyonda ve ekstübasyondan sonra fentanil grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). (Tablo XVIII, şekil 15)

**Tablo XVIII: Grupların Ramsay Sedasyon Skorları**

|                      | <b>GRUP R</b> | <b>GRUP F</b> |
|----------------------|---------------|---------------|
| Ekstübasyonda Ramsay | 4,0*          | 4,9           |
| BIS 80 5. dk Ramsay  | 3,0*          | 4,0           |

\*:  $p < 0.05$  Grup F' ye göre



**Şekil 15: Grupların Ramsay Sedasyon Skorları (\*:  $p < 0.05$  Grup F' ye göre )**

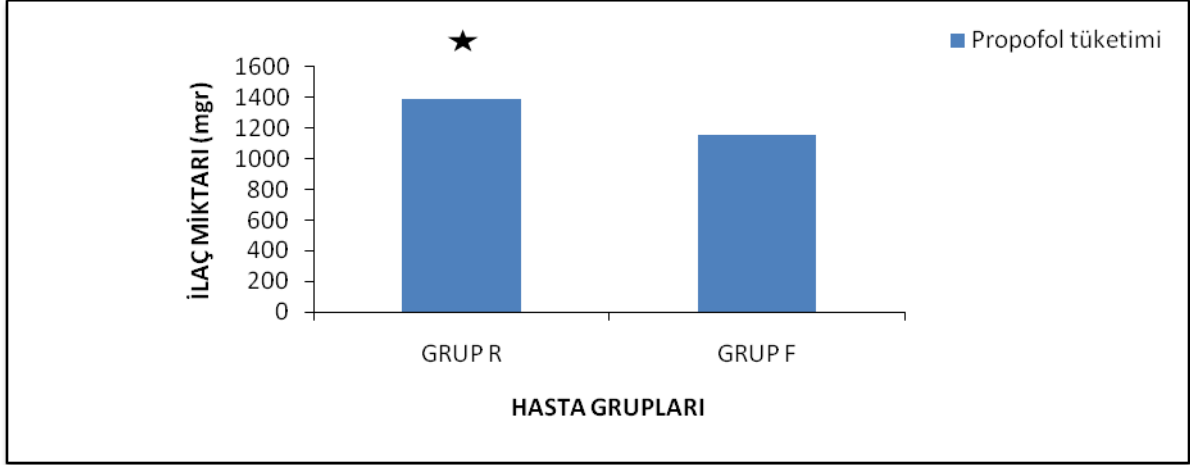
#### **14. Grupların propofol tüketimi**

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda propofol tüketimi fentanil grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu ( $p < 0.05$ ). (Tablo XIX, şekil 16)

**Tablo XIX: Grupların propofol tüketimi.**

|                        | <b>GRUP R</b> | <b>GRUP F</b> |
|------------------------|---------------|---------------|
| Propofol tüketimi (mg) | 1390,0*±80,6  | 1153,3±86,0   |

\*:  $p < 0.05$  Grup F' ye göre



**Şekil 16: Grupların propofol tüketimi (\*:p<0.05 Grup F' ye göre)**

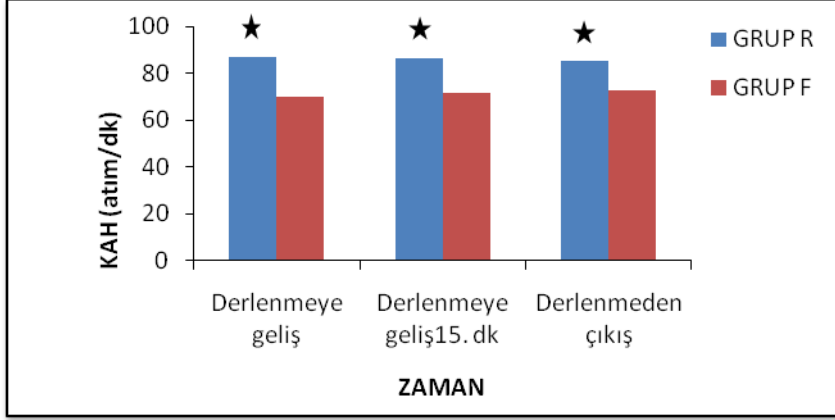
### 15. Derlenmede kalp atım hızı (KAH) değerleri:

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda derlenmede ölçülen KAH fentanil grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). (Tablo XX, şekil 17)

**Tablo XX: Grupların derlenmede KAH değerleri (atım/dk)**

| KAH (ATIM/DK)       | GRUP R    | GRUP F    |
|---------------------|-----------|-----------|
| Derlenmeye geliş    | 87,0±2,5* | 70,0±11,4 |
| Derlenme 15. dk     | 86,3±2,5* | 71,8±9,6  |
| Aldrete 9 olduğunda | 85,5±2,5* | 72,4±9,1  |

\* $p < 0.01$  Grup F' ye göre



Şekil 17: Grupların derlenmede KAH (atım/dk) (\*:p<0.01 Grup F' ye göre)

#### 16. Derlenmede ortalama arter basıncı (OAB):

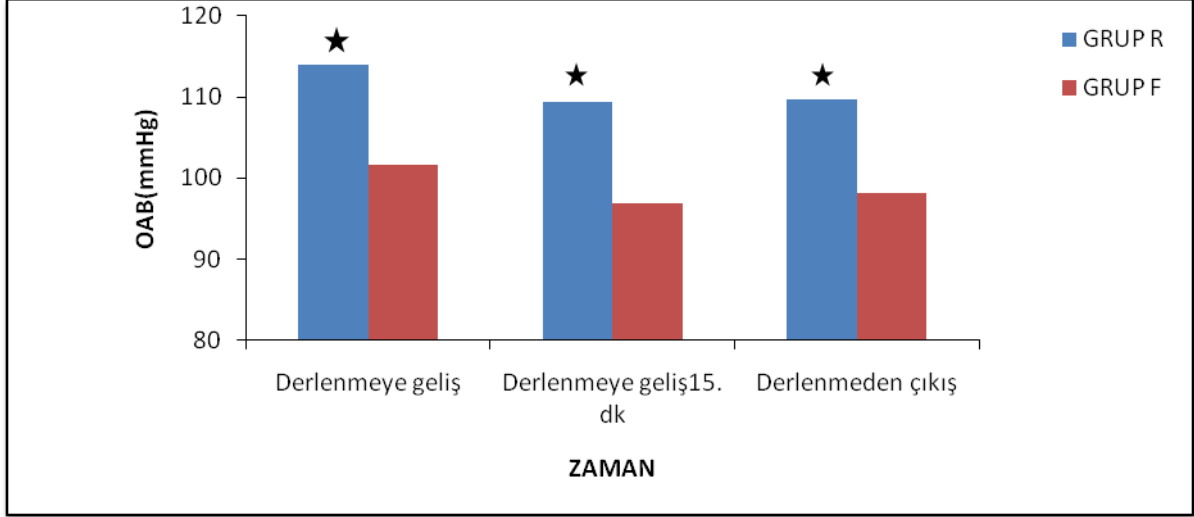
Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda derlenmede ölçülen OAB fentanil grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0.05). (Tablo XXI, Şekil 18)

Tablo XXI: Grupların derlenmede OAB (mmHg)

| OAB(MMHG)             | GRUP R      | GRUP F     |
|-----------------------|-------------|------------|
| Derlenmeye geliş      | 113,9±12,9* | 101,7±11,0 |
| Derlenmede 15. dakika | 109,3±13,0* | 96,9±13,7  |
| Aldrete 9 olduğunda   | 109,7±13,2* | 98,2±12,4  |

\*:p<0.01 Grup F'ye göre





**Şekil 18: Grupların derlenmede OAB (mmHg) (\*:p<0.01 Grup F'ye göre)**

**Derlenme ünitesinde istirahatteki VAS değerleri:**

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda derlenme ünitesinde istirahatteki VAS değerleri fentanil grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0.05). (Tablo XXII; Şekil 19)

**Tablo XXII: Derlenme ünitesinde istirahatteki VAS değerleri**

| VAS DEĞERLERİ | GRUP R      | GRUP F    |
|---------------|-------------|-----------|
| EP VASi* 5.dk | 7,2 ± 1,6** | 6,1 ± 1,9 |
| EP VASi 10.dk | 6,7 ± 1,7** | 5,5 ± 1,9 |
| EPVASi 15.dk  | 6,1 ± 1,5** | 5,2 ± 2   |
| EPVASi 30.dk  | 5,8 ± 1,5** | 4,6 ± 2   |

\*EPVASi: Erken postoperatif ( derlenme ünitesinde ) istirahatteki VAS.

\*\* : p<0.05 Grup F'ye göre.



**Şekil 19: Grupların derlenmedeki VAS değerleri (\*:p<0.05 Grup F'ye göre)**

t<sub>1</sub>= EP VASi 5.dk      t<sub>3</sub>= EP VASi 15.dk  
t<sub>2</sub>= EP VAS 10.dk    t<sub>4</sub>= EP VASi 30.dk

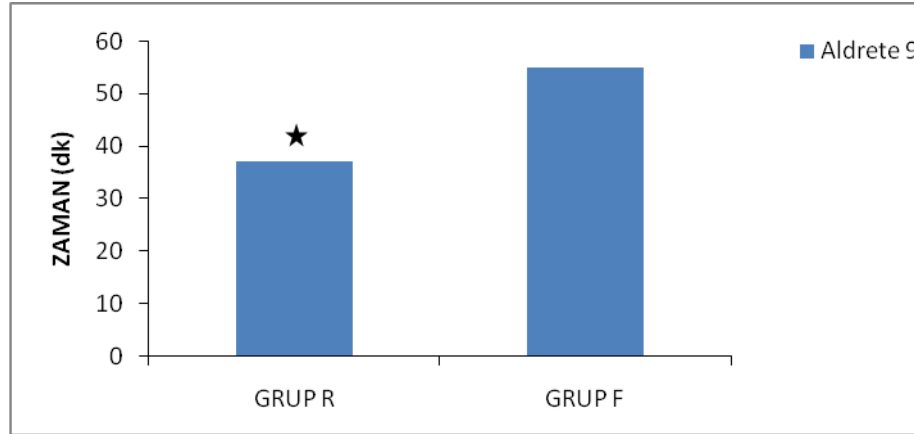
### Grupların Aldrete Skorları 9' a erişim zamanı

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında; remifentanil grubunda Aldrete skorları 9 olma zamanı fentanil grubuna göre istatistiksel olarak daha kısa bulundu ( $p<0.05$ ). (Tablo XXIII, şekil 20)

**Tablo – XXIII: Grupların Aldrete skoru 9' a erişim zamanı**

|           | GRUP R (N: 30 ) | GRUP F ( N:30) |
|-----------|-----------------|----------------|
| Aldrete 9 | 37±2,6(dk)*     | 55±2,7(dk)     |

\*: $p<0.05$  Grup F' ye göre



**Şekil 20: Grupların Aldrete Skoru 9' a erişim zamanı (\*: $p<0.05$  Grup F' ye göre)**

### **İntraoperatif ve Postoperatif Komplikasyonlar:**

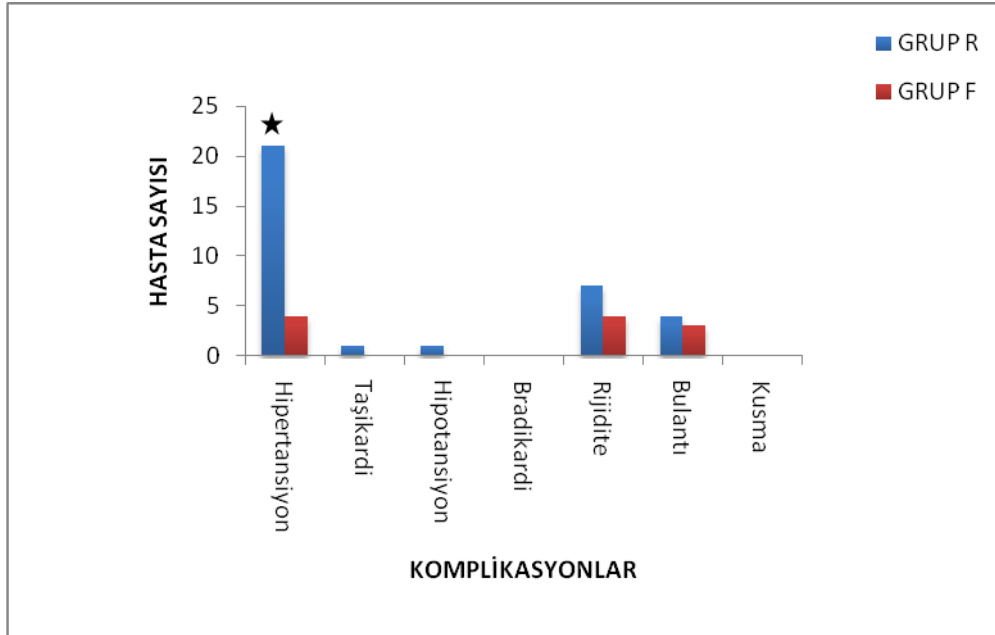
Remifentanil ve fentanil grupları intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; remifentanil grubunda çivili başlık takılırken 21 hastada hipertansiyon olması dışında diğer komplikasyon oranları açısından anlamlı fark bulunamadı ( $p<0.05$ ). İntraoperatif dönemde remifentanil grubunda çivili başlık takılırken 16 hastada, ekstübasyonda 6 hastada, derlenmede 4 hastada hipertansiyon gelişti. Fentanil grubunda ekstübasyonda 4 hastada, derlenmede 2 hastada hipertansiyon gelişti. Hastalar 10mg esmolola cevap verdiler. Remifentanil grubunda bir hastada hipotansiyon gelişti ve 10 mg efedrine cevap verdi. Remifentanil grubunda bir hastada taşikardi gelişti ve 10mg esmolola cevap verdi. Remifentanil grubunda 7 hastada fentanil grubunda 4 hastada

indüksiyonda rijidite gelişti ve pozitif basınçlı ventilasyonla düzeldi. Remifentanil grubunda 4, fentanil grubunda 3 hastada derlenmede bulantı gözlemlendi. (Tablo XXIV, şekil 21)

**Tablo XXIV: İntraoperatif ve Derlenme Komplikasyonları:**

|               | GRUP R | GRUP F |
|---------------|--------|--------|
| Hipertansiyon | 21*    | 4      |
| Taşikardi     | 1      | 0      |
| Hipotansiyon  | 1      | 0      |
| Bradikardi    | 0      | 0      |
| Rijidite      | 7      | 4      |
| Bulantı       | 4      | 3      |
| Kusma         | 0      | 0      |

\*:p<0.05 Grup F'ye göre



**Şekil 21: İntraoperatif ve Derlenme Komplikasyon oranları (\*:p<0.05 Grup F'ye göre)**

## TARTIŞMA

İntrakranial operasyonlarda gelişen hemodinamik değişiklikler intrakranial basınç ve beyin genişlemesi üzerinde minimal etkili olmalıdır. Tüm operasyonlarda olduğu gibi, anestezi indüksiyonunda, laringoskopi ve entübasyon anında gelişen sempatik stimülasyonla taşikardi ve kan basıncında artış meydana gelmektedir. İntrakranial girişimlerde kullanılan çivili başlık bu artışı ağırlaştırır. Bu artış miyokard oksijen tüketimini artırır, diyastolik dolumu da azaltarak, etkili koroner akımı engellemesiyle kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde de olumsuzluklara neden olmaktadır. Bilindiği gibi taşikardi kalbe, kan basıncı artışına göre daha fazla yük oluşturmaktadır(84).

Laringoskopi ve trakeal entübasyon, kan basıncı ve kalp hızında artışların daha fazla olduğu dönemlerdir. Bu artışlar miyokardın oksijen ihtiyacını artırmaktadır (84). Laringeal entübasyona karşı oluşan refleks yanıtın derecesi anestezi derinliği, süresi ve aynı zamanda hastanın yaşı, diyabet ve kalp hastalığı öyküsüne göre değişmektedir (85). Laringoskopi, trakeal entübasyon ve operasyon esnasındaki diğer stres faktörleri postoperatif komplikasyonları provoke etmekte ve intrakranial basınçları artırmaktadır. Entübasyon ve laringoskopiye yanıt olarak kan basıncı ve kalp atım hızında artış görülür. Bu refleks hemodinamik yanıt, glossofaringeal ve vagal yoldan afferent uyarılar başlatır. Bu uyarının suprasegmental ve hipotalamik sempatik merkezleri aktive etmesi sonucu, adrenal ve noradrenalin salınımına neden olan periferik sempatik yanıt oluşur.

Endotrakeal tüpün trakeaya yerleştirilmesi esnasında infraglottik reseptörler uyanır (86). Bu etkiler normal sağlıklı bireylerde tolere edilebilir. Ancak oluşan hipertansiyon ve taşikardi miyokardın oksijen gereksinimini artırmakta ve koroner perfüzyon zamanını kısaltmaktadır. Bu nedenle kalp rezervi kısıtlı hastalarda ciddi problemlerle karşılaşılabilir. Hemodinamik yanıtta istenmeyen değişiklikleri önlemek için derin anestezi, topikal veya intravenöz lidokain, doğrudan etkili vazodilatörler, opioidler, magnezyum ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı önerilmektedir(87).

Opioidler cerrahi stimulusa somatik yanıtlar ve otonomik sinir sistemini bloke etmek için dengeli anestezide gereken analjeziyi sağlar. Bu yüzden opioidler, cerrahi stresi azaltmak yoluyla cerrahi esnasında hemodinamik stabilitenin idamesine yardımcı olurlar. Anesteziklerin hipnotik komponentinin yeterli seviyede olmasına rağmen, hastalar arteriyel kan basıncında artış ve taşikardi ile cerrahi stimulusa yanıt verebilirler. Bunun nedeni artan katekolamin sekresyonunun kardiyak outputu ve sistemik vasküler rezistansı artmasıdır.

Kısa ve hızlı etkili bir opioid olan remifentanil hasta ihtiyacına göre titre edilebilir ve yüksek doz opioid anesteziinde yeni metodlarla ve kombinasyonlarla kullanılabilir (88,89).

Remifentanil etki başlama süresi ve yanlanma ömrünün kısa olması nedeniyle TİVA için uygun bir opioiddir. Remifentanilin yüksek dozlarda uygulandığında hipotansiyon ve bradikardi yaptığı gösterilmiştir(88). Ancak ameliyatın bitiminde infüzyon sonlandırıldığında analjezik etkinin de hızla ortadan kalkması önemli bir dezavantajdır. Uyanma ve derlenme döneminde şiddetli ağrı, hastalarda ajitasyon ve hipoventilasyon ile birlikte hipertansiyon ve taşikardi gibi istenmeyen hemodinamik değişikliklere yol açmaktadır.

Remifentanil proteine % 92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin  $\mu$ - opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, S ve K reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (90,91). Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (92). Remifentanilin major metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir (93). Remifentanil asit de aynı şekilde  $\mu$ , S, K reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğe göre 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan ve remifentanil ya da remifentanil asitle elektroensefalogramın (EEG) baskılanmasını araştıran bir çalışmada, metabolik ana bileşikten 4100 kat zayıf bulunmuştur. Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü  $\mu$ -opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir (93,94).

İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlk değerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yanlanma ömrünün 8.8-40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk.) belirtilmektedir (95,96,97). Etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az süre beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelmektedir.

Yayınlanmış çalışmalarda, remifentanilin terminal eliminasyon yarı ömrü konusunda farklı sonuçlar verilmektedir. Bunun nedeni yalnızca çok yüksek dozlar uygulandığında daha yavaş bir eliminasyon evresi gözlemlenmesidir. Tipik klinik dozlar temel alındığında, bu yavaş evre, testin saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan bütün çalışmalar, remifentanil uygulaması sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğunda görüş birliğindedir. Konsantrasyondaki bu hızlı azalmayı en iyi

ortaya koyan, infüzyon süresinden bağımsız bir şekilde, 3-5 dk gibi son derece kısa süreli olan koşullara duyarlı yarılanma ömrüdür.

Remifentanilin yarılanma ömrü, alfentanilinkinden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Solunum depresyonundan geri dönüşün araştırıldığı çalışmada, remifentanil ile opioid etkisinin hızla sonlandığı açıkça gösterilmiştir. Alfentanile eşdeğer güçteki konsantrasyonlarda 3 saat süreli remifentanil infüzyonlarından sonra, solunum remifentanille 15 dakikada solunum yeterli hale gelirken, alfentanille bu süre 45 dakikadan uzundur (94).

Başka bir çalışmada infüzyon hızları 80 kat arttırıldığında, remifentanil uygulanan hastaların tümü infüzyondan 10 dakika sonra yeterli solunum yapmıştır (95). Yaklaşık olarak eşdeğer güçte alfentanil ve remifentanil kullanılan bir klinik çalışmada, infüzyon kesildikten 5 dakika sonraki nalokson gereksinimi, alfentanil grubunda remifentanil grubundakinden anlamlı ölçüde daha yüksek (%17'ye karşılık %50) bulunmuştur (98). Esteraza dayanıklı metabolizma sayesinde ilacın etkisinde görülen bu hızlı azalma, ilaç normalin birkaç katı dozda bile uygulansa anestezi uygulanmasından sonra geç solunum depresyonu ortaya çıkmasını önler görünmektedir.

Bir çalışmada değişkenlik yüksek olmakla birlikte, karaciğer yetersizliği olan hastaların opioidlere daha duyarlı olduğu, dakika ventilasyonun %50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gerektiği saptanmıştır. Buna göre karaciğer hastalığı bulunanlarda, belli bir etki için verilmesi gerekli dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin ortadan kaybolması aynı derecede hızlı olacaktır (99). Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlemlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır (93).

Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli bir alan olmadığı düşünülmektedir. Buna göre remifentanilin IV uygulamadan sonra beyinde etki yaptığı yere iletilmesi, akciğerlerde ilk geçiş metabolizmasına uğramadığını gösteriyor (100). Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar (99,100). Bunun sonucu olarak, fentanil gibi diğer opioidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Dahası derlenme üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın cerrahi girişim bitene dek remifentanilin uygulanmasına devam edilebilir (99). Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki, remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil

ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir (53,54).

Pediyatrik hastalarda (2-12 yaş) yapılan bir çalışmada, remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinler için bildirilene çok benzemektedir (55). Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastaların başlangıç yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve o hasta üzerinde gerektiği şekilde titre edilmelidir (50). Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentadan kolayca geçer. Fakat diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. İlk araştırmalarda iv yolla verilen 0.1 µg/kg/dk remifentanildeki APGAR puanının, epidural yolla verilen 100 µg fentanildekinden farklı olmadığını göstermiştir. Fakat doğum yapan 39 kadından ikisinde, doğumdan sonra ve epidural morfin eklendikten sonra hafif solunum depresyonu geliştiği bildirilmiştir. Günümüzde kullanılan remifentanil formülünde glisin mevcut olduğundan epidural yolla uygulama önerilmemektedir (56).

Fentanil gibi uzun etkili opioidler ise kullanılan anesteziik ilaçları potansiyelize ederek uyanma ve derlenme süresini uzatmakta, solunum depresyonuna neden olmaktadır.

Jhaveri ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı çalışmada remifentanilin optimum indüksiyon dozunu araştırmışlardır.(100) Hastaları bilinç kaybı ve rijidite yönünden değerlendirilmişlerdir. Hastalara indüksiyonda 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20 µ gram/kg remifentanil verilmiştir. Bilinç kaybı sağlanamayan hastalara 2 mg/kg tiyopental verilmiştir. Remifentanil dozunun artmasıyla tiyopental dozu azalmış, rijidite artmıştır. Bilinç kaybı için median efektif doz (ED<sub>50</sub>) 12 µgr/kg olarak bulunmuştur. Hastaların % 80' ninde 8 µ gram/kg ve üzerindeki remifentanil dozlarında rijidite, 20 micro gram/kg remifentanil alan hastaların % 60 ında şidedli rijidite gelişmiştir. 4 µgr/kg ve altındaki dozlarda remifentanil alan hastalarda rijidite gözlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda hastalara indüksiyonda 3 µgr/kg remifentanil ve 3 µgr/kg fentanil verilmiştir. Hastaları bilinçleri 30 saniye aralıklarla değerlendirilmiş ve bilinç kaybı gelişmeyen hastalara 50 µgr remifentanil veya fentanil 2 dozda verilmiştir. Hala bilinç kaybı gelişmeyen hastalara sırası ile 30 saniye aralıklarla 125mg tiyopental verilmiştir. Gruplar arasında indüksiyonda ek ilaç verilen hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p > 0.05). Grup R'de ki 30 hastanın 23'ünde, Grup F' deki 30 hastanın 25' inde ek opioid ve tiyopental dozuna ihtiyaç olmuştur. Remifentanil veya fentanilin 3 µ gr/kg



dozları hastada entübasyon için yeterli bilinç kaybı oluşturmamıştır. Rijidite remifentanil grubundan 7 hastada, fentanil grubundan 4 hastada görülmüştür.

Gezer ve arkadaşlarının çalışmalarında induksiyonda remifentanil, alfentanil veya fentanil ile üç grup oluşturulmuştur. Grup I'deki olgulara 1 µg/kg remifentanil, Grup II'deki olgulara 15 µg/kg alfentanil, Grup III'deki olgulara 2 µg/kg fentanil intravenöz olarak uygulandıktan sonra her üç gruba da propofol 2 mg/kg ve rokuronyum 0,6 mg/kg dozda verilmiştir. KAH değerleri açısından değerlendirildiğinde, induksiyonunda öncesine göre, Grup I ve II'de laringoskopiden hemen önce istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Gruplar arası KAH değerleri incelendiğinde ise Grup II ve III'de entübasyondan 1 dakika sonra gözlenen artış, Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gezer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda 2 µg/kg dozda fentanil uyguladıkları Grup III'de KAH'da entübasyondan 1 dakika sonra gözlenen artış anlamlı bulunmuştur (101). Laringoskopi sırasında meydana gelen hemodinamik değişikliği en aza indirmek için fentanilin 3-8 µg/kg olarak verilmesi önerilmektedir (101). Gezer ve arkadaşlarının fentanili önerilen değerlerin altında kullandıkları için entübasyon sonrası KAH'da artış gördüklerini, çalışmamızda ise fentanili bu değerler arasında kullandığımız için KAH'da anlamlı fark olmadığını düşünmekteyiz.

Iyer ve arkadaşlarının kardiyak hastalarda entübasyondan dört dakika önce farklı fentanil dozlarında uyguladıkları çalışmada OAB'nin induksiyon öncesi değerlerin üzerine çıkmasını önleyen fentanil dozunun yaklaşık 3 µg/kg olduğunu bildirmişlerdir. Hipertansiyona daha yatkın olduğu düşünülen hastalar için en uygun doz 10 µg/kg iken, düşük perfüzyon basıncına daha yatkın hastaların 3 µg/kg fentanil dozundan daha fazla fayda göreceği sonucuna varmışlardır (102).

Biz çalışmamıza regüle olmayan hipertansiyonu olan hastaları almadık. 3 µg/kg fentanil ile induksiyon yapılan hastaların çoğunluğunda bilinç kaybı oluşturmak için ek 100 µg fentanil ve 125 mg tiyopentale ihtiyaç duyulmuştur. Laringoskopiye hemodinamik yanıtta her iki grupta da önemli bir artış gözlenmemiştir.

Cengiz ve arkadaşlarının çalışmasında remifentanil dozunun 2 µg/kg'dan düşük; 0.5 µg/kg ve 0.1 µg/kg olarak uygulandığı gruplardaki olgularda entübasyon sonrası SAB, DAB ve OAB değerlerindeki yükselmeler, yapılan anestezi ilaç dozunun entübasyona hemodinamik refleks cevabı yeterince baskılamadığı, buna karşın 2 µg/kg'dan daha fazla remifentanil dozuyla SAB, DAB ve OAB değerlerinde herhangi bir yükselme olmaması, bu reflekslerin yeterince baskılandığını göstermiştir (103). Bizim çalışmamızda 3 µg/kg

remifentanil ile indüksiyon yapılan hastaların çoğunluğunda bilinç kaybı oluşturmak için ek 100 µg remifentanil ve 125 mg tiyopentale ihtiyaç duyulmuştur. Laringoskopiye hemodinamik yanıtta her iki grupta da önemli bir artış gözlenmemiştir.

David S. Warner (104) 1999'da yaptığı çalışmada; nöroşirürji hastalarında remifentanil kullanmış ve deneyimlerini yayınlamıştır. Warner'e göre; remifentanil ve fentanil verilen hastalarda hemodinamik özellikler, perioperatif dönem dışında birbirine yakındır. Entübasyon ve deri insizyonu arasında remifentanil verilen hastaların çoğunda hipotansiyon gelişmiştir. Bu remifentanil indüksiyon dozunun 1 µg /kg olmasına bağlı olabilir. Bu çalışma tamamlandıktan sonra remifentanil deneyimi geriye dönük olarak gözden geçirildiğinde 65 yaşın üzerindeki hastalarda önerilen indüksiyon dozu 1 µg /kg'dan 0.5 µg /kg' ma indirilmiştir. Warner'e göre yaşlı nöroşirürji hastalarında indüksiyon hızının azaltılması, hipotansiyon vakalarını da azaltacaktır. Remifentanil verilen hastalarda hipertansiyon gelişme insidansı ayılmanın erken evresinde daha yüksek bulunmuştur. Warner'e göre bu protokolda, geçiş dönemi için bir analjezi bulunmadığından daha erken analjezik ihtiyacının ortaya çıkmasına bağlıdır.

Beyin cerrahı De Benitidis G. (105) 1999'da yaptığı bir yayında; nöroşirürji hastalarının kraniyotomiden sonra genellikle ağrı duyduklarını ve yeterli tedavi edilemediklerini söylemiştir. Warner'e göre hasta ayılmadan önce analjezi sağlanacak olursa remifentanile dayalı anestezi sonrasında hipertansiyon insidansı düşebilir. Remifentanilin bu açıdan üstünlüğü; idame dozundaki opioidin rezidüel etkisi ile ayılma döneminde analjezi amacı ile verilen opioid arasında, erken ayılma değişkenleri açısından (örneğin spontan ventilasyon ) çok az bir etkileşim olması, hatta hiç etkileşim olmamasıdır.

Bai N ve arkadaşları(106) 2009 yılında yaptıkları çalışmada beyin cerrahisi ameliyatlarında remifentanil propofol veya fentanili propofol infüzyonu kullanarak hemodinami ve postoperatif derlenmeyi karşılaştırmışlardır. Grup R'de remifentanil kan konsantrasyonu 3-5 µgr/l olacak şekilde uygulanmıştır. Grup F' de fentanil 2-3 µgr/kg/h dozunda devamlı infüzyon şeklinde verilmiştir. Grup R' de solunumun geri dönmesinden ekstübasyona kadar olan dönemde kalp hızı preoperatif değerlerden daha yüksek, grup F'de ise tüm operasyon boyunca kalp atım hızı preoperatif değerlere göre daha düşük bulunmuştur. Ortalama arter basınçları bütün hastalarda operasyonun sonuna kadar preoperatif değerlerden daha düşük bulunmuştur. Grup R'de spontan göz açma süresi grup F' den daha kısa bulunmuştur, fakat postoperatif ağrı skoru grup F' den daha fazla bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda; remifentanil grubu kendi içinde değerlendirildiğinde; çivili başlık takılırken, ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyondan sonra ölçülen kalp atım sayısı ve ortalama arter basıncı ölçülen diğer değerlerden daha yüksekti ( $p<0.01$ ). Fentanil grubunun kendi içindeki değerlendirilmesinde; ekstübasyondan önce, ekstübasyonda, ekstübasyondan sonra ölçülen kalp atım sayısı ortalama arter basıncı ölçülen diğer değerlerden daha yüksekti ( $p<0.01$ ). Bizim çalışmamızda çok yaşlı hastalar, regüle olmayan hipertansiyonu ve diabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya alınmadıkları için hipotansiyon ve bradikardiye çok az rastlanmıştır. Fentanil infüzyonu dura kapatıldığında, remifentanil infüzyonunda cilt insizyonu başlangıcında sonlandırıldıkları için ayılma döneminde her iki grupta da preoperatif değerlere göre daha yüksek kalp atım sayısı ve ortalama arter basıncı ölçümleri bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların ekstübasyonu BIS 80 olunca gerçekleştirilmiş ve cilt insizyonundan BIS 80 oluncaya kadar olan süreler karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak fentanil infüzyonu dura kapatıldığında kesilmesine rağmen; remifentanil grubunda cilt insizyonundan BIS 80 oluncaya kadar geçen süre fentanil grubuna göre istatistiksel olarak daha kısa bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Remifentanil yarılanma ömrü 3–7 dakika olan, çok kısa etkili bir fentanil analogudur. Remifentanilin indüksiyonda bolus olarak verilmesini takiben intraoperatif dönemde sürekli infüzyonunun, diğer kısa etkili opioidlere göre cerrahi uyarılara karşı oluşan yanıtları daha etkili bir biçimde baskıladığı ve daha stabil bir hemodinami sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (92-93). Ancak Kallar ve ark. (107) alfentanili remifentanilin 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  ve 0.  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  hızda iki farklı dozu ile karşılaştırmışlar, 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  hızda uygulanan remifentanilin entübasyon ve cilt insizyonuna yanıtı daha iyi baskılamakla birlikte daha fazla hipotansiyon ve bradikardiye neden olduğunu gözlemişlerdir. Trakeal entübasyon ve cilt insizyonunun her ikisi de stres yanıtı değerlendirmek için kullanılan güçlü uyanlardır. Bu uyanlara yanıt olarak izlenen hipertansiyon ve taşikardi anestezi derinliğinin tam kontrol altına alınamadığının bir göstergesidir (1). O'Hare ve arkadaşlarının çalışmasında (108), entübasyondan sonraki KAH ve OAB artışlarının önlenmesinde 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  remifentanil bolus dozun yeterli olmadığı, 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ve daha yüksek doz bolus uygulamaların etkili olduğu belirtilmiştir.

Hadimoğlu ve arkadaşları rasgele olarak 3 gruba ayrılan 45 olguya anestezi indüksiyonunda 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  remifentanil, 2 mg/ kg propofol, 0.15 mg/ kg sisatrakuryum, idamede ise grup 0.1' de 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  remifentanil, grup 0.25' de 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  remifentanil ve grup 0.5'de 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  remifentanil ile birlikte 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  infüzyon hızında propofol

uygulanmış. Olguların ortalama kan basıncı, kalp atım hızı, SpO2 değerleri ve derlenme süreleri kaydedilmiş. Cilt kesisi sırasında Grup 0.1' de ortalama kan basıncı ve kalp atım hızının diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüş. Grup 0.25 ve Grup 0.5 arasında ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı açısından anlamlı fark görülmemiş ( $p>0.05$ ). Grup 0.25'te 2 hastada, Grup 0.5' te 8 hastada hipotansiyon gelişmiş. Spontan solunum başlangıcı, ekstübasyon, göz açma ve Aldrete Derlenme Skoru  $\geq 8$  olma zamanları Grup 0.5'te anlamlı olarak uzun bulunmuş ( $p<0.05$ ). Yan etkiler açısından gruplar arasında fark yokmuş. Laparotomi uygulanan hastalarda stabil bir hemodinami ile hızlı derlenme sağlayan 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  infüzyon dozunda remifentanilin tercih edilebileceği kanısına varılmıştır (109).

Anestezi induksiyonu, trakeal entübasyon ve cerrahi uyarılar karşısında değişen hemodinamik yanıtların; olguların adrenerjik durumu ve peroperatif uygulanan anestezi ilaçlarının etkileriyle yakından ilişkisi vardır. Kardiyovasküler yanıtları minime indirebilmek için, topikal ve IV lokal anestezi, beta blokerler ve diğer kardiyak ajanların kullanılması önerilen yaklaşımlar arasındadır (87). Opioid uygulaması en çok tercih edilen yöntemdir. Bu uygulamanın en tartışılan tarafı orta ve yüksek doz kullanımlarda sık rastlanan yan etkilerdir. Biz bu çalışmada, uyarılar karşısında optimal koşulları sağlayan ve en az yan etki oluşturan remifentanil dozunu araştırmayı amaçladık. Yapılan klinik çalışmalarda remifentanilin etkisinin hızlı ortaya çıktığı, dağılım hacminin küçük olduğu, yeniden dağılımının hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8-40 dakika olarak saptandığı bildirilmiştir (88-89). Remifentanilin hızla etki gösterdiği plazma ile etki de bulunduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrü 1.0-1.5 dakikadır. Bu kısa "dengelenme yarı ömrü" hızlı yeniden dağılımla birlikte, etkinin doruğa erişme süresinin 1.5 dakika olmasına yol açmaktadır (90).

Keleş ve arkadaşlarının (110) 2002 yılında yaptıkları çalışmada timpanoplasti operasyonu planlanan 50 olguyu rasgele iki gruba ayırdılar. Anestezi induksiyonundan önce tüm olgulara bolus doz iv remifentanil 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  uygulandı, sonra I. gruba ( $n=25$ ) 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ , II. gruba ( $n=25$ ) 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  remifentanil infüzyonuna başlandı. 3 dk sonra 2 mg/kg propofol ve 0.1 mg/kg vekuronyum verilmesini takiben endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesine 2/1 N2O/O2 ve %1.2 (end-tidal) sevofluran ve remifentanil infüzyonu ile devam edildi. İnfüzyon başladıktan 1 dk ve 3 dk sonra, entübasyon öncesi ve sonrasında, cerrahi insizyon öncesi ve sonrasında hemodinamik değerlerden sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) ile induksiyon sırasında

gözlenen yan etkiler kaydedildi. Sonuç olarak; tüm opioidlerde görülen remifentanil dozunun yüksek tutulmasının analjezik etkinlik bakımından fark yaratmadığı, toraks rijiditesi, bradikardi, gibi istenmeyen yan etkilerin insidansında artışa neden olduğu görüşüne varmışlardır. 1µg kg-1 bolus doz remifentanil uygulamasını takiben, I. Grup olgularda uyguladığımız gibi 0.5 µg/kg/ dk infüzyona devam edilmesinin, hemodinamik stabiliteyi korumak ve yan etkilerin sayısını azaltmak bakımından uygun bir yöntem olduğu düşünüldü.

Biz çalışmamızda grup R' de remifentanili 0.1 µg/kg/ dk infüzyon dozunundan başladığımız için çivili başlıkta kalp atım hızı ve ortalama arter basıncında artış grup F' den daha yüksek bulunmuştur. Grup F' de de infüzyon 0.1 µg/kg/ dk başlanmıştır. Fakat yarılama ömrü remifentanilden daha uzun olduğu için; verilen indüksiyon dozunun çivili başlıktaki kalp atım sayısı ve ortalama arter basıncının artmasını önlemiştir. Daha sonra remifentanil infüzyon dozu kalp hızı ve ortalama arter basıncının preoperatif değere göre %20 artması baz alınarak ortalama 0,5 µg/kg/ dk dozundan fentanil dozu ise 0.1 µg/kg/ dk dozundan verilmiştir.

Gaudino ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada (111) remifentanil ve fentanil infüzyonlarının anesteziden derlenmeye etkilerini karşılaştırmışlardır. Grup F' de 2-3µg/kg/h fentanil, grup R' de 0,25 µg/kg/h remifentanil kullanmışlardır. Anestezi indüksiyonu tiyopental ve panküronyum ile yapılmış, anestezi idamesinde remifentanil veya fentanille beraber propofol infüzyonu kullanılmıştır. Derlenme Modifiye Aldrete Skorlarına göre değerlendirilmiştir. Grup R' de postoperatif ortalama arter basıncı daha yüksek, anesteziden derlenme ise daha kısa bulunmuştur. Postoperatif bulantı kusma insidansı her iki grupta da benzer bulunmuştur.

Glass ve arkadaşlarının (112) fentanille yaptıkları çalışmada fentanilin yüksek dozlarının (> 2 ng/ml) anesteziden derlenmeyi geciktirdiği ve solunum depresyonu yaptığı bulunmuştur. Bu çalışmada solunum depresyonundan kaçınmak için fentanil plazma konsantrasyonunun 2 ng/ml'yi aşmaması gerektiği, 1-2 ng/ml aralığındaki plazma konsantrasyonunun izofluran ile birlikte yeterli anestezi sağladığı söylenmektedir.

Bizim çalışmamızda remifentanil infüzyon dozu kalp hızı ve ortalama arter basıncının preoperatif değere göre %20 artması baz alınarak ortama 0,5 µg/kg/dk dozundan fentanil dozu ise 0.1 µg/kg/ dk dozundan verilmiştir. Fentanil infüzyonu dura kapatıldığında, remifentanil infüzyonunda cilt insizyonu başlangıcında sonlandırıldıkları için ayılma döneminde her iki grupta da preoperatif değerlere göre daha yüksek kalp atım sayısı ve ortalama arter basıncı ölçümleri bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların ekstübasyonu BIS 80 olunca

gerçekleştirilmiş ve cilt insizyonundan BIS 80 oluncaya kadar olan süreler karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak fentanil infüzyonu dura kapatıldığında kesilmesine rağmen; remifentanil grubunda cilt insizyonundan BIS 80 oluncaya kadar geçen süre fentanil grubuna göre istatistiksel olarak daha kısa bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Bizim çalışmamızda da preoperatif kan gazı değerleri ile intraoperatif kan gazı değerleri arasında grup içi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

## SONUÇ

Intrakranial operasyonlarda gelişen hemodinamik değişiklikler intrakranial basınç ve beyin genişlemesi üzerinde minimal etkili olmalıdır. Intrakranial girişimlerde kullanılan çivili başlık bu artışın daha fazla olmasına neden olmaktadır. Bu artış kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde de olumsuzluklara neden olmaktadır.

Opioidler cerrahi stimulusa somatik yanıtlar ve otonomik sinir sistemini bloke etmek için dengeli anestezide gereken analjeziyi sağlar. Bu yüzden opioidler, cerrahi stresi azaltmak yoluyla cerrahi esnasında hemodinamik stabilitenin idamesine yardımcı olurlar. Anesteziklerin hipnotik komponentinin yeterli seviyede olmasına rağmen, hastalar arteryal kan basıncında artış ve taşikardi ile cerrahi stimulusa yanıt verebilirler. Bunun nedeni artan katekolamin sekresyonunun kardiyak outputu ve sistemik vasküler rezistansı artmasıdır. Kısa ve hızlı etkili bir opioid olan remifentanil hasta ihtiyacına göre titre edilebilir ve yüksek doz opioid anestezisinde yeni metodlarla ve kombinasyonlarla kullanılabilir (75,74).

Biz çalışmamızda Grup F' de çivili başlıkta kalp atım sayısını ve ortalama arter basıncını grup R' den daha düşük bulunmuştur. Ancak kalp atım sayısı normal değerler arasında seyrederken, ortalama arter basıncı normal değerlerden yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da 3µg/kg opioid dozu entübasyon için yeterli olmayıp; ek opioid dozuna ve ek tiyopental dozuna ihtiyaç olmuştur. 3µg/kg fentanil veya remifentanil dozunun entübasyon için yeterli bilinç kaybı oluşturmadığı saptanmıştır. Her iki grupta da entübasyonda rijidite görülmesi açısından önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Fakat fentanil grubunda anesteziden derlenme daha uzun sürmüştür. Fentanil grubunda intraoperatif maliyet daha düşük olarak hesaplanmıştır. Fakat grupların maliyet açısından değerlendirilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Her iki grupta ek doz ve ek ilaç ihtiyacının fazla olması; induksiyonda kullanılan dozların yetersiz kaldığını, remifentanil grubunda propofol tüketiminin fazla olması remifentanil idame dozunun yetersiz olduğunu, düşündürmüştür. Remifentanil bu dozda uyarılara karşı hemodinamik yanıtı önlenekte yetersiz bulunmuş ve bu dozda bile remifentanil ile rijidite daha fazla görülmüştür.

Derlenme sırasında BIS 80 olana kadar geçen sürenin fentanil grubunda uzun olması, Ramsay skalasının yüksek olması, Aldrete skorunun daha düşük ve 9 olana kadar geçen sürenin uzun olması, postoperatif vital bulguların ve VAS ın daha düşük olması, Fentanilin intrakranial girişimlerde daha iyi derlenme, postoperatif analjezi ve hemodinami kontrolü sağladığını göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Klinik anesteziyoloji. Nörofizyoloji ve anestezi. Lange 3.baskı. Günes Kitabevi Ankara 2004; (567- 582)
2. Kayhan Z. Nöro anestezi Anestezi 2.Baskı, İstanbul 1997; (639- 646)
- 3.Kayhan Z. Entübasyonun Fizyopatolojik etkileri ve Komplikasyonları. Klinik Anestezi 2.Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 1997; (239- 40)
- 4.Morgan E, Maged M. Complications of Laryngoscopy & intubation. In: Clinical Anesthesiology. 1.ed. Prentice-Hall International Inc, Los Angeles, 1991; 3 (59: 67-68 )
- 5.Miller RD. Anesthesia. Churchill- Livingstone 4.ed. 1994; 42 (8); (17449-74 )
- 6.Fassoulaki A, Kanieris P. Does atropine premedication affect the cardiovascular resposne to laryngoscopy and intubation? Br J Anaesth 1982; 54: 10651.
7. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004, S: 37-64.
8. Tonner PH, Scholz J. The sinking brain: How to measure consciousness in anaesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006, 20: 1- 9.
- 9.Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006, 20: 81- 99.
- 10) Newfield P, Cottrell EJ. Nöroanestezi El Kitabı. Aypar Ü (çeviri ed.). Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara. 2003, 34- 37.
11. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. Anesthesiology Clin North Am. 2001, 19: 947- 966.
12. Olson MD, Chioffi MS, Macy GE, Meek GL, Cook HA. Potential benefits of BIS monitoring in critical care: A case study. Crit Care Nurse. 2003, 23-24.
- 13.Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. McGraw- Hill, New York, 2002, pp: 86-126.
14. Stuss DT, Meiran N, Guzman DA, Lafleche G, Willmer J. Do long tests yield a more accurate diagnosis of dementia than short tests? A comparison of 5 neuropsychological tests. Arch Neurol. 1996, 53: 1033-1039.
15. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyografic activity falsely elevates bispectral index. Anesthesiology. 2000, 92: 1485- 1457.
16. Sebel PS, Lang E, Rampil I. J, White PF et all. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. Anesth Analg. 1997, 84: 891-899.



17. Luginbühl M, Schnider T. W. Detection of awareness with the bispectral index: Two case reports. *Anesthesiology*. 2002, 96: 241-243.
18. Stanski D. R., Shafer S. L. Measuring Depth of Anesthesia. In: *Miller's Anesthesia*, Ronald D. Miller (ed), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp: 1249-1257.
19. Kears L. A, Manberg P, Chamoun N, DeBros F. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol / nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1994, 81: 1365-1370.
20. Liu J., Singh H., White P. W. Electroencephalographic bispectral analysis predicts the depth of midazolam –induced sedation. *Anesthesiology*. 1996, 84: 64-69.
21. Schmidt G. N., Bischoff P., Standl T. et al. Narcotrend, bispectral index and classical electroencephalogram variables during emergence from propofol / remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg*. 2002, 95: 1324-1330.
22. Myles P. S., Leslie K., McNeil J. Et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B- Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004, 363: 1757-1763.
23. Liu J., Singh H., Wu G., Gaines G. Y. Use of the EEG bispectral index to predict awakening from general anesthesia. *Anesth Analg*. 1994, 78: 1-5.
24. Bannister C. F. , Brosius K.K., Sigl J. G. Et al. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg*. 2001, 92: 881-887.
25. Song D. Vlyman J., White P.W., Is the bispectral index useful in predicting fast- tract eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane. *Anesth Analg*. 1998, 87: 1245-1248.
26. Kayaalp O. Narkotik(Opioid) Analjezikler. *Tibbi Farmakoloji*. Altıncı baskı, 1992 cilt 2; 1987-2030
27. Erdine S. Opioid Analjezikler. *Ağrı* 2000. 494-509
28. Miller RD: *Anaesthesia* 5th edition. Churchill Livingstone NY 2000; Vol. 1, 273-77
29. Morgan GE, Mikhail MS.: *Nonvolatile Anesthetic Agents*. *Clinical Anaesthesiology* 2 th ed Apleton& Lange, Stamford, 1996; 137-41
30. Stoelting RK. Opioid Agonist And Antagonist. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* 3 th edition, Lippincot-Raven, Philadelphia 1999; 77-111
31. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the perioperative period. *Br J Anesth*. 1998; 81: 38-50

32. Derbyshire DR, Chimelewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anesthesia* 55: 855-59,1993
33. Shepard L.C, Gelman S,Reves J.G. Humoral response of hypertensive patients to laryngoscopy. *Anesth. Analg.* 1981: 60: 276-77
34. Collins VJ. İntravenöz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. *Principles of Anesthesia*; 3 th edition, Lea-Febirger, Philedelphia,1993;Vol.1,Second 26: 701-7347.
35. Hughes M.A, Glass P.S.A, Jacobs J.R: Context-sensitive halftime in multicompartmant pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76:334-341
36. James M.K, Vuong A, et al. Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultrashort acting  $\square$ -opioid analgesic, in anesthetised dogs. *J.pharmacol Exp. Ther.* 1992; 263:84-91
37. James M.K, Feldman PI, Shuster SV, et al. Opioid reseptör activity of 6187084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. *Journal of Pharmacolgy and Exp.Ther* 1991;259:712-718
38. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. *Anesthesiology* 1993; 79: A1203
39. Westmoreland CL, Hoke JF, et al. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893-903
40. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, et al. Effects of remifentanil;a new short acting opioid on cerebral flow, brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetised with isoflurane and nitrousoxide. *Anesthesiology* 1993;79:107-113
41. Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX, et al. İn vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency (abstract). *Anesthesiology* 1995;83:A 381
42. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comperative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:226-232
43. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, etal. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (6187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993 ;79:881-892
44. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil (6187084B). *Anesth Analg.*1993, 77:1031-1040

45. Kapila A, Glass PSH, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1995;83:868-875
46. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al. Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolised by esterases. *Anesth. Analg* 1995;81:619-623
47. Monk T.G, Batenhorst RL, Folger WH, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil during nitrous-narcotic anesthesia (abstract). *Anesth.Analg.*1994;78:S293
48. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996;84:812-820
49. Hoke JF, Dershwitz M, Glass PSA, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:531-541
50. Minto CF, Schnider TW, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997;86:10-23
51. Camu F, Sneyd JR, Holgersen JH. 11.th World Congress of Anaesthesiologists, 14-20 April 1996, abstract P645
52. Cartwright DP, Kwalsuik O, Cassuto J, et al. *Anaesth Analg* 1997;83:1014-1019
53. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. *Anesthesiology* 1996;85:721-728
54. Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, et al. *Anesthesiology* 1994;81
55. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetised children 2-12 years of age (abstract) *Anaesth Analg* 1995;80:593
56. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanyl: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia (abstract). *Anesthesiology* 1996;85:A 894
57. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst RL, et al. Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997;87:253-259
58. Randel G.L, Fragen R.J, Librojo ES, et al. Remifentanyl blood concentration effect relationship at skin incision in surgical patients compared to alfentanil (abstract). *Anesthesiology* 1994;81:A375
59. Glass PSA, Doherty M, Jacobs JR, et al. Plasma concentration of fentanyl, with %70 nitrous oxide, to prevent movement at skin incision. *Anesthesiology* 1993;78:842-847
60. Glass PSA, Kapila A, Muir K, et al. A model to determine the relative potency of opioids: alfentanil versus remifentanyl (abstract) *Anesthesiology* 1993;79:A378
61. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. Reduction of isoflurane, minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology* 1996; 54:721-728

62. Mc Ewan AI, Smith C, Dyar O, et al. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993;78:864-869
63. Brunner MD, Breithwaite P, Jhaveri R, et al. The MAC reduction of isoflurane by sufentanil *Br.J.Anaesth* 1994;72:42-46
64. Westmoreland CL, Sebel PS, Grapper A. Fentanyl or alfentanil decreases the MAC of isoflurane in surgical patients. *Anaesth. Analg* 1994;78:23-28
65. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth. Analg.* 1995;80:990-993
66. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anaesth Analg* 1996;83:348-353
67. Rayston D, Kirkham A, et al. Remifentanyl based total intravenous anesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamic responses through surgery (abstract) *Anesthesiology* 1996;85:A83
68. Vuyk J, Mortens MJ, Glofsen E, Bovill JG. Opioid selection affects the propofol concentration that assures both adequate anesthesia and a rapid recovery. *Anesthesiology*
69. Erdine S. Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000, S:13-111.
70. Güzeldemir ME. Ağrı tedavisinde Genel Prensipler ve Örnekler. Gata As. Tıp Fak. Anesteziyoloji ders notları, 2000.
71. Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber protection to the spinal cord. *Exp Neurol.* 1996, 16: 316-332.
72. Birrell GJ, McQueen DS, Iggo A, Coleman RA, Grubb BD. PG I<sub>2</sub> – induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. *Neurosci Lett.*1997, 124: 5-8.
73. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. *J. Neurosci.* 1993,13: 2273-2286.
74. Cohen RH, Perl ER. Contributions of arachidonic acid derivatives and substance P to the sensitization of cutaneous nociceptors. *J. Neurophysiol.* 1990, 64: 457-464.
75. Walker K, Perkins M, Dray A. Kinins and kinin receptors in the nervous system. *Neurochem Int.* 1995, 26:17-26.
76. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth.* 1995, 75:125-131.
77. Suzuki H. Recent topics in the management of pain: development concept of the preemptive Analgesia. *Cell Transplant.* 1995, 4: 53-56.

78. Garcia-Leme J, Hamamura L, Leite MP, Rochae Silva M. Pharmacological analysis of the acute inflammatory process induced in the rat's paw local injection of carragenin and heating. *Br J Pharmacol.* 1973, 48: 88-96.
79. Schneider SP, Perl ER. Selective excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn by aspartate and glutamate in vitro: correlation with location and excitatory input. *Brain Res.* 1985, 360: 339-343.
80. Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined microiontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain.* 1991, 47: 85-93.
- 81.Coderre TR, Katz J, Vaccarion AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain.* 1993, 52: 259-285.
82. Yugo O, Kitahata LM, Collins JG, et al. Fentanyl and alfentanil suppress brainstem pain transmission. *Anesth Analg.* 1985, 64: 597-600.
83. Mallenholt P, Post C, Rawal N, Freedman J, Hokfelt T, Paulsson I. Antinociceptive and neurotoxic actions of somatostatin in rat spinal cord after intrathecal administration. *Pain.* 1988, 32: 95-105.
84. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A metaanalysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:1011-22
85. Wolman RL, Fiedler MA. Esmolol and beta-adrenergic blockade. *AANA J.* 1991 Dec;59(6):541-8. Review. PMID: 1686346 [PubMed - indexed for MEDLINE]
86. Morgan GE, Mikhail MS. *Airway Management Clinical Anaesthesiology* 2 nd edition Apleton & Lange, Stanwford 1996;50-72
87. Kovac AL, Azad SS, Ster P, et al. Remifentanil versus alfentanil in balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth.* 9: 532-541. 1997.
88. Camu F, Royston D. Inpatient experience with remifentanil. *Anesth Analg.* 1999; 89: 15-21.
89. T. A. Bowdle et al. *European Journal of Anaesthesiology*, 1997, 14, 374-79.
90. Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B, Rowbotham DJ. Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1998; 80: 467-9.

91. Hogue CW Jr, Bowdle TA, O'Leary C, ve ark. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 279–85.
- 92 . Rosow CE. An overview of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: 1-3.
93. Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 80–94.
- 94 . Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, ve ark. Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. 1995; 81: 619-23.
- 95 . Kovac AL, Azad SS, Steer P, Witkowski T, Batenhorst R, McNeal S. Remifentanyl versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth* 1997; 9: 532–41.
96. Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, ve ark. A comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg* 2000; 91: 163–9.
97. Department of Anaesthesia and Intensive Care IRCCS H Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo, Foggia, Italy. [freddydelgaudio@tin.it](mailto:freddydelgaudio@tin.it)
98. Splinter W, Cervenko F. Haemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in geriatric patients effects of fentanyl, lidocaine and thiopentone. *Can J Anaesth* 1989; 36: 370-376.
99. A comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing carotid endarterectomy  
P. W. Doyle , J. P. Coles , T. M. Leary , P. Brazier and A. K. Gupta Department of Anaesthesia, Box 93, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge CB2 2QQ, UK  
Correspondence: A. K. Gupta. Copyright European Academy of Anaesthesiology, 2000
100. X Jhaveri, Rajiv MD; Joshi, Pradip MD, FRCA; Batenhorst, Randall PharmD; Baughman, Verna MD; Glass, Peter SA, MBChB, FFA(SA) Received from the Department of Anesthesia, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina. Submitted for publication June 17, 1996. Accepted March 18, 1997.
101. Gezer A, Arslan G, Berkel G, Sezen Ö, Gürsu T, Arıkan Z. Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtın önlenmesinde remifentanyl, alfentanil ve fentanilin karşılaştırılması. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2002; 1: 16-19
102. Iyer V, Russell WJ. Induction usign fentanyl to supress the intubation response in the cardiacac patient. What is the optimal dose? *Anaesth. Intens. Care* 1988;16:411-417

103. Cengiz M, Ganıdağlı S, Ölmez G. Kas gevşeticisiz endotrakeall entübasyon: Propofol induksiyonunu takiben uygulanan üç farklı remifentanil dozunun karşılaştırılması. *Türk Anest. Rean. Der. Dergisi* 2004;32:356-361
104. Warner DS, et al. A study with remifentanil in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1999;89:33-39
105. De Benitidis G, Lorenzetti A, Migliore M, et al. Postoperative pain in neurosurgery. *Neurosurgery* 1996;38:466-468
106. Bai N, Guo Q, Cheng Z, Wang Y, Yang S. Z- Department of Anesthesiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009 Jan;34(1):59-62.
107. Kallar SK, Hurt TW, Wetcler BV, ve ark. A single blind comparative study of the safety and efficacy of remifentanil and alfentanil for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: A32.
108. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur RK, Hughes D, Carabine U. Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia *Br J Anaesth* 1999 Feb; 82(2):283-5.
109. Hadimoğlu N, Sanlı S, Özgürel Ö, Arıcı G, *Anestezi Dergisi* 2006; 14 (1): 48 – 52
110. Keleş G, Yentür Y, Sakarya H, ve ark. Anestezi induksiyonu sırasındaikifarklı dozda remifentanil infüzyonunun karşılaştırılması Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
111. Del Gaudio A, Ciritella P, Perrotta F. *Minerva Anesthesiol.* 2006 May;72(5):309-19
112. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89: 7-14.

