

TC
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE
PROPOFOL/FENTANİL İLE
PROPOFOL/ALFENTANİL'İN KARŞILAŞTIRILMASI**

22421

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd.Doç.Dr.ADEM BOYACI

Dr.ALIYE ESMAOĞLU
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ-1992

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen ve tez çalışmamda bana yön veren Sayın Hocalarım; Prof. Dr. Şahin YARDIM, Yrd. Doç. Dr. Adem BOYACI ve Yrd. Doç. Dr. M. Özcan ERSOY'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aliye ESMAOĞLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
Total İntravenöz Anestezi (TİVA)	2
TİVA'nın Avantajları	4
TİVA'nın Dezavantajları	5
Fentanil	5
Alfentanil	6
Propofol	7
MATERYAL VE METOD.....	9
BULGULAR	12
TARTIŞMA	21
SONUÇLAR	26
ÖZET	28
SUMMARY	30
KAYNAKLAR	31

GİRİŞ

Genel anestezi yöntemlerinden biri olan Total İntravenöz Anestezi (TİVA) ilk kez kısa etkili barbitürat olan tiopental ve heksobarbitanın İntravenöz anestezi olarak kullanılması ile başlamıştır. 1975 yılında Savege ve arkadaşları (48)'nin altezin kullanarak TİVA uygulamaları ile poplarite kazanmıştır (48). Ancak önceleri ilaçların farmakokinetikleri ve toksik etkileri iyi bilinmediğinden bu yöntem pek benimsenmemiştir. Son zamanlarda az toksik, kısa etkili ve birikici etkisi çok az olan İV hipnotik ve analjeziklerin kullanılmasıyla TİVA'nın poplaritesi artmıştır.

İnhalasyon anesteziğlerinin toksik etkileri, tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri, inhalasyon anesteziği uygulananlarda derlenme döneminin uzunluğu, diğler taraftan inhalasyon anesteziğlerinin dolaşım ve solunum sistemine olan belirgin depresif etkilerinden dolayı TİVA'nın kullanımını yaygınlaşmaktadır.

Bu çalışmada narkotik analjeziklerden fentanil ile alfentanili, yeni bir İV anesteziğ ajan olan propofol ile birlikte kullanarak bu ilaçların hemodinamik etkilerini, uyanma sürelerini , anestezi komplikasyonlarını ve anestezi kalitesini karşılaştırmayı amaçladık .

GENEL BİLGİLER

Total İntravenöz Anestezi (TİVA)

TİVA genel anesteziye hipnotik ve analjezik etkinin iv ilaçlarla sağlandığı bir dengeli anestezi şekli olarak tanımlanabilir. Üç ana komponenti vardır;

1. Hipnoz
2. Kas gevşemesi
3. Refleks aktivitenin supresyonu

Hipnoz; altezin, etomidat, pentotal, metoheksital, midazolam, propofol gibi İV anesteziiklerle, kas gevşemesi; süksinilkolin, pankronyum, vekuronyum, atrakuryum gibi kas gevşeticilerle, istenmeyen reflekslerin önlenmesi ve analjezi; morfin, meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, buprenorfin gibi narkotik analjeziklerin kullanılması ile sağlanır. Başka bir İV anesteziik ketamin TİVA için iyi bir ilaç olmasına rağmen anestezi derinliğini sürekli olarak tesbit etmek diğer ilaçlara göre daha zordur(10). TİVA yöntemi hızlı, kolay, güvenilir anestezi sağlar (31).

TİVA'da hedef infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek belirli bir plazma düzeyini oluşturmak ve idame ettirmektir. TİVA'da birikici etki, üzerinde durulması gereken en önemli konulardan biridir. İlaçların tekrarlanan dozlarda etki süresinin uzaması, orta ve uzun süreli uygulamalarda, uzayan uyanma süresi nedeniyle kullanımı zorlaştırır. Bu etki Azot protoksit kullanılmadığında daha yüksek dozlarda İV ilaç gerekeceğinden daha da belirgindir (31).

Son yıllarda farmakokinetik profillerinden dolayı birikme meydana getirmeyen ve hızlı uyanma sağlayan propofol ve kısa etkili narkotiklerden alfentanil sentez edilmiştir. Yine yeni non-depolarizan kas gevşeticilerden atrakuryum ve vekuronyum TİVA'da ideale yakın ilaçlardır(31).

TİVA'da ilaçları düzenli ve kontrollü infüzyon şeklinde verebilmek için ayarlanabilen dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası veya enjektör pompası gibi aygıtlar kullanılmaktadır. İlaçlar aralıklı bolus şeklinde de verilebilir. Ancak Elektroensefalografi (EEG) analizleri hipnotik ajanların sürekli infüzyonunun aralıklı bolus uygulamadan daha stabil hipnotik etki sağladıklarını göstermiştir (50).

TİVA uygulamasında ventilasyon için % 100 oksijen ya da oksijenden zenginleştirilmiş hava kullanılır(31). TİVA'da anestezi derinliği EEG, frontal Elektromyografi (EMG) ya da kanbasıncı ve kalp hızı gibi geleneksel yöntemlerle saptanabilir (34). TİVA'da anestezi derinliğini saptamak için özofagus kontraktilitesinin izlenmesi uygun bir yöntem olarak değerlendirilmemektedir (41).

TİVA'nın kullanım alanı oldukça geniştir. Kısa, orta ve uzun süreli operasyonlarda, ayaktan tedavi olan hastalarda, intrakranial ve intraabdominal cerrahide, kas gevşemesi gerektirmeyen girişimlerde de kullanılmaktadır (11,20,23,25,26,30).

TİVA'nın Avantajları

Azot protoksit'in kullanılmaması hem hasta hem de anesteziist ve ameliyathane personeli için avantaj teşkil eder.Çünkü azot protoksit vitamin B₁₂ ve folik asit metabolizmasını bozar, pnömotoraks ve hava embolisi riskini artırır, İç kulak ve amfizematöz büller gibi kapalı vücut boşluklarına difüze olarak buralardaki basıncı artırır, predispozan faktörleri olan hastalarda pulmoner vasküler direnci ve pulmoner arter basıncını yükseltir. Uzun uygulamalardan sonra kemik iliği supresyonu görülebilir. Önceden intrakranial hipertansiyonu olan hastalarda intrakranial basıncı yükseltir. Düşük seviyede azot protokside sürekli maruz kalan anesteziist ve ameliyathane personeline tehlikeli meslek hastalıkları görülebilir (37,40,49).

TİVA'da kullanılan İV ilaçların hiçbirisi organ toksisitesi göstermezken volatil ajanların hem hepatik hem renal toksisiteleri bilinmektedir. Düşük konsantrasyonda volatil anesteziik ajanlara uzun süre maruz kalınmasının teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkileri olduğu bilinmektedir (18,31).

Volatil ajanların kullanımında hastaya uygun konsantrasyonda anesteziik vermek için vaporizatörler ve bu vaporizatörlerin periyodik kalibrasyonu gerekmektedir. TİVA için vaporizatöre ihtiyaç yoktur.

TİVA; otonomik refleksleri baskılayarak kardiovasküler stabilite sağlamasıyla birlikte hızlı, kolay ve güvenilir bir anestezi oluşturur. Diğer avantajlarından birisi de hızlı uyanma sağlamasıdır. Bu özelliğinden dolayı ayaktan tedavi olan hastalarda özellikle tercih edilecek bir tekniktir (2).

Kısa fakat refleks stimülasyonu, mide içeriği aspirasyonu gibi risklerin olabileceği özofagoskopi ve bronkoskopi vakalarında otonom refleksleri baskılar,kardiovasküler stabilite sağlar ve anestezi sonrası koruyucu refleksler çabuk döner (28).

TİVA'da propofol ve alfentanil kombinasyonunun yanıklı vakalarda başarıyla kullanılabileceği bildirilmektedir(43). Uzun süren anesteziiden sonra bile mental fonksiyonların geri dönüşü, volatil anesteziik kullanılan hastalardan daha iyidir (32).

TİVA'nın Dezavantajları

Diğer anestezi teknikleri gibi TİVA'nın da istenmeyen birtakım dezavantajları vardır. İlaçların kombine olarak kullanımı bu ilaçların farmakokinetiklerini ve farmakodinamiklerini etkiler. Doz ihtiyacı hastaların fizik durumlarına göre değişiklikler gösterir.

Hemorajik şoktaki bir hastaya verilen anestezi doz hemodinamik olarak stabil olan hastadan farklı etki gösterir. Yani doz genellikle klinik duruma göre ayarlanmalıdır (31).

TİVA'da en önemli sorunlardan biri de yeterli plazma konsantrasyonu sağlanamayan hastalarda intraoperatif uyanıklıktır. İV ilaçların birikici etkileri olabileceğinden uzun süreli vakalarda doz kademeli olarak azaltılmalıdır.

İV infüzyon için kullanılan damarda nadir de olsa tromboflebit gelişebilir.

TİVA çalışmamızda kullandığımız intravenöz ilaçların kısa özellikleri:

Fentanil

Fentanil fenilpiperidin grubundan sentetik bir narkotik analjeziktir. Primer olarak mü reseptör agonistidir ve morfine göre analjezik etkisi 80-100 kez daha potenttir. Alfentanilden 3-7 kez daha potenttir (51). EEG'de delta dalgalarının görüldüğü alfentanil / fentanil plazma konsantrasyonu bazı yazarlara göre 1:75, bazılarına göre 1:100 dür (21,51)

Fentanil'in solunum depresyonu etkisi diğer bir narkotik analjezik olan meperidinden daha kısa sürer. Analjezik ve öforik etkisi opioid antagonistleri tarafından antagonize edilir. Yüksek doz fentanil kas rijidite'ye sebep olabilir. Bu etki striatumda dopaminerjik transmisyonla opioidlerin etkisi sonucu olabilir. Fentanil'in istenmeyen bu etkisi pür antagonist naloksan tarafından antagonize edilebilir. Fentanil postoperatif analjezi amacı ile kullanılsa da en çok genel anestezi için kullanılır. İntratekal ve epidural yolla da kullanılabilir (19).

Fentanil yüksek doz(50-100 μ g/ kg) İV verildiği zaman derin analjezi ve bilinç kaybı oluşur. Fentanil analjezi amacıyla 2-10 μ g/kg İV, anestezi amaçla 30-100 μ g/kg kullanılabilir Morfin gibi hipotansiyon, hipertansiyon ve inkomplet amneziye neden olabilir. Fakat bu morfine kıyasla fentanilde daha azdır, solunum depresyonu süresi de kısadır.

İV fentanil uygulamasını takiben etkinin başlama süresi bir dolaşım zamanı kadardır. Fentanil'in redistribüsyonu hızlıdır ve etki süresi yaklaşık 30 dakikadır. Bununla birlikte yüksek doz ve tekrarlayan uygulamalar fentanil'in birikmesi sonucu sedasyonun ve solunum depresyonunun uzamasına sebep olur. Fentanil karaciğerde metabolize olur, yarılanma ömrü kişisel farklılıklar göstermekle birlikte ortalama 3-3.5 saattir (3).

Alfentanil

Alfentanil yine fenilpiperidin grubundan, çok kısa etkili bir sentetik narkotik analjeziktir. Fentanil analogudur. Yarı ömrü 80-100 dakikadır. Analjezik etkisi fentanil'in üçte biri ya da dörtte biri kadardır. Fentanilden daha az lipofiliktir. Tekrarlanan dozlarda verildiği zaman birikici etkisi daha azdır(3).

Fentanilden daha hızlı etki eder, biyolojik membranları geçer ve santral sinir sistemine kolayca ulaşır. Dokulara bağlanma afinitesi fentanilden daha düşüktür. Hızlı eliminasyonu ve kısa klinik etkisinden dolayı sürekli İV infüzyonda kullanım için uygun bir ajandır (4,45). Doza bağımlı olarak medüller respiratuar merkezin CO₂ cevabını deprese eder. Solunum depresyonu ve diğer tüm akut etkiler naloksan ile geri döndürülebilir (45).

Alfentanil de fentanil gibi bradikardi, vazodilatasyon ve hipotansiyon oluşturabilir. Klinik dozlarda myokardial depresyon ve histamin salınımı oluşmaz. Bradikardi santral vagal nükleusun stimülasyonuna bağlı olarak gelişir. Bu nedenle bu etki atropin veya non depolarizanlardan pankronyum gibi bir vagolitik ajanla önlenir (45,46).

Diğer opioidler gibi alfentanil de rijiditeye sebep olabilir. Rijidite (özellikle solunum kaslarında) nondepolarizan kas gevşeticiler veya narkotik antagonistler ile önlenebilir. Opioidlerle oluşan kas rijitidesinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yüksek doz ve hızlı infüzyondan meydana gelebileceği ileri sürülmektedir (45).

Alfentanil'in dağılım volümü, total klirensi fentanil'e göre çok küçüktür ve plasma yarılanma ömrü daha kısadır. Alfentanil plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmasına rağmen fentanil'in aksine eritrositlere bağlanmaz (3,4). TİVA'da alfentanil uygulanan hastalarda uyanma eşpotent dozda fentanil kullanılanlara göre daha kısadır (9). Hızlı eliminasyonu ve kısa klinik etkisi alfentanilin tekrarlanan uygulamalar ve sürekli İV infüzyon için uygun bir ajan olduğunu destekler (4).

Çocuklarda alfentanilin eliminasyon yarı ömrü daha kısa olduğundan uyanma zamanı erişkinlerden daha kısadır (36). Stres ve çeşitli hastalıklarda proteine bağlanmadaki farklılıktan dolayı; plazma konsantrasyonundaki değişikliklerden ve farmakodinamik etkilerden alfentanilin farmakokinetik uyanma değişiklikleri mümkündür (17).

Propofol

(2,6:diisopropylphenol=DİPRİVAN) ilk kez 1977'de kullanılmıştır. Başlangıçta kullanılan Cremophor EL içindeki solüsyonu allerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için terkedilmiştir. 1983'den bu yana % 10 soya yağı içindeki % 1'lik emülsiyonu kullanılmaya başlanmıştır. Bu solüsyon nötral pH'dadır.

Propofol'un İV enjeksiyonu hızlı ve düzgün indüksiyon sağlar (6,33,35). Enjeksiyon yerinde bazen ağrıya sebep olabilir. Antekübital venden enjeksiyonlarda ağrı seyrek, fakat el sırtı ve bilek venlerinde ağrı insidansı % 39'a kadar çıkabilir (7). Flebit ve tromboz nadirdir. Hıçkırık, öksürük ve istemsiz kas hareketleri nadiren görülür(6,7).

Propofol sistemik arteriyel basıncı ve total periferik resistansı düşürür. Bu etki kardiak output'un düşmesinden çok periferik vasodilatasyon nedeniyle. Kalp hızını

düşürdüğü tartışmalıdır (14, 15, 33). Propofol aritmi ya da myokard iskemisi'ne neden olmaz, hepatik ve renal fonksiyonları bozmez. Nöromusküler blok yapan ilaçlarla etkileşmesi söz konusu değildir. Eliminasyonu ve distribüsyonu hızlıdır, yüksek sistemik klirense sahiptir. Propofolun etkisi hızlı başlar, birikmeden metabolize olur, uzayan infüzyonlardan sonra bile hızlı ve olaysız uyanma sağlar. Bu özellikleri nedeniyle kısa girişimlerde, ayaktan tedavi olan hastalarda, yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla ve TİVA'da sürekli infüzyonlar için uygun bir ilaçtır (1,5,6,11,14,27,29, 33,35,38,39). Uygun dozlarda infüzyon sağlandığında anestezi sırasında uyanıklık ve hallüsinasyon oluşmaz (35,53). Anestezi sonrası konfüzyon minimaldir (33,53).

Fentanil propofol'un plazma konsantrasyonunu % 50 yükseltebilir (8). Bu göz önünde tutularak doz ayarlaması yapılmalıdır. Alfentanil propofol'un plazma konsantrasyonunu etkilemez fakat propofol alfentanilin plazma konsantrasyonunu yükseltebilir (13). Diğer İV anesteziik ilaçlara göre postoperatif bulantı ve kusma oranının daha düşük olduğu ileri sürülmektedir(52).

MATERYAL METOD

Bu araştırma, yaşları 18-54 arasında değişen ASA sınıflamasına göre I-II olan, jinekolojik operasyon uygulanan 40 kadın hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrılarak birinci gruba TİVA için fentanil + propofol, ikinci gruba alfentanil+propofol verilerek hastaların indüksiyonda, entübasyonda, cerrahi insizyonda ve ekstbasyondaki kardiovasküler bulguları, anestezi kalitesi ve uyanma süreleri değerlendirildi. Hepatik, renal, kardiyak, nörolojik, psikiyatrik, respiratuar ya da metabolik hastalığı olanlar veya allerji hikayesi olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Premedikasyon yapılmadan hastalar ameliyat odasına alındıktan sonra EKG monitörizasyonu uygulandı, sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp hızları kaydedildi. Daha sonra indüksiyonda, entübasyondan sonra, cerrahi işlem başlamadan önce ve sonra, operasyon devam ederken beş dakikalık aralıklarla ve ekstübasyon yapıldıktan sonra ölçümler tekrarlanarak kaydedildi. Hastalara İV mayi yolu 18 nolu kanül ile antekübital venden ya da büyük bir önkol veninden sağlandı. İV sıvı replasmanına % 0.9'luk NaCl ile ilk bir saatte 15 ml/kg daha sonra 7 ml/kg olmak üzere devam edildi.

Hastalara 3-5 dk % 100 O₂ solutulurken 0.5 mg atropin İV yapıldı. Birinci gruba induksiyonda 2 µg/kg fentanil ikinci gruba 10 µg/kg alfentanil bolus olarak verildikten sonra her iki gruba da 2 mg/kg propofol verilerek induksiyon tamamlandı. Endotrakeal entübasyon için her iki gruba da 1.5 mg/kg süksünilkolin İV verilerek entübasyon gerçekleştirildi. Bundan sonraki nöro-musküler blokaj nondepolarizanlardan atrakuryum ile sürdürüldü. Propofol infüzyonuna her iki grupta da ilk yarım saatte 9 mg/kg/saat daha sonra 6 mg/kg/saat olmak üzere infüzyon seti ile devam edildi. Narkotik infüzyonuna I.gruba fentanil 7.5 µg/kg/saat, II.gruba alfentanil 60 µg/kg/saat olacak şekilde devam edildi. Hastalarda uyanıklık veya yüzeysel anestezi belirtileri olan sistolik, diastolik kanbasıncında ve kalp hızında başlangıç değerlerine göre % 15-20 artış, terleme, lakrimasyon, tüpü çiğneme ve ekstremitelerde hareketler gibi bulgular görüldüğünde birinci gruba ilave olarak bolus 20 mg propofol+100 µg fentanil ikinci gruba 20 mg propofol +1000 µg alfentanil verildi. Her iki gruptaki hastalarda solunum % 100 oksijen ile kontrollü olarak sürdürüldü. Gerekliğinde nöromusküler blok için 0.3 mg/kg atrakuryum tekrarlandı. Cerrahi işlemin bitiminden yaklaşık 10 dakika önce her iki grupta da narkotik infüzyonuna son verildi. Propofol infüzyonuna ise son cilt süturuna kadar devam edildi. Operasyon sonunda gerektiğinde residüel nöromusküler blok 0.015 mg/kg atropin ve 0.05 mg/kg neostigmin ile reverse edildi. Her iki grupta da 10 dakika sonrasında solunum sayısının dakikada 10'dan az ve yüzeysel olması solunum depresyonu bulgusu kabul edilip 5 mg nalorfin 5 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak İV olarak verildi. Gerekliğinde aynı doz iki kez tekrar edildi. Hastanın spontan solunumu yeterli olup, verilen komutları yerine getirdiğinde (gözünü açma, başını dik tutma, derin nefes alma gibi) ekstübasyon gerçekleştirildi. Uyanma zamanı, infüzyonların kesilmesinden hastanın komutlara ve sorulara (ismin ne? yaşı kaç? gibi) cevap vermesine kadar geçen süre olarak değerlendirildi.

Hastalar uyandıktan sonra ayılma odasına alınıp, bir saat boyunca gözlemlendi. Operasyondan 30 ve 60 dakika sonra kapiller kan örneği alınıp kan gazları çalışıldı. İndüksiyonda, anestezi idamesi ve uyanma sırasında oluşan istenmeyen etkiler kaydedildi. Propofol, fentanil ve alfentanil'in gerektiğinde verilen ek bolus dozları not edildi.

Operasyondan 24 saat sonra hastalar ziyaret edilip; operasyon sırasında uyanıklık olup olmadığı; hastalara bir şey hatırlayıp hatırlamadığı sorularak öğrenildi. İnfüzyon yapılan ven muayene edilerek komplikasyon olup olmadığı kaydedildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve iki eş arasındaki farkın önemlilik testleri ile yapıldı.



BULGULAR

Birinci gruptaki hastalarımızın yaş ortalaması 36.3 ± 7.92 , ikinci gruptaki hastalarımızın yaş ortalaması 40.05 ± 8.72 olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$) (Tablo I). Hastalarımızın tamamı kadın erişkinlerden seçilmiş olup ağırlık ortalamaları Tablo I'de görüldüğü gibi idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$). Operasyon süreleri ortalaması birinci grupta 82.00 ± 27.21 dk ikinci grupta 76.00 ± 32.59 dk idi ve iki grup arasındaki süre farkı istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$) (Tablo I). Her iki grupta da elektif jinekolojik operasyon uygulandı. İndüksiyondan önce sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kalp hızı değerlerinin iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak önemli değildi (Tablo II).

Tablo I. Hasta Gruplarının Yaş, Ağırlık ve Operasyon Süreleri. ortalamaları

	I.GRUP Propofol/Fentanil ± SD	II.GRUP Propofol/Alfentanil ± SD	p
Yaş (yıl)	36.30±7.92	40.05±8.72	>0.05
Ağırlık (kg)	65.40±8.82	66.25±10.88	>0.05
Operasyon süresi (dk)	82.00±27.21	76.00±32.59	>0.05

Tablo II. Her İki Grubun İndüksiyondan Önce Ortalama Sistolik, Diastolik Kan Basıncı ve Kalp Hızı Değerleri

İndüksiyon Öncesi	I.GRUP Propofol/Fentanil ± SD	II.GRUP Propofol/Alfentanil ± SD	p
Sistolik kan basıncı(mmHg)	122.50±18.02	127.25±16.42	>0.05
Diastolik kan basıncı(mmHg)	79.75±12.40	84.24±12.06	>0.05
Kalp hızı(atım/dk)	93.40±17.72	88.50±15.01	>0.05

İndüksiyon sırasında meydana gelen komplikasyonlar Tablo III'de gösterildi. İndüksiyonda en sık görülen komplikasyon cilt döküntüsü olarak ortaya çıktı. Fentanil/propofol grubunda bir hastada alfentanil/propofol grubunda iki hastada hafif cilt döküntüleri gözlemlendi (Tablo III). 1 mg/kg prednizolon ile tedavi edildi. Hıçkırık fentanil/propofol grubundaki bir hastada oluştu. İndüksiyon sırasında kardiovasküler komplikasyona rastlanmadı (Tablo III).

Tablo III. Hastalarda İndüksiyon Sırasında Görülen Komplikasyonlar

	GRUP I Propofol/Fentanil n=20	GRUP II Propofol/Alfentanil n=20
Enjeksiyonda ağrı	0	0
İstemsiz hareket	0	0
Cilt döküntüsü	1	2
Hıçkırık	1	0
Kardiyovasküler komplikasyon (Bradikardi,taşikardi,hipotansiyon)	0	0

İndüksiyonda sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri hem fentanil/propofol grubunda hem de alfentanil/propofol grubunda başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüşler gösterdi (Tablo IV ,V) (Grafik I,II). İndüksiyondan sonra kalp hızı değerleri her iki grupta da başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak arttı (Tablo IV,V,Grafik III). Entübasyonu takiben yapılan kan basıncı ölçümlerinde fentanil/propofol grubunda hem sistolik hem de diastolik kan basıncında ve kalp hızında yükselme gözlemlendi. Sistolik ve diastolik kan basıncındaki artma istatistiksel olarak anlamlı iken, kalp hızındaki yükselme anlamsız bulundu (Tablo IV). Alfentanil/propofol grubunda entübasyondan sonra sistolik ve diastolik kan basıncı ile kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadı (Tablo V).

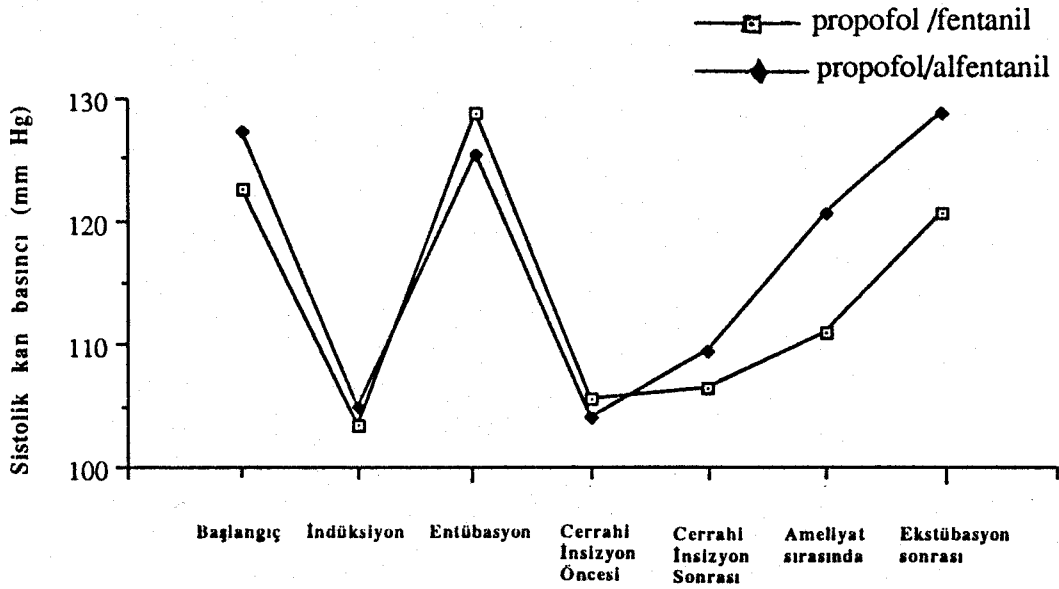
Cerrahi insizyonu takiben her iki grupta da kardiyovasküler değerlerde cerrahi insizyondan önceki değerlere göre anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Tablo IV,V, Grafik I,II,III).

Tablo IV. Propofol/Fentanil Grubunda Anestezi Boyunca Seyreden Ortalama Sistolik, Diastolik Kan Basıncı ve Kalp Hızı Değerleri

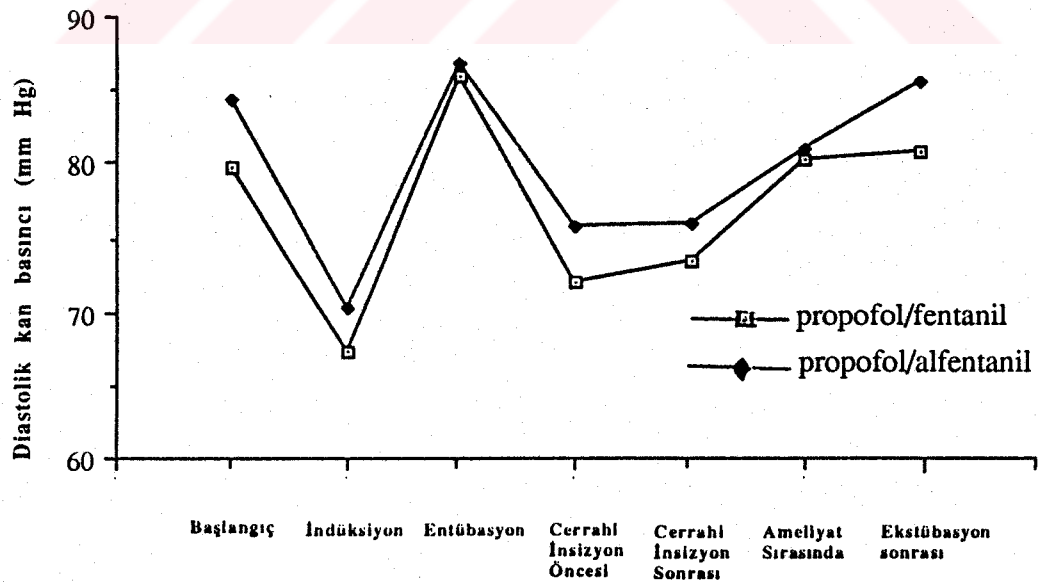
I. GRUP			
n=20	Sistolik Kan Basıncı (mmHg) ± SD	Diastolik Kan Basıncı (mmHg) ± SD	Kalp Hızı (dak) ± SD
a) Başlangıç	122.50±18.02	79.75±12.40	93.40±17.72
b) İndüksiyon	103.50±17.77	67.25±13.71	102.70±14.59
c) Entübasyon	128.750±17.00	86.00±15.18	101.00±15.97
d) Cerrahi insizyon öncesi	105.50±14.32	72.00±11.96	91.35±17.08
e) Cerrahi insizyon sonrası	106.50±13.10	73.50±9.88	89.30±18.68
f) Ekstübasyondan 5 dak. sonra	120.50±15.04	80.75±7.66	86.85±13.90
	<i>a>b, p<0.01</i> <i>a<c, p<0.05</i> <i>d<e, p>0.05</i> <i>a>f, p>0.05</i>	<i>a>b, p<0.01</i> <i>a<c, p<0.05</i> <i>d<e, p>0.05</i> <i>a<f, p>0.05</i>	<i>a<b, p<0.05</i> <i>a<c, p>0.05</i> <i>d>e, p>0.05</i> <i>a>f, p>0.05</i>

Tablo V. Propofol/Alfentanil Grubunda Anestezi Boyunca Seyreden Ortalama Sistolik Diastolik Kan Basıncı ve Kalp Hızı Değerleri

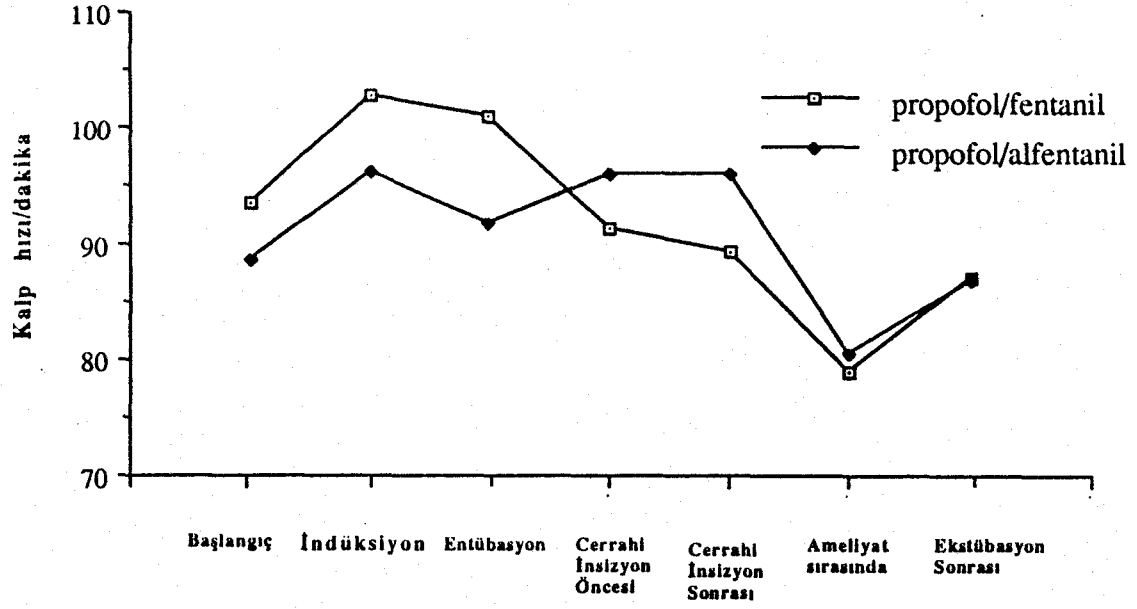
II. GRUP			
n=20	Sistolik Kan Basıncı (mmHg) ± SD	Diastolik Kan Basıncı (mmHg) ± SD	Kalp Hızı (dak) ± SD
a) Başlangıç	127.25±16.42	84.25±12.06	88.55±15.01
b) İndüksiyon	105.00±21.58	70.25±13.61	96.25±12.38
c) Entübasyon	125.25±24.30	86.75±19.95	91.65±15.61
d) Cerrahi insizyon öncesi	104.00±28.54	75.75±15.06	94.85±14.77
e) Cerrahi insizyon sonrası	109.50±17.69	76.00±15.09	95.95±15.66
f) Ekstübasyondan 5 dak. sonra	128.75±20.25	85.50±14.86	86.75±17.23
	<i>a>b, p<0.01</i> <i>a>c, p>0.05</i> <i>d<e, p>0.05</i> <i>a<f, p>0.05</i>	<i>a>b, p<0.01</i> <i>a<c, p>0.05</i> <i>d<e, p<0.01</i> <i>a<f, p>0.05</i>	<i>a<b, p<0.05</i> <i>a<c, p>0.05</i> <i>d<e, p>0.05</i> <i>a>f, p>0.05</i>



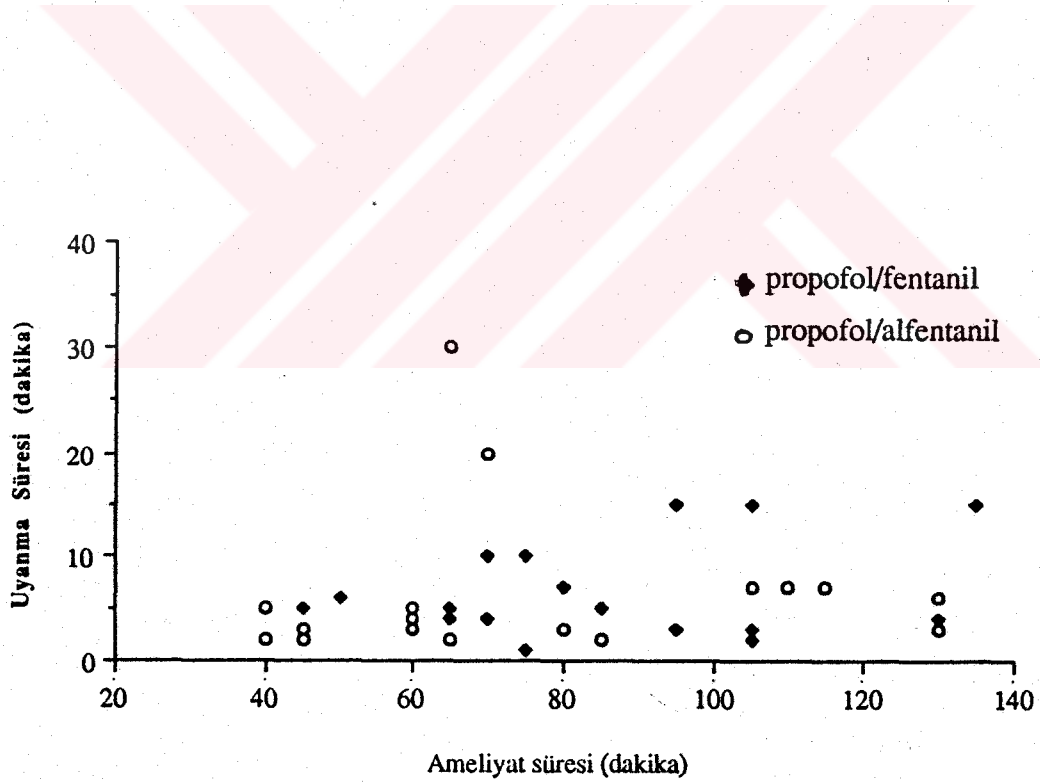
Grafik I. Ortalama Sistolik Kan Basıncı Değerleri



Grafik II. Ortalama Diastolik Kan Basıncı Değerleri



Grafik III. Ortalama Kalp Hızı Değerleri



Grafik IV- Ameliyat Süresi İle Uyanma Süresi Arasındaki İlişki

Anestezi idamesi sırasında fentanil/propofol grubunda bir hastada bradikardi gelişti. İV 0.50 mg atropin uygulanmasıyla tedavi edildi. Bundan başka kardiovasküler komplikasyon görülmedi (Tablo VI). Postoperatif 24 üncü saatte yapılan vizitte alfentanil/propofol grubundan sadece bir hasta operasyonun bir döneminde konuşulanları duyduğunu ancak ağrı hissetmediğini ve bu olaydan rahatsız olmadığını ifade etti. Diğer hastalar operasyonla ilgili bir şey hatırlamadıklarını ve rahatsız olmadıklarını belirttiler. Cerrahi işlem sırasında her iki gruptan da ikişer hastaya bir kez, fentanil/propofol grubundan üç hastaya iki kez ek doz ilaç gerekti (Tablo VII). Her iki grupta da cerrahi şartlar çok iyi olarak değerlendirildi.

Tablo VI. Anestezi İdamesi Sırasında Her İki Grupta Görülen Komplikasyonlar

	GRUP I Propofol/Fentanil n=20	GRUP II Propofol/Alfentanil n=20
Hipertansiyon	0	0
Hipotansiyon	0	0
Taşikardi	0	0
Bradikardi	1	0
Kas rijiditesi	0	0
Uyanklık	0	1
Anestezi şeklinin başarısız kalması	0	0

Tablo VII. Grup I ve Grup II'de Ek Doz İlaç İhtiyacı Gösteren Hasta Sayısı

Ek Doz İhtiyacı Sayısı	GRUP I Propofol/Fentanil n=20	GRUP II Propofol/Alfentanil n=20
1	2	2
2	3	0
2'den çok	0	0

Ekstübasyondan beş dakika sonraki sistolik ve diastolik kan basıncı ve kalp hızları başlangıç değerleri ile kıyaslandığında her iki grupta da anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo IV,V).

Postoperatif ilk bir saatte fentanil/propofol grubundan iki, alfentanil/propofol grubundan bir hastada bulantı görüldü. Alfentanil/propofol grubundan bir hasta bir kez kustu. Alfentanil/propofol grubundan bir hastada hipotansiyon gelişti. Sıvı replasmanı ile düzeldi. Yine alfentanil/propofol grubundan bir hastada uyanma sırasında öfori gözlemlendi (Tablo VIII).

Tablo VIII. İki Hasta Grubunda Uyanma Sırasında ve Postoperatif Görülen Komplikasyonlar

	GRUP I Propofol/Fentanil n=20	GRUP II Propofol/Alfentanil n=20
Bulantı	2	1
Kusma	0	1
Bradikardi	0	0
Hipotansiyon	0	1
Öfori	0	1
Depresyon	0	0
Hiperkapni	0	0
Tromboflebit	1	1

Fentanil/propofol grubundaki tüm hastalar ilk 15 dakika içerisinde olaysız bir şekilde uyandı. Alfentanil/propofol grubunda iki hastanın uyanması gecikti. Biri infüzyon kesildikten 20 dakika sonra öteki 30 dakika sonra uyandı. Ortalama uyanma zamanı I. grupta 6.35 ± 4.34 dakika, II. grupta 6.05 ± 6.91 dakika idi ve aralarındaki süre farkı istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$).

I. grupta 4, II. grupta 2 hastada nalorfin ihtiyacı oldu.

Postoperatif 30 ve 60 ıncı dakika kan gazlarında her iki grupta da hiperkapni gözlenmedi (Tablo IX).

Tablo IX. Her İki Grupta Operasyondan 30' ve 60' Sonra Ortalama PCO₂ Değerleri

n=20	GRUP I Propofol/Fentanil	GRUP II Propofol/Alfentanil
Operasyondan 30' Sonra PCO ₂ (mmHg±SD)	37.79±3.36	38.00±2.57
Operasyondan 60' Sonra PCO ₂ (mmHg±SD)	39.33±3.03	38.16±2.98

Postoperatif vizitte tüm hastalar anestezi şeklinden memnun olduklarını ifade ettiler. Her iki gruptan birer hastada infüzyon yapılan vende tromboflebit tesbit edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada narkotik analjeziklerden alfentanil ile fentanil total intra venöz anestezide çeşitli özellikleri yönünden karşılaştırıldı. Hipnotik olarak yeni bir İV anestezi olan propofol kullanıldı. Propofol her iki grupta da düzgün bir anestezi indüksiyonu sağladı. Burada propofol tercih edişimizin en önemli nedeni propofol'un TİVA için çok uygun bir hipnotik oluşu ayrıca etkisinin hızlı başlaması ve birikim oluşturmada hızla metabolize olmasıdır(1).

Çalışmamızda her iki grubu oluşturan vakalarda sistolik ve diastolik kan basınçlarında indüksiyonu takiben başlangıç değerlerine göre düşme gözlemlendi. Bu düşüş fentanil grubunda sistolik kan basıncı 122.50 ± 18 mmHg'dan 103.50 ± 17 mmHg'ya ($p > 0.01$) ve diastolik kan basıncı 79.75 ± 12 mmHg'dan 67.25 ± 13 mmHg'ya ($p > 0.01$) idi. Alfentanil grubunda ise sistolik kan basıncı 127.25 ± 16 mmHg'dan 105.00 ± 21 mmHg'ya ($p > 0.01$) ve diastolik kan basıncı 84.25 ± 12 mmHg'dan 70.25 ± 13 mmHg'ya ($p > 0.01$) idi.

İki grubun indüksiyon sonrası sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerindeki düşme birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Jenstrup ve arkadaşları(21) yaptıkları benzer bir çalışmada indüksiyon sonunda alfentanil grubundaki sistolik ve diastolik kan basıncı düşüşlerini fentanil grubundaki düşüslere göre daha fazla bulmuşlardır.

Vuyk ve arkadaşları (54), alfentanil ile birlikte propofol ya da midazolam kullanarak TİVA uygulamışlar, hem midazolam hem de propofol grubunda indüksiyondan sonra kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı bir düşme görülmesine rağmen propofol + alfentanil'in TİVA için alfentanil + midazolomdan daha üstün olduğunu bildirmişlerdir.

Kamal ve arkadaşları (22), propofol ve buprenorfin ile oluşturdukları TİVA'da ise indüksiyondan sonra kan basıncında anlamlı bir düşmeye işaret etmişler, ancak entübasyondan sonra kan basıncının düşük doz buprenorfin verilen grupta yükseldiğini, yüksek doz verilen grupta ise değişmediğini bildirmişlerdir.

Kay (26) alfentanil/propofol ve alfentanil/metoheksital ile indüksiyondan sonra sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı düşme olduğunu ancak bu değerlerin entübasyondan sonra başlangıç değerlerine döndüğünü ve propofol'ün metoheksital'a göre TİVA da mükemmel olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Fragen ve arkadaşları (12) yüzeysel cerrahi girişimler için TİVA uygulanan hastalarda alfentanil ve propofol indüksiyonundan sonra hipotansiyon ve bradikardi oluştuğunu ancak cilt insizyonundan sonra bu değerlerin normale döndüğünü belirtmişlerdir.

Ralley ve arkadaşları (42) intraabdominal cerrahi uygulanacak hastalara alfentanil $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ ve pentotal ile indüksiyondan sonra sistolik kan basıncının anlamlı derecede düştüğünü, ancak klinik olarak önemli bir hipotansiyon oluşmadığını, entübasyona hemodinamik cevap görülmediğini rapor etmişlerdir.

Guit ve arkadaşları (16) propofol/fentanil ile propofol/ketamini TİVA'da karşılaştırdıklarında propofol/fentanil grubunda induksiyonda sistolik ve diastolik kan basıncının düştüğünü, kalp hızının stabil olduğunu, ancak entübasyondan sonra kalp hızının % 24 arttığını göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar propofol/ketaminin induksiyonda stabil kalp hızı ve kan basıncı sağladığını ancak entübasyonda sistolik ve diastolik kan basıncının ve kalp hızının yükseldiğini gözlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda induksiyonda kalp hızının kan basıncının aksine yükselmesinin sebebi hastalara daha önce premedikasyon yapılmayıp induksiyon sırasında atropin yapılmasından dolayı olabilir.

Biz çalışmamızda fentanil/propofol grubunda entübasyondan sonra hem sistolik hem diastolik kan basıncında anlamlı bir artış bulduk ($p < 0.05$). Nabız hızındaki artış ise anlamlı değildi ($p > 0.05$). Alfentanil/propofol grubunda entübasyon sonunda sistolik ve diastolik kan basıncı ve kalp hızındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). Bu da alfentanilin belirli dozlarda entübasyona bağlı gelişen vazopressör cevabı baskıladığı bilgisini doğrulamaktadır (9).

Çalışmamızda her iki grupta da cilt insizyonundan sonra sistolik ve diastolik kan basıncı ve kalp hızında cilt insizyonundan önce tespit edilen değerlere göre anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Bu da anestezi seviyesinin yeterli olduğu kanısını verdi. TİVA'da hem fentanil/propofol hem de alfentanil/propofol kombinasyonunun çok uygun olmasına rağmen, bulgularımızın değerlendirilmesi sonucu alfentanil/propofol kombinasyonunun fentanil/propofol kombinasyonuna tercih edilebileceğini telkin etmektedir. Nitekim Jenstrup ve arkadaşları (21) da çalışmalarında induksiyonda alfentanil/propofol grubundaki kan basıncı düşmesi propofol/fentanil grubundan daha belirgin olduğu halde, alfentanilin farmakokinetik özelliklerinden dolayı teorik avantajları olabileceğini bildirmişlerdir.

Anestezi idamesi sırasında I. grupta bir hastada atropine cevap veren bradikardi oluştu. Kay ve Cohen (24) fentanil ve alfentanil ile etomidat ya da altezin kullanarak

yaptıkları çalışmada anestezi idamesi sırasında önemli bir kardiovasküler komplikasyon gözlemediklerini, ancak, hem etomidat hem de altezin uygulanan hastalarda miyokloni ve cerrahi uyarana hareketle cevap ile sık karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Biz ise bu tip problemlerle karşılaşmadık.

Uyanma sırasında ilk bir saatte ikisi fentanil biri alfentanil grubundan olmak üzere üç hastada bulantı, alfentanil grubundan bir hastada da bir kez olmak üzere kusma görüldü.

Leeuwen ve arkadaşları (30) propofol ile birlikte alfentanille uyguladıkları TIVA'da postoperatif bulantı kusma insidansının % 13 olduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da bu insidans % 10 idi.

Kay (26) propofol alfentanil infüzyonunun metoheksital alfentanil infüzyonundan daha az yan etkilere neden olduğunu bildirmiştir.

Kashtan ve arkadaşları (23) TIVA'da pentotal ve propofolu karşılaştırarak, psikomotor performansın geri dönüşü ve uyanma zamanının propofol grubunda daha kısa olduğunu bildirmişlerdir.

Richards ve arkadaşları (44) TIVA'da premedikasyon için klonidin verilmesinin propofol ihtiyacını düşüreceğini ancak uyanma süresinin uzamasına neden olacağını belirtmişlerdir. Biz ise çalışmamızda uyanma süresini etkileyebilecek herhangi bir premedikasyon uygulamadık.

Alfentanil grubunda iki hasta hariç her iki gruptaki hastalarımız da ameliyat bitiminden itibaren ilk 15 dakikada olaysız şekilde uyandılar. Ortalama uyanma zamanı fentanil grubunda 6.35 dakika, alfentanil grubunda 6.05 dakika idi. Alfentanil grubunda uyanma zamanı daha kısa olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hull (17) stres ve çeşitli hastalıklarda proteine bağlanmadaki farklılıktan dolayı; alfentanil plazma konsantrasyonundaki değişikliklerden ve farmakodinamik etkilerden farmakokinetik uyanma varyasyonlarının mümkün olabileceğini bildirmiştir. Biz

alfentanil grubunda iki hastada; birinde 20 dakika diğesinde ise 30 dakika olan uyanma sürelerindeki gecikmeyi bu şekilde açıklayabiliriz.

Kay ve Venkataraman (25) alfentanil verilen hastalarda erken uyanma testlerinin fentanil verilenlerden daha iyi olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, geç uyanma testlerinin anlamlı bir şekilde daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.

Guit ve arkadaşlarının (16) bulgularına göre TİVA'da ketamin kullanılan hastalarda uyanma fentanil kullanılan hastalara göre daha uzundur.

Vuyk ve arkadaşları (54) alfentanil ile birlikte midazolam verilen hastalarda uyanma süresinin propofol verilenlerden daha uzun olduğunu, midazolamın alfentanil ile birlikte iyi operasyon şartları sağladığını ancak hemodinamik açıdan anestezi indüksiyonunda propofole üstünlüğü olmadığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda operasyon süresi ile uyanma zamanı arasında bir korelasyon saptayamadık (Grafik IV). Kamal ve arkadaşları (22) da propofol ve buprenorfin ile total intravenöz anestezide propofol infüzyonu süresi ile uyanma zamanı arasında korelasyon olmadığını gözlemişlerdir.

Yapılan postoperatif vizitte bütün hastalar anestezi şekline memnun olduklarını belirttiler. Postoperatif vizitte her bir gruptan birer hastada olmak üzere 2 hastada tromboflebitten başka komplikasyon olmadığını gördük. Hastalarımızda indüksiyonda propofol verilmesi sırasında enjeksiyon yerinde ağrı şikayeti görülmedi. Bunun nedeni önceden verilen narkotikler olabilir(47).

Propofol ile birlikte hem fentanil hem de alfentanil düzgün indüksiyon, mükemmel operasyon şartları, iyi bir kardiovasküler stabilite , hızlı ve olaysız uyanma sağladı. Bunlardan dolayı bu anestezi yöntemi diğer yöntemlere iyi bir alternatif olabilir kanısındayız.

SONUÇLAR

2 μ g/kg fentanil ya da 10 μ g/kg alfentanil ile birlikte 2 mg/kg propofol iyi bir anestezi indüksiyonu sağladı.

Her iki grupta da indüksiyondan sonra sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri başlangıç değerlere göre anlamlı bir düşüş gösterdi.

Alfentanil/propofol grubunda entübasyondan sonra sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp hızında anlamlı bir değişiklik olmazken, fentanil/propofol grubunda hem sistolik hem de diastolik kan basıncı yükseldi. Kalp hızında anlamlı değişiklik olmadı.

Her iki grupta da cilt insizyonundan sonra kardiovasküler parametrelerde cilt insizyonundan önceki değerlere göre anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Anestezi indüksiyonu idamesi ve ayılma sırasında klinik olarak ciddi bir komplikasyon olmadı.

Propofol ile birlikte fentanil ya da alfentanil mükemmel operasyon şartları sağladı.

Fentanil grubundan dört hastada alfentanil grubundan iki hastada nalorfin ihtiyacı oldu.

Anfentanil/propofol grubundan iki hastanın uyanma süresi uzadı. Bunun dışında tüm hastalar ilk 15 dakika içinde problemsiz bir şekilde uyandı. Ortalama uyanma süresi alfentanil grubunda daha kısa idi.

Operasyondan sonraki 30 ve 60. dakikada her iki grupta da hiperkapni görülmedi.



ÖZET

Elektif cerrahi işlem planlanan 40 kadın hasta TİVA (Total İntra Venöz Anestezi) uygulamak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 2 µg/kg fentanil, ikinci gruba 10 µg/kg alfentanil ile birlikte 2 mg/kg propofol bolüs olarak verildi. İndüksiyondan sonra anestezinin idamesi, birinci grupta ilk yarım saatte 9 mg/kg/saat daha sonra 6 mg/kg/saat propofol infüzyonu +7.5 µg/kg/saat fentanil + %100 O₂ ile, ikinci grupta ise ilk yarım saatte 9 mg/kg/saat daha sonra 6 mg/kg/saat propofol + 60 µg/kg/saat alfentanil + % 100 O₂ ile sağlandı. Hem I.grupta hem de II.grupta mükemmel operasyon şartları sağlandı. Her iki grupta da operasyon boyunca kardiovasküler bulgular stabildi. Klinik açıdan önemli bir komplikasyona rastlanmadı. Hem fentanil hem de alfentanil verilen hastalarda ameliyat sonrası uyanma hızlı ve olaysızdı.

Operasyondan 30 ve 60 dakika sonra alınan kan gazı örneklerinde hiç bir hastada hiperkapni gözlenmedi.

TİVA'da fentanil ile alfentanilin birbirlerine önemli üstünlüklerini saptayamadık. Ancak entübasyona bağlı oluşan vazo - pressör cevabı baskılamada ve uyanma süresinin kısalığı yönünden alfentanil tercih edilebilir.



SUMMARY

Fourty woman patients planned to elective operation were divided into two groups at random in order to give TIVA (Total Intra Venous Anasthesia). The first group was given 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fentanyl, the second group was given 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ alfentanyl + 2 mg/kg propofol. After induction, anesthesia was maintained, with a continuous infusion of 9 mg/kg/h propofol in the first half hour and then 6 mg/kg/h propofol + 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ fentanyl + O₂ 100 % in the first group, and with a continuous infusion 9 mg/kg/h propofol in the first half hour and then 6 mg/kg/h propofol + 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ alfentanyl + O₂ 100 % in the second group. In both groups; an optimal surgical condition was assured, cardiovascular manifestations were stable during operation, there was no important complication, and he postoperative recovery was rapid and uneventful.

There was no hypercapnie in blood samples obtained from patients at the 30th and 60th minutes of operations.

There was no differences between fentanyl and alfentanyl in TIVA. But alfentanyl can be vaso-pressor response view to entubation and providing a short recovery time.

KAYNAKLAR

1. Adam HK, Briggs LP, Bahar M, et al: Pharmacokinetic evaluation of ICI 35868 in man. **Br J Anaesth** 55:97-103,1983.
2. Bernstein K, Wirpszo R, Djarv L: Anesthesia with alfentanil and methohexitone for short gynecological surgery. **Acta Anaesthesiol Scand** 33:458-462,1989.
3. Bower S, Hull CS: Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. **Br J Anaesth** 54:871-877,1982.
4. Bowill JG, Sebel PS, Blackburn CL, et al: The pharmacokinetics of alfentanil (R39209): A new opioid analgesic. **Anesthesiology** 57:439-443,1982.
5. Boysen K, Sanchez R, Krintel JJ, et al: Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate. **Acta Anaesthesiol Scand** 33:689-692,1989.
6. Boysen K, Sanchez R, Raun J, et al: Comparison of induction with and first hour of recovery from brief propofol and methohexital anesthesia. **Acta Anaesthesiol Scand** 34:212-215,1990.
7. Briggs LP, Clarke RSJ, Dundee, et al: Use of di-isopropyl phenol as main agent for short procedures. **Br J Anaesth** 53:1197-1202,1981.
8. Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, et al: Pharmacokinetics of propofol in female patients. **Br J Anaesth** 59:1103-1110,1987.
9. Diephuis JC, Sprinkhuizen SQM, Haven Van Der A, et al: A comparison of alfentanil and fentanyl in short surgical procedures with special reference to postoperative effects. **Pharm Weekbl [Sci]** 10:117-121,1988.

10. Dundee JW: Total intravenous anaesthesia. **Br J Anaesth** 50:9-10,1978.
11. Fragen J, Hanssen ESH, Denissen PAF, et al: Disopropofol (ICI 35868) for total intravenous anaesthesia. **Acta Anaesthesiol Scand** 27:113-116,1983.
12. Fragen RJ, Avram MJ, Henthorn TK, et al: Total intravenous anesthesia with propofol alfentanil and vecuronium for superficial surgery. **Anesth Analg** 70: S112,1990.
13. Gepts E, Jonckheer K, Maes V, et al: Disposition kinetics of propofol during alfentanil anesthesia. **Anaesthesia** 43 (Supplement):8-13,1988.
14. Grood PMRM, Ruys AHC, van Egmond J, et al: Propofol (Diprivan) emulsion for total intravenous anesthesia **Postgrad Med J** 61 (Suppl 3):65-69,1985.
15. Grounds M, Twigley AJ, Carl F, et al: The haemodynamic effects of intravenous induction. **Anaesthesia** 40:735-740,1985.
16. Guit SBM, Koning HM, Coster ML, et al: Ketamine as analgesic for total intravenous anesthesia with propofol. **Anaesthesia** 46:24-27,1991.
17. Hull CJ: The Pharmacokinetics of alfentanil in man. **Br J Anaesth** 55:1575-1645,1983.
18. Hussey AJ, Aldridge LM, Paul D, et al: Plasma glutathione S-transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anaesthetic with halothane, enflurane or isoflurane. **Br J Anaesth** 60:130-135,1988.
19. Jaffe J, and Villiam RM: Opioid analgesics and antagonists. In Goodman GA, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press, New York 1990, pp 485-521.
20. Jansen GFA, Kedaria M, Zuurmond WWA: Total intravenous anesthesia during intracranial surgery. Continuous propofol infusion in combination with either fentanyl or sofentanil. **Can J Anaesth** 37:128,1990.
21. Jenstrup M, Nielsen J, Fruergard K, et al: Total I.V Anesthesia with propofol-alfentanil or propofol-fentanyl. **Br J Anaesth** 64:717-722,1990.
22. Kamal RS, Khan FA, Khan FH: Total intravenous anaesthesia with propofol and buprenorphine. **Anaesthesia** 45:865-870,1990.
23. Kashtan H, Edelist G, Mallon J, Kapala D: Comparative evaluation of propofol and thiopentone for total intravenous anesthesia. **Can J Anaesth** 37:170-176,1990.
24. Kay B, Cohen AT: Intravenous anaesthesia for minor surgery. A comparison of ethomidate or althesin with fentanyl and alfentanil. **Br J Anaesth** 55:1655, 1983.
25. Kay B, Venkataraman P : Recovery after fentanyl and alfentanil in anaesthesia for minor surgery. **Br J Anaesth** 55:1695-1715,1983.
26. Kay B: Propofol and alfentanil infusion. A comparison with methohexitone and alfentanil for major surgery. **Anaesthesia** 41:589-595,1986.

27. Kay NH, Sear JW, Uppington J, et al: Disposition of propofol in patients undergoing surgery. **Br J Anaesth** 58:1075-1079,1986.
28. Kestin IG, Chapman JM, Coates MB: Alfentanil used to supplement propofol infusions for oesophagoscopy and bronchoscopy. **Anaesthesia** 44:994-996,1989.
29. Korttila K, Östman P, Faure E, et al: Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anesthesia in patients undergoing ambulatory surgery. **Acta Anaesthesiol Scand** 34:400-403, 1990.
30. Leeuwen LV, Zuurmond WWA, Deen L, et al: Total intravenous anaesthesia with propofol, alfentanil, and oxygen-air: three different dosage schemes. **Can J Anaesth** 37:282-6,1990.
31. Mallon JS, Edelist G: Total intravenous anesthesia. **Can J Anaesth** 37:279-281, 1990.
32. Mahla ME, Pashayan AG, Grundy BL, et al: Mental recovery parameters after prolonged anesthesia with propofol vs isoflurane. **Anesth Analg** 72:167,1991.
33. Major E, Verniquet AJW, Waddell TK, et al: A study of three doses of ICI 35686 for induction and maintenance of anaesthesia. **Br J Anaesth** 53:267-272,1981.
34. Major E, Verniquet AJW, Yate PM, et al: Disopropofol and fentanyl for total intravenous anesthesia. **Anaesthesia** 37:541-547,1982.
35. McLeod B, and Boheimer: Propofol ('Diprivan') infusion as main agent for day case surgery. **Postgrad Med J** 61 (Suppl 3):105-107,1985.
36. Meistelman C, Saint-Maurice C, Lepaul M, et al: A comparison of alfentanil pharmacokinetics in children and adults. **Anesthesiology** 66:13-16,1987.
37. Moss E, McDowall DG: ICP Increase with 50 % Nitrous oxide in oxygen in severe head injuries during controlled ventilation. **Br J Anaesth** 51:757-761,1979.
38. Noble J, Ogg TW: The effect of propofol ('Diprivan') and methohexitone on memory after day case anesthesia (Abstract) **Postgrad Med J** 61 (Suppl 3):103-104,1985.
39. O'Callaghan AC, Normandale SP, Grundy EM, et al: Continous intravenous infusion of disopropofol (ICI 35686,Diprivan). **Anaesthesia** 37:295-300,1982.
40. O'Sullivan H, Jennings F, Ward K, et al: Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology** 55:645-649,1981.
41. Raftery S, Enever G, Roberts C: Peps Oesophageal contractility during total iv anaesthesia with and without glycopyrronium. **Br J Anaesth** 66:566-571,1991.
42. Ralley FE, Murkin JM, Hudson RS, et al: Alfentanil infusion for intra-abdominal surgery. **Can J Anaesth** 37:20,1990.

43. Reyneke CJ, James MFM, Johnson R: Alfentanil and propofol infusions for surgery in the burned patient. **Br J Anaesth** 63:418-422,1989.
44. Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, et al: Total iv anesthesia with propofol and alfentanil: Dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. **Br J Anaesth** 65:157-163,1990.
45. Rosow C: Alfentanil. **Semin Anesth** 7:107-112,1988.
46. Rucquo M, Camu F: Cardiovascular responses to large doses of alfentanil and fentanyl. **Br J Anaesth** 55 (Suppl 2):223s-230s,1983.
47. Saarnivaara L, Klemola UM: Injection pain, intubating conditions and cardiovascular changes following induction of anesthesia with propofol alone or in combination with alfentanil. **Acta Anaesthesiol Scand** 35:19-23,1991.
48. Savege TM, Ramsay MAE, Curran JPJ, et al: Intravenous anaesthesia by infusion. **Anaesthesia** 30:757-764,1975.
49. Schulte-Sasse E, Hess W, Tarnow S: Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. **Anesthesiology** 57:9-13,1982.
50. Schwilden H, Stoeckel H: Effective therapeutic infusions produced by closed-loop feedback control of methohexital administration during total Intravenous anesthesia with fentanyl. **Anesthesiology** 73:225-229,1990.
51. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR: EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. **Anesthesiology** 62: 234-241,1985.
52. Siler JN, Fisher SM, Boon P: Propofol (p) total intravenous anesthesia (TIVA) without nitrous oxide or narcotic infusion. **Anesth Analg** 72:255,1991.
53. Verniquet A, Yate P, Major E, et al: Total iv anesthesia using diisopropyl phenol-a dose finding study. **Br J Anaesth** 4:1093,1981.
54. Vuyk J, Hennis PJ, Burm AGL, et al: Comparison of midazolam and propofol in compination with alfentanil for total intravenous anesthesia. **Anesth Analg** 71: 645-50,1990.