

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK ABDOMİNAL CERRAHİ HASTALARINDA BIS
(Bispectral Index) KULLANIMININ PROPOFOL TÜKETİMİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hanife Şafak VAROL

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç.Dr. Fatma ÜLGER

SAMSUN-2009

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK ABDOMİNAL CERRAHİ HASTALARINDA BIS
(Bispectral Index) KULLANIMININ PROPOFOL TÜKETİMİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hanife Şafak VAROL

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç.Dr. Fatma ÜLGER

SAMSUN-2009

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, bana ve çalışma arkadaşlarıma her zaman sevgi, şefkat ve anlayış gösteren değerli öğretim görevlisi ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Fatma ÜLGER' e değerli bilgilerinden yararlandığım ve tez protokolünün oluşma aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Sibel BARIŐ'a, tüm hocalarıma tez çalışması boyunca bana yardımcı olan birçok acı ve tatlı anıları paylaştığım asistan arkadaşlarıma, tez yapım aşaması dâhil yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Dr. Serkan VAROL'a tüm anestezi teknisyenleri ve ameliyathane çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Hanife Şafak VAROL

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜRLER	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER ve KISALTMALAR	III
TABLolar	VI
ŞEKİLLER	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	35
BULGULAR	39
TARTIŞMA	57
SONUÇ	64
KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
BİS	: Bispektral İndeks
DBS	: Double Burst Stimulation
Dk	: Dakika
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyelografi
ETCO ₂	: End-tidal Karbondioksit Basıncı
FDA	: Food Drug Administration
G	: Gauge
Hz	: Hertz
İM	: İntramüsküler
İUP	: İşitsel Uyarılmış Potansiyel
İV	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
N ₂ O	: Azot Protoksit
OKB	: Ortalama Kan Basıncı
PaCO ₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PTC	: Post-tetanic Count
SKA	: Serebral Kan Akımı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
Sn	: Saniye
SpO ₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TOF	: Train Of Four
MCI	: Manüel Kontrollü İnfüzyon
TCİ	: Target Kontrollü İnfüzyon

TABLolar

- Tablo I** : Güçlü özgül opioid agonistlerinin İzofluran MAC'nı %50 azaltma yeteneklerine dayalı göreceli güçleri.
- Tablo II** : BIS algoritma
- Tablo III** : Aldrete Derlenme Skalası
- Tablo IV** : Pediatrik Objektif Ağrı Skalası
- Tablo V** : Cheops Skalası
- Tablo VI** : Verbal Descriptor Scale(Vds)(Ağrı)
- Tablo VII** : Bulantı – Kusma Skalası
- Tablo VIII** : Grup P ve Grup P- BİSde yaş, ağırlık, boy değerleri ve ASA risk sınıflaması değerleri
- Tablo IX** : Grup P ve Grup P-BİS de kalp hızı değerleri
- Tablo X** : Grup P ve Grup P-BİS' de sistolik kan basıncı değerleri,
- Tablo XI** : Grup P ve Grup P-BİS' de diastolik kan basıncı değerleri,
- Tablo XII** : Grup P ve Grup P-BİS' de ortalama kan basıncı değerleri
- Tablo XIII** : Grup P ve Grup P-BİS' de oksijen satürasyonu değerleri.
- Tablo XIV** : Grup P ve Grup P-BİS' de ETCO₂ değerleri,
- Tablo XV** : Grup P-BİS'de 3–5 ve 6–12 yaş arasında bis değerleri,
- Tablo XVI** : Grup P ve Grup-BİS' de propofol tüketimi değerleri (mg)
- Tablo XVII** : Grup P ve Grup P-BİS' de verbal ağrı skalası değerleri,
- Tablo XVIII** : Grup P ve grup-bis de pediatrik objektif ağrı skalası değerleri,
- Tablo XIX** : Grup P ve Grup P-BİS' de aldretenin ≥ 9 olmasına kadar geçen süre değerleri,
- Tablo XX** : Cheops değerleri,

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : BIS XP monitör
- Şekil 2** : BIS sensörü yerleşimi
- Şekil 3** : Grup P ve Grup P-BİS' de kalp hızı değerleri.
- Şekil 4** : Grupların sistolik kan basıncı değerleri.
- Şekil 5** : Grup P ve Grup P-BİS' de diastolik kan basıncı değerleri.
- Şekil 6** : Gruplar arasında ortalama kan basıncı değerleri.
- Şekil 7** : Grup P ve Grup P-BİS' de ETCO₂ değerleri.
- Şekil 8** : Gruplar arasında propofol tüketimi değerleri.
- Şekil 9** : Gruplar arasında verbal ağrı skalası değerleri.
- Şekil 10** : Gruplar arasında pediatrik objektif ağrı skalası değerleri .
- Şekil 11** : Gruplar arasında aldretenin ≥ 9 olmasına kadar geçen süre değerleri.

ÖZET

Total intravenöz anestezi (TİVA), inhalasyon anestezisine göre kardiyovasküler stabiliteyi daha iyi koruduğu, tam ve hızlı derlenme sağladığı ileri sürülerek son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde TİVA uygulamasında etki sürelerinin kısa olması nedeniyle hipnotik olarak propofol, analjezik olarak da remifentanil tercih edilmektedir. Biz bu çalışmamızda TİVA uyguladığımız hastalarda anestezi gözüyle ve objektif olarak BİS kullanarak propofol tüketimini nasıl değiştirebileceğimizi araştırdık.

Çalışmaya elektif abdominal cerrahi geçirecek 3–12 yaş pediatrik ASAI-II, girişim süresi 45 dakika veya daha uzun sürecek 60 hasta çalışmaya dâhil edildi. Ağır kKardiyo-vasküler sistem bozuklukları olanlar, renal, karaciğer yetmezliği olanlar, kalıcı solunumsal ve nörolojik hastalığı olan ve tedavi gören çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar randomize olarak 30 kişilik iki gruba ayrıldı. Premedikasyonda her iki gruba hidroksizin şurup 0,5 mg/kg ameliyattan bir saat önce p.o verildi.

İndüksiyona 3 mg/kg propofol ve sisatrakuryum 0,2 mg/kg ile başlanılacak, entübasyondan sonra hastalar %40 oksijen–hava karışımıyla 10 ml/kg tidal volümle ventile edildiler. Anestezi devamlılığı propofol 5-10 mg/kg/s ve remifentanil 0,2 µg/kg/dk ile sağlanarak ve propofol dozları Grup P-BİS’ de BİS değerleri (40–60) arasında kalacak şekilde t, Grup P de hemodinamik parametrelere göre ayarlandı.

Tüm hastalara Ooperasyon odasında; EKG, kalp hızı, non-invaziv kan basıncı ölçümü, pulse-oksimetri, ETCO₂, vücut ısısı, TOF ve BIS monitorizasyonu yapıldı. Hastalara uyutulduktan sonra cerrahi başlamadan, parasetamol suppozituar. 20mg/kg uygulandı. Grup P ‘de başlangıç kan basıncı değerlerinin %20’den ’si veya daha fazlası düştüğünde propofol er ise infüzyon oranları 2mg /kg aralıklarla azaltıldı ve 15 dk. beklendi, hala düzelme olmadıysa tekrar azaltıldı, remifentanil infüzyon oranı 0,2 µg/kg/dk olarak sabit tutuldu. Grup P-BİS de remifentanil dozu 0,2 µg/kg/dk sabit tutulup propofol dozu BİS değerlerine göre 2mg/kg aralıklarla arttırılıp azaltıldı. Hastaların idame sıvısı 4–2–1 kuralına göre hesaplandı ve 1/3 izodex olarak verildi cerrahi kaybı ise 10 ml/kg olarak hesaplandı ve RL olarak verildi. Yaş gruplarına göre normal nabız değerlerinin altına düştüğünde bradikardi kabul edildi ve hastalara yaşa göre 0,02 mg/kg atropin İV verildi.di yapıldı.Hastaların preoperatif ve, intraoperatif 5,

10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150, dakikalarda kalp hızı, sistolik, diastolik, ve ortalama, kan basıncı, sSpO₂, ETCO₂, TOF değerleri ve vücut sıcaklıkları kaydedildi.ı, tofTOF değeri iki ve daha üzerinde olduğunda idame kas gevşetici yapıldı. Remifentanil son cilt sütürü atıldıktan sonra, propofol cerrahi işlem bittikten sonra kesildi ve preoperatif ve extübasyon hariç end-tidal karbondioksit değerleri ve kullanılan propofol miktarı miktarıdüzeyi kaydedildi. Remifentanyl son cilt sütürü atıldıktan sonra ,propofol cerrahi işlem bittikten sonra kesildi. Hastalar post-operatif derlenme sürecinde uyanma odasında aldrete skoru, modifiye objektif ağrı skalası , bulantı kusma skalası, CHEOPScheops ağrı skalası, ve verbal ağrı skalası ile takip edildi. Ağrı skalarının herhangi birinin değeri ≥ 5 olduğunda hastalara meperidin 0,5 mg/kg İV uygulandı. Hastaların propofol değişim süreleri de dakika olarak, kullanılan sıvılar ve miktarları mililitre olarak kaydedil Cerrahi sonrasında tüketilen propofol miktarı kaydedildi. Aldrete skoru ≥ 9 olduğu süre kaydedildi ve hastalar bundan sonra servise gönderildi.

Hasta grupları arasında demografik veriler açısından, KAH, OAB, SAB, DAB, SpO₂, ETCO₂, anestezi süreleri açısından anlamlı fark yoktu. Total propofol tüketimi ve birim zamandaki propofol tüketimi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Aldrete skorunun ≥ 9 olma süresi, modifiye objektif ağrı skalası , bulantı kusma skalası, CHEOPScheops ağrı skalası, ve verbal ağrı skala açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre TIVA uygulamalarında BIS monitorizasyonunun propofol tüketiminin azaltılmasına katkısı olmadığı sonucu bulunmuştur.

ABSTRACT

Total intravenous anesthesia procedure, on the concept that when it is compared with the inhalation anesthesia procedure, it better protects the cardiovascular stability and enables a complete and fast recovery, is recently being used at a wide scale. In the application of our daily TIVA procedures, because of their short effectiveness periods, agent such as propofol and remifentanil are preferred respectively for hypnotic and analgesic reasons. In the course of this study, on the patients for whom we have applied a TIVA procedure, we conducted a research in order to find out how can we, being an anesthetist and treating in an objective manner, change the propofol intake by referring to BIS.

60 ASAII categorized pediatric patients whose ages varied between 3 to 12 and who are supposed to undergo an elective abdominal surgery procedure which may last 45 minutes or over, were included in this study. Those children who were suffering from cardio-vascular system dysfunctions, renal/liver deficiencies, ongoing respiratory and neurological disorders, were left out of this study. These patients were randomly divided into two groups each consisting of 30 children. During the premedication phase, one hour ago from the start of surgical operation, both groups received orally hydroxyzine syrup at the dose of 0,5 mg/kg.

The induction phase was started with the administration of propofol and sisatrakuryum at the doses of respectively 3 mg/kg and 0,2 mg/kg. After the completion of intubation phase, these patients, through the use of 40% oxygen/air mixture, were ventilated by a tidal volume of 10 ml/kg. By administering propofol and remifentanil at the doses of respectively 5-10 mg/kg/second and 0,2 µg/kg/minute, the continuity of anesthetic procedure was provided and the doses of propofol were adjusted in Group P-BIS as to remain between BIS values of 40 to 60 while, in Group P, it had been adjusted according to the hemodynamic parameters.

All patients, in the operating theatre, were monitored in respect with the parameters such as ECG, heart rate, non-invasive blood pressure value, pulse-oxymetry, ETCO₂, body temperature, TOF and BIS. After having rendered the patients sleepy, a paracetamol suppository was applied as 20mg per kilogram. When the initial blood pressure levels of Group P have recorded a decrease more than 20%, the rates of

propofol infusions were lowered with the intervals of 2mg /kg and a time period reaching 15 minutes was waited for and since no recovery was still existed, then these infusion rates were again lowered and the remifentanil dose was kept fixed as 0,2 µg/kg/minute. In Group P-BIS, the remifentanil dose was kept fixed as 0,2 µg/kg/minute and accordingly the propofol dose, as per the BIS values, were raised and lowered with the intervals of 2mg/kg. The level of maintenance fluid received by the patients, was calculated according to the rule of 4–2–1 and administrated as 1/3 isodex while the surgical procedure loss which was inflicted on the patients, had been calculated as 10 ml/kg and given as RL. When the pulse rates, with respect to the age groups, went under the normal levels, then this case was regarded as a bradycardia and patients were intravenously administered with atropine at the dose of 0,02 mg/kg. During the preoperative and intraoperative phases of patients, their heart rates, systolic, diastolic and average blood pressures, SpO₂, ETCO₂, TOF values and body temperatures were recorded at the minutes of 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120 and 150. When the TOF value was traced as two or over, a maintaining muscle relaxation process was applied. After the removal of last dermal sutura, the administration of remifentanil was stopped upon the end of surgical procedure applied with propofol and accordingly the used amount of propofol was recorded. These patients, during the course of postoperative recovery carried out in the waking room, were monitored through the Aldrete score, modified objective pain scale, nausea and vomiting scale, CHEOPS and verbal pain scale. When the value of any pain scales was observed as ≥ 5 , these patients were intravenously administered by meperidine at the dose of 0,5 mg/kg. The period wherein the Aldrete Score had been traced as ≥ 9 , was recorded and the patients, after on, were sent to their wards.

In respect with the demographical data, no significant difference was observed between two patient groups when the levels of KAH, OAB, SAB, DAB, SpO₂, ETCO₂ and anaesthetic procedure duration were taken into consideration. In regard with the total propofol infusion at the unit time, no significant differences ($p>0,05$) had existed between two groups. No significant differences had existed between two groups in regard with the modified objective pain scale, nausea and vomiting scale, CHEOPS, verbal pain scale and the fact that the time period of Aldrete score was ≥ 9 .

Consequently, the data obtained through our performed study, serves to indicate that during the application of TIVA procedure, the BIS monitoring process did not contribute in any way to the lessening of propofol consumption.

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda günübürlük cerrahiye eğilimin artması, anestezi indüksiyon ve idamesinde, yeni ve kısa etkili intravenöz ve inhalasyon anestezi ilaçların araştırılmasına ve klinik uygulamalarda kullanılmasına yol açmıştır. Bu gibi ilaçlar hem anestezi derinliğinin hızlı bir biçimde kontrol edilmesini hem de postoperatif derlenme daha hızlı ve kaliteli olmasını sağlar.

Total intravenöz anestezi (TİVA), inhalasyon anestezisine göre kardiyovasküler stabiliteyi daha iyi koruduğu, tam ve hızlı derlenme sağladığı ileri sürülerek son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde TİVA uygulamasında etki sürelerinin kısa olması nedeniyle hipnotik olarak propofol, analjezik olarak da remifentanil tercih edilmektedir. Yeni μ -opioid reseptör agonisti olan remifentanilin etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması, doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, analjezi gereken durumlarda çok kısa dönemler için ya da uzun bir dönem boyunca intraoperatif derin bir analjezi sağlaması ve uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilirliği, gerek TİVA' da gerekse dengeli inhalasyon anestezisinde tercih edilen bir opioid ajanı olmasını sağlamıştır.

Biz bu çalışmamızda TİVA uyguladığımız hastalarda anesteziist gözüyle ve objektif olarak BIS kullanarak propofol tüketimini nasıl değiştirebileceğimizi araştırdık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Modern anestezi 1846'da eterin kullanılması ile başlar. Azot protoksitin serüveni de aynı tarih ve dönemlerden geçmiştir. 1950'li yıllardan önce kullanılmakta olan anestetik maddelerin çoğu patlayıcı olması nedeniyle sakıncalı idi. Ameliyathanelerde elektrokoter ve giderek birçok elektrikli aletlerin kullanılması sebebiyle, patlayıcı yanıcı olmayan inhalasyon anesteziklerinin bulunması gerekiyordu. II. Dünya Savaşı'nda elde edilen deneyimlerden halojenleşmenin maddelerin patlayıcı özelliğini kaldırdığı anlaşılmıştır ve yapılan çalışmalar sırasında halotanın bulunması bir dönüm noktası olmuştur.

Sonraları halotanın ortaya çıkan yan etkileri nedeniyle yeni maddeler bulunmasına yönelik çalışmalar sonucu, bir seri metil-etil-eter sentezlenmiştir. En son olarak bulunan inhalasyon anesteziklerinden halojenli eter olan sevofluran ve desflurandır. Ama şimdiye kadar bulunan inhalasyon ajanlarının hiçbirisi ideal anestezi sağlamamıştır. Son 20–25 yıldan beri yeni kısa etkili intravenöz ajanların klinik uygulamaya girmesiyle anestezi indüksiyon ve idamesinde inhalasyon ajanlarının yerine, bolus ya da devamlı infüzyon halinde intravenöz ajanların kullanımı artmıştır. Özellikle gününbirlik cerrahiye eğilimin artması, kısa etkili anestezik ajan ihtiyacını doğurmuştur. Bu gibi ajanlar anesteziistlere, ameliyatlardan sonra sadece hastanın hızlı derlenmesi kolaylığını sağlamamış, ayrıca hastanın anestezik durumunun hızlı intraoperatif kontrol edilmesini de sağlamıştır. Kısa etkili anestezik ajanlar birkaç terapötik alanda birden geliştirilmektedir: Volatil anestezikler, nöromüsküler blokerler ve intravenöz anesteziklerde gelişmeler olmuştur. Desfluran ve sevofluran geliştirilmiş kısa etkili volatil anesteziklerdir.

Yeni intravenöz hipnotik ajan olan propofol, tiyopental ve metohexital gibi eski indüksiyon ajanlarına göre önemli avantajlar göstermektedir. Remifentanil, fenilpiperidin derivativesi olan selektif μ (mü) reseptör agonisti bir opioiddir. Özellikle kullanışlı ajan olmasını sağlayan metabolik ve farmokokinetik profili dikkat çekicidir.

Remifentanilin piperidin halkasının N-açıl geçici ekine bağlı bir metil ester bağı vardır. Bu metil ester bağı remifentanilin kan ve başka dokularda bulunan nonspesifik esterazlarla hızlı ve yaygın şekilde metabolize edilmesine olanak verir. Bu

metabolik inaktivasyon modu, hastadaki analjezik anestezi seviyesinin kesin kontrolünü sağlaması yanında, remifentanilin uzamış ya da tekrarlanan uygulamalarında dahi hızlı derlenmeyi sağlar.¹

TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ

TİVA, oksijen ve hava karışımıyla ventile edilen hastalarda sedatif – hipnotik, opioid ve kas gevşeticilerin intravenöz yolla infüzyon şeklinde kombine olarak kullanılma tekniğidir. Geleneksel inhalasyon anestezisine karşı alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

TİVA' nın Avantajları²⁻³

1. TİVA'da indüksiyon hızlı ve düzgün olarak sağlanabilir.
2. Maske ile inhalasyondaki boğulma hissi, anestezi ajanının hoş gitmeyen kokusu, bilincin yavaş olarak kalkması, indüksiyonun uzun sürmesi gibi hastayı rahatsız eden sakıncalar olmaz.
3. TİVA'da kullanılan iv ajanların patlama ve yanma riski yoktur.
4. TİVA'da kullanılan ilaçların çoğu spesifikdir.
5. Çünkü bunlar volatil anesteziğin neden olduğu sanılan yaygın hücresel etkilerden çok reseptör bölgelerine etki ederler, reseptör bölgelerine etki eden ilaçların etkileri sınırlıdır ve doz-yanıt ilişkisi tahmin edilebilir.
6. Kalbi katekolaminlere karşı hassaslaştırmazlar, daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlarlar. Ventriküler aritmi, miyokardiyal depresyon görülme olasılığı azdır.
7. Ketamin hariç iv anestezi ajanları serebral kan akımını ve serebral oksijen kullanımını azaltırlar, intrakranial basıncı düşürürler.
8. TİVA'da derlenme daha hızlı ve düzgündür.
9. Postoperatif bulantı kusma insidansı düşüktür, hastalar ağrıdan daha az şikâyet ederler.
10. Vücuttan atılmaları pulmoner fonksiyona bağlı değildir.

TİVA' nın sakıncaları³

1. İv indüksiyon yapılırken ilaç yavaş olarak ve uyku sağlayacak en düşük dozda verilerek yan etkileri en aza indirilmelidir.
2. İlacın plazma düzeyi hızla yükselir ve bir kez verildikten sonra plazma düzeyini düşürmek mümkün değildir. Bu özellikle genel durumu düşük hastalarda önemlidir.

3. İndüksiyon sırasında ilaç vital merkezlere hızla ulaştığından apne ve hipotansiyon gibi etkiler inhalasyon ajanlarından daha belirgindir. Bu özellikle kardiyovasküler rezervi sınırlı hastalarda önemlidir.
4. Kardiyak sfinkter ve diğer koruyucu refleksler de hızla deprese olduğundan, iv anesteziyle regüjitasyon ve aspirasyon olasılığı fazladır.
5. İlacın kendisi veya katkı maddesi iritan olabilir.
6. Tromboflebit, ektravasküler veya intraarteriel enjeksiyonlarda ciddi sorunlar olabilir.
7. İstemsiz kas hareketleri, öksürük, hıçkırık, laringospazm gelişebilir.
8. Ayrıca iv enjeksiyonların kendisine ait sorunları görülebilir.
9. TİVA'da ilacı düzenli ve kontrollü bir infüzyon şeklinde verebilmek için dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası veya enjektör pompası gibi aletler gerekir.

Sürekli infüzyon anestezisinde kullanılan ilaçların ideal özellikleri ^{3,4}

1. Suda eriyebilmeli.
2. Tercihen sudaki solüsyonu bulunmalı, solüsyonu stabil olmalı, solüsyon ışığa maruz kalınca bozulmamalı.
3. Kullanılan enjektör ve setlere absorbe olmamalı.
4. İntraarteriel veya damar dışına verildiğinde doku hasarı yapmamalı, intravenöz enjeksiyon yerinde ağrı, flebit, trombozise yol açmamalı.
5. Hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlamalı, etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde göstermeli.
6. Etki süresi kısa olmalı, karaciğer, kan veya damardan zengin diğer organlar tarafından metabolize edilerek inaktive olmalı.
7. Metabolitleri inaktif olmalı, toksik olmamalı, suda eriyebilmeli.
8. Vital fonksiyonlar üzerine etkisi minimal olmalı.
9. Kümülatif etki göstermemeli.
10. Aşırı duyarlılık yapmamalı.
11. Teratojenik olmamalı.
12. Postoperatif psişik reaksiyonlara neden olmamalı.
13. İndüksiyonda istemsiz kas hareketlerine, rijiditeye ve hıçkırığa neden olmamalıdır.

Ancak henüz tüm bu özellikleri gösteren ideal bir iv anesteziik madde yoktur. Uygulamada yapılacak iş elimizde bulunan ilaçlar içinde hasta ve girişim için en uygun olanın seçilmesidir.

TİVA için bugün kullanılmakta olan ajanlar şunlardır. ³

- Propofol
- Etomidat
- Midazolam
- Ketamin
- Alfentanil
- Fentanil
- Remifentanil

TİVA gerektiren durumlar

1. Tüm cerrahi girişimlerde oksijen ve azot protoksit anestezisine ek olarak, volatil ajanlara alternatif olarak infüzyon şeklinde,
2. Hızlı ve düzgün bir derlenme önemli olduğu günöbirlik cerrahide,
3. Kardiyopulmoner cerrahide by-pass sırasında inhalasyon anesteziiklerinin kesildiği dönemde farkında olma durumunun(awareness) önlenmesi amacıyla,
4. KBB ameliyatlarında orta kulak cerrahisinde ve mikrolarenjiyal cerrahide,
5. Oftalmik cerrahide glokom ve retina dekolmanı operasyonlarında,
6. Nöroşirurji operasyonlarında,
7. Büyük ve uzun süreli abdominal cerrahide,
8. Laparoskopik cerrahide,
9. Yüksek oksijen konsantrasyonlarının verilmesi gerektiği bronkoskopi, tek akciğer ventilasyonu, bronko-trakeal ameliyatlarda, kardiyak tamponadın boşaltılmasında
10. Lokal ve rejyonal anestezide sedasyon amacıyla kullanılmaktadır

REMİFENTANİL

Klinik kullanımı,1996'da ABD'de onaylanan yeni sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmokokinetik görünüş kazandırmaktadır.

İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır.⁵ 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 özellikleri

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 yada 50 µg/mil'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.^{6,7} Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder.⁸

Remifentanilin majör metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir.⁹ Remifentanil asit de aynı şekilde µ,S,K reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800–2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan ve remifentanil ya da remifentanil asitle elektroansefalogramın (EEG) baskılanmasını araştıran bir çalışmada, metabolik ana bileşikten 4100 kat zayıf bulunmuştur. Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü µ-opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir.^{6,10}

Farmokokinetik 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.¹¹ Aynı şekilde remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmemektedir.¹²

İnsanlarda remifentanilin farmokokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlk değerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8,8- 40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60–120 dk.) belirtilmektedir.^{9,13,14}

Etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir.

Yayınlanmış çalışmalarda, remifentanilin terminal eliminasyon yarı ömrü konusun da farklı sonuçlar verilmektedir. Bunun nedeni yalnızca çok yüksek dozlar uygulandığında daha yavaş bir eliminasyon evresi gözlemlenmesidir. Tipik klinik dozlar temel alındığında, bu yavaş evre, testin saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan bütün çalışmalar, remifentanil uygulaması sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğunda görüş birliğindedir. Konsantrasyondaki bu hızlı azalmayı en iyi ortaya koyan, infüzyon süresinden bağımsız bir şekilde 3–5 dk gibi son derece kısa süreli olan koşullara duyarlı yarılanma ömrüdür.

Remifentanilin yarılanma ömrü, alfentanilinkinden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Solunum depresyonundan geri dönüşün araştırıldığı çalışmada, remifentanilin opioid etkisinin hızla sonlandığı açıkça gösterilmiştir. Alfentanile eşdeğer güçteki konsantrasyonlarda 3 saat süreli remifentanil infüzyonlarından sonra, solunum remifentanille 15 dakikada yeterli hale gelirken, alfentanille bu süre 45 dakikadan uzundur.¹⁵ Başka bir çalışmada infüzyon hızları 80 kat arttırıldığında, remifentanil uygulanan hastaların tümü infüzyondan 10 dakika sonra yeterli solunum yapmıştır.¹⁶

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.¹⁷ 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.¹² Ancak remifentanil kullanımı, postoperatif ağrı insidansında ya da ağrının kontrolü yöntemlerinde değişiklik yaratmamaktadır:

- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (örneğin diklofenak, ketorolak)
- Yaranın lokal anesteziyle infiltrasyonu (örneğin % 0,5'lik bupivakain)
- Opioid (örneğin morfin)
- Epidural (örneğin % 0,15 bupivakain ve 4 µg ml fentanil)

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olur. Remifentanilin esteraza dayalı metabolizması, farmokokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmokokinetik 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.¹⁸ Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlemlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır.¹⁹

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.²⁰ Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar.^{21,22} 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.²¹

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.^{23,24}

Pediyatrik hastalarda (2–12 yaş) yapılan bir çalışmada, remifentanilin farmokokinetik özellikleri erişkinler için bildirilene çok benzemektedir.²⁵ 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. Altmış beş yaşın üzerindeki hastaların başlangıç yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve o hasta üzerinde gerektiği şekilde titre edilmelidir.²⁰ 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.²⁶

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 anestezik

konsantrasyon) 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.¹⁴ 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 µg/kg alfentanilde 176 µg/kg olarak bulunmuş, bu da remifentanilin tek doz verildiğinde alfentanilden 10–20 kat güçlü olduğunu doğrulamıştır.²⁷ Dört saatlik süratli bir infüzyonda 0,05 µg/kg/dk dozunda remifentanil, 0,5 µg/kg/dk alfentanile eşit düzeyde solunum depresyonu yaratmıştır.¹⁶ Buna göre infüzyon açısından gönüllülerdeki solunum depresyonu yapma yeteneğine bakılarak, remifentanilin alfentanilden 10 kat güçlü olduğu söylenebilir.

Randel ve arkadaşları % 66 azot protoksit varlığında deri insizyonu sırasında hareketi önlemek için, remifentanil ve alfentanilin en düşük infüzyon hızının ne olması gerektiğini saptamışlardır.

Remifentanil için ED50 0,1 µg/ kg/dk bulunurken, alfentanil için ED50 0,5 µg/ kg/dk'dır. 80,75 µg/ kg/dk dozunda alfentanil infüzyonundan sonra yanıt hızı, 0,04 µg/kg/dk dozunda remifentanilden sonrakiyle aynıdır. Buna göre söz konusu çalışmaların ikisi de infüzyon hızı bakımından remifentanilin alfentanilden 10–20 kat güçlü olduğunu göstermektedir.²⁸ Randel ve arkadaşları tarafından yapılan söz konusu çalışmada, tam kanda remifentanil konsantrasyonları da ölçülmüştür. Hastaların %50'sinde %66 azot protoksit varlığında deri insizyonuna hemodinamik, sempatik ya da somatik yanıtı önleyen kan/plazma konsantrasyonu (Cp50 deri insizyonu), remifentanilde 2 ng ml, alfentanilde ise 90 ng ml' dir. (tam kan konsantrasyonu) Bu daha önce belirlenmiş 240 ng ml' lik (plazma konsantrasyonu) alfentanil Cp50 deri insizyonu ve 4,12 ng ml'lik (plazma konsantrasyonu) fentanil Cp50 deri insizyonu değerlerine uymaktadır.^{28,29}

Remifentanille yapılan çalışmada, indüksiyon için propofol kullanırken, fentanil ve alfentanilin Cp50 değerinin belirlendiği çalışmalarda ek bir ilaç

kullanılmamıştır. Dolayısıyla, remifentanil için belirlenen 2 ng ml'lik Cp50 değeri gerçek değer in 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.³⁰

Remifentanilin izofluran MAC'nı azaltma yeteneği de araştırılmıştır. Aynı araştırmada fentanil, sufentanil ve alfentanilin de izofluran MAC'nı azaltma yetenekleri incelenmiştir. MAC'da %50 azalma sağlayan opioid konsantrasyonu, eşdeğer 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).^{31,32,33,34}

Tablo I: Güçlü özgül opioid agonistlerinin İzofluran MAC'nı %50 azaltma yeteneklerine dayalı göreceli güçleri

Opioid	İzofluran MAC' da %50 azalmayla sonuçlanan plazma konsantrasyonu ng ml ⁻¹)	İzofluran MAC' da %50 azalma temelinde fentanile göre hesaplanan güç
Fentanil	1,67	1
Sufentanil	0,14	12
Alfentanil	28,8	1/16
Remifentanil	1,37	1,2

Hemodinamik etkiler

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır. Remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur.

Arada başka ilaçların varlığında kan basıncında daha büyük düşüşler olmuştur; bunlar büyük oranda belirgin bradikardiye bağlıdır ve hastalara önceden glikopirolat verilerek önlenabilir. Remifentanil 5 µg/ kg dozlarında histamin salınımına yol açmaz. Remifentanilin 1 µg/kg/dk'lık infüzyon hızlarının, sternotomiden sonra

çıkan stres yanıtını ortadan kaldırdığı (adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarında değişiklik yoktur) gösterilmiştir.³⁵

Solunuma etkileri

Diğer μ -opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Dış uyarılar olmadığında, gönüllülerde inspiryum havasında % 8 CO₂ varlığında 0,05–0,1 μ g/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır.³² Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması vb çok sayıda etkene bağımlıdır.

Remifentanilin diğer μ -opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Aynı şekilde remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu hızla (genelde 3 dakika içinde) geri gelmesini sağlayacaktır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir.⁸

Santral sinir sistemi ve kas-sinir kavşağı üzerindeki etkileri

Remifentanil EEG'de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır.³⁶ 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 μ g/kg üzerindeki dozların rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir.

Sonuçta remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 μ g/ kg. aşmamalıdır. Remifentanil uygulamasından sonraki 30–60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, rijidite gözlemlenmemiştir.³⁷

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'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.^{14,19}

Farmakodinamik ilaç etkileşimleri

Remifentanil etkisi çok hızlı başlayıp çok da hızlı kaybolduğundan, anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED50 12 µg/kg'dır. Ancak 20 µg/kg'da bile bazı hastalarda bilinç kaybı olmamış, ayrıca yüksek oranda belirgin bir rijidite gelişmiştir. Birçok hastada da gerçek sonlanım noktası olan bilinç kaybını belirlemek zor olmuştur. Sonuçta opioid duyarlılığında büyük farklılık olduğundan ve bu ilaçlarla ilişkili yan etkilerden ötürü, yalnızca opioidle anestezi indüksiyonu kısıtlı kalmaktadır. Remifentanil dozunun artırılması, bilinç kaybı için gereken tiopental dozunu %30 oranında azaltmıştır.²⁷İndüksiyon için en iyi doz düzenlemesi, bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30 saniyede 0,5 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu başlanmasıdır. Daha sonra endotrakeal entübasyona dek remifentanil infüzyonu bu hızda sürdürülür.²⁸

Yaklaşık 1,3 ng ml'lik remifentanil konsantrasyonu İzofluran MAC'mı %50 azaltır.⁴⁹ Remifentanil kullanımı azot protoksit, propofol ya da izofluranla desteklenmelidir. Remifentanille birlikte her zaman en alt düzeyde bir propofol infüzyonu (80 µg/ kg/dk) ya da volatil bir anestezik konsantrasyonu (0,3 MAC) da uygulanmalıdır.³⁸

PROPOFOL

Fizikokimyasal özellikleri^{39,40}

Propofolun kimyasal yapısı 2–6-diizopropilfenoldür (ICI 35868). Propofol barbitürat, steroid veya eugenol gibi hoş kokulu ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anestezik bir ajandır. İlk kez 1977'de Kay ve Relly tarafından Cremophor EL içindeki solüsyonu kullanılmıştır. Ancak histamin deşarjı ile anaflaktik reaksiyon oluşturma oranı fazla olduğundan ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için kullanımı fazla yaygınlaşmamıştır. 1983'de Adam ve arkadaşları, bugün kullanılan % 10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren sütbeyazı görünümlü

%1'lik emülsiyonu üretmişlerdir (pH 7,0–8,5). Emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır ve anti bakteriyel koruyucu içermez.

Farmakokinetik özellikleri ^{41,42,43}

Propofolun intravenöz hızlı tek bir bolus dozu takiben iki dağılım fazı gözlenir; hızlı fazın yarı ömrü 1,8–8,3 dakika, yavaş fazın yarı ömrü ise 34–64 dakika arasındadır. Bu dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolun hareketi ile ilgilidir. 50–150 µg/kg/dk dozunda iki saatin üzerinde infüzyon şeklinde kullanımında farmakokinetik özellikleri dozdan bağımsız gibi görünmektedir ve iv bolus farmakokinetiğine benzerlik göstermektedir. Propofol hızlı metabolik klirens ve geniş dağılım hacmine sahiptir. Yetmiş kilogramlık sağlıklı bir kişide metabolik klirensi 1,6–3,4 l/dk, dağılım hacmi ise 150- 1000 L arasında değerlere sahiptir.

Terminal eliminasyon yarı ömrü 300–700 dk arasında değişir. Sürekli infüzyonda, terminal eliminasyon yarı ömrü 700 dakikanın üzerine çıkabilir. Propofol ün anesteziik veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonun ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Her ikisi birden kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme hızlı olur. Yaşlılarda anesteziik etkiyi sağlamak için gerekli propofol dozu daha azdır. Bu beyin sensitivitesi veya yaşla ilgili farmakokinetik değişimlere bağlı gibi görünmektedir. Propofol, santral sinir sistemi depresyonuna yol açan diğer ilaçların etkisini artırır. Yağda erirliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir.

Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnozün süresi 3–10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4–8 dakika içinde oryante olur. Propofol %97–98 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Metabolizma ve atılım

Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir.⁴⁰ Metabolitleri suda eriyen propofol glukuronid ile 2–6 diisopropil ve 1,4 kinolün, glukuronid ve sülfatla konjüstasyonlu hidrosile deriveleridir. %0,3'den az kısmı değişmeden idrarla atılır. Propofolun plazma klirensi hızlıdır. Bu metabolik klirens hepatik kan akımını aşığı için muhtemel bir ekstra hepatik metabolizma düşünölmektedir. Metabolitleri böbrekler tarafından atılır ve metabolitlerinin aktivitesi yoktur.^{39,44}

Kardiyovasküler sisteme etkisi

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir. Bu azalma opioidlerle premedike edilmiş hastalarda ve hipertansif olgularda daha da belirgindir. Bu kişilerde kan basıncında % 40 civarında bir azalma meydana gelebilir. Eğer anestezi propofol infüzyonu ile devam ediyorsa endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarı arteriyel kan basıncını normale döndürebilir. Propofol anestezi idamesi veya induksiyon için kullanıldığında kardiyak debi ve vasküler rezistans %10-20 oranında azalır.⁴⁰ Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni baro refleksi aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatotik etkisidir. Propofol barorefleksi duyarlılığını bozmadır.⁴⁵ Propofol ile anestezi sırasında bradikardi görülebilir.^{46,47}

Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, cerrahi yönetime bağlı vagal tonusta artmaya ya da narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağlı olduğu sanılmaktadır. İndüksiyondan önce atropin veya glikopirolate verilmesi bu bradikardiye önleyebilir.⁴⁸ Propofolla anestezi sırasında genellikle kardiyak ritim bozukluğu görülmez. Entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik ve nodal atımlar bildirilmiştir.⁴⁹ Sol ventriküler O₂ tüketiminde % 31 ve miyokardiyal kan akımında %26 azalmaya neden olur.^{39,43} Güçlü bir opioidle birlikte kullanıldığında güvenli bir uygulama sağlar. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıt azalır.³⁹

Solunum sistemine etkisi

Propofol; doz ve enjeksiyon hızına bağlı olarak, tiopental ve metoheksitala göre daha uzun süreli bir apne meydana getirir. Anestezi induksiyonu için propofol verilen hastaların % 70'inde apne 60 saniyeden uzun sürmekte iken, tiopental verilen hastalarda bu oran sadece % 28,6'dır.⁴⁰ Propofol solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını deprese eder. Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bronkomotor tonusu etkilemez.^{39,40}

Serebral etkisi

Propofol, serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucunda intrakranial basınç ve serebral O₂ tüketimi azalır. Propofol anestezisi sırasında pCO₂'deki değişimlere serebral damarların yanıtı arzu edilen şekildedir. EEG aktivitesi deprese olur.⁵² Fakat daha önceden hiç nöbet geçirmemiş hastalarda propofol ile anesteziden sonra epileptik nöbetler rapor edilmiştir.⁵³

Diğer özellikleri ve klinik kullanım

Propofol nadiren de olsa plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Anaflaktoid reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken, tiopental için 1/30000 kas gevşeticiler için 1/6000'dir.⁵⁴ Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yoktur.^{50,51} Küçük venlere enjeksiyon sırasında ağrı olabilir. Büyük venler kullanıldığında ağrı görülme sıklığı azalır. Yanlışlıkla arter içine propofol enjekte edilen hastalarda majör sekel bildirilmemiştir.

Akut porfiriya ve diğer porfiriya türlerinde güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir.⁵⁵ Genetik olarak malign hipertermiye yatkın olan kişilerde güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir.⁵⁶ Mevcut intravenöz ajanların içinde eliminasyon yarı ömrü en kısa olandır. Hızlı hepatik metabolizma ve eliminasyona bağlı olarak derlenme hızlıdır. Bulantı, kusma, öksürük, laringospazm, bronkospazm görülme sıklığı azdır. Ameliyat sonrası analjezi ihtiyacı azdır. Erken mobilizasyon önemli bir özelliğidir. Ajitasyon, huzursuzluk %2 oranında görülebilir.^{39,42}

İndüksiyon dozu 2–2,5 mg/ kg ivdir. Yaşlılarda doz azaltılmalı, klinik yanıtı göre titre edilmelidir. Anestezi idamesinde bolus veya infüzyon halinde kullanılabilir. Bolus enjeksiyonlar klinik gereksinime göre 25–50 mg arasındaki dozlarda verilebilir. İnfüzyon halinde klinik gereksinime göre 4–12 mg/kg/saat arasındaki dozlarda verilebilir.

ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU

Anestezi derinliğinin saptanmasında kullanılan yöntemler son yıllarda çok zenginleşmiştir. Bu yöntemleri şöyle sıralayabiliriz.

- 1.Somatik ve otonomik refleksler
- 2.Anestezik gazların inspire edilen ve end-tidal konsantrasyonlarının ölçümü
- 3.İntravenöz (İV) anestezik ilaçların konsantrasyonunun saptanması

4.Hipnotik ilaç etkilerinin elektro fizyolojik ölçümleri:

a) Spontan yüzey elektromyografi (SEMG)

b) EEG:

- Zaman dayalı analiz
- Frekansa dayalı analiz
- Bispectral analiz

c) Uyarılmış Potansiyeller

5.İzole önkol tekniği (IFT)

6.Özefagus alt ucunun kontraksiyonun frekansının ölçümü (LOC)

Özellikle elektro fizyolojik ölçümler günümüzde anestezi pratiğinde gittikçe daha çok kullanılmaktadırlar.

SEMG: Kas gevşetici kullanılmamış hastada değişik kas gruplarından tercihen fasiyal kaslardan kayıt edilir. Anestezi düzeyi derinleştikçe sinyal kaybolur. Bu nedenle bu metot sadece anestezinin azalmış derinliğini göstermede faydalıdır.

EEG: EEG veri analizi için iki teknik sıklıkla kullanılır; zaman dayalı analiz ve frekansa dayalı analiz. Zaman dayalı analiz, sadece 'burst supresyon oranı' hariç, klinik pratikte neredeyse terkedilmiştir. Bu uygulama sadece, derin anestezi seviyelerinde tipik oluşan, elektriksel supresyon dönemlerini göstermede faydalıdır. Bu metot, hafif sedasyon seviyelerini tespitinde faydalı değildir.

Uyarılmış potansiyeller: Duysal uyarılmış potansiyellerde, uyarının üç tipi sıklıkla kullanılır. Somatosensoryal, visuel (görsel), audotorial (işitsel). Sadece sonuncusu anestezi derinliğini göstermede kullanılır.

İzole önkol tekniği: Sistolik basıncın üstünde şişirilen bir kol turnikesi yardımıyla kas gevşeticilerin etkisinin izlenmesine dayanır. Hastanın uyanık olma olasılığını ekarte etmek için pratik uygulamada uygun bir metot olmadığı gibi kolda iskemik değişimlere yol açma riski taşır.

Özefagus alt ucunun kontraksiyonunun frekansının ölçümü: Teorik olarak anlamlı ise de, özefagial probun yerinin tayinin zorluğu, indüksiyon esnasında kullanılamaması ve anestezik olmayan ilaçlardan etkilenebilmesi nedeniyle dezavantajlı bir yöntemdir.⁶⁰

Bispectral indeks

Ameliyat sırasında hastanın bilinç durumunun değerlendirilmesi, uzun zamandan beri EEG'nin araştırma alanındadır. EEG pek çok sebeple anestezi derinliğinin ölçütü olarak düşünülebilir. Subkortikal talamik nükleuslarca kontrol edilen ve hızlandırılan, toplam eksitator ve inhibitör postsinaptik aktiviteden türetilen kortikal elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile ilgili direkt fizyolojik ilişkilere sahiptir. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma, EEG aktivitesinin derecesiyle ilişkilidir. Anestezik ilaçlar hem serebral fizyolojiyi, hem de EEG sinyallerini etkiler.⁵⁸

Farkında olma (awareness), hastanın ameliyat sırasında uyanık, kötü rüya görüyor olması veya belli bazı olayları anımsamasıdır.⁶¹ Özellikle kas gevşeticilerin kullanıldığı genel anestezi uygulamaları sırasında % 0,9–7 oranında farkında olmadan bahsedilmektedir.⁶² O sırada hasta hareketsiz olduğu için bu durumu belirtememektedir. Uyanık olma (wakefulness) ise; hastanın uyanık olması ve bunu hareketleri ile belli etmesidir. Hasta bu durumu sonradan hatırlamayabilir. BİS yeni bir teknolojik ürün olarak, anestezistlere hipnotik ilaç uygulama dozlarını daha iyi ayarlama ve geliştirme imkânı sunmaktadır. BİS monitorizasyonu ile hastanın farkında olma ya da uyanık olma durumundan anestezist de haberdar olabilecektir. Sonuçlar göstermektedir ki, BİS uygulamasıyla hastanın anestezi düzeyinden haberdar olunarak, kullanılan hipnotik ilaçların düzeyleri ayarlanabilmekte ve böylece klinik ve ekonomik olarak pek çok yarar sağlanmaktadır.⁶³

BİS 1985'den bu yana geliştirilmekte olan, karmaşık bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari olarak elde edilebilir versiyonu, 1996'da Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır.⁵⁸ BİS 1997' den itibaren klinik pratikte yer almakta ve kullanımı konusunda birçok deneysel araştırmalar bulunmaktadır. Orijinalinde bu cihaz sadece hipnozun monitorizasyonun da onaylanmış ve anestezi boyunca intraoperatif farkında olma insidansını azaltmak için FDA onayını Ocak 2004'de almıştır.⁶⁴

Yaklaşım, EEG verilerinin alınması, artefaktların uzaklaştırılması ve spektral hesapların yapılması esasına dayanır. Ek olarak eşitlenmiş anestezik konsantrasyon boyunca cilt insizyonuna hareket veya hareketsizlik gibi klinik veriler bir araya getirilmiştir. İstatistiksel veri analizi teknikleri, klinik ve farmakolojik son noktalarla

en iyi uyumu sağladığı görülen EEG komponentlerini tanımlamak için kullanılmıştır. BİS algoritmi, Fourier analizi ve bispectral analiz komponentlerinin optimal kullanımı ve bazı anestezi ilaçlarla görülen EEG'nin başlangıç aktivasyonunun en az görülebilmesi için EEG'ye uyarlanmıştır BİS, zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral alt parametrelerinin kombinasyonundan oluşan kompleks bir parametredir. ⁵⁸

BİS, EEG kayıtlarından elde edilen veriler ile oluşturulur. Bu bilgiler ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmektedir. Verileri bu şekilde yuvarlama, BİS' deki gereksiz dalgalanmaları önlemektedir. Bu aynı zamanda, sinyal elektrot tarafından etkilendiğinde, sayılı bir BİS değerinin devamını sağlar. Hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BİS değeri hastadaki klinik değişikliğin 5–10 sn sonrasında oluşur. ⁵⁸

BİS'in üç önemli özelliğinin belirtilmesi gerekir

1. Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir ve bu komponent uyku sırasında değişmektedir.
2. BİS ampirik, istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.
3. BİS, beynin bir andaki durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez. ⁵⁷

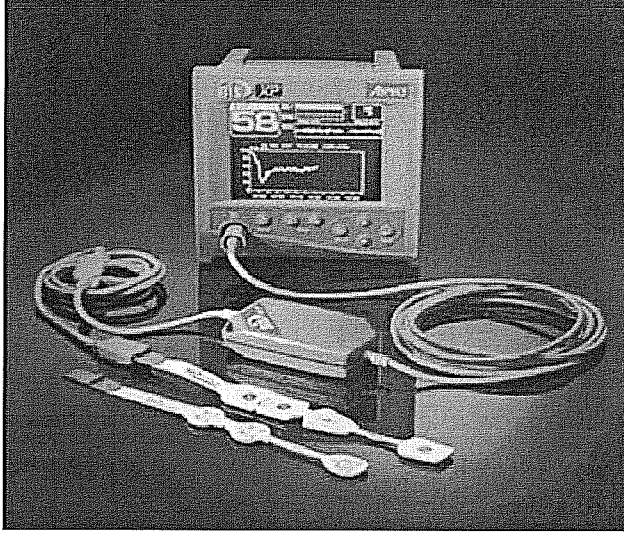
Bispectral analiz EEG'nin farklı tanımlanmasını gösterir. EEG'nin çeşitli değişkenleri, burst supresyonu ve spektrum gücü, bispekturum, beta oranı gibi tek hipnotik seviye indeksi ile kombine edilir. BİS algoritmi, kompleks bir formül kullanır. Bu formül ileri derecede artefaktların reddeden bir teknikte, genellikle hipnotik ajana bağlı olan BİS değerini 0 ile 100 arasında tanımlar. (Tablo II). ⁶⁴

Tablo II: BİS algoritmi

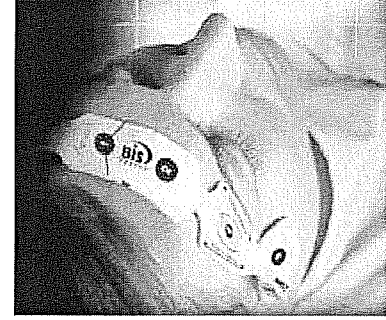
BİS	
80–100	Uyanık
60–80	Sedasyon
40–60	Genel anestezi Derin hipnoz
20–40	Yakın supresyon Burst supresyonun da artış
0–20	Kortikal sessizlik

BİS algoritminin gelişimi çeşitli sayıda düzeltmeden geçer. Şimdiki versiyonu olan Şekil 2'de görüldüğü gibi başa yerleştirilen dördü sensör kullanılarak dizayn edildi.

Bu monitör (Şekil 1), dijital sinyal kablosu ile ayaklı tek ürün veya geniş kapsamlı monitör sistemleri için parça eklenebilen bir üründür.



Şekil 1. BİS XP monitörü



Şekil 2. BİS sensörü yerleşimi

Uyanık premedike edilmemiş hastaların BİS değeri 93'ün üstünde. Sözel yanıtın kaybolduğu dönemde BİS 75–80 arasında. Midazolam, propofol veya birçok hipnotik ajanın alımı boyunca farkında olma ve sedasyon skalası ile BİS sıkı şekilde koreledir. BİS değerinin 60'ın altında olması, genel anestezi altında cerrahi boyunca yanıtızsızlık (unresponsiveness) ve düşük olasılıkla anımsama ile ilişkilidir. 45–65 arası BİS değerleri, genel anestezi boyunca anestezinin devamı için önerilir. Derin sedasyon ve yakın burst supresyonuna karşılık gelen BİS değeri 30'dan yüksek 40'dan düşüktür. Bu oran birçok anesteziste, onların rutin pratiklerine güvenli bir alan sunar. BİS 30'dan sıfıra düşerken EEG de burst supresyonu kortikal sessizliğe yükselir.

BİS Monitorizasyonun da sinyal kalitesi ve elektriksel aralık

Sedatize, spontan soluyan hastada EEG sinyali ve BİS ölçümünü de içeren anlamlı elektromyografi (EMG) aktivitesi görülebilir. BİS EEG sinyali olarak 47 Hz kullanmasına rağmen EMG sinyallerinin 30–300 Hz ve EEG sinyallerinin 0,5–30 Hz'de var olduğu düşünülür. Yalancı BİS yüksekliğinde EMG aktivitesi yüksek frekanslı düşük amplitüdü dalgalar olarak değerlendirilir. Benzer şekilde yanlış yüksek BİS değerleri elektrodun uygunsuz yerleşme veya yetersiz yapışmasından kaynaklanabilir. Bu monitör 70–110 Hz aralığında yüksek frekanslı aktiviteyi EMG

değişkeni olarak monitörün üst orta kısmında çubuk grafik olarak gösterir. 70-110 Hz aralığındaki EMG ile hatalı BİS yükselmesi arasında korelasyon yoktur. İyi bir klinisyen sinyal kalitesini değerlendirmeye ihtiyaç duyar.⁶⁴

BİS kullanımı ile hipnotik titrasyon

Birçok anesteziist, hem hemodinamik hem de hareket yanıtları baskılana kadar hipnotik anestezi alımını denediler. BİS kullanılarak hipnozun gerçek zamanlı ölçümü, anestezi medikasyonun hem daha az hem de aşırı alımını önlemek için, her bir hastaya optimal ilaç uygulanmasına izin verir. Hipnotik titrasyonun üst limiti, bellek ve farkında olmanın yok olması ile tanımlanır. Bu durum minimum, uygun hipnotik ajan dozu ile sağlanır. Nispeten hipnotik overmedikasyonun önlenmesi, teorik olarak morbiditeyi düzeltmeli, hızlı derlenmeyi sağlanmalıdır,

BİS, klinik etkinliği gösterilen hipnotik monitorizasyonu için FDA onayı alan ilk beyin fonksiyon monitorizasyonudur. BİS analjeziyi monitörize etmez; ve hemodinamik cevaplar veya hareket gibi ağırlı uyarana spinal kord reflekslerini tahmin edemez, bilincin dönmesinde tam anı belirleyemez.

Bazı hipnotik ajanların tek kullanımında BİS faydalı değildir (ketamin, nitroz oksit, ksenon, dexmedetomidin, opioid gibi). %50 N₂O inhalasyonu BİS'i değiştirmez ve bilinçsizliği sağlamaz.⁶⁵ %70 N₂O ile sözel uyarıya yanıt kaybolur fakat BİS değişmez.⁶⁶ Propofol-remifentanil anestezisine %55-63 N₂O ilavesi BİS'i değiştirmez fakat laringoskopi ve entübasyona yanıtı önler.⁶⁷ Bu sonuçlara dayanarak N₂O'un hipnotik duruma çok az katkısı olduğu görülür ve analjezik olarak baskın bir fonksiyonu vardır.⁶⁸ 0,25–0,5 mg/kg ketamin dozu yanıtızsızlığı sağlamada yeterli fakat BİS'i azaltmaz.⁶⁹ Dexmedetomidin gibi alfa₂ agonistlerin sağladığı sedasyonun monitorizasyonunda BİS'in etkin olduğu net değildi.⁷⁰

BİS monitorizasyonunda sınırlar

Nörolojik hastalığı olanlarda BİS kullanımı hakkındaki sorular artmasına rağmen, son yayınlar destekleyici nitelikte. Yoğun bakımda, sedatize ve sedatize olmayan nörolojik hastalarda yaygın olarak kullanılan sedasyon skalası ile BİS korelasyon gösterir. Deogaonkar ve arkadaşları en son BİS algoritminin en iyi yoğun bakımda fonksiyonel olduğunu önerdi.⁷¹ Şiddetli kafa travması sonrasında bilincin dönmesini önceden tahmin etmede BİS'in faydalı olduğu bulundu.⁷² Prospektif

kontrollü çalışmalar demansla ilişkili EEG'nin uyanık BIS değerlerini değiştirdiğini gösterdi.⁷³

BIS monitorizasyonunun potansiyel yararları

- a. Uyanma riskinin azalması,
- b. Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin ortadan kalkması,
- c. Daha iyi derlenme ve derlenme süresinin kısalması,
- d. Anestezik ilaçların daha rasyonel seçimi (hipnotikler, analjezikler ve vazoaaktif ilaçlar).⁵⁷
- e. BIS teknolojisi ameliyathane dışına taşınmakta; bilinçli ve derin sedasyonun sağlandığı durumlarda yer almaktadır. Anestezistlere, hasta güvenliğinin artırılmasında etkin olarak ve diğer klinisyenlere de sedasyon konusunda kılavuzluk eder.⁶⁴

NÖROMUSKÜLER MONİTÖRİZASYON

İSKELET KASI

İskelet kasının fizyolojik anatomisi

İskelet kasları kas liflerinden, bunlarda miyofibril, sarkoplazma ve sarkolemma denilen hücre zarından oluşur.

Miyofibril: Kasın kontraktıl elemanını içerir. Kontraktıl eleman da aktin ve miyozin adı verilen, büyük protein moleküllerinden ibaret olan filamentlerden oluşur. Elektron mikroskobunda açık renkte görülen bant (I bandı) aktin filamentlerinden, koyu renkte görülen bant (A bandı) ise miyozin filamentlerden oluşur. I bandında ayrıca tropomiyozin ve troponin proteinleri vardır. İki aktin filamentin birleşme yerine Z hattı veya membranı denir. Peş peşe gelen iki Z bandı arasında kalan A ve I bandı sarkomeri meydana getirir.

Sarkoplazma: Miyofibrili çevreler ve içinde çekirdek, mitokondri, sarkoplazmik retikulum ve sıvı vardır. Sarkoplazmik retikulum, birbiri ile bağlantılı uzunlamasına ve enlemesine (transvers, T) tübüllerden oluşan bir ağ sistemidir.⁷⁴

Kas kasılmasının mekanizması

Bir motor sinir lifinin innerve ettiği kas liflerinin oluşturduğu birime motor ünite adı verilir. Kas kasılmasında genel mekanizmalar şu şekilde sıralanır:

- a-Aksiyon potansiyelinin motor sinirden ilerleyerek kas lifinde sonlanması
- b-Sinir son ucundan asetilkolin salınması
- c-Kas lifi membranında asetilkolin kanallarının açılması
- d-Kas lifi içerisine Na^+ iyonlarının girmesi
- e-Aksiyon potansiyelinin oluşması ve kas lifi membranı boyunca yayılması
- f-Depolarizasyon oluşması ve sarkoplazmik retikulum, sarkolemma ve mitokondriden Ca^{+2} iyonlarının serbestleşmesi
- g-Bu Ca^{+2} iyonlarının aktin ve miyozin filamentleri arasında çekici güç oluşturması (kası gevşek halde tutmaya çalışan troponin ve tropomiyozin kompleksinin etkisini engellemesi) ve kayma mekanizmasının başlaması
- h- Ca^{+2} iyonlarının sarkoplazmik retikuluma geri pompalanması.⁷⁵

SİNİR KAS KAVŞAĞI

Sinir Kas Kavşağının Fizyolojik Anatomisi

Motor nöron, spinal kordun ön boynuzundan nöromüsküler aralığa büyük bir miyelinli akson olarak devam eder. Kasa ulaştığı zaman pek çok kas hücresiyle temas kurmak için dallara ayrılır. Kas lifi membranı ile bağlantı yapan bu bölge, bir motor ünit olarak bilinen sinir-kas kavşağı adını alır.⁷⁶ Sinir terminalinin yapısı, aksonun yapısından oldukça farklıdır. Sinir terminali kas liflerine ulaştığı zaman myelin yapısını kaybederek schwann hücreleri tarafından kaplanır.^{77, 78}

Motor nöron, çok sayıda myelinsiz liflere ayrılarak üç ile üç yüz arasında kas lifini uyarır. Bu liflerin her biri kas hücresi membranındaki bir kıvrımın içine girerek, uçlarında kas hücresiyle birlikte nöromüsküler ileti noktasını (nöromüsküler son plak) meydana getiren kas membranının sinaptik aralık üzerindeki formunu oluşturur. Her bir çukur birleşme alanı üzerinde yerleşmiştir.⁷⁶ Presinaptik ve postsinaptik membranlar 20 nm genişliğinde bir sinaptik yarıklık ile ayrılmışlardır. Bu yarığın içerisinde, kollagen ve diğer ekstraselüler matriksleri içeren bir membran bulunur. Asetilkolin esterase enzimi, bu membranın kollagen fibrillerine tutunur. Kas hücresinde birleşme kıvrımında zengin voltaja duyarlı Na^+ kanalları bulunmaktadır. Her bir presinaptik membranın aktif bölümünde, asetilkolin içeren sinaptik veziküller bulunur. Asetilkolin, sinir lifi son ucunda sitozolde sentezlenir ve veziküllere taşınır.⁷⁹

Son-Plak potansiyeli ve iskelet kasının uyarılması

Asetilkolin, sinaptik aralıkta kaldığı süre içinde, postsinaptik alandaki asetilkolin reseptörlerini aktive eder. Sinaptik kıvrımlar asetilkoline duyarlı, temelde Na^+ kanallarından meydana gelen tübüler yapıda spesifik reseptörler taşır. Asetilkolin, 0,1 ms içinde sinaptik aralıktan kas membranının reseptörlerine geçer ve reseptör proteinlerdeki yapısal değişiklik aracılığıyla, açılan kanallardan Na^+ ve Ca^{+2} iyonunun kas lifinin içine girmesi ve K^+ iyonunun dışarı çıkmasına neden olur. Aksiyon potansiyeli, presinaptik akson terminaline ulaştığı zaman, voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının açılmasına yol açar. Aksiyon potansiyelinin oluşturduğu aktivasyon için, asetilkolin reseptörlerinin 2 alfa subünitine aynı anda 2 asetilkolin molekülünün bağlanması gereklidir. Ca^{+2} aksoplazma içine geçerek, vezikül duvarındaki "synaptophysin" proteinini aktive eder. Aktive edilen protein, sinaptik aralığa asetilkolin boşaltan gözenekli bir yapı oluşturmak amacıyla sinir membranı ile etkileşir. Vezikül içinde depolanmış haldeki asetilkolin ekzositozla veziküllerden sinaptik aralığa salınır.

Böylece nöromüsküler bölgenin postsinaptik membranında bulunan yaklaşık 5–10 milyon reseptörden, 5×10^5 postsinaptik reseptör aktive olur. Her aksiyon potansiyelinde yaklaşık 125 asetilkolin molekülü serbestleşir. Asetilkolin, sinaptik aralıktaki asetilkolin esteraz tarafından hızla metabolize edildiğinden, asetilkolinin reseptördeki ömrü 1 ms kadardır. Asetilkolin, esteraz enzimi ile asetat ve koline yıkılır, bir kısmı da sinaptik alanın dışına diffüze olur. Açığa çıkan kolin, tekrar asetilkolin yapımında kullanılmak üzere sinir ucunda sitoplazmaya aktif olarak geri alınır.

Sonuç olarak, asetilkolin kanallarının açılması ile kas lifi membranında son plak potansiyeli oluşturulur. Bu olay, aksiyon potansiyelini başlatır ve kas kasılması gerçekleşir.

İskelet kasında kasılma olabilmesi için, oluşan aksiyon potansiyelinin kas lifi boyunca, transvers tübüllerle taşınması gerekir. Böylece aksiyon potansiyeli T tübülleri boyunca yayılırken, kas lifinin derinliklerine de uzanır. Taşınan bu aksiyon potansiyeli, sarkoplazmik retikulumun longitudinal tübüllerindeki çok sayıda Ca^{+2}

iyonlarının hızla serbestleşmesine yol açar. Kas kasılmasından sorumlu olan Ca^{+2} iyonları böylece sarkoplazmaya verilmiş olur. Serbestleşen Ca^{+2} iyonları troponin-C ye bağlanarak kasılmayı başlatır.⁷⁵ Bu sırada kalsiyumun, bir pompa mekanizması ile sarkoplazmik retikuluma reabsorbsiyonu hemen başlar ve kas gevşer. Kalsiyum reabsorbe olamazsa kas gevşeyemez, kasılı halde kalır, yani kontraktür gelişir.⁷⁴

Sinir-Kas kavşağı monitorizasyonu

Klinik anestezide tekrarlanan veya infüze edilen kas gevşetici dozlarının getirebileceği sorunlar, sinir kas iletimi monitorizasyonu ile önlenabilir. Kas gevşeme derecesinin bilinmesi ile bilinçsiz doz ayarlamaları engellenecektir. Cerrahi girişim sonunda kas gevşetici etkisinin sorunsuz kaldırılması, yoğun bakım ünitelerinde ise ilaç etkileşimi, myopati, toksisite, gibi sorunların azaltılması iyi bir sinir kas iletim monitorizasyonu ile sağlanabilir.^{80, 81}

Sinir stimülasyonuna kas yanıtının bilinmesi cerrahi sırasında önemli bilgi sağlamaktadır. Entübasyon ve ekstübasyon için en uygun zamanın belirlenmesini, sinir-kas bloğu için gerekli ilacın tam dozunun bilinmesini ve bloğun antagonize edilmesinde en uygun zamanın saptanmasını sağlar. Postoperatif olarak da antagonizasyonun yeterli olup olmadığını değerlendirir. Sinir stimülatörlerinin, anestezi uzmanları tarafından rutin olarak kullanılmaya başlanması yenidir. Son yıllarda anestezi sırasında sinir-kas iletiminin monitorizasyonu, postoperatif rezidüel sinir-kas bloğu problemlerinin daha çok farkına varılması ve kısa etkili nondepolarizan kas gevşeticilerin kullanıma sunulması nedeniyle, artan bir ilgi görmüştür.⁸²

Periferik sinir stimülasyonunun prensipleri

Sinir-kas iletiminin değerlendirilmesinde, periferik motor sinire verilen uyarı, periferik sinir stimülatörü yardımıyla yapılmaktadır. Uyarı izole bir sinire iletilir ve sonuçta kas kontraksiyonu oluşur. Elektrik akımı yüzeysel bir sinir üzerine yerleştirilen iki elektrod aracılığıyla verilir. Küre, iğne ve jelli olmak üzere üç tip elektrod bulunmaktadır. Bunlardan jelli olanlar en çok kullanılanlardır.^{82, 83}

Uyarının negatif (aktif) çıkışı (çoğunlukla siyah işaretlidir) distal uyarı elektroduna; pozitif (inaktif) çıkış da (çoğunlukla kırmızı renkte işaretlidir) proksimal elektroda bağlanır. Negatif elektrot pozitif olandan daha etkilidir ve mümkün olduğunca sinirin yüzeyelleştiği yerde sinire yakın yerleştirilmelidir. Elektrotları birbirine yakın ve sinir boyunca yerleştirmek, artefaktları azaltmakta ve uyarı

etkinliğini artırmaktadır. Sinir-kas fonksiyonu, periferik motor sinirin supramaksimal uyarıya kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitorize edilmektedir.

Sinir stimülasyonu tipleri (sinir-kas bloğunda uyarı şekilleri)

Sinir-kas fonksiyonu değerlendirilmesinde kullanılan uyarı şekilleri arasında tekli seyirme, tetanik uyarı, posttetanik sayım, dörtlü uyarı ve çift patlamalı uyarılar bulunmaktadır.⁵⁹

Tekli uyarı (single twitch-ST):

Tekli seyirme uyarı tipinde, periferik motor siniri 1 Hz (saniyede 1) ile 0,1 hz (10 saniyede 1) arasında değişen frekansta tek bir supramaksimal elektrik uyarısı verilir. Uygulama hızı 0,15 Hz'in üzerine çıkarıldığında alınan yanıt nispeten azalır ve daha düşük düzeyde kalır. Bir Hz'lik uyarı supramaksimal uyarı eşiğini tespit etme süresini kısalttığından anestezi indüksiyonu sırasında kullanılmaktadır. Bu uyarı şekli sinir-kas bloğunun düzeyinin saptanmasında, anestezi başlangıcında sinirin doğru yerinin belirlenmesinde ve ilaçların karşılaştırmalı incelemelerinde kullanılır.^{80,82}

Seğirme değeri relaksasyon başlamadan önce elde edilen kontrol seğirme değeri ile karşılaştırılır. Tekli seğirmenin kontrol seğirme miktarına oranı ($T1/Tc$), sinir-kas bloğunun derecesini gösterir. Reseptörlerin %75-80'lik blok durumunda $T1/Tc=1$ 'dir ve %90 olduğu zaman bu değer 0'a düşmektedir. Klinikte tekli seğirme uyarısının kullanımı sınırlıdır. Kontrol değere ihtiyaç duyması güçsüzlük bulunduğu halde normal değerler elde edilmesi, derin paralizide iyi bir gösterge olmaması ve kuvvet transduser'lerine gereksinim duyabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır.⁸²

Dörtlü uyarı (Train of four stimülasyonu)(TOF)

1970'lerin başında ilk defa Ali ve arkadaşlarının ortaya koyduğu bu uyarı şeklinde dört supramaksimal uyarı 0,5 saniye aralıklara verilmektedir. İki Hz'lik bu dörtlü uyarı her 10–12 saniyede bir tekrarlanmaktadır. Uyarı 10 saniyeden daha kısa bir sürede tekrarlanacak olursa sinir-kas kavşağında daha düzelme meydana gelmeden ikinci uyarı verilmiş olur. Uyarılara alınan dördüncü yanıtın yüksekliğinin, birinci yanıt yüksekliğine oranı ($T4/T1$, TOF oranı), yüzde olarak belirtilir ve değerlendirmede yanıtların birbirine oranı kullanıldığı için kontrol değere gereksinim duymaz. Normal iletimde veya kontrol yanıtlarda dört yanıt eşit yüksekliktedir ve TOF oranı 1'dir. Parsiyel bir non-depolarizan blok sırasında ise oran azalır(sönme). Bu azalma blok derecesi ile ters orantılıdır. Sırasıyla 4, 3, 2 ve son olarak 1. uyarılar

eşik üstü potansiyel oluşturmazlar ve yanıtlar bu süreyle kaybolur. Blok düzelirken de önce 1. sonra 2, 3 ve 4. yanıtlar alınmaya başlanır. T4/T1 oranı reseptörler %70–75 oranında bloke edildiğinde düşmeye başlar. Depolarizan blok varlığında ise TOF yanıtında sönme görülmez. TOF oranı yaklaşık 1'dir. Süksinilkolin sonrası TOF yanıtında sönme varsa faz 2 blok gelişmiştir.

Dörtlü uyarının avantajları; 1.seğirme değerlerinin kontrol olarak kullanılması nedeniyle kontrol değere ve kuvvet transducerine gereksinim duymaması, sinir-kas iletiminin monitorizasyonuna ameliyat sırasında herhangi bir zamanda başlanılabilmesi ve anestezi uygulamasının sonuçlanmasında kullanılabilmesi, faz 2 blokların saptanıp izlenebilmesi, tetanik uyarı gibi ağırlı olmaması ve sinir-kas bloğunun derecesini etkilememesidir. Ancak çok derin bloklarda kullanılamaz (T1 olmaz) ve sinir-kas bloğunun kalkıp iletimin başlamasını değerlendirmede çok duyarlı değildir.⁵⁹

Tetanik Uyarı:

Tetanik uyarı, sinirin 5 sn süreyle 50 veya 100 Hz frekansta uyarılmasıdır. Pratikte genellikle 50 Hz'lik frekans uygulanmaktadır. 100 Hz'lik bir tetanik frekans, hastaların %20'sinde kas gevşetici verilmemiş olsa bile sönmeye neden olabileceği için önerilmemektedir. Saf bir depolarizan blok ve normal bir sinir-kas iletimi sırasında 50 Hz'lik bir tetanik uyarıya kas yanıtı 5 sn süreyle devam eder. Non-depolarizan blok ve süksinilkolin sonrası faz 2 blok sırasında ise yanıt devam etmez, yani sönme olur.

Tetanik uyarının bazı dezavantajları vardır. Çok ağırlı olduğu için anestezi verilmemiş hastalarda kullanılamaz. Ayrıca tetanik uyarı, uyarılmış kasta devam eden bir sinir-kas bloğunun antagonizmine neden olabilir. Bu dezavantajları ve dörtlü uyarıya üstünlüğü olmaması nedeniyle günümüzde anestezi pratiğinde tetanik uyarı yöntemi kullanılmamaktadır.^{80,82}

Posttetanik sayım (Post-tetanic count-PTC):

Post-tetanik sayımda, derin bir non-depolarizan sinir kas bloğunun değerlendirilmesinde tetani sonrası potansiyelizasyondan yararlanır. 50 Hz frekansta 5 sn süre ile uygulanan tetanik uyarıdan 3 sn sonra, 1 Hz frekansta tekli seyirme uyarılarıyla, posttetanik yanıtın değerlendirilmesidir. Tekli seyirmelerin 19 sayısı 0–12 arasında olabilir ve 0–6 seğirme olması yoğun bir bloğu gösterir. PTC ancak TOF

sayısı 0 olduğunda tespit edilebilir. Çok derin bloklarda tetanik veya posttetanik uyarılara yanıt alınmaz. Ancak blok yoğunluğu azaldıkça TOF uyarısına 1.yanıt oluşmadan posttetanik uyarıya ilk yanıt oluşur. Posttetanik sayımın en önemli kullanım yeri tekli seyirme veya TOF uyarısına yanıt alınmadığı durumda sinir-kas bloğunun derecesini belirlemektir. Ancak PTC özellikle ani hareketlerin önlenmesi gereken durumlarda (mikro cerrahi, oftalmik cerrahi gibi) kullanılabilir.⁵⁹

Çift patlamalı uyarı (Double burst stimulation-DBS):

50 Hz frekansında 750 ms ara ile 2–3 seğirmelik iki defa kısa patlama yapılır. Bir patlama içindeki her uyarı 0,2 msn'dir. Kas gevşetici uygulanmamış normal kasta bu uyarı şekli eşit yükseklikte iki kontraksiyona neden olurken, nondepolarizan bir kas gevşeticisi verildiğinde kasta ikinci gruba alınan yanıtta depresyon sonucu sönme görülür. Sönmenin büyüklüğü TOF uyarısından sonra görülen sönme ile aynıdır. Ancak iki seyirme arasındaki oran, yanıt yüksekliği fazla olduğundan TOF'a göre daha belirgin ve kesin bir şekilde izlenebilir. DBS' de alınan yanıtta sönme olmazsa kas gevşetici etkisi büyük miktarda kalkmıştır. DBS her 20 sn'de bir tekrarlanabilir.⁵⁹

GEREÇ VE YÖNTEM

Yerel Etik Kurul onayı ve ebebeynlerden yazılı ve sözlü onay alındıktan sonra çalışmaya elektif abdominal cerrahi geçirecek 3–12 yaş pediatrik ASAI-II, girişim süresi 45 dakika veya daha uzun sürecek 60 hasta çalışmaya dâhil edildi. Kardiyo-vasküler sistem bozuklukları olanlar, renal, karaciğer yetmezliği olanlar, kalıcı solunumsal ve nörolojik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar randomize olarak 30 kişilik iki gruba ayrıldı.

Premedikasyonda her iki gruba hidroksizin şurup 0,5 mg/kg ameliyattan bir saat önce p.o verildi

GRUPP -BİS:

İndüksiyona 3 mg/kg propofol ve sisatrakuryum 0,2 mg/kg ile başlandı, entübasyondan sonra hastalar %40 oksijen–hava karışımıyla 10 ml/kg tidal volümle ventile edildiler. Anestezi devamlılığı propofol 5-10 mg/kg/s ve remifentanil 0,2 µg/kg/dk ile sağlanarak ve propofol dozları BİS değerleri 40-60 arasında kalacak şekilde ayarlandı.

GRUP P:

İndüksiyona 3mg/kg propofol ve 0,2 mg/kg sisatrakuryum ile başlandı, entübasyondan sonra hastalar %40 oksijen–hava karışımıyla 10 ml/kg tidal volümle ventile edildi. Anestezi devamlılığı propofol 5-10 mg/kg/s ve remifentanil 0,2 µg/kg/dk ile sağlanarak ve remifentanil değeri sabit tutularak propofol dozları, kalp hızı, kan basıncı, gözyaşı salgısı ve midriyazise bakılarak ayarlandı.

Tüm hastalara operasyon odasında; EKG, kalp hızı, non-invaziv kan basıncı ölçümü, pulse-oksimetri, ETCO₂, vücut ısısı, TOF ve BİS monitorizasyonu yapıldı. Hastalara uyutulduktan sonra cerrahi başlamadan, parasetamol supozituar 20 mg/kg uygulandı. Grup P'de hastaların kan basıncı başlangıç kan basıncı değerlerinin ±%20'den fazla değiştiğinde propofol infüzyon oranları 2 mg /kg aralıklarla azaltılıp artırıldı ve 15 dk. beklendi, hala hemodinamik yanıtta değişme olmadıysa infüzyon oranları tekrar değiştirildi ve hastaların propofol infüzyon oranı 10 mg/kg/s kadar yükseltildi halde hemodinamik yanıtta değişme gözlenmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı, ve tüm hastalarda remifentanil infüzyon oranı 0,2 µg/kg/dk olarak sabit tutuldu. Grup P-BİS de remifentanil dozu 0,2 µg/kg/dk sabit tutulup propofol dozu

BİS değerlerine göre 2 mg/kg aralıklarla artırılıp azaltıldı. Hastaların idame sıvısı 4–2–1 kuralına göre hesaplandı ve 1/3 izodex olarak verildi cerrahi kaybı ise 10 ml/kg olarak hesaplandı ve RL olarak verildi. Yaş gruplarına göre normal nabız değerlerinin altına düştüğünde bradikardi kabul edildi ve hastalara 0,02 mg/kg atropin İV verildi. Hastaların preoperatif ve intraoperatif 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150, dakikalarda kalp hızı, sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı, SpO₂, ETCO₂, TOF değerleri ve vücut sıcaklıkları kaydedildi. TOF değeri iki ve daha üzerinde olduğunda idame kas gevşetici yapıldı. Hastalara Remifentanil son cilt sütürü atıldıktan sonra, propofol cerrahi işlem bittikten sonra kesildi ve kullanılan propofol miktarı kaydedildi. Hastalar postoperatif derlenme sürecinde uyanma odasında aldrete skoru, pediatrik objektif ağrı skalası, bulantı kusma skalası, CHEOPS ve verbal ağrı skalası ile takip edildi. Hastaların aldrete skorları ≥ 9 olasıya kadar 5 dakikada bir değerlendirildi. Ağrı skallarının herhangi birinin değeri ≥ 5 olduğunda hastalara meperidin 0,5 mg/kg İV uygulandı, Aldrete skoru ≥ 9 olduğu süre kaydedildi ve hastalar bundan sonra servise gönderildi.

Tablo III: Aldrete derlenme skalası

ARTER BASINCI	0 = Preop değerin \pm %10 1 = Preop değerin > %20 2= Preop değerin > %30
Ağlama	0 = Ağlamıyor 1 = Ağlıyor fakat şefkat gösterince susuyor. 2= Ağlıyor fakat şefkat gösterince susmuyor.
Hareket	0 = Hareket yok 1 = Huzursuz, kıpır, kıpır 2 = Çırpınıyor.
Ajitasyon	0 = Uyuyor ya da sakin 1 = Orta 2 = Heyecanlı, ajite
Ağrının ifadesi	0 = Uyuyor yada ağrı ifadesi yok 1 = Ağrıyı lokalize edemiyor 2 = Ağrıyı lokalize ediyor.

Tablo IV: Pediatrik objektif ağrı skalası

KRİTER		SKOR
Kan Basıncı	±% 10 preop	0
	± %10–20 preop	1
	± %20–30 preop	2
Ağlama	Ağlamıyor	0
	Zaman zaman ağlıyor	1
	Sürekli ağlıyor	2
Hareket	Hareketsiz	0
	Huzursuz	1
	Çırpıyor	2
Ajitasyon	Uykuda	0
	Sakin	1
	Histerik	2
Vücut postürü	Uykuda, normal pos tür	0
	Fleksiyon ağrı lokalizasyonu yok	1
	Ağrıyı lokalize ediyor	2

Tablo V: Cheops skalası

SKOR	0	1	2
Ağlama	Yok	Ağlıyor, iniyor	Bağırarak ağlıyor
Yüz ifadesi	Gülüyor	Kendi halinde	Acılı, ekşili
Verbal ifade	Olumlu	Olumlu değil başka şikâyet	Ağrıdan şikâyet
Gövde	Nötral	Değişken, gergin, dik	Kendini kasmış
Bacaklar	Nötral	Tekmeliyor, sürekli kıpırdatıyor	Kasılı tutuyor

Tablo VI : Verbal ağrı skalası (Vds)

Şiddetli	3
Orta	2
Hafif	1
Yok	0

Tablo VII: Bulantı – Kusma skalası

SKOR	
0	Bulantı- kusma yok
1	Bulantı var – kusma yok, tedavi gerektirmiyor
3	Bulantı var, ciddi kusma var ve tedavi gerektiriyor

İstatistik

Elde edilen veriler “SPSS for Windows 13.0.1” programı ile değerlendirildi. Dağılım (Kolmogrov Smirnov Testi) ve homojenlik (Levene’s Test) testlerini geçemeyen parametreler non parametrik olarak değerlendirildi. Gruplar arası değerlendirmede; hemodinamik verilerin sonuçları, parametrik veriler “Student t”, non parametrik veriler “Mann Wtihney U” testleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

Grupların demografik verileri:

Grup P ve Grup P-BİS de demografik veriler ASA risk sınıflaması açısından farklılık bulunamamıştır. $p > 0,05$ (Tablo VIII)

Tablo VIII: Grupların demografik verileri, ASA risk sınıflaması (ort \pm SD) $p > 0,05$

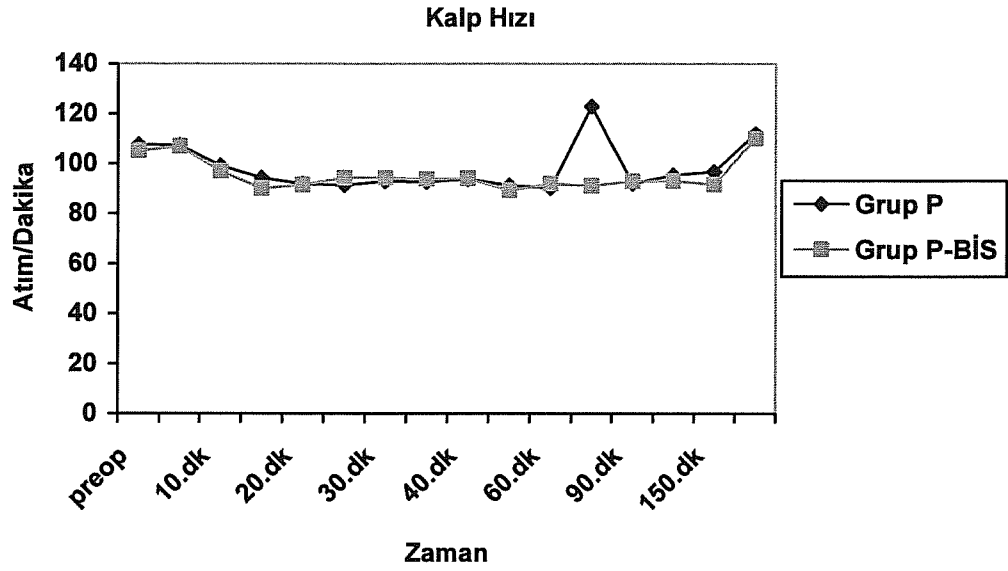
	<i>GRUP P</i>	<i>GRUP P-BİS</i>
Yaş(yıl)	7,3 \pm 2,7	7,9 \pm 2,7
Ağırlık (kg)	26,8 \pm 11,3	27,5 \pm 10,7
Boy (cm)	117,7 \pm 16,5	120,6 \pm 16,2
ASA I-II	27/3	25/5
Cinsiyet(E/K)	20/10	17/13

Kalp atım hızı (KAH):

Grup P ve Grup P-BİS de preoperatif 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150, dakikalarda ve ekstübasyonda ölçülen kalp hızları bakımından anlamlı fark bulunamamıştır. ($p > 0,05$). (Tablo IX, Şekil 3)

Tablo IX: Grupların kalp hızı değerleri, (ort \pm SD) p > 0,05

<i>KALP HIZI</i>	<i>GRUP P</i>	<i>GRUP P-BİS</i>
Preop.	107,6 \pm 19,8	105,1 \pm 16,7
5. dk	107,4 \pm 17,8	107,0 \pm 20,4
10. dk	99,2 \pm 18,8	97,1 \pm 19,1
15.dk	94,3 \pm 14,5	90,2 \pm 17,2
20.dk	91,9 \pm 18,5	91,5 \pm 19,9
25.dk	91,4 \pm 19,3	94,4 \pm 19,7
30.dk	93,0 \pm 15,5	94,3 \pm 17,9
35.dk	92,7 \pm 17,0	93,9 \pm 16,6
40.dk	93,9 \pm 15,6	94,1 \pm 16,5
50.dk	91,3 \pm 16,1	89,3 \pm 15,3
60.dk	90,3 \pm 14,6	91,9 \pm 17,8
75.dk	123,0 \pm 16,2	91,2 \pm 15,4
90.dk	92,0 \pm 16,0	93,0 \pm 18,0
120.dk	95,4 \pm 14,1	93,1 \pm 18,5
150.dk	96,8 \pm 13,5	91,7 \pm 28,1
Ekstübasyon	112,0 \pm 12,7	110,1 \pm 20,6



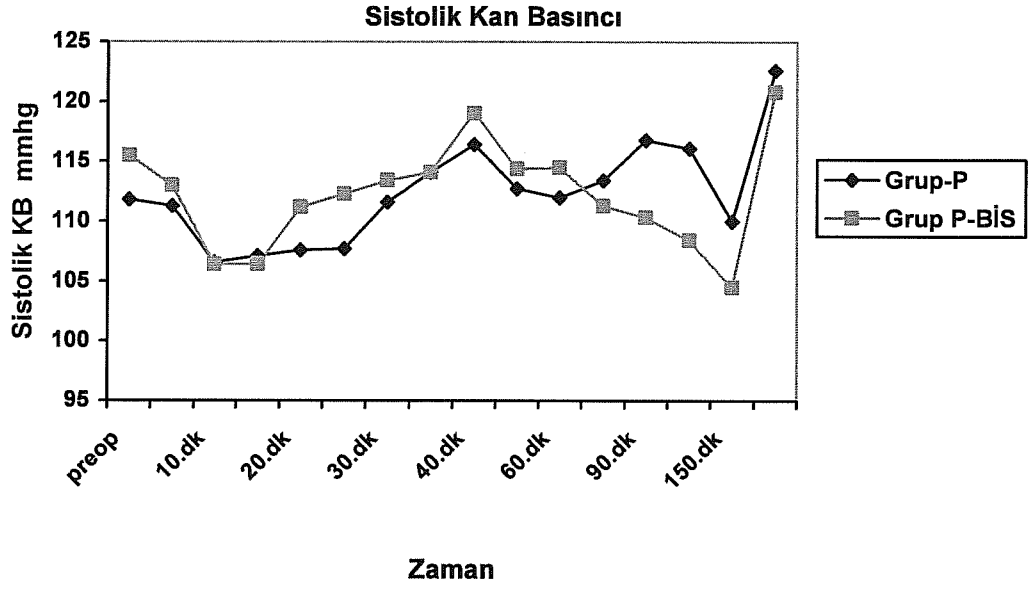
Şekil 3: Grupların kalp atım hızı değerleri, (ort) $p > 0,05$

Sistolik kan basınçları (SAB):

Gruplar arasında preoperatif 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150.dakikalarda ve ekstübasyonda ölçülen sistolik kan basınçları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. ($p > 0,05$). (TabloX, Şekil 4)

Tablo X: Grupların sistolik kan basıncı değerleri (mmHg) (ort \pm SD) $p > 0,05$

<i>SİSTOLİK KAN BASINCI</i>	<i>GRUP P</i>	<i>GRUP P-BİS</i>
Preop	111,8 \pm 13,1	115,5 \pm 10,4
5. dk	111,3 \pm 11,7	113,0 \pm 18,3
10. dk	106,6 \pm 14,9	106,4 \pm 15,2
15. dk	107,1 \pm 13,9	106,4 \pm 14,6
20. dk	107,6 \pm 11,3	111,2 \pm 13,0
25. dk	107,7 \pm 15,8	112,3 \pm 15,9
30. dk	111,6 \pm 13,3	113,4 \pm 13,2
35. dk	114,1 \pm 13,2	114,1 \pm 14,0
40. dk	116,4 \pm 14,3	119,0 \pm 13,7
50. dk	112,7 \pm 14,5	114,4 \pm 14,8
60. dk	112,0 \pm 13,0	114,5 \pm 13,2
75. dk	113,4 \pm 13,5	111,3 \pm 13,8
90. dk	116,8 \pm 13,0	110,3 \pm 10,2
120. dk	116,1 \pm 11,0	108,4 \pm 11,1
150. dk	110,0 \pm 4,8	104,5 \pm 11,1
Ekstübasyon	122,6 \pm 11,0	120,8 \pm 14,9



Şekil 4: Grupların sistolik kan basıncı değerleri, (ort) $p > 0,05$

Diastolik kan basınçları (DAB):

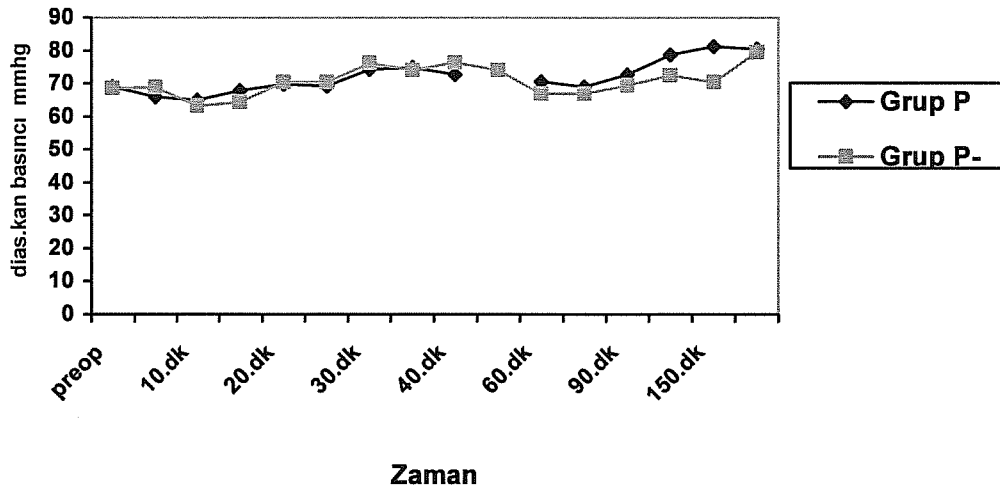
Gruplar arasında preoperatif 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150, dakikalarda ve ekstübasyonda ölçülen diastolik kan basınçları açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). (Tablo XI, Şekil 5)

Tablo XI: Grupların diastolik kan basıncı değerleri, (mmHg)

(ort ± SD) p > 0,05

<i>DİASTOLİK KAN BASINCI</i>	<i>GRUP P</i>	<i>GRUP P-BİS</i>
Preop	69,0 ± 14,3	68,6 ± 12,2
5. dk	66,1 ± 16,7	68,8 ± 20,1
10. dk	65,1 ± 17,9	63,3 ± 16,7
15. dk	67,9 ± 16,8	64,4 ± 14,0
20. dk	69,8 ± 14,8	70,4 ± 13,8
25. dk	69,3 ± 16,5	70,4 ± 16,2
30. dk	74,2 ± 14,0	76,2 ± 13,8
35. dk	74,9 ± 15,0	74,1 ± 13,9
40. dk	72,8 ± 12,8	76,5 ± 12,4
50. dk	70,3 ± 14,4	74,1 ± 12,4
60. dk	70,6 ± 13,1	73,5 ± 13,0
75. dk	69,1 ± 15,3	66,9 ± 18,1
90. dk	72,7 ± 10,6	69,4 ± 10,7
120. dk	78,7 ± 9,4	72,6 ± 8,8
150.dk	81,2 ± 7,4	70,5 ± 9,2
Ekstübasyon	80,5 ± 9,4	79,5 ± 11,1

Diastolik Kan Basıncı

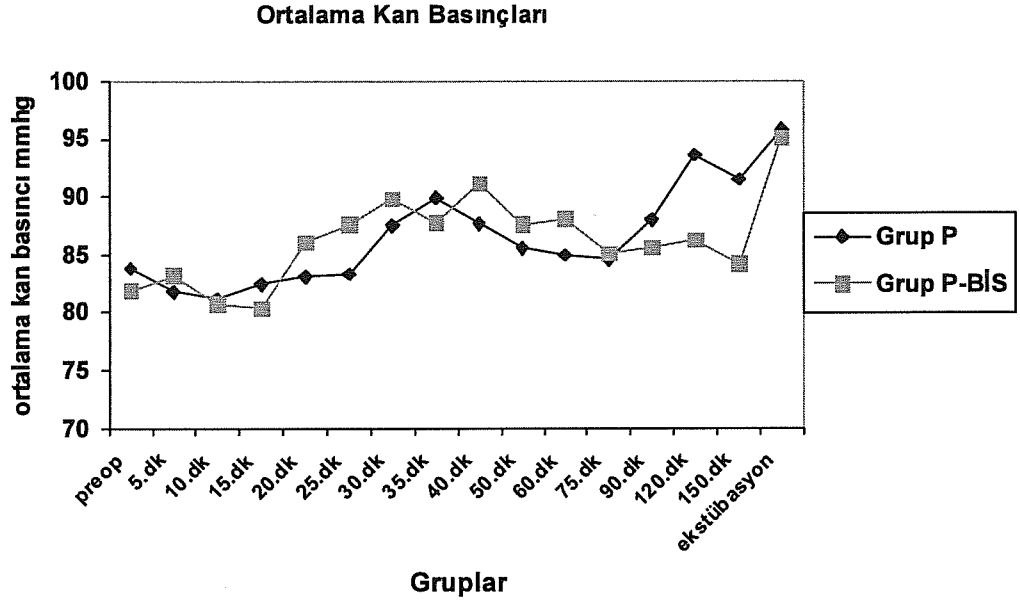


Şekil 5: Grupların diastolik kan basıncı değerleri, (ort) p > 0,05
Ortalama kan basınçları (OAB)

Gruplar arasında preoperatif 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150, dakikalarda ve ekstübasyonda ölçülen ortalama kan basınçları açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p > 0,05).(T abloXII, Şekil 6)

Tablo XII: Grupların ortalama kan basıncı değerleri (mmHg)
(ort ± SD) p > 0,05

ORTALAMA KAN BASINCI	GRUP P	GRUP P-BİS
Preop	83,8 ± 13,9	81,9 ± 11,3
5. dk	81,8 ± 14,3	83,2 ± 18,4
10. dk	81,2 ± 18,1	80,8 ± 16,6
15. dk	82,5 ± 14,4	80,4 ± 14,7
20. dk	83,1 ± 15,0	86,1 ± 13,6
25. dk	83,3 ± 15,0	87,6 ± 15,2
30. dk	87,5 ± 14,2	89,8 ± 13,2
35. dk	89,9 ± 13,5	87,8 ± 12,8
40. dk	87,7 ± 12,6	91,1 ± 13,8
50. dk	85,6 ± 14,2	87,6 ± 13,6
60. dk	85,0 ± 12,6	88,1 ± 13,8
75. dk	84,6 ± 14,5	85,1 ± 13,0
90. dk	88,0 ± 12,0	85,6 ± 11,2
120. dk	93,6 ± 7,5	86,2 ± 9,4
150. dk	91,5 ± 12,4	84,2 ± 10,4
Ekstübasyon	95,8 ± 7,9	95,1 ± 13,4



Şekil 6: Grupların ortalama kan basıncı değerleri (ort) $p > 0,05$

Oksijen satürasyonu değerleri:

Gruplar arasında preoperatif 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120, dakikalarda ve ekstübasyonda ölçülen oksijen satürasyonları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. ($p > 0,05$)(Tablo XIII)

Tablo XIII: Grupların oksijen satürasyonu değerleri (ort ± SD) p > 0,05

<i>OKSİJEN SATÜRASYONU</i>	<i>GRUP P</i>	<i>GRUP P-BİS</i>
Preop	99,0 ± 1,0	98,5 ± 1,7
5. dk	99,5 ± 0,7	99,6 ± 0,6
10. dk	99,7 ± 0,5	99,4 ± 0,7
15. dk	99,7 ± 0,5	99,7 ± 0,5
20. dk	99,7 ± 0,5	99,6 ± 0,6
25. dk	99,7 ± 0,5	99,7 ± 0,5
30.dk	99,7 ± 0,5	99,8 ± 0,4
35. dk	99,7 ± 0,5	99,8 ± 0,5
40. dk	99,8 ± 0,4	99,8 ± 0,5
50. dk	99,8 ± 0,4	99,7 ± 0,5
60. dk	99,8 ± 0,3	99,6 ± 0,8
75. dk	99,8 ± 0,4	99,8 ± 0,5
90. dk	99,8 ± 0,5	99,7 ± 0,7
120. dk	99,9 ± 0,2	99,7 ± 0,7
Ekstübasyon	99,9 ± 0,1	99,8 ± 0,8

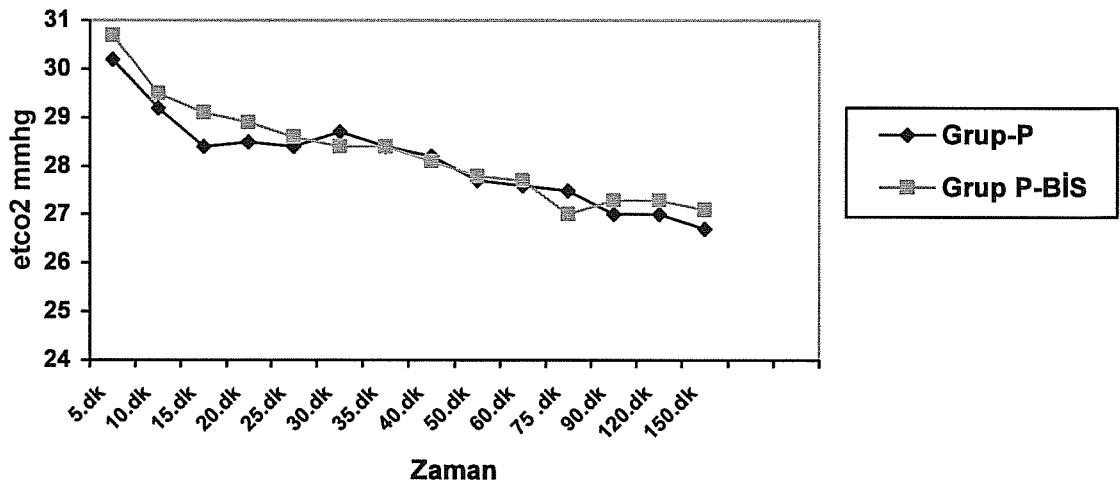
End tidal karbondioksit değerleri:

Gruplar arasında 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120,150, dakikalarda ölçülen ETCO₂ açısından anlamlı fark bulunamamıştır.(p> 0,05)(Tablo XIV, Şekil 7)

Tablo XIV: Grupların ET CO₂ değerleri (mmHg)(Ort ± SD) p > 0,05

ETCO ₂	GRUP P	GRUP P-BİS
5. dk	30,2 ± 3,6	30,7 ± 4,6
10. dk	29,2 ± 2,8	29,5 ± 4,3
15. dk	28,4 ± 2,9	29,1 ± 4,8
20. dk	28,5 ± 2,6	28,9 ± 4,4
25. dk	28,4 ± 2,7	28,6 ± 4,2
30. dk	28,7 ± 2,5	28,4 ± 3,8
35. dk	28,4 ± 2,4	28,4 ± 3,0
40. dk	28,2 ± 2,5	28,1 ± 3,3
50. dk	27,7 ± 2,4	27,8 ± 3,1
60. dk	27,6 ± 2,3	27,7 ± 2,9
75. dk	27,5 ± 2,0	27,0 ± 2,9
90. dk	27,0 ± 2,4	27,3 ± 2,9
120. dk	27,0 ± 2,7	27,3 ± 4,2
150. dk	26,7 ± 2,6	27,1 ± 3,0

End Tidal Karbondioksit



Şekil 7: Grupların ETCO₂ değerleri (ort) p > 0,05.

Grup P-BİS de yaşa göre bispectral indeks değerleri:

Grup P-BİS 'de 3–5 ve 6–12 yaş arası preoperatif 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 75, 90, 120, dakikalarda ve ekstübasyonda ölçülen BİS değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). (Tablo XV)

Tablo XV: Grupların yaşa göre BİS değerleri, (ort ± SD) $p > 0,05$.

BİS	3–5 YAŞ	6–12 YAŞ
Preop	95,5 ± 1,2	96,9 ± 1,1
5.dk	68,8 ± 7,8	63,7 ± 8,2
10.dk	67,1 ± 7,8	62,0 ± 7,9
15.dk	63,8 ± 8,7	58,3 ± 8,7
20.dk	63,3 ± 12,0	57,5 ± 7,4
25.dk	64,0 ± 14,0	55,8 ± 7,2
30.dk	61,0 ± 11,7	52,5 ± 8,4
35.dk	57,8 ± 10,3	54,5 ± 8,6
40.dk	58,8 ± 9,4	52,2 ± 12,9
50.dk	58,6 ± 10,1	54,2 ± 8,7
60.dk	59,8 ± 9,7	53,7 ± 8,1
75.dk	59,8 ± 8,0	54,6 ± 7,6
90.dk	58,2 ± 7,3	53,4 ± 9,8
120.dk	57,0 ± 5,3	51,6 ± 10,4
BİS ekstübasyon	87,0 ± 5,6	85,8 ± 6,0

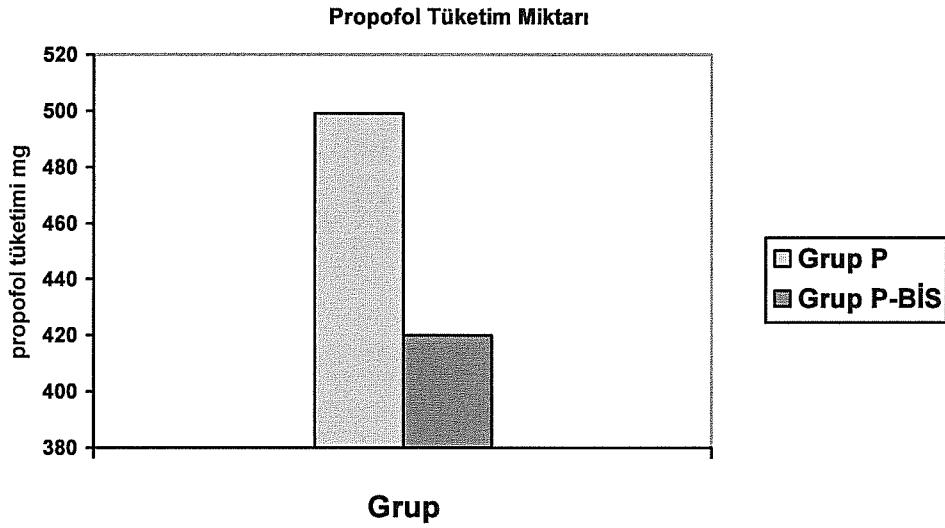
Propofol tüketim miktarları:

Gruplar arasında tüm operasyon boyunca kullanılan propofol tüketimi açısından anlamlı fark bulunamamıştır. ($p > 0,05$) (Tablo XVI, Şekil 8) Grupların birim zamandaki propofol tüketimleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Grup P $31 \pm 2,5$ mg/dk, Grup P-BİS $29,2 \pm 0,5$ mg/dk) $p > 0,05$. Gruplar 3-5,6-12 olarak yaşlara göre ayrıldığında birim zamandaki propofol tüketimleri açısından anlamlı fark vardı (3-5 yaş $10,1 \pm 2,5$ 6-12 yaş $36,7 \pm 0,4$) mg/dk $p < 0,00$

Tablo XVI: Grupların propofol tüketim miktarları (mg),

(ort ± SD) p>0,05

	ORT ± SS	MEDİAN(MİN-MAX)
Grup P	499 ± 511,7	420(115- 3000)
Grup P-BİS	419,8 ± 221,7	370 (80- 1060)



Şekil 8: Gruplar arasında propofol tüketim miktarları, (ort) p > 0,05

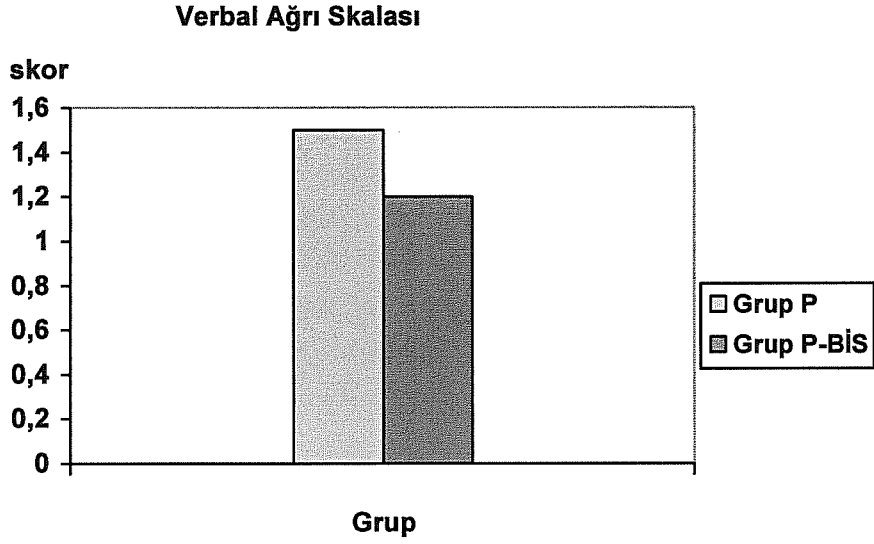
Verbal ağrı skalası değerleri:

Gruplar arasında verbal ağrı skalası açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

(p > 0,05) (Tablo XVII, Şekil 9)

Tablo XVII :Grupların verbal ağrı skalası, (ort ± SD) p > 0,05

GRUPLAR	VERBAL AĞRI SKORU
Grup P	1,5 ± 0,6
Grup P -BİS	1,2 ± 0,6



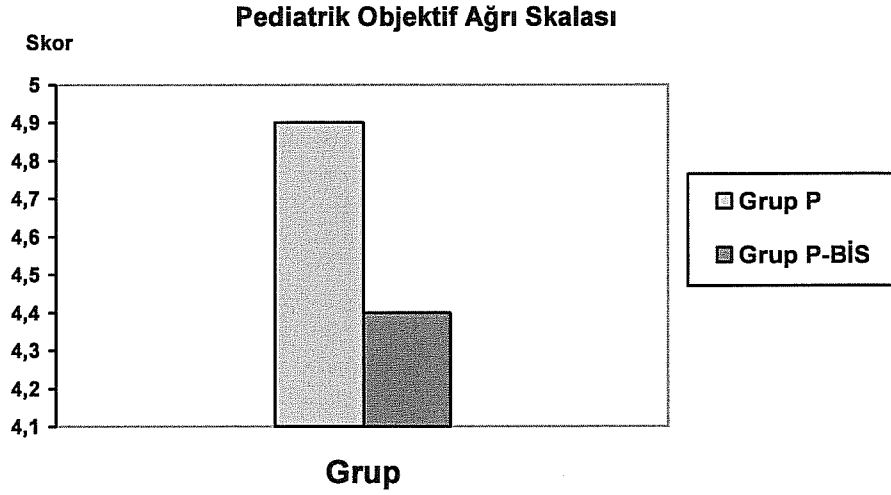
Şekil 9: Gruplar arasında verbal ağrı skorları (ort) $p > 0,05$

Pediatric objektif ağrı skalası değerleri:

Gruplar arasında pediatric objektif ağrı skalasında açısından anlamlı fark bulunamamıştır. ($p > 0,05$) (Tablo XVIII, Şekil:11)

Tablo XVIII: Gruplara göre pediatric objektif ağrı skorları (ort \pm SD) $p > 0,05$.

GRUPLAR	PEDİATRİK OBJEKTİF AĞRI SKORLARI
Grup P	4,9 \pm 1,5
Grup P-BİS	4,4 \pm 1,4



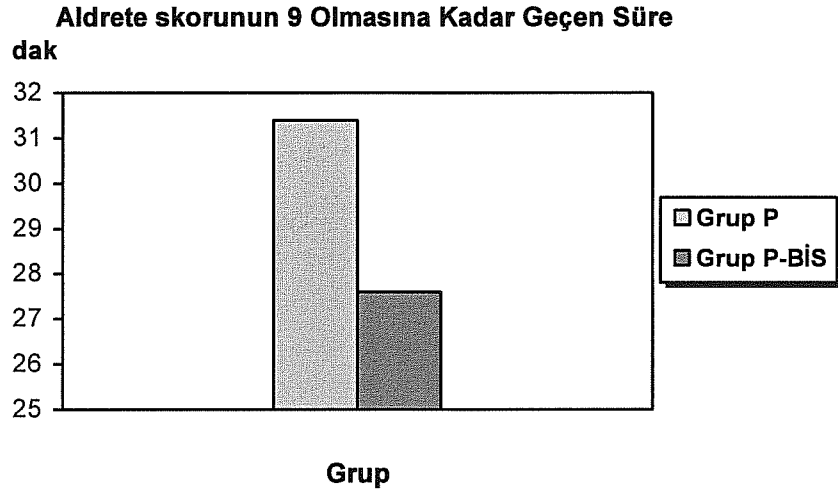
Şekil 10: Gruplar arasında pediatrik objektif ağrı skalası değerleri (ortalama)
 $p > 0,05$

Aldrete değerleri:

Gruplar arasında aldretenin ≥ 9 olmasına kadar geçen süre arasında anlamlı fark bulunamamıştır. ($p > 0,05$) (Tablo XIX, Şekil: 12)

Tablo XIX: Gruplar arasında aldrete skorunun ≥ 9 olma süresi, (ortalama \pm SD) $p > 0,05$

GRUPLAR	ALDRETE SKORUNUN ≥ 9 OLMA SÜRES (DK)
Grup P	31,4 \pm 7,7
Grup P-BİS	27,6 \pm 8,7



Şekil 11: Gruplar arasında aldrete skorunun ≥ 9 olma süresi, (ort) $p > 0,05$

Anestezi süreleri: Grupların anestezi süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. (Grup P $105,6 \pm 43,3$ Grup P-BİS $106,6 \pm 39,39$) $p > 0,05$

Cheops değerleri:

Postoperatif ayılda bakılan Cheops skoru açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. ($p > 0,05$)(Tablo XX)

Tablo XX: Cheops skoru, (ort \pm SD) $p > 0,05$

<i>GRUPLAR</i>	<i>CHEOPS SKORU</i>
Grup P	4,7 \pm 1,5
Grup P-BİS	4,0 \pm 1,3

Komplikasyonlar: İki grupta sadece iki hastada bulantı kusma gözlemlendi ve iki hastada bradikardi görüldüve hastalar atropin yapılarak tedavi edildi.

Analjezik kullanımı: Altmış hastanın 23 tanesine meperidin yapılmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, TIVA uygulaması sırasında kullanılan BIS monitörizasyonunun propofol tüketimini üzerine azaltıcı etkisi olmadığı ve anestezi derinliğinin saptanması için kullanılan geleneksel yöntemlerin de en az teknolojik gelişmelerin bize kazandırdığı cihazların desteği kadar önemli olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre çocuklarda TIVA uygularken anestezi derinliğinin BIS ile izlenmesi hem hastaya, hem de uygulayıcıya oldukça fazla konfor sağlamaktadır. Çünkü teknolojik gelişimin getirdiği kolaylıkların deneyimlerle karşılaştırılması mümkün olsa da, üretilen cihazların kullanılması ve verilerin yorumlanması yine insan faktörüne bağlı olmaktadır. Bizim çalışmamızda, TIVA uygulamasında propofol dozları Grup P-BIS’de BIS değerlerine göre, Grup P’ de ise hemodinamiye göre anestezi uzmanları tarafından ayarlanmıştır.

TIVA uygulaması için kullanılan en basit yöntem enjektör pompasıdır. Kullanımı oldukça basit olan enjeksiyon pompası anestezi uzmanları tarafından kinetik değişikliklere göre bilinçli olarak yetişkinlerdeki 10 – 8 – 6 kuralı gibi ayarları yapılmaktadır. TIVA uygulaması ile intravenöz ilaçlar sürekli, değişken dozlarda, tekli ve/veya çoklu bolus şeklinde uygulanabilmektedir. Rob E ve ark. pediatrik hastalarda TIVA uygulanması ilgili çalışmalarında, sistemin avantajlarını daha iyi hemodinamik stabilite, daha derin anestezi, daha hızlı uyanma potansiyeli, daha düşük doz kullanımı, volatil ajanlardan daha az toksisite ve daha az kirlilik olarak belirtmişlerdir. Diğer yandan teknolojik gelişmelere paralel olarak ilaçların farmakolojik prensiplerinin daha derinden anlaşılması ve Diprafusor ve Paedfusor gibi uygulama sistemlerinin tanınmasıyla TIVA’ nın kullanımı popülaritesini arttırmıştır.⁸⁴

Akçalı ve ark. lumbal diskektomilerde total intravenöz anestezi ve BIS monitörizasyonunun hemodinamik parametreler, ilaç tüketimi ve farkında olmaya etkisini inceledikleri bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada BIS grubunda propofol tüketimini düşük ve ekstübasyon zamanını kısa olarak bulmuşlar, ancak anestezi sürecinde farkındalığın gruplar arasında farklı olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak BIS monitörizasyonunun propofol titrasyonuna da yardımcı olduğunu ve propofol tüketiminde anlamlı azalma sağladığını, ancak ağırlı uyarılara yanıtı

baskılamada yeterli olmadığını belirtmişler. Ayrıca BIS'in TIVA uygulamaları sırasında farkında olmayı etkilemediği ve ASA I-II hastalarda anestezide ilaç dozlarının hemodinamik parametrelere göre yapılmasının yeterli olduğu diğer yandan ağırlı uyaranlara hemodinamik yanıt oluşturamayan hastalarda BIS'in daha yararlı olabileceği de belirtilmiştir.⁸⁵

Çalışmamızda, BIS monitorizasyonu kullanılarak propofol konsantrasyonu ayarlanan Grup P-BIS ile hemodinamik parametrelere göre propofol konsantrasyonu ayarlanan Grup P arasında propofol tüketimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Propofol tüketimi Grup P ($499 \pm 511,7$ mg) Grup P-BIS ($419,8 \pm 221,7$ mg) dir. BIS'in kullanılmadığı grupta hemodinamik parametrelerdeki değişikliklere göre ayarlanan propofol dozları ile optimal anestezi düzeyi sağlanmıştır.

M.R. Tramer ve ark. propofol kullanımında bradikardi riskini inceledikleri çalışmalarında literatürde yayınlanmış ve yayınlanmamış tüm raporları tarayarak elde ettikleri sonuçlara göre propofol kullanımı ile bradikardi riskinin arttığı ve bradikardiye bağlı asistoli ve ölümlerin görüldüğü tespit edilmiştir. 65 yayın 187 ilaç monitorizasyonu merkezi raporlarının incelenmesi sonucunda propofole bağlı 1444 bradikardi, 86 asistoli, 24 ölüm tespit edilmiştir. Kontrollü klinik çalışmalarda diğer anestezi ilaçlarla karşılaştırıldığında bradikardi riskini anlamlı şekilde artırdığı tespit edilmiştir. Propofola bağlı ölüm riski 100.000'da 1,4 olarak bulunmuştur.⁸⁶ Çalışmamızda izlenen 60 hastanın yalnızca 2 (%3,3) tanesinde bradikardi gelişmiştir. Bu hastalarda önce propofol infüzyon miktarı azaltılmış ve bradikardi düzelmeyince atropin sülfat yapılmış ve çalışma süresince bradikardi dışında kardiyovasküler sisteme ait başkaca bir komplikasyon görülmemiştir.

Zeliha ve ark. otolaringolojik pediatrik cerrahide derlenme kalitesi ve kardiyovasküler cevapların önlenmesi için remifentanil-propofol ve sevofluran anestezisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, 30 adenoidektomi, bilateral miringotomi, tüp yerleştirilmesi ve/veya tonsillektomi yapılacak ASA I-II hastaları incelemiştir. Hastalar Grup1 ve Grup2 olarak ayrılmış Grup1'e remifentanil-propofol, Grup2 'e sevofluran verilmiştir. Her iki gruba da induksiyonda remifentanil 1 µg/kg bolus ve propofol 2 mg/kg'dan yapılmış kas gevşetici olarak sisatrakuryum kullanılmıştır. Grup1'de induksiyondan sonra remifentanil 0,5 µg /kg/dk ve propofol 3mg/kg/saatten infüzyon başlanmış ve % 50 oksijen hava karışımıyla ventile edilmiştir. Grup2'de %

50 oksijen azot protoksit karışımı ve sevofluranın % 2-3'lük konsantrasyonu kullanılmıştır, her iki grupta da kan basıncı ve kalp hızında baseline göre % 20 kadar artış olduğunda Grup1' de 0,5 µg /kg remifentanil yapılmış, Grup2'de ise sevofluran dozu % 3 kadar artırılmıştır. Her iki grupta da bazal sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen iki grupta da indüksiyonda kan basınçları düşmüş ve entübasyonu izleyen dönemde yükselmiştir. Kalp hızı açısından sevofluran grubunda bradikardi görülmemiş, Grup1 de ise 3 hastada ortaya çıkan bradikardi atropin sülfat ile tedavi edilmiştir.⁽⁸⁷⁾ Çalışmamızda her iki grubun hemodinami (KH, SAB, DAB, OAB), SP0₂, EtCO₂ ve vücut ısısı verileri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Jacob Steinmetz ve ark. yaptıkları çalışmada propofol–remifentanilin hemodinamik etkilerini sevofluran-fentanil anestezisiyle karşılaştırmayı amaçlamışlar ve 4–6 ay arası 39 infant yarık damak dudak vakası sevofluran – fentanil (n:22) ve remifentanil-propofol kombinasyonu (n:17) ile randomize etmişlerdir. Her iki grupta da indüksiyon ajanı olarak sevofluran kullanılmış ve ortalama kan basınçları, kalp atım hızları entübasyondan sonra 5 dakikada aralarla takip edilmiştir. Cerrahi sonlandırılmasından extübasyona kadar geçen zaman, postoperatif davranışlar ve cerrahi sonrası ilk 24 saatteki analjezik ihtiyacı kaydedilmiştir. Remifentanil–propofol grubunda ortalama arterial kan basıncı sevofluran-fentanil grubundan daha yüksek ve ortalama kalp hızı daha düşük olarak bulmuşlardır. Cerrahi sonrası davranışlarda derlenme zamanında iki grup arasında fark bulmamışlar. Postoperatif morfin tüketimi, derlenme zamanı ve kalitesi arasında fark bulunamamıştır.⁽⁸⁸⁾ Çalışmamızda postoperatif derlenmedeki pediatrik objektif ağrı skalası, cheops, verbal ağrı skalası değerleri ve aldrete derlenme skalasının 9 olmasına kadar geçen sürede bakımından iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Grup P'de aldrete 9 olana kadar geçen süre 31,4 ± 7,7 dakika iken Grup P-BİS 'de 27,6 ± 8,7 dakika olarak bulunmuştur.

J.Hunt. Smith ve ark. propofol anestezisinde manüel kontrollü infüzyon ve hedef kontrollü infüzyonun (diprifusor) güvenlik ve etkinliğini çok merkezli randomize bir çalışmayla karşılaştırmışlar ve 18 yaş üzerine ASA I-III elektif cerrahi uygulanacak 123 kadın ve erkek hastanın dahil edildiği çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada çok merkezli karşılaştırma yapılmadan diprifusor

uyum sağlamak için yapılmış ve ikinci aşamada her araştırmacı için 20 hasta olacak şekilde çok merkezli karşılaştırmalı araştırma başlatılmıştır. Hastalar manüel kontrollü ve hedef kontrollü infüzyon için randomize edilmiş, hedef kontrol grubunda indüksiyon 4–8 µg/ml propofola yapılmış ve manüel kontrollü grupta infüzyon pompasından bolus olarak indüksiyon yapılmıştır. Her iki grupta da propofol başlangıç infüzyon oranı 1200 ml/saat olarak ayarlanmış, ilk aşamada 25 hasta izlenirken ikinci aşamada 98 hasta izlenmiş ve veriler ikinci aşamadaki hastalardan kaydedilmiştir. İki grupta indüksiyon öncesi kan basınçları ve kalp hızları benzer olarak bulunmuş, indüksiyon zamanı açısından hedef kontrollü grupta anlamlı şekilde uzun olarak bulunmuştur. HKİ grubun indüksiyon dozu anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiş. İki Grup arasında göz açma ve oryantasyon zamanı açısından fark bulunamamıştır. HKİ grubunda propofolun total infüzyon volümü manüel kontrollü infüzyon grubundan daha düşük olduğu HKİ 83ml (n:41), MKİ 87ml (n:47) ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ortalama arterial kan basınçları HKİ grubunda insizyon sonrası 1–9 dakika ve 10–30 dakika sonraki ölçümlerde MKİ göre anlamlı şekilde düşük olarak bulunmuş ve insizyonu sonrası geç ölçümlerde (30 dakikadan uzun) kalp hızı HKİ grubunda MKİ grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. HKİ grubunda hemodinamik instabilite %20 olmasına karşın MKİ grubunda %40 olarak rapor edilmiştir.⁸⁹ Çalışmamızda Grup P ve Grup P-BİS’ de propofol tüketim miktarını karşılaştırılmış ve iki grup arasında propofol tüketimi açısından istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır. BİS ile anestezi derinliğinin değerlendirilmesi ile hemodinamik parametrelerle anestezi derinliğinin değerlendirilmesi, arasında fark görülmemiştir. Bu bulgumuz anestezi derinliği ve ilaç dozlarının ayarlanmasında anestezi uzmanının, öngörülerinin ve klinik izlemdeki önemini açıkça vurgulamaktadır.

Kate Lesli ve ark. sedasyon ve genel anesteziye hedef kontrollü infüzyon ile manüel kontrollü infüzyonu karşılaştırdıkları yirmi randomize kontrollü çalışmadaki 1759 erişkin hastayı değerlendirdiklerinde indüksiyon dozu, indüksiyon zamanı açısından MKİ ve HKİ de benzer bulunmuştur. Çalışmaların pek çoğunda indüksiyon MKİ da daha çabuk olduğu görülmüş ancak iki çalışmada HKİ grubunda indüksiyon zamanı daha kısa bulunmuştur. Total propofol dozu ve propofol maliyeti HKİ da MKİ’ dan daha fazla olarak bulunmuştur. Anestezi kalitesi ve yan etkileri açısından

linik anlamlı fark bulunamamış ve çalışmaların pek çoğunda kan basıncı, kalp hızındaki değişiklikler, hemodinamik instabilite benzer bulunmuştur. Bu çalışmaların hiçbirinde çalışmada anestezi sırasında farkındalık tespit edilmemiştir. Anestezi uygulaması açısından hasta, cerrah ve anesteziistlerin memnuniyeti açısından MKİ ve HKİ arasında bir çalışma hariç fark tespit edilmemiştir.⁹⁰ Çalışmamızda BİS kullanılarak ve hemodinamik parametrelerle TİVA'nın manüel kontrollü infüzyonu planlanmış ve uygulanmış ve BİS monitorizasyonu kullanılan grupta kullanılmayan grup arasında hemodinamik parametreler ve propofol tüketimi açısından fark görülmemiştir.

Jerrolt ve ark. pediatrik anesteziye total intravenöz anestezi ve sevofluranı karşılaştırdıkları çalışmalarının sonuçlarına göre çocuklarda sevofluran anesteziinde BİS monitorizasyonunun kullanımı hareketlerin tespitinde yetersiz kalmış ve kişiler arası değişiklik göstermiştir. Sevofluran anesteziinde çocuklarda epileptiform hareketler tespit edilmiş ancak bunların oldukça seyrek olduğu gözlenmiş ve grand mal nöbet hiç görülmemiştir. Sevofluran anesteziinde okul öncesi çocuklarda ajitasyon insidansı %80 gibi yüksek bir oranda bulunurken, bulantı kusma oranı inhalasyon anestetiklerinde %20 olarak bulunmuştur. Propofol, inhalasyon anestetikleriyle kıyaslandığında anestezi derinliğini daha kısa sürede sağlamaktadır. TİVA anesteziinde postoperatif ajitasyon sıklığı az görülürken ve hastalar sakin ve huzurlu uyanmaktadır. Bu da hastanın konforunu ve derlenme odasındaki hemşirelerin memnuniyetini artırmaktadır. Propofol kullanımından sonra postoperatif kusmalar az görülmektedir, bu nedenle MR ve CT gibi radyolojik incelemelerinde anestezi uygulamalarında propofol kullanımı oldukça kolay olmakta ve pek çok ötür tarafından altın standart olarak gösterilmektedir.⁹¹ Bu durumda kolay uygulanabilirlik, hızlı derlenme, yan etkilerinin olmaması ameliyathane dışındaki uygulamalarda dahi kullanılmasını mümkün kılmaktadır.

D. Rüşch ve ark. ASA 1-2, 3-8 yaş arası 105 çocuğa elektif strabismus cerrahinde Grup TİVA'da indüksiyon (propofol/remifentanil) (n:53) 0,5 µg/kg -3 mg/kg propofol ve %30 oksijen ile yapılmıştır. Entübasyonu takiben remifentanil 0,25 µg/kg'dan ve propofol 10 mg/kg/saatten sabit infüzyon yapılmış operasyonun gidişine göre anestetik ilaç düzeyleri düzenlenmiştir. Grup VOLATİL'de ise indüksiyon (sevofluran/azot protoksit) (n:52) karışımı ile yapılmıştır. Entübasyondan sonra

anestezi sevofluran 1–1,5 MAC ve %30 oksijen/azot protoksit ile sürdürülmüştür. Operasyonun gidişine göre anestetik ilaçların düzeyi ayarlanmış, preoperatif olarak yaş, cinsiyet, ağırlık, bulantı-kusma hikâyeleri, operasyon sırasında kalp hızı, kan basıncı, spO_2 ve ısı değerleri kaydedilmiştir. Postoperatif olarak ilk 24 saat içerisinde bulantı kusma olayları analjezik ve antiemetik kullanımı ayılma odasında ve hasta odasında gözlemciler tarafından kaydedilmiştir. Sonuç olarak TİVA grubunda bulantı ve kusma daha az gözlenmiştir.⁹² Bizim çalışmamızda propofol grubunda bir hastada bulantı, bir hastada da kusma gözlenirken ayılma odasında hiçbir hastamızda postoperatif ajitasyon gözlenmemiştir.

J.S.Liu ve ark. intravenöz anestezi altındaki hastalarda BIS monitorizasyonu açısından farkları inceledikleri çalışmalarda elektif cerrahi geçiren 68 hasta Grup A: 3-5 yaş (n:20), Grup B :6-12 yaş(n:20), GrupC: 25-50 yaş(n:28) olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Bütün hastalara bilinç kaybı olana kadar (göz refleksleri-verbal cevabın kaybı) plazma hedef kontrollü propofol ile indüksiyon yapılmış ve bilincin geri gelmesi ve bilinç kaybı esnasında BIS değerleri plazma propofol konsantrasyonu, propofol yan etki konsantrasyonu karşılaştırılmıştır. Hastaların tümüne 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ sabit dozda remifentanil infüzyonu yapılmış ve her üç grubun dakikalık BIS değerleri değişik stabil propofol konsantrasyonlarında (sırayla 2,3,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$) karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, bilinç kaybı ve bilincin geri dönmesi sırasında BIS değerleri karşılaştırıldığında Grup A'nın (bilinç kaybında: $74,7 \pm 6,3$, bilinç geri dönmesinde $81,1 \pm 10,5$), Grup C'ye (bilinç kaybında: $68,6 \pm 94,3$, bilinç geri dönmesinde $74,5 \pm 6,0$) göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) olduğu görülmüştür. Bütün gruplarda bilinç kaybı ve bilinç geri dönmesi sırasında propofol konsantrasyonu açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı stabil propofol konsantrasyonlarında Grup A ve Grup B'de BIS değerleri grup C den anlamlı şekilde yüksek ölçülürken, GrupA'nın BIS değerleri anlamlı şekilde GrupB'ye göre yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.01$). Bilinç kaybı ve bilinç geri dönmesi sırasında BIS değerlerinin küçük çocuklarda yetişkinlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş ve aynı propofol konsantrasyonunda BIS değerleri çocuklar ve yetişkinler arasında anlamlı şekilde farklı olarak bulunmuştur. Bu çalışmada intravenöz anestezi altındaki pediatrik hastalara yetişkin BIS monitörizasyon uygularken sapmalar olacağını belirtmektedir.⁹³ Bizim çalışmamızda hastalar 3-5 yaş ve 6-12 yaş olarak

gruplara ayrıldı. 3–5 yaş çocuklarda ekstübasyondaki BİS değeri $87,0 \pm 5,6$ iken 6–12 yaş grubunda ekstübasyondaki BİS değeri $85,8 \pm 6,0$ olarak bulundu. Bu çalışmadaki bulgulara uygun olarak çalışmamızda küçük çocuklarda BİS değeri daha büyük çocuklara göre yüksek bulunmuştur.

Hye-Jin PARK ve ark. hedef kontrollü propofol plazma konsantrasyonu ve BİS arasındaki ilişkiyi incelemek için planladıkları çalışmada 2–7 yaş arası 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Anestezi HKI propofol $3-5 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{dak}$ ve remifentanil $7,5 \text{ ng}/\text{ml}/\text{dak}$ ile yapılmış ve BİS değerleri 40–60 arasında tutulacak şekilde propofol konsantrasyonu $3 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{dk}$ sabitlenmiştir. Remifentanil infüzyonu cerrahi bitmeden 10 dakika önce kesilmiş ve propofolun konsantrasyonu $0,2 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{dak}$ olacak şekilde düşülerek BİS değerlerini kaydedilmiştir. BİS değerleri spontan solunum döndüğünde ve sözel komutlara (göz açma ve elle kavrama) cevap verebildiğinde kaydedilmiştir. Solunum döndüğünde ortalama BİS değeri $77,2 \pm 5,3$ ve plazma propofol konsantrasyonu $1,6 \pm 0,3 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{dak}$ olarak tespit edilmiş, sözel komutlara cevapta BİS değeri $82 \pm 5,6$ ve plazma propofol konsantrasyonu $1,5 \pm 0,3 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{dk}$ olarak bulunmuştur. BİS değerleri ile propofol konsantrasyonu arasında negatif korelasyon görülmüş. ⁹⁴ Çalışmamızda BİS değerlerini 40–60 arasında tutabilmek için propofol infüzyon genellikle $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{saat}$ dozuna kadar yükseltilmiş ve yüksek doz seviyesinde devam edilmiş ve propofol konsantrasyonu yüksek iken BİS değerlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tirel ve ark. 3–15 yaş arası 50 çocukta propofolun çeşitli plazma konsantrasyonları, BİS değerleri ve yaş arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayan prospektif bir çalışmada anestezi indüksiyonunda remifentanil bolusunu takiben, Kataeia farmokinetik model ile propofolun hedef kontrollü infüzyonunu uygulayarak idamede remifentanili $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'dan kullanmışlardır. Operasyon süresince BİS değerleri, plazma propofol konsantrasyonu ve EEG'yi sürekli kaydetmişlerdir. Sonuçta $4 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{dk}$ (n:28) ve $6 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{dk}$ (n:23) propofol konsantrasyonlarında BİS değerleri arasında istatistik olarak fark görülmemiştir. Ancak propofolun $2 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{dk}$ konsantrasyonunda BİS değerlerinde farklılık görülmüştür, ayrıca BİS değerleri ile çocukların yaşları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r^2=0.66$; $p<0,01$). Bu sonuçlarla BİS değerlerinin propofolun yüksek konsantrasyonlarında anlamlı olmadığı

veya düşük plazma konsantrasyonlarında yaş ile bağlantısı nedeniyle yorumlanmasının zor olduğunu göstermişler.⁹⁵

SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre TIVA uygulamalarında BIS monitorizasyonunun propofol tüketiminin azaltılmasına katkısı olmadığı sonucu bulunmuştur. BIS monitorizasyonu anestezi uygulamalarında hipnotik ajanların doz yanıt etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak çalışmamızın içerdiği pediatrik hastalarda, propofol dozları hemodinami ve diğer uyanıklık belirtilerine göre ayarlanan Grup ile dozları BIS monitorizasyonuna göre ayarlanan Grup karşılaştırıldığında tüketim açısından birbirlerine üstünlükleri saptanamamıştır.

BIS gibi yardımcı teknolojik gelişmelerin anestezi pratiğinde kullanılması anestezinin derinliğinin gözlenebilmesi ve farkındalığın önlenmesi açısından anestezi uzmanlarına kolaylık sağlamaktadır. Elimizdeki kısıtlı olanaklar ve çocuklarda farkındalığın değerlendirilmesinin güç olması sağlıklı verilerin elde edilmesini kısıtlamakta bu konuda yeterli sayıda çalışma yapılmasını engellemektedir.

KAYNAKLAR

1. Michael K.James: Invest Drugs;1994;3(4) 331–3408.
2. Camu F, Kay B: Why Total Intravenous Anesthesia (TIVA) 21 Edition. Elsevier Science Publishers BV. Amsterdam 1991; 1–13
3. Kayhan (Esener) Z: Klinik Anestezi, İntravenöz Anestezi, Logos yayıncılık, İstanbul 2004;98-99.
4. Morgan M. Total Intravenous Anesthesia. Anesthesia (suppl) 1983;38
5. Hughes M.A, Glass P.S.A, Jacobs J.R: Context-sensitive halftime in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992;76: 334- 341.
6. James M.K, Vuong A, et al. Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultrashort acting (opioid analgesic, in anesthetised dogs). J Pharmacol Exp Ther. 1992; 263: 84–91.
7. 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.
8. 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.
9. Westmoreland CL, Hoke JF, et al. Pharmacokinetics of remifentanil and its majormetabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. Anesthesiology 1993;79: 893–903.
10. 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.
11. Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX, et al. In vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency. Anesthesiology 1995;83:A 381.

12. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:226–232.
13. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short- acting opioid remifentanyl (6187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-892.
14. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanyl *Anesth Analg.*1993, 77: 1031-1040.
15. Kapila A, Glass PSH, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1995,83:868–875.
16. 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.
17. Monk T.G, Batenhorst RL, Folger WH, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil During nitrous-narcotic Anesthesia. *Anesth Analg.*1994;78:S293
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Camu F, Sneyd JR, Holgersen JH. 11.th World Congress of Anaesthesiologists, 14–20 April 1996, P 645.
22. Cartwright DP, Kwalsuik O, Cassuto J, et al A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anaesth Analg* 1997;83: 1014–1019.
23. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl *Anesthesiology* 1996;85: 721–728.

24. Fragen RJ, Randel GI, Librojo BS, et al. The interaction of remifentanil and propofol to prevent response to tracheal intubation at start of surgery outpatient knee arthroscopy. *Anesthesiology* 1994;81:A376
25. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetised children 2-12 years of age (abstract) *Anaesth Analg* 1995;80: 593
26. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanil: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia (abstract). *Anesthesiology* 1996;85:A 894.
27. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst RL, et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997;87: 253–259.
28. Randel G.L, Fragen R.J, Librojo ES, et al. Remifentanil blood concentration effect relationship at skin incision in surgical patients compared to alfentanil *Anesthesiology* 1994;81:A375.
29. 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.
30. Glass PSA, Kapila A, Muir K, et al. A model to determine the relative potency of opioids: alfentanil versus remifentanil. *Anesthesiology* 1993;79:A378.
31. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. Reduction of isoflurane, minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996;54: 721–728.
32. Mc Ewan AI, Smith C, Dyar O, et al. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993;78: 864–869.
33. Brunner MD, Breithwaite P, Jhaveri R, et al. The MAC reduction of isoflurane by sufentanil. *Br. J. Anaesth* 1994; 72: 42-46.
34. Westmoreland CL, Sebel PS, Grapper A. Fentanyl or alfentanil decreases the MAC of isoflurane in surgical patients. *Anaesth. Analg* 1994;78: 23–28.
35. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth. Analg.* 1995; 80: 990–993.
36. 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.

37. 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. *Anesthesiology* 1996; 85: 83.
38. Vuyk J, Mortens MJ, Glofsen E, Bovill JG. Opioid selection affects the propofol concentration that assures both adequate anesthesia and a rapid recovery. *Anesthesiology* 1996;85: A345.
39. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*;1989;71:260–277.
40. Collins JV. Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia; non barbiturates nonnarcotics. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia. 198; 734–786.
41. Servin F, Desmonds JM, Haberer JM. Pharmacodynamics and protein binding of propofol in patients with Cirrhosis. *Anesthesiology* 1988;69: 887–891.
42. Kay B. Recovery from diprivan (propofol). European experience seminars in anesthesia 1988;7:1,91:127-13045.
43. White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics seminars in anesthesia 1988;7:1,91:4-20.
44. Vree TB, Baars AM. High performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *Chromatogr. Biomed Appl.* 1987; 417: 458-46.
45. Cullen PM, Turte M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect propofol Anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg.* 1987; 66: 1115–1120.
46. Thomson SJ, Yale P. Bradycardia after propofol infusion. *Anesthesia* 1987;42: 430.
47. Foex P, Sear JW. Cardiovascular effect of propofol. Focus on infusion, intravenous anesthesia. Prys-Roberts(ed). *Current Medical Literature*, London.1991;1–9.
48. Skues MA, Richards MS. Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanil. *Anesth. Analg.*1989; 69: 386–390.

49. Harrie CE, Murray AN. Effect of thiopentone, etomidate and propofol on the hemodynamic response of tracheal intubation. *Anesthesia* 1985; 43(suppl.): 32–36.
50. Servin F, Haberer JP. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1986; 65: 54.
51. Marcos WE, Payne JP. The induction of anesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad. Med. Jour. (suppl 3)* 1985; 61–62
52. Stephan H, Sonntag H. Effect of propofol on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthetist* 1987;36: 60–65.
53. Shearer ES. Convulsion and propofol. *Anaesthesia* 1990;45: 255–256
54. Evans JM, Keagh JAM. Adverse reaction to intravenous anesthetic induction agents *Br Med J* 1977;2: 235–236
55. Mittershiltale G, Themer A. Safe use of propofol, a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1988;60: 109–111
56. Gallens JS. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anaesth Analg* 1991;72: 413–414
57. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin N Am* 1998; 2: 89–107.
58. Stanski DR. Monitoring depth anesthesia. In: Miller RD (ed). *Anesthesia* Churchill Livingstone Inc, New York, 2000: 1087–1116.
59. Alver FA, Demiralp S, Sinir kas kavşağı monitorizasyonu ve uyarılmış yanıtlar. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005; 3: 136–147.
60. Mortier EP, Michel MRF. Struys monitoring the depth of anaesthesia using Bispectral analysis and closed-loop controlled administration of propofol. *Clinical Anaesthesiology* 2001; 15: 83–96.
61. Vickers MD, O’Flaherty D, Szekely SM, Reaad M, Joshizumi JI. Tramadol; pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia*, 1992;47: 291–96.
62. Shimizu T, Abe K, Kinouchi K, Yoshiya I. Arterial oxygenation during one lung ventilation. *Can J Anaesth.* 1997;44(11):1162–6.

63. Marais ML, Maher MV, Wether B. Reduced demand on recovery room resources with propofol compared to thiopental isoflurane. *Anaesthesiology* 1989; 16: 28–40.
64. Johansen JW. Update on Bispectral Index monitoring *Clinical Anaesthesiology* 2006;20: 81–99.
65. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology*. 1998;89(3):671–7.
66. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter Bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;78: 445–453.
67. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000; 91: 130–135.
68. Ghoneim MM. Nitrous oxide effects on EEG and awareness. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 2001;15: 407
69. Suzuki M, Edmonds HL Jr, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS. Effect of ketamine on Bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit Comput*. 1998;14(5):373.
70. Trilitzsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*. 2002;30(5):1007–14.
71. Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, Sabharwal V, Gopakumaran B, Schubert A, Provencio JJ. Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Crit Care Med*. 2004;32(12):2403–6.
72. Haug E, Miner J, Dannehy M, Biros M. Bispectral electroencephalographic analysis of head-injured patients in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2004;11(4):349–52.
73. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg* 2003;96: 1380–1385.

74. Kayhan Z. Klinik Anestezi, II. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul. 1997;137–139.
75. Kaymak Ç, Başar H. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005,3:109–115.
76. Loeb GE, Ghez C. The Motor Unit and Muscle Action. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science: 4th ed. Mc Graw-Hill 2000;674–93.
77. Hall Z, Merlie JR. Synaptic structure and development: The neuromuscular junction. Cell 1993;72: 99–121.
78. Kelly RB. The cell biology of the nerve terminal. Neuron 1998;1: 431–6.
79. Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. 2003;998:1–10.
80. Crul JF. Nöromusküler Monitorizasyon. Çeviri: Özel G, Özatamer Z. Alemdar Ofset, İstanbul. 1996;7–63.
81. Eriksson, Lars I. Neuromuscular Monitoring Advancement: In Reply. Anesthesiology 2004;100–455.
82. Mogensen JV. Neuromuscular Monitoring. In: Miller RD ed. Anaesthesia Philadelphia, Churchill Livingstone 2000;1351–66.
83. Murphy, Glenn S, Szokol, Joseph W. Monitoring Neuromuscular Blockade. International Anesthesiology Clinics, 2004;42: 25–40.
84. Rob. E Update On Tıva Pediatric Anesthesia, 2004; 14: 374–379.
85. Akçalı D. Özköse Z. Yardım F. Do we need bispectral index monitoring during total intravenous anaesthesia for lumbar discectomies? Turkish Neurosurgery 2008;18(2): 125–133.
86. Tramer M.R. Moore R.A. Mcquay Propofol and Bradycardia: Causation, Frequency And Severity. Br J Anaesth, 1997;78: 642-651.
87. Koçak. Ö. Z. Altuncan A. Atıcı Ş. Comparison of remifentanil-propofol and sevoflurane for preventing cardiovascular response and quality of recovery in paediatric otolaryngologic surgery. Turk J Med Sci, 2001;31: 559-564.
88. Steinmetz. J. Holm-Knudsen R. Sørensen M. Hemodynamic differences between propofol– remifentanil and sevoflurane anesthesia for repair of cleft lip and palate in infants. Pediatric Anesthesia, 2007;17: 32–37.

89. Hunt-Smith J, Donaghy A, Leslie K. Safety and Efficacy of Target Controlled Infusion (Diprifusor) vs Manually Controlled Infusion of Propofol for Anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 1999;27: 260-264.
90. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults (Review) *The Cochrane Library*, 2009.
91. Lerman J, Jöhr M. Inhalational Anesthesia vs Total Intravenous Anesthesia (TIVA) for Pediatric Anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2009 May;19(5):521–34
92. D. Rüsç W. Happe H. Wulf Is TIVA with remifentanil/propofol superior to sevoflurane/N2O regarding ponv in children undergoing strabismus surgery? *Anaesthesist* 1999; 48: 80–88.
93. Liu J. S. , Zhangy J. M., Yuez Y. Variation of bispectral index monitoring in pediatric patients undergoing propofol-remifentanil anesthesia . *European Journal of Anaesthesiology* 2008; 25: 821–825.
94. Park H., Kim Y. md, Kim C. S..Changes of Bispectral Index During Recovery From General Anesthesia With 2% Propofol And Remifentanil in Children. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 353–357.
95. Tirel O, Wodey E, Harris R,Variation of Bispectral index under TIVA with propofol in a paediatric population. *Br J Anaesth*. 2008 Jan; 100(1):82–87.

