

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE  
ALFENTANİL VE REMİFENTANİL KARŞILAŞTIRMASI**

103074

TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç. Dr. Aliye ESMAOĞLU

Dr. Karamehmet YILDIZ  
UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ - 2001

T.C. Yönetim Kurulu Başkanı  
Dokümanlar Birim Sorumlusu

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık Tezimin hazırlanmasında engin bilgileri ve değerli fikirleriyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Adem BOYACI

ve tez danışmanım Doç. Dr. Aliye ESMAOĞLU' na,  
ayrıca, uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerinden ve mesleki becerilerinden faydalanmama olanak sağlayan hocalarım;

Doç. Dr. Halit MADENOĞLU, Doç. Dr. Elvan TERCAN,  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa ERŞEPÇİLER, Yrd. Doç. Dr. Fatih UĞUR  
ve Yrd. Doç. Dr. Kudret DOĞRU'ya,  
yakın çalışma arkadaşlarım olan,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın Öğretim Görevlileri  
ve Araştırma Görevlileri' ne  
ve uzmanlık eğitimim süresince benden hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen  
fedakar eşim Dr. Hilal YILDIZ'a  
teşekkürü borç bilirim.

Dr. Karamehmet YILDIZ

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa Numarası

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	23
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR.....	53
ÖZET.....	54
SUMMARY.....	56
KAYNAKLAR.....	58

## TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

### Sayfa Numarası

Tablo I: Hipnotik durum ve sedasyon düzeyi skorlama kriterleri .....	16
Tablo II: Aldrete skorlama tablosu .....	21
Tablo III: Grupların demografik özellikleri ve ameliyat süreleri .....	28
Tablo IV: Gruplarda kaydedilen SAB değerleri .....	29
Tablo V: Gruplarda kaydedilen DAB değerleri.....	31
Tablo VI: Gruplarda kaydedilen DAB değerleri.....	32
Tablo VII: Gruplarda kaydedilen KAH değerleri .....	34
Tablo VIII: Gruplarda kaydedilen SpO <sub>2</sub> değerleri.....	35
Tablo IX: Gruplarda kaydedilen BİS değerleri.....	36
Tablo X: Gruplarda gözlenen istenmeyen etkiler .....	38
Tablo XI: Postoperatif dönemde 8 ve üzerinde Aldrete skorları sağlayan hastaların dağılımı.....	39
Tablo XII : Gruplarda kaydedilen Aldrete skorları.....	39
Tablo XIII: Grupların ortalama DMRT hata puanları.....	40
Grafik 1: Sedasyon düzeyi skorlarına karşılık bispektral indeks değerleri.....	16
Grafik 2 : Perioperatif dönemin çeşitli periyodlarında BİS değerleri.....	17
Grafik 3 : Gruplardaki SAB değişimi .....	30
Grafik 4 : Gruplardaki DAB değişimi.....	31
Grafik 5: Gruplarda kaydedilen OAB değişimi .....	33
Grafik 6: Gruplarda kaydedilen KAH değişimi.....	34
Grafik 7: Gruplarda kaydedilen BİS değişimi .....	37

**SEMBOL VE KISALTMALAR**

ASA	: American Society of Anesthesiologists
DAB	: Diastolik arter basıncı
DMRT	: Delayed Memory Recall Test
DSST	: Digit Symbol Substitution Test
E	: Erkek
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
IM	: İntramüsküler
IV	: İntravenöz
K	: Kadın
KAH	: Kalp atım hızı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
N <sub>2</sub> O	: Azot protoksit
NSAID	: Nonsteroid antiinflamatuvar drog
OAB	: Ortalama arter basıncı
PaCO <sub>2</sub>	: Parsiyel karbondioksit basıncı
POBK	: Postoperatif bulantı kusma
SSS	: Santral sinir sistemi
SAB	: Sistolik arter basıncı
SD	: Standart deviasyon
SpO <sub>2</sub>	: Oksijen satürasyonu
TDT	: Trieger Dot Test
VAS	: Vistüel Analog Skala
TIVA	: Total intravenöz anestezi
X	: Ortalama
X <sup>2</sup>	: Ki-kare

## GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde ekonomik kaygıların artması, buna bağlı olarak iş gücü kaybının önemsenmesi, hastane enfeksiyonlarından kaçınmanın gerekliliği ve hasta psikolojisi gibi etkenler göz önüne alınarak, günöbirlik ameliyatlar ve hastaneden erken taburcu olma, yaygın olarak kabul görmektedir. Bu durumda, hastaların kısa sürede hastaneden ayrılacak olması anesteziyologları güvenlik sorunuyla karşı karşıya bırakmıştır.

Propofol, diğer IV anestezi ajanlarına göre erken uyanma sağlaması ve anestezi sonrasında psikomotor fonksiyonların daha erken geri dönmesi gibi özellikleri nedeniyle, günöbirlik vakalarda tercih edilen bir hipnotik ajandır (1). Sentetik bir opioid ajan olan alfentanil ise fentanil ailesinin, etki süresi diğerlerinden daha kısa olan üyesidir. Bu yüzden

günübirlik ya da erken taburcu olması beklenen hastalara uygulanan total intravenöz anestezi (TİVA)'de, propofol-alfentanil kombinasyonu sıklıkla tercih edilmektedir (2,3). Alfentanilin yarılanma ömrünün infüzyon süresiyle bağlantılı olması, bu alanda kullanımını kısıtlamaktadır (4). Ülkemizde henüz kullanıma yeni giren ve metabolik özellikleri diğer opioidlerden farklı olan remifentanilin etkisi, infüzyon süresinden bağımsız olarak çok kısa sürede ortadan kalkmaktadır (5,6). Bu özellikleri nedeniyle, remifentanilin TİVA'de alfentanile alternatif olabileceğini düşünerek, çalışmamızda bu iki ilacı peroperatif ve postoperatif özellikleri bakımından karşılaştırmayı planladık.

Opioid analjeziklerin tamamen bilinç kaybı sağlamaksızın hareketi baskılayabilmeleri nedeniyle, TİVA'de en önemli sorunlardan biri de "farkında olma" dır (7). EEG verilerini esas alarak bilinç kaybı düzeyini sayısal olarak ölçebilen bispektral indeks (BİS), anestezi derinliğini ölçmede son yıllardaki en popüler gelişme olarak kabul edilmektedir (8). BİS, ilaç kullanımını azaltarak hasta güvenliğini artırmakta ve optimal anestezi derinliği sağlayarak "farkında olma" yaşanmasını önlemektedir (9,10). Bu nedenle çalışmamızda bu yeni teknolojiyi de kullandık.

Bu çalışmada; BİS monitörizasyonu uygulanmış, laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalara TİVA uygulayarak, propofol-alfentanil ve propofol-remifentanil kombinasyonlarını, peroperatif hemodinami, BİS değerleri ve postoperatif uyanma kriterleri yönünden karşılaştırmayı ve TİVA'de propofol ve remifentanilden oluşan bu yeni ilaç kombinasyonunun özelliklerini araştırmayı amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

### **TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (TİVA)**

İnhalasyon ajanlarının, tekrarlanan uygulamalarda organ toksisitesine neden olabilmeleri, hemodinami üzerine istenmeyen etkilerinin olması ve ortam havasını kirleterek çalışanları olumsuz yönde etkilemeleri gibi sakıncaları vardır. Bu durumda, hipnotik ajanın IV infüzyon şeklinde verilmesiyle anestezi idamesinin sağlandığı bir dengeli anestezi modeli olan TİVA önerilmektedir (11,12). Opioidler zararlı cerrahi stimuluslara somatik cevabı baskılamak amacıyla dengeli inhalasyon anestezisinde ve TİVA'nin analjezik komponentinde yaygın olarak kullanılmaktadır (12,13).



TİVA'de cerrahi stimuluslara karşın anestezi derinliğinin kontrolü, anestezinin hipnotik ve analjezik komponentlerinin ayrı ayrı titrasyonu ile sağlanmaktadır. Günübirlik vakalarda, uyanmada gecikmeye neden olmaması nedeniyle kısa etkili ilaçların kombine edildiği TİVA tercih edilmektedir (12,14). Bundan dolayı günübirlik vakalarda uygulanacak TİVA'da hipnotik ajan olarak propofol, opioidlerden ise alfentanil, yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte uzamış infüzyonlardan sonra birikme özelliğinin olması ve bu nedenle uyanmada gecikmeye sebep olması alfentanil'in kullanımını sınırlamaktadır (15). Günübirlik vakalarda, etkisi hızlı başlayan ve hızlı sonlanan bir opioid kullanılması daha avantajlı olmaktadır (14). Bu durumda ülkemizde bu yıl kullanıma sunulan remifentanil, alfentanile alternatif olarak değerlendirilmektedir.

## **PROPOFOL**

Propofol (*2-6 diizopropilfenol*); diğer hipnotik ajanlarla yapısal olarak benzerliği olmayan sedatif hipnotik bir ajandır. % 10 soya yağı içindeki % 1'lik emülsiyonu intravenöz (IV) olarak kullanılmaktadır (1).

Yapısal farklılığının yanı sıra, hızlı ve konforlu bir bilinç kaybına neden olması ve yine hızlı ve yumuşak uyanma sağlaması da onu diğer hipnotiklerden ayırmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı, özellikle günübirlik vakalarda yaygın bir kullanım alanına sahiptir (1).

Propofolün anestezik etkisinin, benzodiazepinlerin bağlandığı spesifik reseptörlerden daha farklı bir bölgeye bağlanarak, gama amino bütirik asit (GABA) aracılı geçişi artırması yoluyla gerçekleştiği savunulmaktadır (16).

Propofolün farmakokinetik özelliği, kandan dokulara hızlı dağılım, kandan hızlı metabolik klirens ve periferal kompartmanlardan ilacın yavaş dönüşü olarak tanımlanır. Bu üç farmakokinetik özellik, kliniğe tek doz bolus enjeksiyondan sonra propofolün etkisinin hızlı başlaması ve kısa sürmesi olarak yansımaktadır. Tekrarlayan bolus enjeksiyonlar ya da sürekli infüzyondan sonra propofolün farmakokinetiği mevcut hastalık ve hasta gurubuna göre farklılık göstermektedir (1).

Yüksek derecede lipofilik bir ajan olan propofol, beyin gibi iyi perfüze olan organlara hızla dağılır. Daha sonra kas dokusuna ve son olarak yağ dokusuna dağılır. Bolus dozdan sonra dağılım yarı ömrü 1.8-4.1 dakikadır. İlaç konsantrasyonundan bağımsız olarak % 96-99 oranında plazma proteinlerine bağlanır (1).

Propofol büyük oranda karaciğerde metabolize edilmektedir. Primer olarak sülfat ve/veya glukoronit konjugatları ya da hidrosile olmuş metabolitleri şeklinde idrarla atılır. Aynı zamanda % 0.3 kadarının idrarla değişmeden atıldığı da tespit edilmiştir (1).

Propofol etkili ve hızlı bir anestezi indüksiyonu sağlamaktadır. Pentotalden 1.1-2.9 kez daha potenttir (17,18). Anestezi indüksiyonu için 2-2.5 mg/kg dozunda tavsiye edilmekle birlikte 55 yağ üstündeki hastalarda bu dozun azaltılması, çocuklarda artırılması önerilmektedir. Önerilen bu dozlar, 20 saniye içinde verildiğinde ortalama 30.8 saniyede anestezi indüksiyonu sağlanmaktadır (1).

Propofol; benzodiazepinler, barbitüratlar, opioidler ve ketamin gibi diğer ajanlarla birlikte kullanıldığında aditif ve sinerjistik etkiye sahiptir. Propofol anestezi idamesinde, özellikle bir opioidle kombine edilerek TIVA' de, oldukça uygun bir ajandır. Yetişkin hastalarda anestezi idamesinde 4-12 mg/kg/saat, çocuklarda ise 9-15 mg/kg/saat dozlarında tavsiye edilmektedir (1).

Propofol de diğ er hipnotiklere benzer şekilde kardiyak depresan etkiye sahiptir. Propofol ile yapılan anestezi indüksiyonunu takiben hastaların %12.1'inde 10 dakika içinde sistolik arter basıncı (SAB) 90 mmHg'nın altına düşmüş, % 53'ünde ise SAB'nda %15-35 oranında azalma kaydedilmiştir. Propofol indüksiyonundan sonra hipotansiyon için risk faktörleri; ileri yaş, kadın cinsiyet, abdominal operasyonlar, genel durumun zayıflığı ve birlikte benzodiazepin, opioid ya da propranolol kullanımı olarak belirlenmiştir (1).

Propofolün miyokardial kontraktile üzerine etkileri henüz tartışmalıdır. Arteriyel basıncı azaltması ile birlikte kalp hızını da düşürmektedir. Ancak ciddi bradikardiye (50 atım/dak.'nın altında) yol açma insidansı oldukça düşüktür (1).

Arteriyel ve venöz dilatasyon, propofolün vasküler düz kaslar üzerine olan direkt etkisine bağlanmaktadır. Preoperatif sıvı yüklenmesi, propofole bağlı hipotansiyonun önlenmesinde etkin bir metod olarak kabul edilmektedir. Propofol aynı zamanda laringoskopi ve endotrakeal entübasyona hipertansif cevabı etkin bir şekilde azaltmaktadır. Bu etkisi, birlikte opioid kullanıldığında daha da belirgindir (1).

Propofolün solunum sistemine etkileri oldukça iyi tanımlanmıştır. Hastaların % 83'ünde propofol verilmesini takiben tidal volümde azalma ve apne gelişir. Sedasyon dozunda İV bolus olarak (0.3-0.6 mg/kg) verilen propofolün solunum düzeni, gaz değişimi ve dakika volümüne etkisi olmadığı gösterilmiştir (1).

Propofol, indüksiyon dozunda faringeal refleksleri inhibe etmekte ve çene tonusunu azaltarak entübasyona imkan vermektedir (19). Aynı zamanda KOAH, hiperaktif solunum yolları veya status astmatikusta propofolün bolus ya da sedatif dozda bronkodilatasyonu indüklediği gösterilmiştir (20).

Propofol; SSS üzerinde, beyin kan akımını, oksijen ihtiyacını ve intrakranial basıncı azaltan bir etkiye sahiptir. İntrakranial basıncı yüksek olan hastalarda, bu etkisi daha belirgindir. Nöroeksituar ve antikonvülzan etkileri diğer anestezi ajanlarına benzer. Antikonvülzan etkisini, GABA reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği bilinirken, nöroeksituar etkilerinin kaynağı bilinmemektedir. Propofolün nöroeksituar etkisinden söz eden yayınlar oldukça kısıtlıdır (1).

Propofolün en yaygın dezavantajlarından birisi de enjeksiyonda ağrıya neden olmasıdır. Orta derecede ve ciddi ağrı, % 32-52 hastada oluşmuştur. Bu, enjeksiyondan birkaç dakika önce opioid ya da eş zamanlı olarak lidokain verilmesiyle önlenmektedir (1).

Propofol, diğer hipnotiklerden daha az postoperatif bulantı-kusma (POBK) yapmaktadır. Aynı zamanda antiemetik etkisinden söz eden yayınlara da rastlanmaktadır (11,21,22). Anaflaksi ve davranış bozuklukları da yine propofolün çok ender görülen yan etkileri olarak bildirilmiştir. Propofol, kimyasal yapısı yönünden bakteri ve fungus üremesi için uygun bir ortam teşkil etmektedir. Kontaminasyona izin verilmeden, bekletilmeden ve asepsi-antisepsiye uyularak enjekte edilmelidir. Bağımlılık potansiyeli hemen hiç yoktur (1).

Propofol hipnotik dozlarda analjezik etkili olmasına rağmen subhipnotik dozlarda analjeziden hiperaljeziye kadar cevap çeşitliliği göstermektedir. Klinik olarak yeteri kadar çalışılmamış olmasına rağmen antioksidan etkisinin de olduğu bilinmektedir (1).

Propofol, plasentadan geçmektedir. Sezaryen ameliyatlarında propofol kullanılan annelerin süt ya da kolostrumlarıyla, bu annelerin bebeklerinin topuk kanında propofol tespit edilmiştir (23).

**Propofol ve Günübirlik Anestezi:**

Propofol, hızlı ve erken uyanma sağlaması ve diğer hipnotiklerden daha az postoperatif bulantı kusmaya yol açması gibi özellikleri nedeniyle günübirlik vakalar için uygun bir ajan olarak gündeme gelmiştir. Aynı zamanda hastaların hastanede kalış süresini de azaltarak farmako-ekonomik bir yarar sağlamaktadır (1).

Propofol verilmesini takiben psikomotor fonksiyonların geri dönüşü, diğer IV hipnotiklerden daha hızlı bulunmuştur. Postoperatif 4 saat içinde anksiyete düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada, propofol verilen hastalarda anksiyete düzeyi tiopental verilen hastalardan daha düşük bulunmuştur. Propofölü takiben öforik etki not edilmemiştir (1).

**ALFENTANİL**

Alfentanil hidroklorit, santral sinir sistemi üzerine etkisini, fentanil ailesine mensup diğer ilaçlarla aynı yoldan gösteren, oldukça kısa etkili bir narkotik analjeziktir. Potensi, fentanilden 5-10 kez daha az olan bu ilacın etki süresi de fentanilden 3-4 kez daha kısadır. Bolus enjeksiyonundan sonra etkisi kısa sürede sonlandığı için sık aralıklarla tekrarlanan dozlarda ya da infüzyon şeklinde kullanılabilir (2).

Alfentanilin bolus enjeksiyonundan sonra plazma konsantrasyonu, dozdan etkilenmeksizin hızla düşmektedir. Dokulara dağılım yarı ömrü 12 dakika, eliminasyon yarı ömrü ise 100 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü fentanil ve diğer opioidlerle kıyaslandığında oldukça kısadır (24-26).

Alfentanilin eliminasyonu, büyük oranda karaciğerde metabolize olarak gerçekleşmektedir. Etki süresinin kısa olması, kas ve yağ dokusuna redistribüsyonu sonucunda oluşan, beyin konsantrasyonundaki hızlı azalmaya bağlıdır. Bu ilaç yüksek oranda (% 92) plazma proteinlerine bağlanmaktadır (25).

Yağda erirliğinin düşük olması, alfentanilin hücre içine penetrasyonunu sınırlar. Bu özellikle kan-beyin bariyeri yönünden önemlidir. Alfentanil, aynı zamanda kan-beyin dengelenme zamanının daha kısa olmasıyla da fentanilden ayrılır. Bu süre alfentanil için 1-2 dakika iken, fentanil için 5-7 dakikadır. Hızlı etki etmesi ve etki süresinin kısalığı yağda erirliğinin düşük olmasına ve plazmadaki noniyonize formunun yüksek olmasına bağlıdır (25,26).

Fentanilin  $6.9 \pm 1.5$  ng/ml serum konsantrasyonlarında yapmış olduğu maksimum EEG yavaşlaması, alfentanil için ancak  $520 \pm 169$  ng/ml konsantrasyonlarda görülmektedir. EEG üzerine etki yönünden fentanil, alfentanilden 75 kat daha potenttir. Bu alfentanilin daha küçük başlangıç dağılım volümüne sahip olmasına bağlıdır. Serum konsantrasyon değişiklikleriyle, bunun EEG üzerine etkisinin görülmesi arasındaki periyod daha kısadır (27).

Alfentanil, 200 ng/ml'nin üzerindeki plazma düzeylerinde solunumu deprese etmektedir. Respiratuar depresyon ve apne bilinç kaybından önce gerçekleşmektedir. Spontan solunum, ilacın plazma konsantrasyonu 200 ng/ml' nin altına düştüğü zaman geri dönmektedir. Bu, uzun infüzyon sürelerini takiben 15-20 dakikaya kadar uzayabilmektedir (28).

Birçok araştırmacı, alfentanilin diğer indüksiyon ajanlarından çok daha iyi kardiyovasküler stabilite sağladığını savunmuşlardır. Alfentanilin ve fentanilin kardiyovasküler yan etkileri morfin ve meperidinden daha az olmakla birlikte

respiratuar depresyon ve postoperatif santral sinir sistemi depresyonuna yol açmaları daha sıktır. Alfentanil kardiyovasküler sistem üzerine minimal etki göstererek hem hipnoz hem de analjezi sağlayabilmektedir (2,27).

Alfentanil; geniş güvenlik aralığı, hızlı bilinç kaybı sağlaması, etki süresinin kısalığı, kardiyovasküler sistem üzerine minimal etki göstermesi ve diğer sistemlere etkilerinin azlığı nedeniyle bu gruptaki diğer ajanlara tercih edilen bir opioid olma özelliğini hâlâ korumaktadır (2,3).

## REMİFENTANİL

Remifentanil, (3-[4methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidine] propanoic acid, methyl ester) yeni, kısa etkili, klasik  $\mu$ -reseptör agonist etki gösteren sentetik bir opioiddir (4,29). Taşıdığı ester bağları ve bu bağların hidrolizi yoluyla metabolize olması, diğer opioidlerden onu ayırmaktadır (14). Ester bağları bu yeni ve benzersiz opioidin nonspesifik doku ve plazma esterazlarıyla hidrolize edilmesine olanak vererek, hızla inaktif metabolitlerine yıkılmasını sağlamaktadır (5,6,30).

$\mu$ -opioid reseptör agonistleri, cerrahi işlemler sırasında analjezik olarak oldukça sık kullanılmaktadır (13,29). Son zamanlara kadar fentanil ailesinin bütün üyeleri, bu amaçla kullanılmakla birlikte, özellikle kısa etkili bir  $\mu$ -opioid agonizmi gereken durumlarda alfentanil tercih edilmekteydi (13,29,30).

Literatürde, remifentanilin alfentanilden 5 kez (14), 16 kez (29) ve 10 kez daha potent olduğunu savunan araştırmalar vardır. Aynı zamanda Egan, remifentanilin potensi ile ilgili, “fentanilden çok hafif düşük, alfentanilden ise oldukça fazla potent” tanımlamasını kullanmıştır (29). İntraoperatif stresin azaltılması ve hemodiamik

stabilitenin sağlanması için, yüksek doz opioid kullanımı tercih edilmekle birlikte, geleneksel opioidlerin kullanım sürelerinin uzaması, vücutta birikmelerine yol açmaktadır. Bu, gecikmiş ya da rekürren solunum depresyonu ve buna bağlı geç postoperatif derlenmeye neden olabilmektedir. Bu nedenle, özellikle uzun süren operasyonlarda fentanil ailesinden geleneksel opioidlerin kullanımını sınırlanmaktadır (14,29).

Alfentanilin yarı ömrü, infüzyon süresine bağlı olarak değişmektedir. Bu süre, önerilen dozlarda alfentanilin 1 dakika süreyle infüzyonundan sonra 1 dakika, 1 saat infüzyonundan sonra 40 dakika, 4 saat infüzyonundan sonra ise 60 dakika olmaktadır (4). Oysaki remifentanilin “context-sensitive” yarı ömrü, infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-5 dakikadır (15,31,32). Remifentanilin bu farmokinetik özelliği, intraoperatif ihtiyaçlara göre kolay ve kısa süreli doz titrasyonuna izin vermektedir. Bunun sonucunda ise, anesteziden hızlı ve önceden tahmin edilebilir sürede uyanmaya olanak vermektedir (14).

Propofol ve remifentanil kullanılarak uygulanan TİVA, trakeal entübasyon ve cerrahi stimuluslara yanıtın baskılanması ve uzamış respiratuar depresyona neden olmaksızın anesteziden erken uyanma sağlaması nedeniyle kullanışlı bir anestezi tekniği olarak önerilmektedir (6,33). Remifentanilin çok kısa bir yarılanma ömrünün olması, diğer droglarla birlikte kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu özelliği birçok ilacın aynı anda IV olarak kullanıldığı TİVA’de remifentanili, diğer narkotik analjeziklere üstün kılmaktadır (31).

Bu gruptan potent opioidlerin hepsi, doza bağlı olarak PaCO<sub>2</sub>’ni artırmakta ve bu, respiratuar depresyonla sonuçlanmaktadır. Yapılan araştırmalarda, remifentanil ve alfentanilin de, aynı şekilde PaCO<sub>2</sub>’ni artırarak solunum depresyonuna neden



oldukları, fakat remifentanilin yaptığı solunum depresyonunun, alfentanile nazaran çok daha kısa sürdüğü gösterilmiştir (29).

Remifentanil, inhalasyon anesteziğiyle kullanıldığında MAC değerini önemli ölçüde düşürmektedir. Remifentanil, 0.25 µg/kg/dk dozunda infüzyon şeklinde kullanıldığında, izofluranın MAC değerini % 80 oranında azalttığı bildirilmektedir (34).

Remifentanilin hemodinamik etkileri, diğer fentanil deriveleriyle aynıdır. Remifentanilin neden olduğu bradikardi ve hipotansiyon Pitt's ve ark. tarafından potent opioidlerin karakteristik özelliği olarak yorumlanmıştır (29). Fentanil ailesine mensup diğer droglarda olduğu gibi, remifentanilin neden olduğu bradikardi ve hipotansiyon da artmış vagal uyarının santral olarak tedavi edilmesiyle ya da bu amaca yönelik premedikasyonla önlenabilir (29). Bu amaçla araştırmacılar, glikopirolat ve atropini başarıyla kullanmışlardır (32).

Geleneksel opioidler, karaciğerde metabolize olmaktadır. Bu ilaçların karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda kullanımları oldukça sınırlanmaktadır. Remifentanil hızla ve doygunluk sözkonusu olmaksızın, nonspesifik plazma ve doku esterazlarıyla, organ-bağımsız metabolize olmaktadır. Bu nedenle hepatik ve renal yetmezlikli hastalarda herhangi bir doz kısıtlamasına gidilmeksizin, güvenle kullanılabilir (32,35). Bu yönüyle remifentanilin hepatik enzimlerle metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşmesi de beklenmez (31).

Remifentanilin nadir yan etkileri arasında; postoperatif titreme, bulantı, kusma, ateş, baş dönmesi, göz kararması, görme bozuklukları, baş ağrısı ve kaşıntıdan bahsedilmektedir. Aynı zamanda bu yan etkilerin fentanil, alfentanil ve sufentanil

kullanımı sonucu ortaya çıkanlardan daha az şiddette ve daha kısa süreli olduğu savunulmaktadır (29,32).

$\mu$ -opioid reseptörlerinin bir başka karakteristik yan etkisi olan m $\ddot{u}$ sk $\ddot{u}$ ler rijidite, önerilen dozlarda indüksiyon ve idamede remifentanil kullanılması sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, remifentanilin hipnotik indüksiyon ajanından sonra ya da her ikisinin aynı anda verilmesiyle iskelet kası rijiditesinin insidansı % 1'in altına inmektedir. Aynı zamanda bu yan etki, intraoperatif kas gevşeticilerin kullanılması ile kolayca giderilebilmektedir (29,32). Sözü edilen bu yan etkilerin hepsi, remifentanil infüzyonunun kesilmesi ya da infüzyon hızının azaltılmasıyla dakikalar içinde geri dönmektedir (32).

Remifentanil nonspesifik esterazlarla yıkıldığından, pseudokolinesteraz için bir sübstrat değildir. Pseudokolinesterazlarla yıkılan ilaçların metabolizmasını etkilemediği gibi, pseudokolinesteraz eksikliği de remifentanilin metabolizasyonunu etkilememektedir (4,36). Remifentanil histamin deşarjı da yapmamaktadır (4,29,36). Remifentanil, 1.1 dakika gibi hızlı bir kan-beyin dengelenme zamanına sahiptir (4,6).

Remifentanilin terminal eliminasyon yarı ömrü, 10-20 dakikadır (15,37). Eliminasyon hızı yönünden remifentanil ve alfentanil bazı araştırmacılar tarafından karşılaştırılmış ve remifentanilin eliminasyon hızı, alfentanilden 5 kez ve 10 kez hızlı bulunmuştur (29,38). Bu özelliği nedeniyle remifentanil vücutta birikmemektedir (14,31). Vücutta herhangi bir organa bağımlı olmaksızın metabolize olan remifentanilin yıkım ürünü olan karboksilik asit yapısındaki metabolitler, remifentanilden 4600 kez daha az potenttirler (30,32). Bu metabolitler başlıca renal yolla atılır ve eliminasyon yarı ömrü 80-137 dakikadır (6).

Remifentanil, benzersiz farmakodinamik ve farmakokinetik profili, hızlı, titre edilebilir, potent opioid etkisi ve bu etkinin uzamış solunum depresyonuna neden olmaksızın çabuk sonlanması gibi önemli özellikleri nedeniyle, klinik uygulamada gittikçe daha çok tercih edilmektedir (6). Klinik çalışmalar, remifentanilin intraoperatif anestezi derinliği ve hızlı uyanma yönünden, fentanil ailesinin diğer üyelerinden daha iyi olduğunu göstermiştir (30). Son zamanlarda pediatrik anestezide de güvenle kullanılabilmesi yönünde literatür bilgileri mevcuttur (39,40).

### **BİSPEKTRAL İNDEKS (Bispectral Index, BIS)**

Anesteziyologlar için, öteden beri anestezi ilaçlarının santral sinir sistemi üzerine etkilerini ve anestezi derinliğini monitörize etmek, ulaşılması oldukça güç bir hedef olmuştur (7,38,41).

Geleneksel olarak anestezi derinliği, standart dozlarda verilen anestezi ilaçlardan sonra, hastanın vital bulgularının dikkatle takip edilmesi (41,42) ya da cilt insizyonuna hareket ederek cevap verip vermemesinin gözlenmesi (7) yoluyla tahmin edilmektedir. Oysa ki propofol, tiopental gibi hipnotik ilaçlar hareketsizlik sağlamaksızın hipnotik etki yapabilmektedir. Opioid analjezikler ise EEG üzerine minimal etki yapan dozlarda hareketi baskılayabilirler (7). Standart ilaç dozları, genellikle orta yaşlı erkek hastalar esas alınarak oluşturulmuştur. Fakat bilindiği gibi yaş, cinsiyet, mevcut hastalık gibi etkenler, yeterli anestezi derinliğini sağlamak için gerekli olan ilaç dozunu etkilemektedirler (41).

Her yıl yaklaşık 40.000-200.000 hasta, ameliyat esnasında “farkında olma” (awareness) deneyimini yaşayarak, travmatize olmaktadır. Bu sayıların daha da

üzerinde hasta ise gerektiğinden daha yüksek dozda ilaç kullanılması nedeniyle anesteziden geç uyanmaktadır (43).

Geçtiğimiz 10 yıl içinde araştırmacıların, anestezik ajanların EEG parametrelerini etkilediğini bildirmesi üzerine, anestezi derinliğinin EEG dalgaları esas alınarak monitörize edilmesi için çalışmalar hız kazanmıştır (44). Son birkaç yıldır, anestezik durumun hipnotik komponentinin sayısal olarak ölçümüne olanak veren BİS kullanılmaya başlanmıştır. BİS, anestezik ilaçların santral sinir sistemi üzerine sedatif ve hipnotik etkilerinin kantitatif olarak ölçülmesine olanak veren, EEG'den elde edilen bir indekstir (8,45).

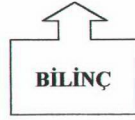
### **BİS' in Gelişimi :**

İzofluran, propofol, midazolam ve sodyum tiopental'in nitroz oksit ve çeşitli opioidlerle kombine edilmesiyle genel anestezi uygulanan 2000'den fazla hastadan, her klinik durumu içeren EEG kayıtları alınmıştır. Hipnotik durum ve sedasyon düzeyleri, zararlı uyaranlara dahi cevap verilmemesi 0, normal tonda adı söylendiğinde hastanın cevap vermesi 5 kabul edilen, 6 basamaklı bir skora sistemi kullanılarak belirlenmiştir (Tablo I). Daha sonra bu skorlar ve bunlara uyan EEG segmentlerinden oluşan bir veri tabanı oluşturulmuştur (38).

BİS, hastaya ve teknik donanıma ait artefaktların giderilmesi, bir algoritma kullanılarak önceden tanımlanan EEG segmentlerinden, hipnoz ya da sedasyon indeksinin hesaplanması ve son olarak EEG'deki supresyon düzeyini daha iyi yansıtabilecek biçimde, hipnoz/sedasyon indeksinin matematiksel olarak modifiye edilmesi şeklinde üç analiz basamağından geçerek, eş zamanlı olarak hesaplanmıştır.

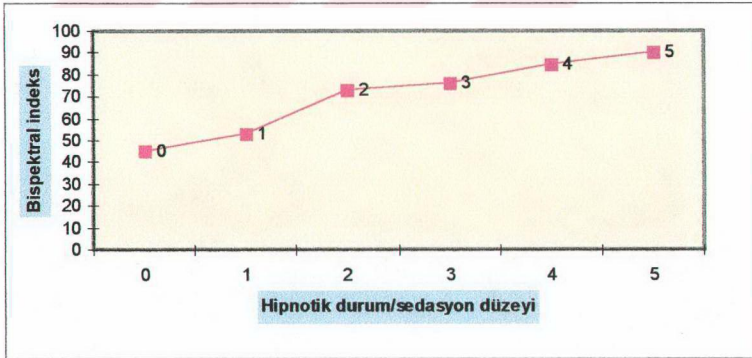
Tablo I: Hipnotik durum ve sedasyon düzeyi skorlama kriterleri (38)

<u>Hipnotik durum/sedasyon düzeyi</u>	<u>Skor</u>
İsmiyle çağrıldığında cevap veriyor	5
İsmiyle çağrıldığında letarjik cevap veriyor	4
Yüksek sesle çağrıldığında gözlerini açıyor	3
Fiziksel uyarılara cevap veriyor	2
Fiziksel uyarılara cevapsız	1
Zararlı fiziksel uyarılara cevapsız	0



Vaka sayısı oldukça geniş olan prospektif çalışmalarda BIS test edilmiş ve BIS değerleri ile sedasyon ve yüzeysel anestezinin klinik belirtileri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Glass ve ark. çeşitli anestezik teknikler kullanılarak uyutulmuş 400'den fazla hastadan, intraoperatif olarak toplam 1000 saatten fazla süre ile kaydettikleri EEG bilgilerini BIS'in geliştirilmesinde kullanmışlardır (38).

Aşağıdaki grafikte farklı klinik durumlarda hipnoz ve sedasyon düzeyi ile BIS değerleri arasındaki ilişki ele alınmıştır (Grafik 1).



Grafik 1: Sedasyon düzeyi skorlarına karşılık gelen Bispektral indeks değerleri

Propofol, midazolam, izofluran ve alfentanilin hipnotik etkileri ile BIS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, bu ilaçların beyin üzerine etkileri, hatırlama ihtimali ve bilinç düzeyinin kantitatif olarak BIS ile ölçülebileceği sonucuna varılmıştır (38,46). Yetmişin altındaki BIS değerlerinde hatırlama ihtimalinin çok düşük olduğu ve 60' ın altındaki BIS değerlerinin ise bilinç kaybı ile birlikte olduğu savunulmaktadır. BIS aynı zamanda genel anestezi den sonra bilincin kazanılmasının izlenmesinde de kullanışlı bir belirleyicidir (47).

Aşağıdaki grafikte ise perioperatif dönemin çeşitli periyodlarındaki BIS değerleri gösterilmektedir (Grafik 2).



1. Uyanık/uyumak üzere
2. Entübasyon
3. Yüzeyel hipnoz
4. Derin hipnoz

5. EEG supresyonu veya derin kardiyak anestezi
6. Anestezik ajanın kesilmesi
7. Uyanma/göz açma )

Grafik 2 :Perioperatif dönemin çeşitli periyodlarında BIS değerleri.

BİS, hastayı optimal anestezi derinliğinde tutmak için gerekli ilaç dozunu titre etmeye olanak vermektedir. Böylece, kullanılan ilaç miktarının azalması ile sağlanan ekonomik faydanın yanısıra, hastaların anesteziden erken uyanması ve anestezi esnasında “farkında olma” yaşamalarının önlenmesi de mümkün olmaktadır (7,8,41).

## **LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ**

Kolesistektomi, düşük mortalitesi, güvenli ve etkin olmasıyla sıkça baş vurulan elektif bir abdominal operasyondur. Klasik laparotomi tekniği ile yapıldığında ortalama hastanede kalış süresi 7-10 gün, hastaların yeniden işlerine dönüş süresi ise 4-8 haftadır. Ayrıca bu hastalar, cerrahi yaralarından kaynaklanan postoperatif sorunlar da yaşamaktadırlar (48)

Laparoskopik kolesistektomi, minimal abdominal insizyon gerektirmesi, postoperatif morbiditenin düşük olması, hızlı iyileşme, postoperatif hastanede kalış süresi ve işe dönme süresinin kısalığı gibi nedenlerle cerrahlar ve hastalar tarafından hızla benimsenmiştir (48-50).

Sağlamış olduğu bu yararların yanısıra laparoskopik cerrahi uygulamaları, anestezi açısından bir takım sorunları da birlikte getirmektedir. Peritoneal boşluğa CO<sub>2</sub> insüflasyonu ile pneumoperitoneum oluşturulması ve trendelenburg pozisyonu, ventilasyon üzerine olumsuz etkiler yapmaktadır. Fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması, hava yolu pik basıncının artması ve PCO<sub>2</sub>'nin artması bunlardan bazılarıdır.

Ayrıca peritoneal kaviteden CO<sub>2</sub> absorpsiyonu hiperkapniyle sonuçlanmaktadır (50-52).

Azot protoksitin çözünürlüğü, nitrojenden 30 kat daha fazladır. Bu özelliğinden dolayı, kapalı hava boşluklarına hızla diffüze olarak birikmektedir.

Pneumoperitoneum oluşturulması zorunlu olan laparoskopik girişimlerde N<sub>2</sub>O'in bu etkisi tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar bu tür vakalarda, N<sub>2</sub>O'in kontrendike olduğunu savunmaktadır (53).

Laparoskopik cerrahide sıklıkla kardiyovasküler sorunlar da yaşanmaktadır. Pneumoperitoneum ve trendelenburg pozisyonu nedeniyle ortalama arter basıncı (OAB) %25 kadar artmakta, kardiyak out-put %15 kadar azalmaktadır. Aynı zamanda insüflasyon esnasında, sistemik vasküler rezistans % 50 kadar artmakta ve insüflasyon başladıktan 5 dakika sonra kardiyak indeks, % 50 kadar azalmaktadır (51). Ayrıca, venöz CO<sub>2</sub> embolisi ve kardiyovasküler kollaps da bildirilen komplikasyonlar arasındadır (50).

Laparoskopik cerrahi işlemlerde uygulanacak anestezi yöntemi, güvenli, yan etkileri daha az, mümkün olduğunca artık etki bırakmayan, hızlı ve sorunsuz uyanma sağlayan bir yöntem olmalıdır (54). Azot protoksit ve diğer inhalasyon ajanlarının kullanılmadığı bir anestezi yöntemi olan TİVA, daha iyi oksijenasyon sağlaması, ortam havasını kirletmemesi ve kullanılan ilaç kombinasyonuna bağlı olarak hızlı ve konforlu uyanma sağlaması nedeniyle, laparoskopik vakaların anestezisinde daha avantajlı olabilir (11,12).

### **ANESTEZİ SONRASI UYANMA TESTLERİ**

Mental performansın ölçümü için doğru testin seçimi, beklenen disfonksiyonun tipiyle ilgilidir (55).

Anestezi pratiğinde, ameliyat sonrası rutin klinik gözlemlerde hastanın tamamen uyanık görünmesi ve sözlü uyarı ve komutlara cevap verebilmesi, ameliyat odasından ayrılması için yeterlidir. Ancak hastanın olup bitenleri hatırlayabilmesi ve



ortamın farkında olması, postoperatif periyodun daha sonraki zamanlarında mümkün olabilmektedir. Hastalar ameliyathaneden ayrılmadan önce ve uyanma odasında olan konuşmalarda yeterli cevaplar verebilirler. Ancak daha sonra cerrahi servisinde bu konuşmaları hatırlamazlar ya da inkar ederler. Görülüyor ki diğer tüm mental fonksiyonlar uyanma odasında tam olarak kazanılmış olsa da, hafıza ve hatırlamanın kazanılması uzun zaman almaktadır (55).

### **Aldrete Postanestezi Uyanma Skoru :**

Bundan yaklaşık yarım asır önce Dr. Apgar tarafından tanımlanan ve evrensel olarak kabul gören APGAR skoru, doğumdan hemen sonra bebeğin fiziksel durumunu objektif verilere dayanarak değerlendirmek amacıyla, halen yaygın olarak kullanılmaktadır (56).

1970 yılında Aldrete ve Kroulik hastaların anestezi uyanmalarını değerlendirmede mevcut yöntemlerin yetersiz olduğunu vurgulayarak, APGAR skorunu bu amaçla uyarlamışlardır. Objektif bilgilere dayanarak elde edilen bu skor hastayı; aktivite, solunum, dolaşım, bilinç ve cilt rengi ile ilgili bulguların her biri için 0, 1 ya da 2 puan verilmesiyle elde edilmiş, toplam 10 puan üzerinden değerlendirmektedir (Tablo II).

Anestezi uygulamasından hemen sonra, objektif verilere dayanarak hastanın fiziksel durumunu hızlı ve basitçe değerlendirmeye olanak veren bu metod, günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aldrete skorunun 8 ya da üzerinde olması, hastanın ameliyat odasını terk ederek postoperatif bakım odasına alınması için kriter kabul edilmektedir.

Tablo II: Aldrete skorlama tablosu

1. Aktivite:	Spontan ya da komutla	dört ekstremitte hareketli	2 puan
		iki ekstremitte hareketli	1 puan
		ekstremiteler hareketsiz	0 puan
2. Solunum:	Solunum derinliği iyi, öksürebiliyor		2 puan
	Solunum kısıtlı ya da dispneik		1 puan
	Apne		0 puan
3. Dolaşım:	SAB başlangıç değerinden	$\pm$ % 20 farklı	2 puan
		$\pm$ % 20-% 50 farklı	1 puan
		$\pm$ % 50 $\leq$ farklı	0 puan
4. Bilinç:	Tam uyanık, sorulara cevap veriyor		2 puan
	Adıyla seslendiğinde tepki veriyor		1 puan
	Sözlü uyarılara cevap yok		0 puan
5. Renk:	Cilt rengi	tamamen pembe	2 puan
		soluk ya da sararmış	1 puan
		siyanoze	0 puan

### “Delayed Memory Recall Test” (DMRT):

Araştırmacılar tarafından, birçok hafıza tipi tanımlanmıştır. Yakın hafıza (isim ya da numara gibi şeyleri duyduktan hemen sonra hatırlama) genellikle geçici bilinç kaybından etkilenmez. Aynı zamanda verbal yetenekler ve manüplatif hafıza da geçici bilinç kaybından etkilenmemektedir. Yeni beceri ve kaabiliyetleri kazanmak ise hafızadan daha çok genel zeka ile ilgilidir. Görülen şeylerin, başka şeylerle meşgul olunarak geçirilen 1-30 dakika sonra hatırlanması (delayed recall), geçici bilinç kaybını takiben diğer mental fonksiyonların tam olarak geri dönmesinden sonraki zamanlarda ancak kazanılabilmektedir. Bazı araştırmacılar, postoperatif amnezinin 3 gün kadar devam ettiğini bildirmişlerdir. Bu yüzden hastanın uyanıklık derecesinin ölçülmesinde tayin edilmesi gereken geç hafıza (delayed recall)'dır (55).

Bu test yaygın olarak kullanılan objelerden 9 tanesinin resmini içeren test kartlarının hastaya gösterilmesi ve 10 dakika değişik konularla meşgul edildikten sonra kartta gördüğü şeyleri hatırlamasının istenmesi temeline dayanmaktadır.

Testin uygulanmasında herhangi bir test kartı hastaya gösterilmekte, karttaki resimlerin her biri tanımlanarak adlandırılmakta ve hastaya kartı incelemesi için bir dakika süre verilmektedir. Daha sonra, hasta 10 dakika değişik konularla meşgul edildikten sonra kartta gördüklerini hatırlaması istenmektedir. Hatırlayamadığı her bir resim için hastaya 2 hata puanı verilmekte ve o resmi çağrıştıracak ipucu niteliğinde cümleler söylenerek hatırlaması beklenmektedir. Bu durumda da resmi hatırlayamamışsa 3 hata puanı daha verilmektedir. Son olarak aynı karta ilişkin görsel tanıma kartı gösterilerek hatırlayamadığı resmi bu karttan tanınması beklenmektedir. Yine hatırlayamıyorsa hastaya 4 hata puanı daha verilmektedir. Böylece herhangi bir resmin bu 3 basamakta da hatırlanmaması toplam 9 hata puanıyla, bir test kartı ise en çok 81 hata puanıyla değerlendirilmektedir.

DMRT, hastalara ameliyattan yaklaşık 1 saat önce uygulanarak bazal değer elde edilmektedir. Daha sonra bu değerle karşılaştırılmak üzere aynı test, farklı test kartları kullanılarak ameliyattan sonra periyodik olarak tekrarlanmaktadır.

DMRT, uzun yıllar fizyolog ve psikologlar tarafından nörolojik hastalıklardan sonra, organik beyin disfonksiyonu derecesinin ölçülmesinde kullanılmıştır. Yine aynı test, yaşlı hastalarda anestezi ve cerrahinin mental fonksiyonlara etkisinin araştırılmasında da kullanılmıştır (55).

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi'nde, 01.07.2000-20.12.2000 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alınan, ASA I-II grubu, laparoskopik kolesistektomi uygulanması planlanan ve yaşları 20-55 arasında değişen 50 hasta alındı. Gebeler ve laktasyon döneminde bulunan kadınlar, opioidlere ve kullanılan diğer ilaçlara duyarlılığı olanlar, çalışmadan önceki 24 saat içinde opioid, benzodiazepin, trisiklik antidepresan (TSAD) ve antikönlizan alanlar, çalışmadan önceki 7 gün içinde eritromisin ya da simetidin alanlar, alkol ve ilaç bağımlıları ile psikiyatrik hastalıkları bulunanlar ve vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI)'ne göre obez kabul edilen hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci grup (n=25) 14 kadın, 11 erkek, II. grup (n=25) 15 kadın, 10 erkek hastadan oluşmaktaydı. I. grup (alfentanil grubu) hastalara alfentanil-propofol kombinasyonu ile, II. grup (remifentanil grubu) hastalara remifentanil-propofol kombinasyonu ile TIVA uygulanması planlandı.

Bir gece öncesinden operasyon hazırlığı yapılmış ve 20 G intraket ile antekübital bölgedeki uygun bir venden IV kanülasyonu sağlanmış olan hastalar, operasyondan 1 saat önce ameliyathaneye alındı. Hastalarla yeniden görüşüldü ve postoperatif dönemde uygulanacak olan uyanma testlerine bazal değer teşkil etmek üzere, bekleme odasında, 9 resim içeren 4 test kartı ve her test kartı için, kendisinde bulunan objeleri de içeren 15 resim bulunan bir görsel tanıma kartı kullanılarak DMRT uygulandı (55). Premedikasyon amacıyla hastalara, 0.025 mg/kg midazolam IV yoldan uygulandı, aynı anda hastalara, 5 ml/kg/saat hızında % 0.9 NaCl infüzyonu başlandı. Ameliyat odasına alınan hastalara standart DII derivasyonundan EKG, pulse-oksimetri, non invaziv otomatik kan basıncı, ETCO<sub>2</sub> monitorizasyonu (Datex-Engstrom AS/3) ve Bispectral index (BIS Aspect A-2000) monitorizasyonu uygulandı. İndüksiyondan önce ölçülen değerler bazal değer olarak kaydedildi. Aynı ölçümler; indüksiyonda, entübasyondan hemen sonra 1., 3. ve 5. dakikalarda da yapılarak kaydedildi. Bu ölçümler hasta ameliyat odasını terk edene kadar, her 5 dakikada bir tekrarlandı.

İndüksiyondan hemen önce, bütün hastalara 0.006 mg/kg atropin IV yoldan verildi. Hastalar 3 dakika süre ile % 100 oksijen solutulduktan sonra I. grup hastalara 10 µg/kg alfentanil, 2 mg/kg propofol, II. grup hastalara 1 µg/kg remifentanil, 2 mg/kg propofol ve ilk remifentanil dozundan 60 saniye sonra 0.5 µg/kg remifentanil IV yoldan verilerek indüksiyon sağlandı. Anestezi indüksiyonundan hemen sonra, endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak amacıyla her iki gruptaki hastalara, 0.6 mg/kg

atraküryum IV yoldan verilerek nöromüsküler blok sağlandı. Enjeksiyonda ağrı, istemsiz hareket ve cilt döküntüsü araştırılarak kaydedildi.

Bilinç kaybının oluşması; verbal uyarılara cevapsızlık, kirpik refleksi kaybının gözlenmesi ve BİS değerine göre saptandı. Hastalar, 3 dakika maske ile ventile edildikten sonra endotrakeal entübasyon yapıldı ve %50 oksijen + %50 hava karışımıyla ventilasyona devam edildi. Aynı zamanda I. grup hastalara 1µg/kg/dk alfentanil, II. grup hastalara 0.25 µg/kg/dk remifentanil ve her iki grup hastalara 9 mg/kg/saat propofol infüzyonu başlanarak (Abbott Life Care 5000) anestezi idamesi sağlandı.

Her iki grupta da operasyon süresince, hastaların BİS değerleri 40-60 arasında tutuldu. Cilt insizyonları, trokar girişleri ve peritoneal insüflasyondan sonra, BİS değerine göre, propofol infüzyon hızı 6 mg/kg/saat'e düşürüldü. BİS değerinin 60'ın üzerine çıkması durumunda, 0.5 mg/kg propofol IV bolus olarak yapıldı.

Sistolik kan basıncı değerinin, bazal değere göre 15 mmHg artması, kalp atım hızının 1 dakika süre ile 90 atım/dakikanın üzerinde seyretmesi ya da hareket, yüz buruşturma gibi somatik ve göz yaşının gelmesi, terleme, midriyazis gibi otonomik cevapların gözlenmesi, yetersiz analjezi olarak kabul edildi. Bu durumun, çalışma grubuna uygun olarak 5 µg/kg alfentanil veya 1µg/kg remifentanilin bolus enjeksiyonu ile tedavi edilmesi ve bu tedavinin yetersiz kalması durumunda, infüzyon hızlarının % 20 oranında artırılması planlandı.

Sistolik kan basıncının 80mmHg'nın altında 1 dakika seyretmesi, hipotansiyon, kalp atım hızının 50 atım/dak.'nın altında 1 dakika süre ile seyretmesi ise, bradikardi değerlendirildi. Hipotansiyonun, verilen IV idame sıvısının hızının artırılması ve

çalışma grubuna göre verilen opioidin dozunun azaltılması şeklinde, bradikardinin ise 0,006 mg/kg bolus atropin ile tedavi edilmesi planlandı.

Remifentanil ve alfentanil infüzyonları, trokarlar çıkarılıp, insizyonlar kapatılmaya geçildiği zaman sonlandırıldı. Propofol infüzyonu ise son cilt sütürüne kadar sürdürüldü. İnsizyonlar kapatılmaya geçildiğinde, mekanik ventilasyon sonlandırıldı ve hasta spontan ve yeterli solunumu başlayıncaya kadar manuel olarak ventile edildi. Spontan solunumun başlaması ya da kas hareketi gözlenmesinden sonra, rezidüel nöromusküler blok, 1 mg atropin ve 2.5 mg neostigmin ile antagonize edildi.

Dakikada 8 ya da daha sık soluma ve aynı zamanda ETCO<sub>2</sub>'in 50 mmHg'nın altında olması, yeterli solunum aktivitesi olarak kabul edilerek hasta ekstübe edildi. Anestezik ilaçlar kesildikten sonra, 10 dakika süre ile yeterli solunum aktivitesi sağlanamaması rezidüel opioid etkisi olarak kabul edildi ve 0.1 mg naloxon ile antagonize edildi.

BİS değerinin 80'in üzerinde olması ve Aldrete skorunun 8 ve üzerinde olmasından sonra, hastalar postoperatif bakım odasına alındılar. Burada 1 saat süre ile KAH, SAB, DAB ve pulse-oksometre ile SpO<sub>2</sub> izlenmesine devam edildi. Orta derecede ve ciddi ağrısı olan (VAS 4 ve üzerinde) hastalar, tek doz 1 mg/kg IM meperidin ile tedavi edildi.

Hastalara erken uyanma testi olarak, ekstübasyondan sonra 1., 3. ve 15. dakikalarda "Aldrete Testi" (56) uygulandı ve puanları not edildi. Ayrıca geç uyanma testi olarak, ameliyat öncesi bazal değerle karşılaştırılmak üzere, postoperatif 1., 3. ve 6. saatlerde DMRT (55) uygulandı ve hata puanları kaydedildi.

Hastalar ameliyattan yaklaşık 24 saat sonra, taburcu olmadan önce yeniden ziyaret edildi ve hıçkırık, farkında olma (awareness), kullanılan ven trasesinde enflamasyon bulguları, titreme, öfori, depresyon gibi yan etkiler oluşmuşsa kaydedildi.

Parametrik değerlerin istatistiksel analizlerinde “Student’s-t test”, nonparametrik verilerin analizinde ise “Mann Whitney U” ve “Ki-kare” testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.





## BULGULAR

Grupların demografik özellikleri ve ameliyat süreleri benzerdi ( $p>0.05$ )

(Tablo III).

Tablo III. Grupların demografik özellikleri ve ameliyat süreleri.

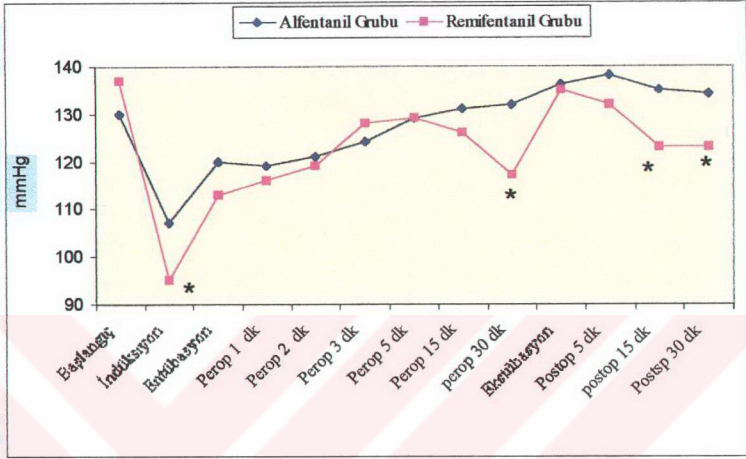
	Alfentanil Grubu (n = 25) X ± SD	Remifentanil Grubu (n = 25) X ± SD	t	p
Yaş (Yıl)	43.24 ± 7.38	42.04 ± 9.67	0.49	p>0.05
Cinsiyet (E/K)	11 / 14	10 / 15	0.28	p>0.05
Vücut Ağırlığı (kg)	76.20 ± 9.22	77.48 ± 10.23	- 0.45	p>0.05
Boy (cm)	166.48 ± 8.51	168.48 ± 6.48	- 0.93	P>0.05
Ameliyat süresi (dk)	67.40 ± 12.34	65.20 ± 10.65	0.67	p>0.05

Grupların başlangıç SAB değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemesine karşın, induksiyon, operasyonun 30. dakikası, ve postoperatif 15. ve 30. dakikalardaki SAB değerleri remifentanil grubunda, alfentanil grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Alfentanil grubunun SAB değerleri, başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında; induksiyon, entübasyon ve entübasyondan sonraki 1. ve 3. dakikalarda düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Aynı grupta, ekstübasyondan sonraki 5. dakikada ölçülen SAB değeri, başlangıç değerine göre anlamlı derecede yüksekti, diğer zamanlarda ise başlangıç değerlerine göre anlamlı bir fark gözlenmedi. Remifentanil grubunun SAB değerleri ise, postoperatif 5. dakika dışındaki ölçümlerde, başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo IV).

Tablo IV: Gruplarda kaydedilen SAB değerleri.

	Alfentanil Grubu (n = 25) X ± SD	Remifentanil Grubu (n = 25) X ± SD	t	p
Başlangıç	130.72 ± 18,21	137.68 ± 13.49	1.53	p>0.05
İndüksiyon	107.72 ± 20.25*	95.56 ± 22.26*	2.01	p<0.05
Entübasyon	120.72 ± 20.01*	113.88 ± 21.53*	1.16	p>0.05
Peroperatif 1.dk	119.28 ± 19.30*	116.96 ± 20.67*	0.41	p>0.05
3.dk	121.52 ± 21.42*	119.52 ± 20.22*	0.33	p>0.05
5.dk	124.80 ± 21.63	128.44 ± 19.23*	0.75	p>0.05
10.dk	129.36 ± 13.40	129.08 ± 16.12*	0.06	p>0.05
15.dk	131.20 ± 16.01	126.32 ± 16.38*	1.06	p>0.05
30.dk	132.72 ± 15.15	117.44 ± 17.43*	3.30	p<0.05
Ekstübasyon	136.72 ± 11.17	135.40 ± 15.04	0.35	p>0.05
Postoperatif 5. dk	138.88 ± 10.43*	132.72 ± 18.00	1.48	p>0.05
15. dk	135.24 ± 12.20	123.48 ± 16.16*	2.90	p<0.05
30. dk	134.52 ± 11.82	123.88 ± 14.61*	2.83	p<0.05

(\* p<0.05, başlangıç değerine göre).



Grafik 3. Gruplardaki SAB değişimi.

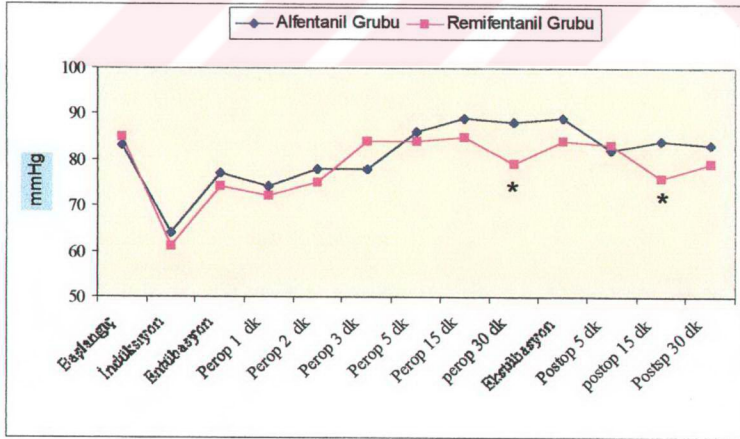
(\*  $p < 0.05$  gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında).

Her iki grubun başlangıç DAB değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte peroperatif 30. dakika ve postoperatif 15. dakikalardaki DAB değerleri, remifentanil grubunda, alfentanil grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Alfentanil grubunun DAB değerleri, induksiyon ve peroperatif 1. ,3. ve 5. dakikalarda başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşüktü. Remifentanil grubunun DAB değerleri ise, induksiyon, entübasyon, peroperatif 1. ve 3. dakikalar ile postoperatif 15. ve 30. dakikalarda başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo V).

Tablo V. Gruplarda kaydedilen DAB değerleri.

	Alfentanil Grubu (n = 25) X ± SD	Remifentanil Grubu (n = 25) X ± SD	t	p
Başlangıç	83.84 ± 12.09	85.44 ± 11.21	0.48	p>0.05
İndüksiyon	64.80 ± 16.78*	61.32 ± 14.32*	0.78	p>0.05
Entübasyon	77.04 ± 14.54	74.24 ± 15.27*	11.13	p>0.05
Peroperatif 1.dk	74.12 ± 11.32*	72.96 ± 19.86*	0.25	p>0.05
3.dk	78.88 ± 14.51*	75.92 ± 16.75*	0.66	p>0.05
5.dk	78.44 ± 14.37*	84.84 ± 16.47	1.46	p>0.05
10.dk	86.68 ± 9.88	84.40 ± 13.54	0.67	p>0.05
15.dk	89.36 ± 11.98	85.72 ± 11.32	1.10	p>0.05
30.dk	88.56 ± 9.76	79.48 ± 18.48	2.18	p<0.05
Ekstübasyon	89.36 ± 9.76	84.40 ± 11.20	1.66	p>0.05
Postoperatif 5. dk	82.80 ± 18.51	83.96 ± 11.94	0.26	p>0.05
15. dk	84.16 ± 9.72	76.36 ± 12.38*	2.47	p<0.05
30. dk	83.36 ± 10.83	79.36 ± 11.72*	1.25	p>0.05

(\* p&lt;0.05, başlangıç değerine göre).



Grafik 4. Gruplardaki DAB değişimi.

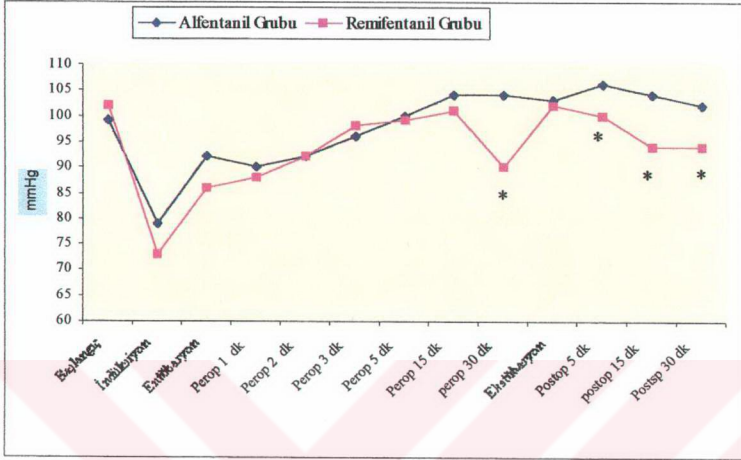
(\* p&lt;0.05 gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında).

Gruplar arasında başlangıç ortalama arter basınçları (OAB) bakımından, anlamlı bir fark yoktu. Peroperatif 30. dakikada ve postoperatif 5., 15. ve 30. dakikalarda ortalama arter basınçları, remifentanil grubunda, alfentanil grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Alfentanil grubunun, induksiyon, peroperatif 1. dakika ve 3. dakika OAB değerleri, başlangıç değerine göre düşük iken, postoperatif 5. dakikadaki değeri yüksek bulundu. Remifentanil grubunda ise; induksiyon, entübasyon, peroperatif 1., 3. ve 30. dakika OAB değerleri ile postoperatif 15. ve 30. dakika OAB değerleri başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşüktü (Tablo VI).

Tablo VI. Gruplarda kaydedilen DAB değerleri.

	Alfentanil Grubu (n = 25) X ± SD	Remifentanil Grubu (n = 25) X ± SD	t	p
Başlangıç	99.08 ± 13.58	102.92 ± 11.20	1.09	p>0.05
İndüksiyon	79.08 ± 17.38*	73.20 ± 12.25*	1.38	p>0.05
Entübasyon	92.80 ± 17.00	86.88 ± 17.48*	1.21	p>0.05
Peroperatif 1.dk	90.40 ± 12.52*	88.64 ± 19.44*	0.38	p>0.05
3.dk	92.48 ± 16.43*	92.24 ± 16.46*	0.05	p>0.05
5.dk	96.08 ± 17.66	98.48 ± 17.52	0.48	p>0.05
10.dk	100.48 ± 11.40	99.60 ± 13.02	0.25	p>0.05
15.dk	104.24 ± 11.49	101.52 ± 11.47	0.84	p>0.05
30.dk	104.36 ± 10.24	90.96 ± 12.23*	4.19	p<0.05
Ekstübasyon	103.96 ± 9.76	102.28 ± 12.75	0.52	p>0.05
Postoperatif 5. dk	106.72 ± 9.04*	99.96 ± 12.27	2.21	p<0.05
15. dk	104.80 ± 10.88	94.20 ± 12.73*	3.16	p<0.05
30. dk	102.76 ± 9.24	94.36 ± 11.70*	2.81	p<0.05

(\* p<0.05, başlangıç değerine göre).



Grafik 5. Gruplarda kaydedilen OAB değişimi.

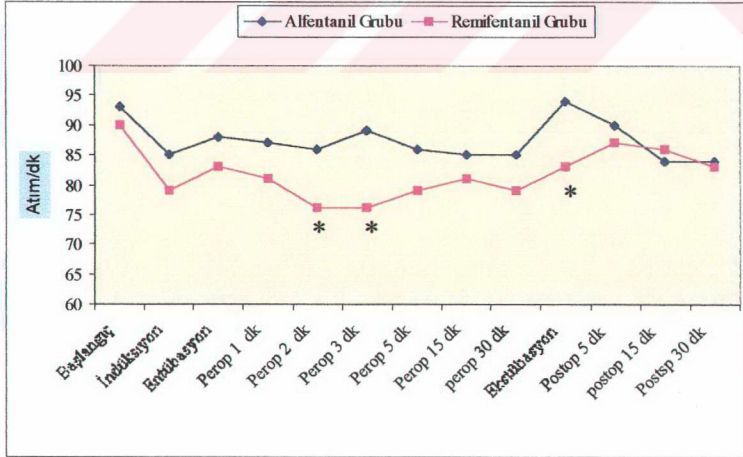
(\*  $p < 0.05$  gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında).

Grupların başlangıç KAH değerleri benzerdi. Peroperatif 3. ve 5. dakikalar ile ekstübasyon döneminde yapılan ölçümlerde, Remifentanil grubunun KAH değerleri, alfentanil grubundan anlamlı derecede düşüktü. Alfentanil grubunun KAH değerleri; induksiyon, peroperatif 3. , 10. , 15. ve 30. dakikalar ile postoperatif 15. ve 30. dakikalarda, başlangıç değerine göre düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Remifentanil grubunun KAH değerleri ise bütün peroperatif dönemde başlangıç dönemine göre anlamlı derecede düşük bulunurken, postoperatif dönemde, anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo VII).

Tablo VII. Gruplarda kaydedilen KAH değerleri.

	Alfentanil Grubu (n = 25) X ± SD	Remifentanil Grubu (n = 25) X ± SD	t	p
Başlangıç	93.96 ± 16.09	90.48 ± 15.80	0.77	p>0.05
İndüksiyon	85.08 ± 15.82*	79.64 ± 13.97*	1.28	p>0.05
Entübasyon	88.32 ± 15.55	83.56 ± 12.33*	1.19	p>0.05
Peroperatif 1.dk	87.36 ± 15.46	81.00 ± 12.07*	1.62	p>0.05
3.dk	86.72 ± 16.26*	76.44 ± 9.70*	2.71	p<0.05
5.dk	89.48 ± 13.97	76.92 ± 10.88*	3.54	p<0.05
10.dk	86.40 ± 15.82*	79.00 ± 11.43*	1.89	p>0.05
15.dk	85.12 ± 16.56*	81.40 ± 9.30*	0.97	p>0.05
30.dk	85.52 ± 15.62*	79.96 ± 11.21*	1.44	p>0.05
Ekstübasyon	94.04 ± 13.59	83.20 ± 11.47*	3.04	p<0.05
Postoperatif 5. dk	90.76 ± 14.25	87.32 ± 11.21	0.94	p>0.05
15. dk	84.32 ± 12.04*	86.32 ± 11.04	-0.61	p>0.05
30. dk	84.24 ± 12.43*	83.88 ± 9.03	0.11	p>0.05

(\* p&lt;0.05, başlangıç değerine göre).



Grafik 6. Gruplarda kaydedilen KAH değişimi.

(\* p&lt;0.05 gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında).

Her iki grubun SpO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında, sadece peroperatif 1. dakikada, remifentanil grubunda, alfentanil grubuna göre SpO<sub>2</sub> değeri yüksek bulundu. Her iki grupta da başlangıç değerlerine göre indüksiyon, peroperatif dönem ve postoperatif dönemde llen SpO<sub>2</sub> değerleri anlamlı derecede yüksek idi (Tablo VIII). Postoperatif dönemde hastalarımızın hiçbirinde, tedavi gerektirecek SpO<sub>2</sub> düşmesi gözlenmedi.

Tablo VIII. Gruplarda kaydedilen SpO<sub>2</sub> değerleri.

	Alfentanil Grubu (n = 25) X ± SD	Remifentanil Grubu (n = 25) X ± SD	t	p
Başlangıç	97.20 ± 2.00	96.88 ± 1.98	0.56	p>0.05
İndüksiyon	99.04 ± 0.73*	99.12 ± 0.97*	0.32	p>0.05
Entübasyon	99.08 ± 0.81*	99.12 ± 0.72*	0.18	p>0.05
Peroperatif 1.dk	98.64 ± 0.86*	99.12 ± 0.66*	2.20	p<0.05
3.dk	98.48 ± 0.87*	98.92 ± 0.81*	1.84	p>0.05
5.dk	98.80 ± 0.70*	99.00 ± 0.64*	1.04	p>0.05
10.dk	98.76 ± 0.72*	98.84 ± 0.68*	0.40	p>0.05
15.dk	98.80 ± 1.38*	98.84 ± 0.68*	0.12	p>0.05
30.dk	98.68 ± 1.34*	98.60 ± 1.08*	0.23	p>0.05
Ekstübasyon	98.64 ± 0.95*	98.20 ± 2.16*	0.93	p>0.05
Postoperatif 5. dk	98.60 ± 0.76*	98.04 ± 2.62*	1.05	p>0.05
15. dk	98.64 ± 0.81*	98.16 ± 2.03*	1.09	p>0.05
30. dk	98.24 ± 0.83*	98.24 ± 0.72*	0.00	p>0.05

(\* p<0.05, başlangıç değerine göre).

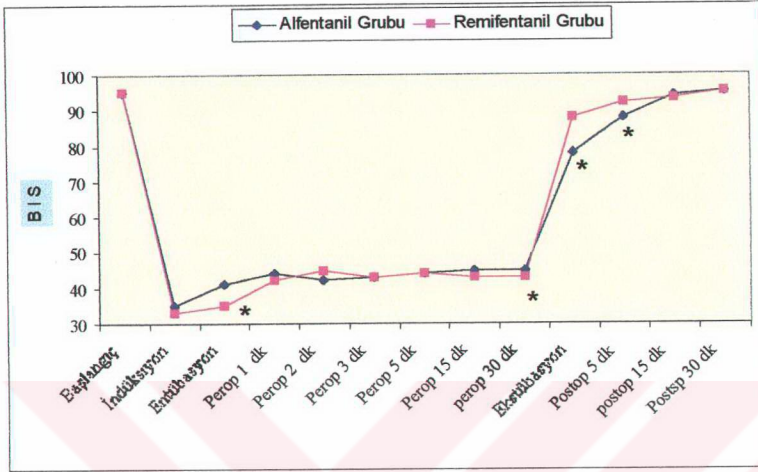


Grupların başlangıç BİS değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Entübasyon ve operasyonun 30. dakikasındaki BİS değerleri, remifentanil grubunda, alfentanil grubuna göre düşük bulunurken, ekstübasyon ve postoperatif 5. dakikadaki BİS değerleri, remifentanil grubunda, alfentanil grubundan anlamlı derecede yüksekti. Her iki grupta da ekstübasyon ve postoperatif 5. ve 15. dakikalardaki BİS değerleri, başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu. Postoperatif 30. dakika BİS değerleri ise, her iki grupta da başlangıç değerlerine benzerdi (Tablo IX).

Tablo IX. Gruplarda kaydedilen BİS değerleri.

	Alfentanil Grubu (n = 25) X ± SD	Remifentanil Grubu (n = 25) X ± SD	t	p
Başlangıç	95.72 ± 2.47	95.60 ± 2.32	0.17	p>0.05
İndüksiyon	35.40 ± 3.34	33.84 ± 4.24	1.44	p>0.05
Entübasyon	41.84 ± 5.86	35.92 ± 4.88	3.87	p<0.05
Peroperatif 1.dk	44.20 ± 5.33	42.52 ± 5.61	1.08	p>0.05
3.dk	42.64 ± 4.67	45.08 ± 5.6	1.77	p>0.05
5.dk	43.04 ± 5.42	43.72 ± 7.09	0.38	p>0.05
10.dk	44.56 ± 4.37	44.84 ± 4.02	0.23	p>0.05
15.dk	45.36 ± 5.78	43.84 ± 3.59	1.11	p>0.05
30.dk	45.64 ± 3.77	43.28 ± 3.95	2.15	p<0.05
Ekstübasyon	78.56 ± 9.53*	88.20 ± 5.29*	4.41	p<0.05
Postoperatif 5. dk	88.52 ± 7.71*	92.76 ± 2.40*	2.62	p<0.05
15. dk	94.40 ± 2.02*	93.84 ± 1.90*	1.00	p>0.05
30. dk	95.36 ± 1.07	95.00 ± 1.22	1.10	p>0.05

(\* p<0.05, başlangıç değerine göre).



Grafik 7. Gruplarda kaydedilen BIS değışimini.

(\*  $p < 0.05$  gruplar birbiriyile karşılaştırıldığında).

Postoperatif dönemde, her iki grupta da kardivasküler sistem ve solunumla ilgili herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. Ayrıca öfori, depresyon ve kullanılan ven trasesinde vasküler enflamasyon bulgularına da rastlanmadı.

Peroperatif dönemin 15. ve 25. dakikalarında, alfentanil grubundan 3 (%12), remifentanil grubundan ise 1 (%4) hastada BIS değerlerinin 60'ın üzerine çıkması nedeniyle, 0,5 mg/kg bolus ek doz propofol yapıldı. Her iki gruptaki hastalardan hiç birine ek doz opioid yapılması gerekmedi.

Bilinçlerini kazandıktan sonra yapılan görüşmede, her iki grupta da, hastalardan hiçbirinin “farkında olma” yaşamadıkları saptandı. Alfentanil grubundan bir hastada gözlenen rezidüel opioid etkisi nalokson kullanılarak antagonize edildi. Uyanma odasında alfentanil grubundan 5, remifentanil grubundan ise 13 hastada analjezik ihtiyacı oldu ve bu hastalar tek doz İM meperidin ile tedavi edildi.

odasında alfentanil grubundan 5, remifentanil grubundan ise 13 hastada analjezik ihtiyacı oldu ve bu hastalar tek doz İM meperidin ile tedavi edildi.

Gruplarda gözlenen istenmeyen etkiler Tablo X'da gösterilmiştir. İstenmeyen etki görülme sıklığı iki grupta benzerdi.

Tablo X. Gruplarda gözlenen istenmeyen etkiler

	Alfentanil Grubu (n = 25)	Remifentanil Grubu (n = 25)	$\chi^2$	p
Enjeksiyonda ağrı	2	2	-	-
İstemsiz hareket	1	0	1.02	p>0.05
Cilt döküntüsü	2	3	0.2	p>0.05
Hiçkırık	1	0	1.02	p>0.05
Hipotansiyon	1	0	1.02	p>0.05
Bulantı	2	1	0.35	p>0.05
Uyanmada istemsiz hark.	1	0	1.02	p>0.05
Postoperatif meperidin	5	13	1.42	p>0.05
Öfori	-	-	-	-
Depresyon	-	-	-	-
Venöz Enflamasyon	-	-	-	-
"Farkında olma"	-	-	-	-

Erken postoperatif dönemin 1. dakikasında 8 ve üzerinde Aldrete skoru sağlayan hasta sayısı, alfentanil grubunda 4 (%16) iken, remifentanil grubunda 10 (%40) idi. Postoperatif 5. dakikada aynı skoru sağlayabilen hasta sayısı, alfentanil grubunda 20 (%80)'e, remifentanil grubunda ise 23 (%92)'e ulaşmıştı. Postoperatif 15. dakikada, her iki grupta da bütün hastaların Aldrete skorları 8 ve üzerinde idi (Tablo XI).

Tablo XI. Postoperatif dönemde 8 ve üzerinde Aldrete skorları sağlayan hastaların dağılımı.

	Alfentanil Grubu (n = 25)		Remifentanil Grubu (n = 25)	
	Aldrete 8 ve üstünde	Aldrete 7 ve altında	Aldrete 8 ve üstünde	Aldrete 7 ve altında
Postoperatif 1. dakika	4 (%16)	21 (%84)	10 (%40)	15 (%60)
Postoperatif 5. dakika	20 (%80)	5 (%20)	23 (%92)	2 (%8)
Postoperatif 15. dakika	25 (%100)	0 (%0)	25 (%100)	0 (%0)

Postoperatif dönemin 1. , 5. ve 15. dakikalarında, remifentanil grubundaki hastaların, alfentanil grubundaki hastalardan, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek Aldrete skoruna sahip oldukları gözlemlendi (Tablo XII).

Tablo XII. Gruplarda kaydedilen Aldrete skorları.

	Alfentanil Grubu (n = 25) Medyan (min-max)	Remifentanil Grubu (n = 25) Medyan (min-max)	u	p
1. dakika Aldrete skorları	6 (2-8)	6 (5-8)	199.50	p<0.05
5. dakika Aldrete skorları	8 (6-8)	9 (6-10)	93.50	p<0.05
15. dakika Aldrete skorları	9 (8-10)	10 (8-10)	225.50	p<0.05

Her iki gruptaki hastalara postoperatif 1. saatte uygulanan DMRT hata puanları benzerdi. Üçüncü ve 6. saatlerdeki testlerde ise remifentanil grubundaki hastaların hata puanlarının, alfentanil grubundaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (Tablo XIII).

Tablo XIII. Grupların ortalama DMRT hata puanları.

	Alfentanil Grubu (n = 25) X ± SD	Remifentanil Grubu (n = 25) X ± SD	t	p
Bazal değer	4.96 ± 1.74	5.04 ± 2.65	0.12	p>0.05
1. saatteki DMRT hata puanı	17.96 ± 4.89	18.24 ± 4.62	0.20	p>0.05
3. saatteki DMRT hata puanı	12.76 ± 3.39	9.52 ± 2.63	3.77	p<0.05
6. saatteki DMRT hata puanı	8.80 ± 2.30	6.92 ± 2.25	2.91	p<0.05

## TARTIŞMA

Laparoskopik cerrahi uygulamalarında günbirlik yaklaşımların tercih edilmesi nedeniyle, hastanın erken uyanması ve postoperatif komplikasyonların en aza indirgenmesi önem taşır. TİVA; postoperatif bulantı-kusma gibi hastanede kalma süresini uzatabilecek komplikasyonların daha az ve uyanmanın daha hızlı olması nedeniyle, laparoskopik cerrahide inhalasyon anestezisine alternatif olabilir.

$\mu$ -reseptör agonistleri, hem geleneksel inhalasyon anestezisinde, hem de TİVA'de cerrahi stress yanıtı baskılamak ve kardiyovasküler stabiliteyi koruyarak yeterli anestezi derinliğine ulaşmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (12,13).

Hızlı ve konforlu bir bilinç kaybı sağlanması ve etkisinin hızla ortadan kalkması nedeniyle propofol, TİVA'de önerilen hipnotik ajandır. Bu nedenle çalışmamızda, TİVA'nın hipnotik komponentini propofol ile sağladık. Alfentanil ise etki süresinin diğer sentetik opioidlerden daha kısa olması nedeniyle TİVA'de sıklıkla tercih edilen opioid ajandır. Ancak; alfentanil, etkisinin başlama süresi kısa olmakla birlikte, uzun süreli infüzyonlardan sonra vücutta birikme özelliğine sahiptir. Aynı zamanda yarılanma ömrü infüzyon süresi ile bağlantılıdır (4). Bu nedenle, günümüzde TİVA'de tercih edilen bir opioid ajan olsa da, özellikle beklenenden uzun süren vakalarda uyanmada gecikmeye neden olabilmektedir (15).

Remifentanil, etkisi hızlı başlayan ve nonspesifik plazma ve doku esterazları ile yıkılması nedeniyle, infüzyon süresinden bağımsız olarak çok kısa sürede etkisi ortadan kalkan, yeni bir sentetik opioid ajandır (5,6). Bu özellikleri ile TİVA'nın analjezik komponentinde alfentanile karşı güçlü bir alternatif gibi görünmektedir.

Klinik gözlem ve bulgulara dayanarak optimal anestezi derinliğini sağlamak, oldukça güç olmakla birlikte yeterince objektif de değildir. Aynı zamanda, TİVA'da en önemli sorunlardan biri de "farkında olmadır (7). Ranta ve ark. (57), "farkında olma" deneyimi yaşayan hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarında, predispozan faktörün, anestezi ilacının yetersiz dozuna bağlı yetersiz anestezi derinliği olduğunu bildirmektedirler. Aynı çalışmada, bu deneyimi yaşayan hastalarda uyku bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların tetiklenebileceği savunulmaktadır. Liu ve ark. (43) çeşitli metodlarla anestezi uygulanmış 1000 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, her yıl onbinlerce hastanın ameliyat esnasında "farkında olma" yaşadıklarını, bundan çok daha fazla sayıdaki hastanın da, gerektiğinden daha derin anestezi uygulanması nedeniyle uyanmalarının geciktiğini bildirmektedirler.

EEG verilerini esas alarak, anestezi derinliğini eş zamanlı olarak sayısal bir değer şeklinde ifade eden BİS, son birkaç yıldır kullanılan ve popülaritesi hızla artan bir monitörizasyon tekniğidir (58). BİS, ilaç kullanımını azaltarak hasta güvenliğini artırmakta (9,59) ve bunun yanısıra bir takım ekonomik yararlar da sağlamaktadır. Aynı zamanda ameliyat esnasında “farkında olma” yaşanmasını önlemekte ve hastaların daha hızlı uyanmalarını sağlayarak, anestezi sonrası uyanıklık kalitesini yükseltmektedir. Guignard ve ark. (60), ağrılı uyaranlardan sonra analjezik komponent yetersizliğinin belirlenmesinde, BİS’in en az hemodinamik yanıtlar kadar hassas olduğunu savunmaktadırlar. Iselin ve ark. (10), gönüllü deneklerde alfentanil ve propofolün, hatırlama, bilinç kaybı ve BİS üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, BİS’in opioid varlığından etkilenmeksizin anestezinin hipnotik komponentiyle korele olduğu sonucuna varmışlardır. Sebel ve ark. (42) ise, BİS değeri ile anestezik tekniğin hipnotik komponenti arasında mükemmel bir korelasyon saptadıklarını bildirmektedirler. Aynı zamanda, Glass ve ark. (38) BİS değerinin, bilinç kaybının tayininde iyi bir belirleyici olduğunu savunmaktadırlar.

Song ve ark.’nın (8) günübirlik vakalarda yaptıkları çalışmada, BİS kullanılan hastalarda, kullanılmayanlara göre, anestezi idamesi için gereken desfluran ve sevofluran miktarının daha az olduğu ve bu hastaların uyanmalarının daha hızlı olduğu tespit edilmiştir. Remifentanilin BİS değerleri ve orotrakeal entübasyona hemodinamik cevap üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, remifentanilin, BİS değerleri üzerine etkisinin olmadığı, fakat doza bağlı olarak laringoskopi ve orotrakeal entübasyonla birlikte olan BİS artışını engellediği sonucuna varılmıştır (60). Aynı çalışmada, özellikle anestezinin analjezik komponentinde eksiklik sözkonusu olduğunda, BİS değerlerinin ağrılı uyaranlardan sonra oluşan hemodinamik



değişikliklere duyarlı olduğu savunulmaktadır. Biz de çalışmamızda, BİS monitörizasyonunun, anestezi ilaçlarının dozlarının daha iyi titre edilmesine olanak sağlayarak, optimal anestezi derinliğinin sağlanması ve uyanma hızı ve kalitesine olumlu katkıları olduğunu gözledik. Ayrıca, TİVA’de önemli bir sorun olan “farkında olma” yaşanmasının önlenmesine olumlu katkıları nedeniyle, BİS monitörizasyonunun yararlı bir teknik olduğunu düşünüyoruz.

Anestezize edilmiş bir hastadaki geçici bilinç kaybı, mental fonksiyonları çeşitli derecelerde etkilemektedir. Hastalar, anestezi sonrasında her ne kadar sözlü uyarı ve komutlara yanıt verebilseler de, bunları hatırlayabilmeleri postoperatif periyodun daha sonraki zamanlarında mümkün olabilmektedir. Yakın hafıza, verbal yetenekler ve manüplatif hafıza geçici bilinç kaybından etkilenmezken, görülen şeylerin aradan geçen bir zaman periyodundan sonra hatırlanması, geçici bilinç kaybını takiben geri dönmesi oldukça geciken bir mental fonksiyondur (55). Görüldüğü gibi, anesteziden sonra meydana gelen asıl mental disfonksiyon, hafıza ve hatırlama fonksiyonlarında yaşanmaktadır.

Anestezi sonrası mental durumun değerlendirilmesi ile ilgili birçok test tanımlanmıştır. Larsen ve ark. (33), desfluran, sevofluran ve propofol-remifentanil anestezilerinden sonra kognitif fonksiyonların geriye dönüş özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında, Aldrete skoru, Trieger Dot Test (TDT) ve Digit Symbol Substitution Test (DSST) kullanmışlardır. Miller ve ark. (61) ise, midazolam kullanarak uygulanan TİVA esnasında, “farkında olma” ve hatırlama ile ilgili çift kör çalışmalarında TDT kullanmışlardır. Philip ve ark. (14), TİVA’de alfentanil ve remifentanilin özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, postanestezi uyanıklık derecesini DSST ile test etmişlerdir. Mental performansın ölçümü için doğru testin seçimi, beklenen

disfonksiyonun tipi ile ilgilidir (55). Aldrete skoru, anestezi uygulamasından sonra, hastanın fiziksel durumunu hızlı ve basitçe değerlendirmeye olanak vermektedir. Bu testin objektif verileri esas alması, bu dönemdeki hastanın değerlendirilmesinde üstünlük arz etmektedir. Biz de bu çalışmamızda erken postanestezik değerlendirme için Aldrete skorunu kullanmayı uygun bulduk. TDT, noktalarla belirlenmiş bir şeklin, anestezi sonrasında hasta tarafından çizgisel hale getirilmesini ve bu esnadaki sapmaları değerlendirmektedir. Manüplatif yetenekler sadece kognitif fonksiyonlarla ilgilidir. TDT, uyanıklık derecesini “sensory-motor” performansı ölçerek test etmektedir (62). Bu test kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde uygun bir test olmakla birlikte, hastanın uyanıklık derecesinin belirlenmesinde hafıza ve hatırlama ile ilgili testlerin daha uygun olduğunu söyleyebiliriz. DSST, hastanın yakın hafızasını test etmektedir. Yakın hafıza, geçici bilinç kaybından çok daha az etkilenmektedir. Geç hafıza (delayed memory) ise, anestezi sonrasında en çok etkilenen mental fonksiyon olarak kabul edilmektedir (55). Bu nedenle, çalışmamızda postanestezik dönemde hastanın uyanıklık derecesini test etmek için, geç hafıza ile ilgili olan DMRT kullanmayı uygun bulduk.

Cartwright ve ark. (30), gününbirlik cerrahi uygulanan 202 hasta üzerinde remifentanil ve alfentanilin etkilerini karşılaştırdıkları çift kör çalışmada, entübasyon, cilt insizyonu ve trokar girişlerine karşı kan basıncı artışı şeklinde bir yanıt gözlememişlerdir. Philip ve ark. (14) ise, remifentanil verilen hastalarda entübasyon ve cilt insizyonuna karşı daha düşük insidansta bir hipertansif yanıt gözlemekle birlikte bunun istatistiksel olarak anlamsız olduğunu belirtmektedirler. Aynı çalışmada trokar girişlerine karşı oluşan hipertansif yanıt, alfentanil grubunda remifentanil grubuna göre anlamlı derecede yüksek insidansta gözlenmiştir. Schüttler

ve ark. (4), remifentanil grubunda, entübasyon ve cilt insizyonundan sonra maksimum SAB değerlerini, alfentanil grubundan anlamlı derecede daha düşük bulduklarını bildirmektedirler. Bu araştırmacılar aynı zamanda, insizyondan önce sistolik kan basıncı değerlerini, remifentanil verilen hastalarda anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır. Grundmann ve ark. (39), remifentanil ve propofol uyguladıkları çocuklarla, desfluran-N<sub>2</sub>O ile inhalasyon anestezisi uyguladıkları çocukları karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da, indüksiyondan sonra OAB'nı düşük bulduklarını bildirmektedirler.

Grundmann ve ark. (39) çalışmalarında, remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin çocuklarda erişkinlerle aynı olduğunu savunan bir araştırmadan (40) yola çıkarak, remifentanili erişkinlerde kullanılan dozdan kullanmışlardır. Aynı zamanda bu çalışmada propofol de erişkin dozunda kullanılmıştır. Remifentanilin çocuklarda kullanılması gereken dozu ile ilgili yeterli literatür bilgisi bulunmamakla birlikte, propofol dozunun çocuklarda artırılmasının gerekli olduğu bilinmektedir (1). Cartwright ve ark. (30), remifentanil ve alfentanili trokar girişleri sağlanana kadar bizim kullandığımız dozun yaklaşık iki katı dozda kullanmışlar ve trokar girişlerinden sonra bu dozları azaltmışlardır. Oysa ki biz, propofol dozunu trokar girişlerinden sonra BIS değerleri elverdiği ölçüde azaltmakla birlikte, remifentanil ve alfentanil için bu şekilde bir doz değişimi yapmadık ve entübasyon, cilt insizyonu ve trokar girişlerine karşı anlamlı bir hemodinamik yanıt gözlemedik. Sözü edilen stres faktörlerine karşı hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla her iki opioid için, kullandığımız dozların yeterli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda, her iki grupta da indüksiyon döneminde, başlangıç dönemine göre kan basıncı değerlerini düşük

bulduk. Bunu, Pitt's ve ark. (29)'nın görüşlerine katılarak opioid analjeziklerin karakteristik özelliği olarak yorumlayabiliriz.

Cartwright ve ark. (30), peroperatif dönemde cerrahi stimuluslara karşı oluşan hemodinamik yanıt insidansını, remifentanil verilen hastalarda daha düşük bulmuşlardır. Philip ve ark. (14)'da, aynı dönemde yüzeysel anestezi belirtilerini, remifentanil verilen hastalarda, alfentanil verilen hastalara nazaran daha düşük insidanda gözlemişlerdir. Bununla birlikte Schüttler ve ark. (4), remifentanil uyguladıkları hasta grubunda peroperatif hipotansiyonun daha fazla görüldüğünü bildirmektedirler.

Çalışmamızda, her iki grupta da indüksiyon döneminde başlayan, başlangıç dönemine göre düşük SAB, DAB ve OAB değerleri, alfentanil grubunda peroperatif 3. dakikada başlangıç değerine yaklaşırken, remifentanil grubunda, ekstübasyon dönemi dışındaki tüm dönemlerde devam etmiştir.

Schüttler ve ark. (4), remifentanil kullanılan hastalarda, alfentanil kullanılan hastalara nazaran entübasyon ve insizyondan sonraki KAH değerlerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, peroperatif dönemde bradikardi insidansının, remifentanil uygulanan hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Cartwright ve ark.'nın çalışmalarında (30), cerrahi stimuluslara karşı hemodinamik yanıtın bir göstergesi olan taşikardi, remifentanil verilen grupta, alfentanil verilen gruptan daha düşük insidanda gözlenmiştir. Grundmann ve ark. (39) ise, remifentanil+propofol kullanarak TIVA uyguladıkları hasta grubunda, indüksiyon ve idame dönemlerinde KAH'nın değişmediğini gözlemişlerdir. Grundmann ve ark.'nın (39), çalışmalarında sağladıkları stabil KAH değerleri, preanestezik olarak uyguladıkları atropine bağlı

olabilir. Biz de, her iki gruptaki hastalarımızı indüksiyondan önce atropinize ettik ve tedavi gerektiren bradikardi gözlemedik.

Çalışmamızda, indüksiyon döneminde her iki grupta da BİS değerleri, derin anestezi sınırı olarak kabul edilen (47) 40'ın altına düşmüştür (35 ve 33). Bu değerler alfentanil grubunda entübasyonla birlikte 40'ın üstüne çıkarken, remifentanil grubunda 40'ın üzerindeki değer, ancak peroperatif 1. dakikada sağlanabilmiştir. Ekstübasyon döneminde ve postoperatif 5. ve 15. dakikalardaki BİS değerlerinin remifentanil grubunda anlamlı derecede yüksek seyretmesi, bu gruptaki hastaların, bilinçlerini daha hızlı kazandıklarını göstermektedir. Yli-Hankala ve ark. (9), BİS monitörizasyonu uygulanan hastalarda uyanmanın daha hızlı olduğu sonucuna varmışlardır. Larsen ve ark. (33), BİS kullanmamakla birlikte, remifentanil + propofol kullandıkları hastaların desfluran ya da sevofluran kullandıkları hastalardan daha hızlı uyandıklarını; Aldrete skorlaması, DSST ve TDT uygulayarak göstermişlerdir. Çalışmamızda da, remifentanil grubunda elde ettiğimiz Aldrete skorlaması ve alfentanil grubuna göre düşük DMRT hata puanları, bu gruptaki hastaların uyanmalarının daha hızlı olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlarla, BİS değerlerinin, anestezi sonrası uyanıklık derecesinin değerlendirilmesinde yol gösterici bir parametre olduğu kanaatindeyiz.

Cartwright ve ark. (30), gününbirlik vakalarda yaptıkları çalışmada alfentanil ve remifentanil grupları için uyanma zamanını ve verbal uyarılara cevap verme zamanını farksız bulmuşlardır. Aynı çalışmada araştırmacılar, spontan solunumun başlama zamanı, yeterli solunum sayısına ulaşma ve ekstübasyon zamanının, remifentanil grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha kısa olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmada, anestezi sonrası 30. dakikada remifentanil grubuna

uygulanan TDT'de daha az hata puanı saptanırken, yine remifentanil grubundaki hastalarda, postanestezik 30., 60. ve 90.dakikalarda uygulanan DSST'de daha yüksek skor elde edilmiştir.

Schüttler ve ark. (4), abdominal cerrahi uygulanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, uyanma zamanı, spontan solunumun başlama zamanı ve yeterli solunum sayısına ulaşma zamanı yönünden, remifentanil ve alfentanil uygulanan hastalar arasında fark gözlememişlerdir. Fakat ekstübasyon zamanının remifentanil verilen hastalarda, alfentanil verilen hastalardan daha kısa olduğunu bildirmişlerdir.

Philip ve ark. (14), laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda yapmış oldukları çalışmada, remifentanil kullanılan hastalarla, alfentanil kullanılan hastalar arasında erken uyanma kriterleri yönünden fark gözlememişlerdir. Bu çalışmada TDT hata puanı; başlangıç, 30., 60. ve 120. dakikalarda her iki grupta benzer iken 90. dakikada remifentanil grubunda daha az hata puanı gözlenmiştir. Bu araştırmacılar, alfentanil infüzyonunu operasyonun bitiminden 10 dakika önce sonlandırırken, remifentanil infüzyonuna insizyonlar kapatılmaya başlanana dek devam etmişlerdir. Oysa ki biz çalışmamızda, hem remifentanil hem de alfentanil infüzyonunu, insizyonların kapatılmasına başlanana kadar sürdürdük. Philip ve ark.'nın erken uyanma zamanı ile ilgili bu sonuçları, alfentanil infüzyonunu daha erken kesmelerine bağlı olabilir. Çalışmamızda, postanestezik dönemde remifentanil grubundaki hastalar, 8 ve üzerinde Aldrete skoruna alfentanil grubundaki hastalardan daha erken ulaşmışlardır. Bilindiği gibi remifentanilin etkisi, eliminasyon yarı ömrünün kısa olmasından dolayı daha erken ortadan kalkmaktadır. Bunun sonucu olarak, remifentanil grubundaki hastaların, alfentanil grubundaki hastalardan daha erken uyandıklarını gözlemledik.

Philip ve ark. (14), remifentanil grubundaki hastaların %3'ünde, alfentanil grubundaki hastaların %8'inde spontan solunumun başlamasının gecikmesini rezidüel opioid etkisine bağlamışlar ve bu etkiyi nalokson kullanarak antagonize etmişlerdir. Cartwright ve ark. (30) ise, alfentanil grubundaki bir hastada geç postoperatif solunum depresyonu nedeniyle nalokson kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda, alfentanil grubundan bir hastada spontan solunumun gecikmesi nedeniyle nalokson kullandık. BIS monitörizasyonunun, opioid dozunu daha iyi titre etmemize olanak sağlayarak, hastalarımızda, rezidüel opioid etkisine, daha düşük sıklıkta rastlamamıza katkısı olduğunu söyleyebiliriz.

Sözü edilen, remifentanil ve alfentanil ile ilgili çalışmaların hiçbirinde, anestezi derinliğinin ölçümü BIS monitörizasyonu kullanılarak yapılmamıştır. Biz çalışmamızda, operasyon süresince BIS değerlerini 40-60 arasında tutarak optimal anestezi derinliğini sağlamaya çalıştık. Çalışmamızda, bu iki ilacı erken uyanma kriterleri yönünden karşılaştırırken, BIS kullanımının daha iyi anestezi ilaç titrasyonuna olanak tanınması nedeniyle, daha objektif verilere ulaştığımızı düşünüyoruz.

Geç postoperatif dönemdeki uyanıklık derecesini ölçmek amacıyla uyguladığımız DMRT'de, postoperatif 1. saatte gruplar arasında fark gözlenmezken, 3. ve 6. saatlerdeki DMRT'de remifentanil grubunun hata puanlarının anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Bu sonuçlara dayanarak remifentanilin, hem erken, hem de geç postoperatif dönemdeki uyanıklık kriterleri yönünden, alfentanile göre daha iyi özelliklere sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Cartwright ve ark. (30) ile Philip ve ark. (14), alfentanil ve remifentanil verilen hastalar arasında POBK, titreme ve müsküler rigidite görülme sıklığı yönünden fark

bulamamışlardır. Biz de çalışmamızda istemsiz hareket, cilt döküntüsü, hıçkırık, POBK ve uyanma döneminde ajitasyon görülme sıklığı yönünden, alfentanil ve remifentanil verilen hastalar arasında bir fark gözlemedik. Grundmann ve ark. (39) çalışma gruplarındaki hastalarda enjeksiyon ağrısı saptayamamışlardır. Bizim çalışmamızda, her iki gruptan ikişer hastada olmak üzere, toplam 4 hastada enjeksiyon ağrısı saptadık. Grundmann ve ark. hiç enjeksiyon ağrısı görmemelerinin nedenini opioid ajanın önce verilmesiyle açıklamışlardır. Biz de, enjeksiyon ağrısına düşük sıklıkta rastlamamızın aynı nedene bağlı olduğu kanısındayız.

Cartwright ve ark.(30)'nın çalışmasında alfentanil grubundan 1 hastada, Philip ve ark.(14)'nin çalışmalarında ise her iki gruptan birer hastada olmak üzere toplam iki hastada “farkında olma” yaşanmıştır. Bizim çalışmamızda hem alfentanil hem de remifentanil grubunda “farkında olma” yaşanmamıştır. BIS monitörizasyonunun, optimal anestezi derinliğini koruyarak, “farkında olma” yaşanmasını önlediğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda hastaların uyanma odasında buldukları sürece alfentanil grubundan 5 (%20), remifentanil grubundan 13 (%52) hastada analjezik ihtiyacı olmuş ve bunlar tek doz İM meperidinle tedavi edilmiştir. Remifentanilin etkisi, infüzyon süresinden bağımsız olarak, ilaç kesildikten 3-5 dakika sonra ortadan kalkmaktadır. Alfentanilin eliminasyon yarı ömrü ise infüzyon süresine bağlıdır (15,31). Aynı zamanda Philip ve ark. (14)'da, postanestezik dönemde ilk analjezik ihtiyacının, remifentanil kullanılan hastalarda daha erken ortaya çıktığını bildirmektedirler. Remifentanil kullanılan hastalarda postoperatif analjezik ihtiyacının erken ortaya çıkması, bu opioid için dezavantaj oluşturabilir.



Sonuç olarak; hem erken hem de geç postoperatif dönemde uyanma hızı ve kalitesi yönünden remifentanilin, özellikle gnbirlik vakalar ya da erken taburcu olması beklenen hastalarda uygulanacak TIVA’de, alfentanile karşı iyi bir alternatif olduğunu söyleyebiliriz. Bunun yanı sıra, postoperatif analjezik ihtiyacının daha erken ortaya çıkması, remifentanil için dezavantaj olarak karşıımıza çıkmaktadır. Gerek intraoperatif dönemde anestezi kalitesi, gerekse postoperatif dönemde uyanma hızı ve kalitesine olumlu katkıları nedeniyle, TIVA uygulanan hastalarda, BIS mnitrizasyonunun yararlı olduğu kanısındayız.



## SONUÇLAR

Remifentanil kullanılan hastalarda hipotansiyon ve bradikardi eğilimi daha fazla olmakla birlikte, cerrahi ve anesteziye ait stres faktörlerine karşı oluşan hemodinamik yanıt daha iyi baskılanmaktadır.

Remifentanil metabolik özellikleri nedeniyle, alfentanile nazaran daha iyi uyanma hızı ve kalitesi sağlamaktadır.

Her ne kadar atropin premedikasyonu ile önlenirse de bradikardik etkisinin olması ve postoperatif dönemde analjezik ihtiyacının daha erken ortaya çıkması remifentanil için bir dezavantaj oluşturabilir.

İntraoperatif dönemde optimal anestezi derinliğinin sağlanması için gereğinden fazla ilaç kullanılmasının önlenmesi ve postoperatif dönemde uyanma hızı ve kalitesine olumlu katkıları nedeniyle, BIS monitörizasyonunun yararlı olduğu kanısındayız.

Bu özellikleriyle remifentanil, özellikle günübürlük vakalar ve erken taburcu olması beklenen hastalara uygulanacak TİVA'de, alfentanile iyi bir alternatif olabilir.

## ÖZET

Remifentanil; etkisi infüzyon süresinden bağımsız olarak kısa sürede sonlanan, yeni ve benzersiz bir opioid ajandır. Bu çalışmanın amacı; TİVA uygulamasında alfentanil ve remifentanilin, intraoperatif stabilite, BIS değerleri ve postanestezik uyanma özellikleri yönünden karşılaştırılmasıdır.

Laparoskopik kolesistektomi planlanan, ASA I-II grubu, 50 hasta rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=25) propofol-alfentanil ve II. gruba (n=25) propofol-remifentanil kombinasyonlarıyla TİVA uygulandı. Anestezi indüksiyonu, 2 mg/kg propofol ile birlikte, çalışma grubuna uygun olarak, 10 µg/kg alfentanil veya toplam 1.5 µg/kg (1+0.5 µg/kg) remifentanil ile sağlandı. Anestezi idamesi, I. grup hastalarda 1µg/kg/dk alfentanil, II. grup hastalarda 0.25 µg/kg/dk remifentanil ve her iki grup hastalarda 9 mg/kg/saat propofol infüzyonu ile sağlandı. Operasyon süresince, hastaların hemodinamik verileri, SpO<sub>2</sub> ve BIS değerleri ölçülerek kaydedildi. Erken postanestezik dönemde Aldrete skorları ve geç postanestezik dönemde DMRT hata puanları kaydedildi. Ayrıca ilaçların yan etkileri gözlenerek not edildi.

Remifentanil grubunda hemodinamik veriler, başlangıç değerlerine ve alfentanil grubuna göre daha düşüktü. Remifentanil grubundaki hastaların BIS değerleri, ekstübasyon dönemi ve sonrasında, alfentanil grubundaki hastalardan daha yüksekti. Uyanma odasında analjezik ihtiyacı olan hastaların sayısı, remifentanil grubunda, alfentanil grubundan daha fazla idi. Erken postanesteziik dönemde remifentanil grubundaki hastaların Aldrete skorları, alfentanil grubundaki hastalardan daha yüksekti. Geç postanesteziik dönemlerde DMRT hata puanları, remifentanil grubunda, alfentanil grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.

Sonuç olarak; hem erken hem de geç postoperatif dönemde uyanma hızı ve kalitesi yönünden remifentanilin, özellikle gününbirlik vakalar ya da erken taburcu olması beklenen hastalarda uygulanacak TİVA'de, alfentanile karşı iyi bir alternatif olduğunu söyleyebiliriz. Bunun yanısıra, postoperatif dönemde erken analjezik ihtiyacı, remifentanil için dezavantaj olabilir. Hem intraoperatif dönemde anestezi kalitesi, hem de postoperatif dönemde uyanma hızı ve kalitesine olumlu katkıları nedeniyle TİVA'de, BIS mönitarizasyonunun yararlı olduğu kanısındayız.

## SUMMARY

Remifentanyl is a new and unique opioid agent whose effect ends in a short period of time that is independent of its infusion time period. The aim of this study was to compare the intraoperative haemodynamic stability, BIS values, and postoperative recovery characteristics of alfentanil and remifentanyl in TIVA.

Fifty patients, ASA I-II who were scheduled for laparoscopic cholecystectomy were randomly divided into two groups. First group (n=25) received propofol-alfentanil and the second group (n=25) received propofol-remifentanyl combination for TIVA respectively. The induction of anesthesia was done with propofol 2 mg.kg<sup>-1</sup> doses for each group and then the Group I received 10 µg.kg<sup>-1</sup> alfentanil, Group II received a total dose of 1.5 µg.kg<sup>-1</sup> (1+0.5 µg.kg<sup>-1</sup>) remifentanyl respectively. Group I received alfentanil 1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> and Group II received remifentanyl 0.25 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> respectively and each group also received propofol 9 mg.kg<sup>-1</sup>.hr<sup>-1</sup> for the maintenance of the anesthesia. During the operation, patients haemodynamic data, SpO<sub>2</sub> and BIS values were measured and recorded. Aldrete Scores in early postanesthetic periods and the error points of DMRT in late postanesthetic periods were recorded. In addition, side effects of the drugs were observed and noted.

Hemodynamic data of remifentanyl group were lower than the baseline data and the alfentanil group ( $p < 0.05$ ). During and after the extubation period, BIS values of the remifentanyl group were higher than the alfentanil group ( $p < 0.05$ ). The number of patients who received analgesic in remifentanyl group were higher than the alfentanil group in postanesthesia care unit. During the early postanesthetic period, Aldrete Scores of patients in remifentanyl group were higher than that the patients in alfentanil group ( $p < 0.05$ ). The error points DMRT in the late postanesthetic periods in remifentanyl group were significantly lower than the alfentanil group.

As a conclusion, we can say that remifentanyl is a good alternative to alfentanil, in both early and late postanesthetic periods, regarding to recovery rate and quality, especially in TIVA for those patients who were expected to be early discharged and day-case operations. Besides that the early analgesic needs in the postoperative period may be disadvantage for remifentanyl. We think that BIS is useful for the TIVA, because of positive contributions to both anesthesia quality and recovery rate in intraoperative period and quality in postoperative period.

## KAYNAKLAR

1. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol: An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995;50:513-559.
2. Meistelman C, Saint-Maurice C, Lepaul M, Levron JC, Loose JP, Gee KM. A comparison of alfentanil pharmacokinetics in children and adults. *Anesthesiology* 1987;66:13-16.
3. Jenstrup M, Fruergard K, Nielsen J, Moller AM, Jorgensen FW. Alfentanil infusion in total intravenous anaesthesia (TIVA). Population pharmacokinetics fails to predict plasma concentration of alfentanil. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:846-847.
4. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, et al. A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 307-317
5. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 80-94.

6. Hogue CW, Bowdle TA, O'Leary C, et al. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 279-285.
7. Rosov C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin North Am* 1998; 2: 89-107.
8. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-848.
9. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analyses of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:545-549.
10. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al. The effect of interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral Index. *Anesth Analg* 1998; 87: 949-955.
11. Esener ZK. *Klinik Anestezi, (2. Baskı)*. Logos Yayıncılık, İstanbul, 1997, ss 85.
12. Jenstrup M, Nielsen J, Kruergard K, Moller AM, Jorgensen FW. Total I.V. anaesthesia with propofol-alfentanil or propofol-fentanyl. *Br J Anaesth* 1990;64:717-722.
13. Camu F, Royston D. Inpatient experience with remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: S15-21.
14. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, et al. Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 515-521.



15. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-341.
16. Peduto VA, Concas A, Santoro G, Biggo G, Gessa GL. Biochemical and electrophysiologic evidence that propofol enhances GABAergic transmission in the rat brain. *Anesthesiology* 1991;5:1000-1009.
17. Leslie K, Crankshaw DP. Potency of propofol for loss of consciousness after a single dose. *Br J Anaesth* 1990;64:734-736.
18. Naguib M, Sari-Kouzel A, Seraj M, El-Gammal M, Gomma M. Induction dose-response studies with propofol and thiopentone. *Br J Anaesth* 1992;68:308-310.
19. McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia* 1998;43:638-640.
20. Conti G, Dell'Utri D, De Blasi RA, et al. Propofol induces bronchodilatation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:105-109.
21. McCollum JSC, Milligan KR, Dundee JW. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia* 1988;43:239-240.
22. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Kaplan R. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992; 74: 539-541.
23. Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, et al. Intravenous propofol during cesarean section: Placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 1989;71:827-834.

24. Alcock R, Peachey T, Lynch M, McEvan T. Comparison of alfentanil with suxamethonium in facilitating nasotracheal intubation in day-case anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;70:34-37.
25. Ausems ME, Hug CC, Stanski DR, Burm AGL. Plasma concentration of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesthesiology* 1986;65:362-373.
26. Maitre PO, Vozech S, Heykants J, Thomson DA, Stanski DR. Population pharmacokinetics of alfentanil: The average dose plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology* 1987;66:3-12.
27. Scott JC, Ponganis RV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: The comparative effects of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985;62:234-241.
28. Collins VJ. Principles of Anesthesiology, (3rd ed.). Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, pp 701-733.
29. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil. *Anesthesiology* 1996;84:821-833.
30. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, et al. A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 1014-1019.
31. Ma D, Chakrabati MK, Whitwam JG. Effect of propofol and remifentanil on phrenic nerve activity and nociceptive cardiovascular responses in rabbits. *Anesthesiology* 1999; 91: 1470-1480.
32. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996; 52:417-427.

33. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90: 168-174
34. Kapila A, Lang E, Glass P, et al. MAC reduction of isoflurane by remifentanil. *Anesthesiology* 1994;81:A378.
35. Rosov C. Remifentanil: a unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 1993; 79: 875-876 .
36. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995; 80: 990-993.
37. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (187084B) and its major metabolite (G190291) in patients undergoing inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893-899.
38. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosov C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-847.
39. Grundmann U, Uth M, Eichner A, Wilhelm W, Larsen R. Total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil in paediatric patients: a comparison with a desflurane-nitrous oxide inhalation anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 845-850.
40. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetised children 2-12 years of age. *Anesth Analg* 1995; 80: S93.

41. Glass PS, Johansen J. The bispectral index monitor. *Surgical Services Management* 1998; 4: 50-52.
42. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analyses for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-899.
43. Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead R. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 435-437.
44. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:980-1002.
45. Black S, Mahla ME, Cucchiara RF. Neurologic Monitoring. In: Miller DR, *Anesthesia*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp 1328-1329.
46. Bloom M, Whitehurst S, Mandel M, Policane R. Bispectral index as an EEG measure of sedation with methohexital. *Anesthesiology* 1996; 85: A461.
47. Flaishon R, Windsor A, Sigi J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1997; 86: 613-619.
48. Martin IG, Holdsworth, Asker J, et al. Laparoscopic cholecystectomy as a routine procedure for gallstones: results of an "all comers" policy. *Br J Surg* 1992;79:807-810.
49. Cunningham A, Brull SJ. Laparoscopic cholecystectomy: Anesthetic implications. *Anesth Analg* 1993;76:1120-1133.
50. Marco AP, Yeo CJ, Rock P. Anesthesia for patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1990;73:1268-1270.
51. Joris JL, Noirot DP, Legrant MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993;76:1067-1071.

52. Ciofolo MJ, Clergue F, Seebacher J, Lefebvre G, Viars P. Ventilatory effects of laparoscopy under epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1990;70:357-361.
53. Taylor E, Feinstein R, White PF, Soper N. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Is nitrous oxide contraindicated? *Anesthesiology* 1992;76:541-543.
54. Kenefick JP, Leader A, Maltby JR, et Taylor J. Laparoscopy: Blood-gas values and minor sequelae associated with three techniques based on isoflurane. *Br J Anaesth* 1987;59:189-194.
55. Betuhne DW. Test of delayed memory recall suitable for assessing postoperative amnesia. *Anaesthesia* 1981;36:942-948.
56. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970;49:924-933.
57. Ranta SO, Laurilla R, Saario J, Ali-Melkkila T, Hynynen M. Awareness with recall during general anaesthesia: Incidence and risk factors. *Anesth Analg* 1998; 86: 1084-1089.
58. Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: A measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999; 88: 659-661.
59. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:808-81.
60. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-167.

61. Miller DR, Blew PG, Martineau RJ, Hull KA. Midazolam and awareness with recall during total intravenous anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996;43-9: 946-953.
62. Newman MG, Trieger N, Miller JC. Measuring recovery from anesthesia. A simple test. *Anesth Analg* 1969; 48: 136-140.

