

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı

33069

**TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE
PROPOFOL - ALFENTANİL
İLE
MİDAZOLAM - ALFENTANİL
KOMBİNASYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Oktay DEMİRKİRAN



İSTANBUL - 1995

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım Anesteziyoloji Anabilim Dalı' nın seçkin öğretim üyelerinden başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Abdülkadir ERENGÜL olmak üzere Prof. Dr. Selma AKRA, Prof. Dr. Yıldız KÖSE, Prof. Dr. Dikmen DOLAR, Prof. Dr. Bora AYKAÇ, Prof. Dr. Mois BAHAR, Doç Dr. Güner KAYA, Doç. Dr. Işık AYDINLI, Doç. Dr. Hüseyin ÖZ, Yrd. Doç. Dr. Hülya EROLÇAY, Yrd. Doç. Dr. Ercüment YENTÜR, Yrd. Doç. Dr. Yalın DİKMEN'e ve aynı çalışma ortamını paylaşmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm başasistan ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Oktay DEMİRKİRAN

Tezimin konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve değerlendirilmesinde ilgisini, yardımlarını, sabrını ve titizliğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Dikmen DÖLAR'a sonsuz teşekkürlerimi ve en derin saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Yakut IRMAK, Yrd. Doç. Dr. Selçuk KÖKSAL ve Araş. Görev. Ethem ERGİNÖZ'e teşekkür ederim.

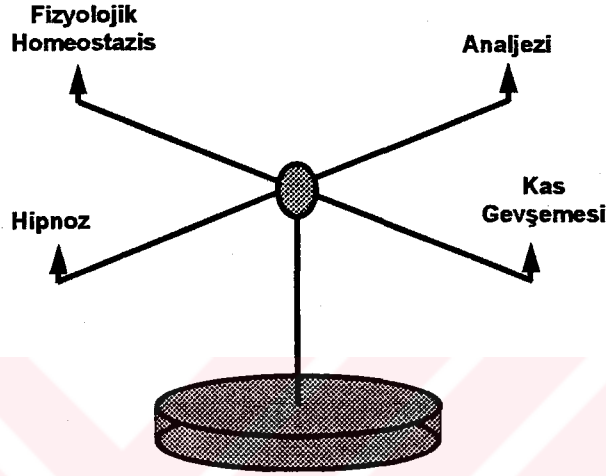
Dr.Oktay DEMİRKIRAN

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL METOD	12
BULGULAR	17
TARTIŞMA	40
SONUÇ	46
ÖZET	47
KAYNAKLAR	48

GİRİŞ

Başarılı ve kaliteli anestezide amaçlanan, ameliyat süresince yeterli derinlikte hipnoz, analjezi ve kas gevşemesini, organizmanın fizyolojik homeostazisine en az zarar verecek koşullarda sağlayıp, kısa sürede, güvenli ve yeterli bir uyanma dönemi gerçekleştirmektir (Şekil 1). Bu amaç doğrultusunda yapılan çalışmalar sonucunda anestezi pratiğine sürekli yeni ilaçlar kazandırılmaktadır.



Şekil 1. Anestezide amaçlanan, analjezi, hipnoz, kas gevşemesi ve fizyolojik homeostazisin dengeli olarak sağlanmasıdır.

İnhalasyon anesteziklerinin toksik etkileri, pahalılığı, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi sakıncaları dikkate alınarak, büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde ağırlıklı olarak intravenöz anestezik kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Propofol (Diprivan), midazolam (Dormicum), alfentanil (Rapifen) gibi kısa ve çabuk etkili intravenöz ilaçların geliştirilmesi ve infüzyon teknolojisindeki gelişmeler sonucu intravenöz anestezi tekniklerine ilgi giderek artmaktadır.

Bu çalışmada, total intravenöz anestezide (TIVA), propofol-alfentanil ile midazolam-alfentanil kombinasyonlarının indüksiyon zamanı, hemodinami, kas gevşetici gereksinimi ve derlenme dönemi üzerine etkileri açısından karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Etkin intravenöz ajanların sağlanması ile anestezi uygulamalarında intravenöz tekniklere olan ilgi giderek artmaktadır. İntravenöz ajanların aralıklı bolus uygulamaları kan konsantrasyonlarında hızlı yükselme ve düşmelere neden olduğundan anestezi istenen derinlikte devam ettirilemez. Buna karşın, sürekli infüzyon ile bu yükselme ve düşmeler en aza indirgenir, verilen total ilaç miktarı azalır, derlenme zamanı kısalır, böylece ameliyat sırasında hemodinamik stabilite sağlanır, yan etkiler azalır⁹³.

Öte yandan sürekli infüzyonda kullanılacak ilaçlarda aranılan bazı ideal özellikler vardır^{1,71,80,93,95}. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Kullanımında ek çözücü verilmesinden kaçınmak için suda eriyebilir olmalı,
- 2- Solüsyonu stabil olmalı ve gün ışığına uzun süre dayanabilmeli,
- 3- Verildiği setlerden ve plastik tüplerden absorbe olmamalı,
- 4- Venöz hasar (enjeksiyonda ağrı, venöz flebit ya da tromboz) ya da yanlışlıkla arter içine ya da damar dışına verildiğinde doku hasarı yapmamalı,
- 5- Bir kol-beyin zamanı içerisinde etkisini göstermeli,
- 6- Etki süresi kısa olmalı, karaciğer, kan veya damardan zengin diğer organlar tarafından metabolize edilerek inaktive olmalı,
- 7- Metabolitleri inaktif olmalı, toksik etkisi bulunmamalı ve suda erimeli,
- 8- Kardiyovasküler ve solunumsal etkileri en az olmalı,
- 9- Miyonöral blok yapmamalı,
- 10- İndüksiyonda eksitator etkileri (öksürük, hıçkırık, istemsiz hareket) olmamalı,
- 11- Histamin salınımına neden olmamalı,
- 12- Bulantı-kusma yapıcı etkisi olmamalı,

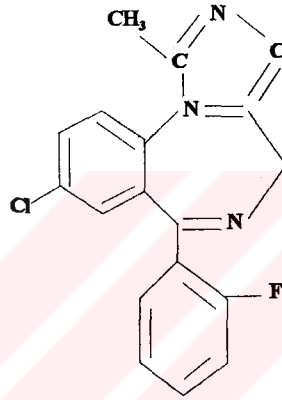
13-Derlenme dönemi fenomenleri (kabuslar) olmamalı,

14-Porfiriyi uyarıcı olmamalı,

15-Teratojenik olmamalıdır.

MİDAZOLAM

1975'te Walser tarafından sentezlenmiş olan midazolam, imidazol halkası içeren bir benzodiazepin olup, kimyasal adı, 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepine maleat'tır^{13,62,84}.



Şekil 2. Midazolamın kimyasal yapısı

Kimyasal özellikleri:

Midazolam suda kolay çözünür ve solüsyon halinde stabilitesini korur. Fizyolojik pH'da (7.40) yüksek lipofilik özellik kazanarak kan-beyin engelini kolaylıkla geçer. Dekstroz, salin, laktat ve asit tuzlarla (morfin, atropin gibi) karıştırılabilir, ancak alkali solüsyonlarla (tiopenton gibi) karıştırılmamalıdır^{13,42,62,84}.

Farmakokinetik özellikleri:

Yaklaşık %94'ü albumine olmak üzere yüksek oranda proteine bağlanır. Bu nedenle plasma albumini ile klinik etkisinin başlangıç zamanı arasında doğrudan ilişki vardır^{13,42,62}.

Metabolizması tümüyle karaciğerde gerçekleşir. Oluşan metabolitlerinin klinik etkileri yoktur^{13,42,62}.

Birçok benzodiazepinin aksine, yüksek klirens hızı dolayısıyla eliminasyonu hızlıdır^{13,42}. Midazolamın %1'inden azı değişmeden böbreklerle atılır¹³.

Farmakodinamik özellikleri:

Santral sinir sistemine etkileri:

Midazolam, inhibitör nörotransmitter GABA'nın aktivitesini artırarak etkisini gösterir. Doza bağlı olarak serebral oksijen metabolizma hızını (CMRO₂) ve serebral kan akımını (CBF) azaltırken, CBF/CMRO₂ oranını normale yakın tutar^{61,62}. Anterograd amnezi yapar^{42,61}.

İntrakraniyal basıncı ve intraoküler basıncı düşürür¹³.

Kardiyovasküler sisteme etkileri:

Hemodinamik etkileri doza bağlı olup, sistolik ve diastolik kan basınçlarını önemsiz derecede azaltırken, barorefleks aktivite etkisiyle kalp atım hızını artırır^{61,62,84}.

Kardiyak indeks (CI) korunurken, sistemik vasküler dirençteki (SVR) düşüş özellikle yüksek olduğu durumlarda daha belirgindir (%15-33)⁶¹.

Solunum sistemine etkileri:

İndüksiyon dozlarında solunum depresyonu ve geçici apneye neden olur⁹⁰. CO₂'e solunumsal yanıtı belirgin olarak azaltır. Opioidler, diğer solunum depresanları, yaşlılık, KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) varlığında solunum depresyonu görülme sıklığı ve süresi artar^{13,61,62,84}.

Diğer Etkileri:

Nöromusküler kavşağa etkisi saptanmadığından depolarizan ve non depolarizan kas gevşeticilerle beraber kullanımı güvenlidir^{13,61}.

Kortizol salınımını önler⁹.

Anestezi kullanımı:

Premedikasyonda, indüksiyonda, anestezinin idamesinde, rejyonel ve lokal anestezi altında gerçekleştirilen cerrahi girişimlerde sedasyonu sağlamada, yoğun bakım ünitelerindeki hastaların ortama ya da mekanik ventilatöre uyumunu sağlamak gerektiğinde kullanılabilir^{42,61}.

Yan etkileri:

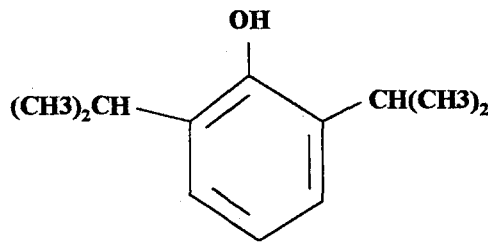
İndüksiyonda hıçkırık (%3.9-5.6), öksürük (%15), enjeksiyon yerinde ağrı (%5), lokal irritasyon (%2.6), ameliyat sonrasında ise bulantı ve kusma (%3), tromboflebit (%0-10) ve baş ağrısı (%1.5) gibi istenmeyen etkiler görülebilir^{37,42,61,90}.

Tablo 1. Dozlar:^{52,62}

Uygulama	Uygulama yolu	Doz
Premedikasyon	IM	0.07-0.15 mg/kg
Sedasyon	IV	0.01-0.1 mg/kg
İndüksiyon	IV	0.1-0.4 mg/kg

PROPOFOL

Sentez çalışmaları 1970'lerin ilk yıllarında başlamasına karşın ilk kez 1977 yılında Kay ve Rolly tarafından kullanılan propofolün kimyasal adı 2,6-Di-isopropylphenol'dür^{13,62}.



Şekil 3. Propofolün kimyasal yapısı

Kimyasal özellikleri:

Alkilfenol grubundan olup, yüksek derecede lipofilik, suda erimeyen, proteine bağlanması yüksek, sedatif-hipnotik bir ajandır. Önceleri eriyikliğinin artırmak için kullanılan Cremophor EL şekli anaflaktoid reaksiyonlar ve enjeksiyon yerinde ağrıya neden olduğundan terk edilmiş

olup, günümüzde kullanılmakta olan %1'lik formülü, % 10 soya yağı, % 2.25 gliserol ve %1.2 saf yumurta fosfatidi içermektedir. Oda ısısında stabil olup, ışığa duyarlı değildir. Dilüsyonu gerektiğinde %5 dekstrozun sudaki solüsyonu ile karıştırılabilir^{13,52,62,72,84}.

Farmakokinetik özellikleri:

Sadece intravenöz yoldan kullanılabilen propofol etkisini bir kol beyin dolaşım zamanı içerisinde gösterir. Tek bir bolus enjeksiyondan sonra yaygın distribüsyonu ve hızlı eliminasyonu nedeniyle kandaki konsantrasyonu hızla düşer^{13,23,62,71,84,86}.

Proteine bağlanma oranı yüksektir (%98)^{13,71}.

Karaciğerdeki hızlı metabolizması sonucunda, suda çözünen ve aktif olmayan metabolitler (glukronid ve sülfat konjugatları) oluşur ve bu ürünler böbrekler yoluyla atılırlar^{13,52,62}.

%1'inden azı değişmeden idrarla, % 2'si ise feçesle atılır^{13,62}.

Farmakodinamik özellikleri:

Santral sinir sistemine etkileri:

GABAerjik iletiyi potansiyalize ederek etkisini gösterir⁸⁶. SSS fonksiyonlarında doza bağlı depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon görülürken, dozun artması ile bir kol-beyin dolaşım zamanında hipnoz oluşur^{1,62,86}. İndüksiyonda epileptik karakterde olmayan, subkortikal kaynaklı distonik hareketler, opistotonus, halüsinasyonlar olabilir^{6,62}.

Dirençli epileptik konvülsiyonların kontrolünde etkindir^{59,86}.

İntrakraniyal basıncı ve buna bağlı olarak serebral perfüzyon basıncını sırasıyla % 30 ve %10 oranlarında düşürür. CMRO₂'yi %36 oranında azaltır^{62,72}.

İntraoküler basıncı %30-40 oranında azaltır^{62,72}.

Kardiyovasküler sisteme etkileri:

En belirgin etkisi indüksiyon sırasında arter kan basıncındaki düşme olup, doza ve veriliş hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında % 15-25 oranlarında gerçekleşir. Venodilatasyon ve miyokardiyal depresyon yapar. CO (kardiyak output)/CI'de %15 ve

SVR'de %15-25 oranlarında düşmeler olur. Stroke volümde önemli değişikliğe neden olmaz^{1,8,52,62,84}.

Barorefleks aktiviteyi etkilememesi ya da inhibe etmesi nedeniyle arter kan basıncındaki düşmeye taşikardi eşlik etmez^{13,54,62,72,86}. Santral sempatolitik ve vagotonik mekanizmaların etkisiyle kalp atım hızını düşürür^{13,17}.

Propofol infüzyonunda, miyokardiyal kan akımı ve miyokardiyal O₂ tüketimi azalırken, miyokardiyal O₂ sunumu/tüketimi oranı korunur^{62,72,86}.

Genellikle kardiyak ritm bozuklukları görülmez⁷².

Solunum sistemine etkileri:

Doza, enjeksiyon hızına ve ek medikasyona bağlı olarak indüksiyon dozunda görülen apnenin insidansı %25-30 olup, 30 saniyeden uzun sürer. Opioidlerin varlığında apne süresi uzar. Tidal volüm (TV) ve fonksiyonel residüel kapasitede (FRC) azalmaya neden olur. CO₂'e solunumsal yanıtın baskılanması ile birlikte ETCO₂ artar^{13,62,72,86}.

Diğer etkileri:

Plasma histamin, immunglobulin ve C₃ kompleman düzeyinde belirgin artışa neden olmaz^{62,72}.

Depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerle olan bloğu potansiyalize etmez^{19,56,72}.

Malign hipertermiyi tetikleyici etkisi yoktur^{62,72}.

Düşük dozlarda (subhipnotik) belirgin antiemetik etkisinden söz edilmekte olup, 10 mg. bolus doz ile postoperatif bulantının başarı ile tedavi edildiği bildirilmektedir^{13,62}.

Anestezi kullanımı:

İndüksiyon ve idamede, lokal ya da rejyonel anestezi uygulamaları sırasında ve yoğun bakım hastalarının sedasyonunda, status epileptikusun tedavisinde, malign hipertermide kullanılabilir^{1,13,52,59,62,86}.

Seçilecek indüksiyon ajanının önemli olduğu porfiriada güvenle kullanılabileceği çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir^{20,36,50}.

Yan etkileri:

İndüksiyonda enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, apne, arter kan basıncında düşme, hıçkırık, anestezi sonrasında bulantı ve kusma (%2-5), tromboflebit, baş ağrısı (%12.5), ajitasyon, huzursuzluk, konfüzyon, öfori depresyon yapabilir^{72,76}.

El sırtındaki venler kullanıldığında %58 oranında enjeksiyon yerinde ağrıya neden olurken, antekubital fossadan verildiğinde bu oran %10'a düşmektedir. Yanlışlıkla arter içine verildiğinde ağrı dışında bir sekel bildirilmemiştir⁷².

Tablo 2. Dozlar:^{62,52}

Uygulama	Uygulama yolu	Doz
İndüksiyon	IV	1-2.5 mg/kg
İnfüzyon	IV	3-12 mg/kg /saat
Sedasyon	IV	10-50 µg/kg/dak.

Tablo 3. Propofol ve Midazolamın Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellik	Propofol	Midazolam
Kimyasal sınıfı	Alkilfenol	Benzodiazepin
Proteine bağlanma	Yüksek (%98)	Yüksek (%94)
Suda çözünürlük	-	+
Başlıca metabolizma yeri	Karaciğer	Karaciğer
Metabolitlerin aktivitesi	-	-
Başlıca atılım yolu	Böbrekler	Böbrekler
Etki mekanizması	GABAerjik iletinin potansiyalizasyonu	GABA aktivitesinin artırılması
Santral sinir sistemi		
CBF	↓↓↓	↓↓
CMRO ₂	↓↓↓	↓↓
ICP	↓↓↓	↓↓
IOP	↓↓	↓↓
Kardiyovasküler sistem		
KAH	0/↓	↑
OKB	↓↓↓	↓↓
Solunum depresyonu	↓↓↓	↓↓
Kas gevşeticilerle etkileşim	-	-
İndüksiyonda spontan hareketler	+	-
Yumuşak indüksiyon	+	+
Enjeksiyonda ağrı	±	-
Etki başlangıcı	Hızlı	Orta
Hızlı derlenme	++	-
Porfiride güvenilirlik	+	+
Amnezi	±	+
Kullanım yolu	IV	IV,IM,rektal

CBF: Serebral kan akımı

ICP: Kafaiçi basıncı

KAH: Kalp atım hızı

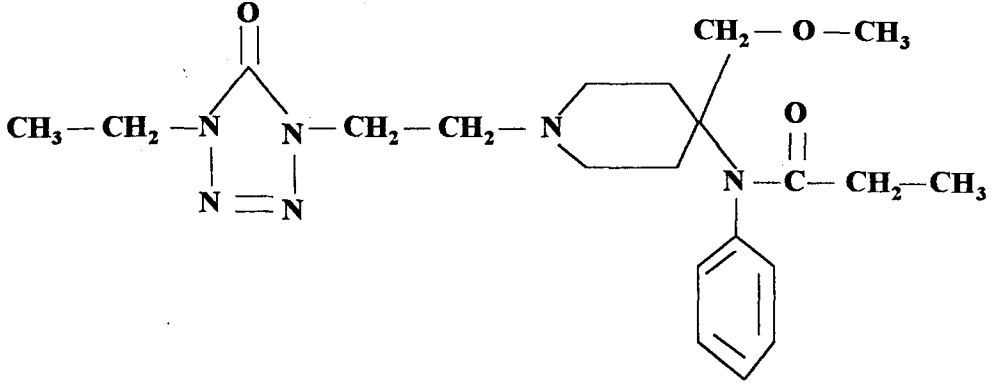
CMRO₂: Serebral O₂ metabolizma hızı

IOP: Göziçi basıncı

OAB: Ortalama arter basıncı

ALFENTANİL

Kimyasal adı N-1-[2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1 H-tetrazol-1-yl)ethyl]-4-(methoxymethyl)-4-piperidiny]-N-phenylpropanamide monohydrochloride olan alfentanil, fentanilin sentetik bir türevi olup ilk kez 1976'da sentezlenmiştir^{25,44,53,85}.



Şekil 4. Alfentanilin kimyasal yapısı

Kimyasal özellikleri:

Koruyucu içermeyen, steril, non pirojen bir solüsyon olan alfentanil, fentanilin 1/5-1/3'ü kadar potent olup, etki süresi 1/3'ü kadardır. %5 dekstrozun NaCl ve sudaki solüsyonları, ringer laktat ve salin içinde stabilitesini korur^{4,14,44,53}.

Farmakokinetik özellikleri:

Fizyolojik pH'ta %90 noniyonize durumdadır^{14,44,53}.

Lipiddeki erirliğinin düşük olmasına karşın plasmadaki noniyonize formunun yeterince yüksek olması dolayısıyla membranları geçer ve etkisi çabuk başlar. Beyin gibi perfüzyonu yüksek organlara dağılımı sonucu plasma konsantrasyonu hızla azaldığından etkisi kısa sürer. İntravenöz enjeksiyonla verilen dozun %90 kadarı 30 dakika içerisinde plasmayı terkeder^{14,53,85}.

Karaciğerde (oksidatif N-O dealkilasyon ile) inaktif metabolitlerine dönüşür. %1'den azı değişmeden böbreklerle atılır^{44,53}.

Karaciğer hastalığında klirens azalır. Sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda, eliminasyon yarı ömrü normalin iki katı kadar yüksek

bulunmuştur^{44,53}.

Farmakodinamik özellikleri:

Santral sinir sistemine etkileri:

Fentanile benzer. Opioid reseptörler (özellikle μ reseptörleri) ile reaksiyona girerek etkili olur⁴.

Kardiyovasküler sisteme etkileri:

İndüksiyon sırasındaki veriliş hızına bağlı olarak kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı değişmez ya da azalabilir. Sistemik vasküler direnci azaltabilir, negatif inotropik etkisi yoktur. Kardiyovasküler yapısı normal olanlarda anlamlı hemodinamik değişikliklere neden olmaz. Laringoskopi ve entübasyona karşı hemodinamik yanıtları önler^{4,14,44,53}.

Solunum sistemine etkileri:

Solunum frekansını, dakika ventilasyonunu, tidal volümü, CO₂'e solunumsal yanıtı azaltır. Plasma alfentanil konsantrasyonu 250 ng/ml üzerinde olduğunda spontan solunum deprese olur^{4,14,53}.

Diğer etkileri:

Uyarıya bağlı katekolamin salınımını ve hormonal yanıtı baskılar⁵³.

İskelet kaslarında rijiditeye neden olur. 130 μ g/kg.lık dozda kas rijiditesi oluşturur. Dozun azaltılması, yavaş uygulama ve kas gevşeticilerin kullanılması ile bu durum önlenir^{53,55}.

Kas gevşeticilerle etkileşime girmez⁵³.

Histamin salınımına neden olmaz⁵³.

Birlikte kullanıldığı diğer ajanlar (diazepam, narkotikler) alfentanilin santral sinir sistemi ve kardiyovasküler etkilerinin şiddet ve süresinin artışına neden olur^{14,53}.

Yan etkileri:

Yukarıda belirtilenlere ek olarak bulantı, kusma olabilir^{14,44}.

MATERYAL METOD

Bu prospektif çalışma Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı ameliyathanesinde yapıldı. Tüm hastalar ASA II risk grubundan olup, sedatif ve hipnotik ilaç kullanım alışkanlığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Yaşları 28-56, vücut ağırlıkları 85-42 kg., boyları 169-147 cm. arasında değişen toplam 20 hasta çalışma kapsamına alındı. (Tablo 8).

Süresi 60-140 dakika arasında değişen intraabdominal ameliyatlara geçiren hastaların hiçbirine premedikasyon uygulanmadı.

Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra monitörize edildi (EKG=elektrokardiyografi, sistolik, diastolik, ortalama non invaziv kan basınçları, oksijen saturasyonu, end tidal CO₂) (Criticare Systems, Inc. 1100). Antekübital bölgeden uygun çapta kanüllerle yeterli sayıda intravenöz yol sağlandı ve %09 NaCl infüzyonuna başlandı.

İndüksiyon öncesi ve indüksiyon sırasında hastalara %100 oksijen inhale ettirildi. Bu dönemlerde kalp atım hızı ve kan basınçları (sistolik, diastolik, ortalama) birer dakikalık aralıklarla üçer kez ölçülüp ortalamaları alındı.

Verilen tüm intravenöz ajanlar, daha önce yaptığımız pilot çalışmada yeterli olduğu saptanan dozlarda uygulandı:

Anestezi indüksiyonundan 1 dakika önce 15 µg/kg alfentanil intravenöz bolus olarak, 30 saniyelik hızla verildi.

Rastlantısal olarak iki eşit gruba ayrılan hastalara, alfentanilden sonra propofol (n=10) ya da midazolam (n=10) verildi. Her iki gruptaki hastaların özellikleri tablo 4 ve 5'te görülmektedir.

Tablo 4. Propofol Grubu

No	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	Tanı	Ameliyat	ASA	Ameliyat süresi (dak)	Anestezi süresi (dak)
1	50	158	59	Myoma uteri	TAH + BSO	2	90	95
2	45	156	65	Myoma uteri	TAH + BSO	2	95	100
3	46	169	60	Myoma uteri	TAH + BSO	2	55	60
4	53	160	85	Myoma uteri	TAH + BSO	2	130	145
5	32	160	50	Myoma uteri	Myomektomi	2	50	60
6	56	158	58	Myoma uteri	TAH + BSO	2	65	80
7	33	159	48	Myoma uteri	Myomektomi	2	110	115
8	28	150	56	Myoma uteri	Myomektomi	2	85	95
9	38	147	42	Myoma uteri	Myomektomi	2	70	80
10	37	165	68	Myoma uteri	TAH	2	120	125
Ort.	41.8	158.2	59.1				87.5	94.5
SD	±9.56	±6.39	±11.99				±26.90	±26.39
En az	28	147	42				50	60
En çok	56	169	85				130	140

Tablo 5. Midazolam Grubu

No	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	Tanı	Ameliyat	ASA	Ameliyat süresi (dak.)	Anestezi süresi (dak.)
1	41	160	72	Myoma uteri	TAH + BSO	2	75	90
2	45	160	65	Myoma uteri	TAH + BSO	2	80	90
3	45	155	58	Myoma uteri	TAH	2	55	60
4	39	158	55	Myoma uteri	TAH	2	60	70
5	51	158	77	Myoma uteri	TAH	2	125	130
6	36	160	59	Myoma uteri	Myomektomi	2	110	120
7	43	156	65	Myoma uteri	TAH + BSO	2	95	105
8	40	160	74	Myoma uteri	TAH + BSO	2	120	130
9	44	168	80	Myoma uteri	TAH + BSO	2	95	110
10	32	154	54	Myoma uteri	Myomektomi	2	95	100
Ort.	41.6	158.9	65.9				91.0	100.5
SD	±5.29	±3.90	±9.40				±23.66	±23.62
En az	32	154	54				55	60
En çok	51	168	80				125	130

TAH: Total abdominal histerektomi

BSO: Bilateral salpingooferektomi

Ort.: Ortalama

SD: Standart sapma

Birinci gruba propofol 2 mg/kg dozunda bolus olarak 20 saniyede; ikinci gruba ise midazolam 0.3 mg/kg dozunda bolus olarak 30 saniyede intravenöz olarak uygulandı. Her iki ajanın da verilmeye başlanmasından kirkik refleksinin kaybolmasına dek geçen süre " **indüksiyon zamanı** " olarak belirlendi.

Bolus dozların uygulanmasından hemen sonra ajanların sürekli infüzyonuna geçildi:

Birinci gruba propofol infüzyonu, ilk on dakikada 10 mg/kg/saat, ikinci on dakikada 8 mg/kg/saat, ardından ise 6 mg/kg/saat; ikinci gruba ise midazolam infüzyonu 0.1 mg/kg/saat sabit hızında volümetrik infüzyon pompası (IVAC 770 syringe pump) ile uygulandı.

Hipnotik ajanlarla birlikte alfentanilin de infüzyonu başlatıldı ve verilmiş hızı 15 µg/kg/dak. da sabit tutuldu. Hastanın anestezi derinliğinde yetersizlik saptandığında 20 µg/kg/dak. dozuna çıkıldı ya da ek bolus alfentanil dozları verildi.

İndüksiyon ajanlarının bolus uygulamasından sonra 0.5 mg/kg. dozunda verilen atrakuryum (Tracrium) ile sağlanan kas gevşemesinin entübasyon için yeterliliği, ulnar sinir trasesi üzerine uygulanan sinir uyarıcısı (LifeTech Inc. Model MS II) ile elde edilen TOF (train of four) ile değerlendirildi. %100 bloğun oluştuğu an kaydedilip, hastalar portex tüp ile entübe edildiler. Solunum %50 O₂ (2lt/dak.) ve %50 N₂O (2lt/dak.) karışımı ile kontrollü olarak sürdürüldü (V_t= 8-10 ml/kg., f= 10-12/dak.)

Nöromusküler blokajın takibi ise, 15-20 dakika aralıklarla uygulanan sinir uyarıcısı ile elde edilen TOF'larla değerlendirildi ve gereksinime göre ek atrakuryum dozları verildi.

İndüksiyondan sonra, entübasyondan hemen sonra, cerrahi insizyon anında ve ameliyat boyunca her 5 dakikada bir kalp atım hızı, sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları, oksijen satürasyonu, ETCO₂ (end tidal CO₂) sürekli olarak izlendi. ETCO₂ düzeyi ameliyat boyunca 32-35 mmHg arasında tutuldu.

Anestezi derinliği PRST (**P**ressure, **R**ate, **S**weating, **T**ears) skorum sistemi ile değerlendirildi²⁴ (Tablo 6). Buna göre hastalarda, sistolik kan basıncı, kalp atım hızı, terleme ve göz yaşı her 5 dakikada bir kaydedildi ve

puanlandırıldı. Herbir klinik bulgu için verilen puanların toplamı hastanın o andaki PRST skor değerini gösterdi. Bu değer yükseldikçe anestezi derinliğinin azaldığı kabul edilip, ilaçların dozları PRST skoru 0-2 puan arasında olacak şekilde titre edildi.

Tablo 6. PRST Değerlendirme Sistemi

Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	< Kontrol değer + (0-15)	0
	< Kontrol değer + (15-30)	1
	> Kontrol değer + 30	2
Kalp Atım Hızı (/dak.)	< Kontrol + (0-15)	0
	< Kontrol + (15-30)	1
	> Kontrol + 30	2
Terleme	Yok	0
	Dokunma ile cilt nemli	1
	Görünür terleme	2
Gözyaşı	Göz açıldığında gözyaşı yok	0
	Göz açıldığında gözyaşı var	1
	Kapalı göz kenarından yaş geliyor	2

Kontrol değer: Anestezi öncesi ölçülen değer

Ameliyat bitimine 10 dakika kala alfentanil infüzyonu, cilt dikişine başlanıldığı anda N₂O inhalasyonu ve son cilt dikişinde ise propofol ve midazolam infüzyonları sonlandırılarak hasta %100 oksijen ile ventile edildi. Ameliyat sonunda nöromusküler blok TOF'larla kontrol edildi. Hiçbir hastada deküritasyon uygulama gereği duyulmadı. Spontan solunumun yeterli olduğuna karar verildiğinde hastalar ekstübe edildi.

Propofol ve midazolam infüzyonlarının sonlandırılmasından sonra:

1-Ekstübasyona dek geçen zaman,

2-Sözlü komutlara uygun yanıt verme zamanı (gözünü açma, dilini çıkarma),

3-Tam oryantasyon zamanı (hastanın adını, doğum tarihini, bulunduğu yeri doğru olarak söylediği zaman) kaydedildi.

Tüm hastalar derlenme dönemi özelliklerini değerlendirme olanağı

veren **Aldrete** derlenme skorlaması² ile değerlendirildi (Tablo 7). Herbir bulgu için verilen puanların toplamının, derlenme hızı ve kalitesini gösterdiği bu değerlendirmede 10 puan tam derlenme olarak kabul edildi (Bu tam puana ne kadar kısa sürede ulaşırsa, o kadar hızlı ve kaliteli derlenme sağlanmaktadır).

Ameliyat sonrası 5,15, 30. dakikalarda hastalar kalp atım hızı, sistolik, diastolik, ortalama kan basınçları ve yan etkiler açısından izlendi.

Tablo 7. ALDRETE Derlenme Değerlendirme Sistemi

HAREKET	4 ekstremitayı spontan ya da uyarı ile hareket ettirebilmekte	2
	2 ekstremitayı spontan ya da uyarı ile hareket ettirebilmekte	1
	0 ekstremitayı spontan ya da uyarı ile hareket ettirebilmekte	0
SOLUNUM	Derin soluyabilme ya da öksürebilme	2
	Dispne ya da sınırlı solunum	1
	Apneik	0
DOLAŞIM	Kan basıncı: Anestezi öncesi değer±%20	2
	Kan basıncı: Anestezi öncesi değer±%20-50	1
	Kan basıncı: Anestezi öncesi değer±%50	0
ŞUUR	Uyanık şuurlu	2
	Uykulu, fakat sesle uyandırılabilir	1
	Yanıtız	0
CİLT	Pembe	2
	Soluk, sarı, soğuk	1
	Siyanoze	0

Ameliyattan sonraki gün hastalar ziyaret edilerek olası yan etkiler ve anestezi sırasında farkında olma (awareness) açısından değerlendirildi.

Sonuçlar, ortalama±SD (standart deviation=standart sapma) olarak belirtildi. Ortalamalar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak değerlendirilmesi grupların kendi içlerinde eşli t-testi, birbirleriyle karşılaştırılmalarında ise eşlendirilmemiş t-testi kullanılarak yapıldı. Bulunan "p" değeri;

$p > 0.05$ ise anlamsız

$p < 0.05$ ise anlamlı

$p < 0.01$ ise ileri derecede anlamlı

$p < 0.001$ ise çok ileri derecede anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER:

Propofol grubundaki toplam 10 hastanın yaş ortalaması 41.8 ± 9.56 yıl (28-56 yıl), boy ortalaması 158.2 ± 6.39 cm. (147-169 cm.), vücut ağırlığı ortalaması 59.1 ± 11.99 kg. (42-85 kg.) olarak bulundu (Tablo 8).

Midazolam grubundaki toplam 10 hastanın yaş ortalaması 41.6 ± 5.29 yıl (32-51 yıl), boy ortalaması 158.9 ± 3.90 cm. (154-168 cm.) ve vücut ağırlığı ortalaması 65.9 ± 9.40 kg. (54-80 kg.) olarak bulundu (Tablo 8).

İki grup yaş, boy ve vücut ağırlığı ortalamaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların demografik özellikleri ve istatistiksel verileri

	Grup	Ortalama	Standart sapma	t	p
YAŞ (yıl)	P	41.8	± 9.56	-0.05	0.954
	M	41.6	± 5.29		
BOY (cm.)	P	158.2	± 6.39	0.29	0.770
	M	158.9	± 3.90		
VÜCUT AĞIRLIĞI (kg.)	P	59.1	± 11.99	1.41	0.175
	M	65.9	± 9.40		

P: Propofol grubu, M: Midazolam grubu

ANESTEZİ SÜRESİ:

Propofol grubunda ortalama anestezi süresi 94.5 ± 26.39 dakika (60-140 dakika), midazolam grubunda ise 100.5 ± 23.62 dakika (60-130 dakika) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

AMELİYAT SÜRESİ:

Propofol grubunda ortalama ameliyat süresi 87.5 ± 26.90 dakika (50-130 dakika) iken, midazolam grubunda 91.0 ± 23.66 dakika (55-125 dakika) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

İNDÜKSİYON ZAMANI:

Propofol grubunda ortalama indüksiyon zamanı 0.87 ± 0.25 dakika (0.66-1.5 dakika) iken, midazolam grubunda 1.93 ± 1.11 dakika (0.95-4.15 dakika) olup, bu fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 9)(Grafik 1).

ATRAKURYUMUN ETKİSİNİN BAŞLAMA ZAMANI:

Propofol grubunda bu süre ortalama 2.75 ± 0.88 dakika (2.02-4.26 dakika), midazolam grubunda ise 2.68 ± 0.59 dakika (1.45-3.45 dakika) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9)(Grafik1).

Tablo 9. Anestezi, Ameliyat, İndüksiyon ve Atrakuryumun etki başlangıç süreleri (Ortalama \pm standart sapma) ve istatistiksel verileri

Dakika	P	M	t	p
Anestezi süresi	94.5 ± 26.39	100.5 ± 23.62	-0.53	0.598
Ameliyat süresi	87.5 ± 26.90	91.0 ± 23.66	-0.30	0.760
İndüksiyon zamanı	0.87 ± 0.25	1.93 ± 1.11	-2.92	0.009
Atrakuryum etki başlangıç zamanı	2.75 ± 0.88	2.68 ± 0.59	0.20	0.830

P: Propofol grubu, M: Midazolam grubu

HEMODİNAMİK DEĞERLER:

I-GRUPLARIN KENDİ İÇLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

A) PROPOFOL GRUBU:

1-Kalp Atım Hızı (KAH) (/dakika)

KAH ortalama değerleri, indüksiyon öncesinde 99.0 ± 16.86 /dak. (77-127/dak.), indüksiyon sonrasında 84.6 ± 12.92 /dak. (64-107/dak.), entübasyon sonrasında 78.5 ± 12.42 /dak. (56-95/dak.), cerrahi insizyon anında 81.7 ± 10.70 /dak. (65-96/dak.), perop. dönemde 71.6 ± 10.14 /dak. (58-89/dak.), ekstübasyon sonrasında 80.9 ± 14.88 /dak. (60-100/dak.), postop.5. dakikada 86.2 ± 14.97 /dak. (64-110/dak.), 15. dakikada 85.6 ± 12.42 /dak. (69-102/dak.) ve 30. dakikada 85.6 ± 10.99 /dak. (68-105/dak.) olarak bulundu (Tablo 10).

Bu düşmeler indüksiyon öncesi değeri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında, indüksiyon sonrasında anlamlı ($p < 0.05$), entübasyon sonrasında çok ileri derecede anlamlı ($p < 0.001$), cerrahi insizyon anında ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$), perop. dönemde çok ileri derecede anlamlı ($p < 0.001$) ve ekstübasyon sonrasında anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Postop. 5., 15. ve 30. dakikalarda ise anlamsızdı ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Propofol grubu kalp atım hızı (/dak.) değerleri ve istatistiksel verileri

	Ortalama	SD	t	p
İndüksiyon öncesi	99.0	± 16.86		
İndüksiyon sonrası	84.6	± 12.92	1.83	0.019
Entübasyon sonrası	78.5	± 12.42	5.02	0.0007
Cerrahi insizyon anı	81.7	± 10.70	3.63	0.005
Perop. dönem	71.6	± 10.14	5.94	0.0002
Ekstübasyon sonrası	80.9	± 14.88	2.56	0.030
Postop. 5. dakika	86.2	± 14.97	1.70	0.122
Postop. 15 dakika	85.6	± 12.42	1.72	0.118
Postop. 30. dakika	85.6	± 10.99	1.96	0.08

SD: Standart sapma

2-Sistolik Kan Basıncı (SKB) (mmHg)

SKB ortalama değerleri, induksiyon öncesinde 146.0±17.35 mmHg (120-172 mmHg), induksiyon sonrasında 114.0±13.93 mmHg (84-134 mmHg), entübasyon sonrasında 105.9±11.56 mmHg (88-122 mmHg), cerrahi insizyon anında 112.6±17.98 mmHg (89-146 mmHg), perop. dönemde 127.3±14.28 mmHg (105-149 mmHg), ekstübasyon sonrasında 136.2±13.78 mmHg (110-150 mmHg), postop. 5. dakikada 138.2±10.93 mmHg (118-154 mmHg), 15. dakikada 131.5±11.86 mmHg (115-152 mmHg), 30. dakikada 131.5±9.14 mmHg (120-150 mmHg) olarak bulundu (Tablo 11).

Bu düşmeler induksiyon öncesi değeri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında, induksiyon sonrası ve entübasyon sonrasında çok ileri derecede anlamlı ($p<0.001$), cerrahi insizyon anında ve perop. dönemde ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.01$). Ekstübasyon sonrası, postop. 5. dakikada anlamlı bulunmazken ($p>0.05$), 15. ve 30. dakikalarda ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.01$) (Tablo 11).

Tablo 11. Propofol grubu sistolik kan basıncı (mmHg) değerleri ve istatistiksel verileri

	Ortalama	SD	t	p
İndüksiyon öncesi	146.0	±17.35		
İndüksiyon sonrası	114.0	±13.93	5.19	0.0005
Entübasyon sonrası	105.9	±11.56	5.88	0.0002
Cerrahi insizyon anı	112.6	±17.98	4.57	0.001
Perop. dönem	127.3	±14.28	3.39	0.007
Ekstübasyon sonrası	136.2	±13.78	1.74	0.114
Postop. 5. dakika	138.2	±10.93	1.46	0.176
Postop. 15. dakika	131.5	±11.86	3.82	0.0040
Postop. 30. dakika	131.5	±9.14	3.51	0.0065

SD: Standart sapma

3-Diastolik Kan Basıncı (DKB) (mmHg)

DKB ortalama değerleri, indüksiyon öncesinde 83.0 ± 11.86 mmHg (55-95 mmHg), indüksiyon sonrasında 65.0 ± 13.30 mmHg (42-91 mmHg), entübasyon sonrasında 58.5 ± 8.04 mmHg (49-75 mmHg), cerrahi insizyon anında 63.9 ± 13.94 mmHg (51-90 mmHg), perop. dönemde 77.1 ± 10.88 mmHg (61-92 mmHg), ekstübasyon sonrasında 83.0 ± 8.48 mmHg (70-98 mmHg), postop. 5. dakikada 80.0 ± 12.06 mmHg (55-100 mmHg), 15. dakikada 78.8 ± 11.39 mmHg (60-100 mmHg) ve 30. dakikada 78.4 ± 7.15 mmHg (70-90 mmHg) olarak bulundu (Tablo 12).

Bu değerler indüksiyon öncesi değeri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında, indüksiyon sonrasındaki düşme ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$), entübasyon sonrasındaki düşme çok ileri derecede anlamlı ($p < 0.001$), cerrahi insizyon anındaki düşme ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$) bulundu. Perop. dönemdeki düşme anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Ekstübasyon sonrasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p = 1$). Postop. 5., 15. ve 30. dakikalardaki düşmeler ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Propofol grubu diastolik kan basıncı (mmHg) değerleri ve istatistiksel verileri

	Ortalama	SD	t	p
İndüksiyon öncesi	83.0	± 11.86		
İndüksiyon sonrası	65.0	± 13.30	4.68	0.001
Entübasyon sonrası	58.5	± 8.04	6.78	0.0006
Cerrahi insizyon anı	63.9	± 13.94	4.40	0.001
Perop. dönem	77.1	± 10.88	1.76	0.112
Ekstübasyon sonrası	83.0	± 8.48	0	1
Postop. 5. dakika	80.0	± 12.06	1.10	0.297
Postop. 15. dakika	78.8	± 11.39	0.98	0.351
Postop. 30. dakika	78.4	± 7.15	1.27	0.234

SD: Standart sapma

4-Ortalama Kan Basıncı (OKB) (mmHg)

OKB ortalama değerleri, indüksiyon öncesinde 104.4±10.89 mmHg (85-121 mmHg), indüksiyon sonrasında 81.2±13.18 mmHg (60-107 mmHg), entübasyon sonrasında 75.4±9.70 mmHg (62-95 mmHg), cerrahi insizyon anında 84.9±13.35 mmHg (66-105 mmHg), perop. dönemde 94.7±10.36 mmHg (75-107 mmHg), ekstübasyon sonrasında 100.5±9.47 mmHg (90-115 mmHg), postop. 5. dakikada 101.3±9.69 mmHg (88-120 mmHg), 15. dakikada 95.9±7.53 mmHg (82-109 mmHg), 30. dakikada 96.3±7.19 mmHg (86-110 mmHg) olarak bulundu (Tablo 13).

Bu düşmeler indüksiyon öncesi değeri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrasında çok ileri derecede anlamlı ($p<0.001$), cerrahi insizyon anında ileri derecede anlamlı ($p<0.01$), perop. dönemde anlamlı ($p<0.05$) bulundu. Ekstübasyon sonrası ve postop. 5.dakikada anlamlı bulunmazken ($p>0.05$), 15. ve 30 dakikalarda anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Propofol grubu ortalama kan basıncı (mmHg) değerleri ve istatistiksel verileri

	Ortalama	SD	t	p
İndüksiyon öncesi	104.4	±10.89		
İndüksiyon sonrası	81.2	±13.18	5.43	0.0004
Entübasyon sonrası	75.4	±9.70	5.72	0.0002
Cerrahi insizyon anı	84.9	±13.35	3.62	0.005
Perop. dönem	94.7	±10.36	2.69	0.024
Ekstübasyon sonrası	100.5	±9.47	1.05	0.31
Postop. 5. dakika	101.3	±9.69	0.96	0.358
Postop. 15. dakika	95.9	±7.53	2.97	0.015
Postop. 30. dakika	96.3	±7.19	2.65	0.026

SD: Standart sapma

B) MIDAZOLAM GRUBU

1-Kalp Atım Hızı (KAH) (/dakika)

KAH ortalama değerleri, indüksiyon öncesinde 100.6 ± 15.00 /dak. (83-127/dak.), indüksiyon sonrasında 98.5 ± 13.68 /dak. (80-124/dak.), entübasyon sonrasında 92.6 ± 14.80 /dak. (70-121/dak.), cerrahi insizyon anında 90.2 ± 13.97 /dak. (71-113/dak.), perop. dönemde 76.4 ± 11.73 /dak. (64-101/dak.), ekstübasyon sonrasında 77.2 ± 8.35 /dak. (70-99/dak.), postop. 5. dakikada 79.5 ± 11.78 /dak. (67-104/dak.), 15. dakikada 81.6 ± 13.22 /dak. (66-113/dak.) ve 30. dakikada 79.3 ± 8.57 /dak. (70-99/dak.) olarak bulundu (Tablo 14).

Bu düşmeler, indüksiyon öncesi değeri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve cerrahi insizyon anında anlamsızken ($p > 0.05$), perop. dönemde ve ekstübasyon sonrasında çok ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Postop. 5. ve 15. dakikalarda ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$), 30. dakikada ise çok ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Midazolam grubu kalp atım hızı (/dak.) değerleri ve istatistiksel verileri

	Ortalama	SD	t	p
İndüksiyon öncesi	100.6	± 15.00		
İndüksiyon sonrası	98.5	± 13.68	0.65	0.530
Entübasyon sonrası	92.6	± 14.80	1.60	0.131
Cerrahi insizyon anı	90.2	± 13.97	2.05	0.06
Perop. dönem	76.4	± 11.73	6.00	0.0002
Ekstübasyon sonrası	77.2	± 8.35	5.97	0.0002
Postop. 5. dakika	79.5	± 11.78	4.53	0.001
Postop. 15. dakika	81.6	± 13.22	4.76	0.001
Postop. 30. dakika	79.3	± 8.57	5.67	0.0003

SD: Standart sapma

2-Sistolik Kan Basıncı (SKB) (mmHg)

SKB ortalamaları, indüksiyon öncesinde 148.4±16.33 mmHg (121-174 mmHg), indüksiyon sonrasında 130.6±15.45 mmHg (109-160 mmHg), entübasyon sonrasında 124.0±22.76 mmHg (100-177 mmHg), cerrahi insizyon anında 124.0±20.76 mmHg (100-168 mmHg), perop. dönemde 137.5±14.90 mmHg (116-159 mmHg), ekstübasyon sonrasında 146.1±12.67 mmHg (121-160 mmHg), postop. 5. dakikada 144.0±11.78 (110-173 mmHg), 15. dakikada 144.4±15.08 mmHg (126-177 mmHg), ve 30. dakikada 141.4±10.30 mmHg (125-164 mmHg) olarak bulundu (Tablo 15).

Bu düşmeler, indüksiyon öncesi değeri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında, indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrasında çok ileri derecede anlamlı ($p<0.001$), cerrahi insizyon anında ileri derecede anlamlı ($p<0.01$), perop. dönemde ise anlamlı ($p<0.05$) bulundu. Ekstübasyon sonrasında, postop. 5. ve 15. ve 30. dakikalarda ise anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Midazolam grubu sistolik kan basıncı (mmHg) değerleri ve istatistiksel verileri

	Ortalama	SD	t	p
İndüksiyon öncesi	148.4	±16.33		
İndüksiyon sonrası	130.6	±15.45	6.33	0.0001
Entübasyon sonrası	124.0	±22.76	5.22	0.0005
Cerrahi insizyon anı	124.0	±20.76	3.30	0.009
Perop. dönem	137.5	±14.90	2.91	0.017
Ekstübasyon sonrası	146.1	±12.67	0.59	0.56
Postop. 5. dakika	144.0	±11.78	2.05	0.070
Postop. 15. dakika	144.4	±15.08	1.29	0.228
Postop. 30. dakika	141.4	±10.30	1.98	0.078

SD: Standart sapma

3-Diastolik Kan Basıncı (DKB) (mmHg)

DKB ortalamaları, indüksiyon öncesinde 84.3 ± 8.30 mmHg (71-99 mmHg), indüksiyon sonrasında 72.2 ± 10.18 mmHg (51-83 mmHg), entübasyon sonrasında 74.2 ± 15.24 mmHg (52-100 mmHg), cerrahi insizyon anında 66.0 ± 15.12 mmHg (53-98 mmHg), perop. dönemde 78.7 ± 10.65 mmHg (64-92 mmHg), ekstübasyon sonrasında 86.4 ± 9.96 mmHg (65-102 mmHg), postop. 5. dakikada 82.7 ± 13.48 mmHg (64-114 mmHg), 15. dakikada 78.8 ± 9.22 mmHg (66-96 mmHg) ve 30. dakikada 84.3 ± 10.06 mmHg (75-104 mmHg) olarak bulundu (Tablo 16).

Bu değerler, indüksiyon öncesi değeri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında, indüksiyon sonrasındaki düşme çok ileri derecede anlamlı ($p < 0.001$), entübasyon sonrası ve cerrahi insizyon anındaki düşmeler ise ileri derecede anlamlı bulunurken ($p < 0.01$), perop. dönemdeki düşme anlamsızdı ($p > 0.05$). Ekstübasyon sonrasında görülen yükselme ise anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Postop. 5. dakikadaki düşme anlamlı bulunmazken ($p > 0.05$), 15. dakikadaki düşme anlamlı bulundu ($p < 0.05$). 30. dakikada ise fark saptanmadı ($p = 1$) (Tablo 16).

Tablo 16. Midazolam grubu distolik kan basıncı (mmHg) değerleri ve istatistiksel verileri

	Ortalama	SD	t	p
İndüksiyon öncesi	84.3	± 8.30		
İndüksiyon sonrası	72.2	± 10.18	5.66	0.0003
Entübasyon sonrası	74.2	± 15.24	3.38	0.008
Cerrahi insizyon anı	66.0	± 15.12	3.40	0.007
Perop. dönem	78.7	± 10.65	1.81	0.102
Ekstübasyon sonrası	86.4	± 9.96	0.66	0.523
Postop. 5. dakika	82.7	± 13.48	0.55	0.590
Postop. 15. dakika	78.8	± 9.22	2.26	0.049
Postop. 30. dakika	84.3	± 10.06	0	1

SD: Standart sapma

4-Ortalama Kan Basıncı (OKB) (mmHg)

OKB ortalamaları, indüksiyon öncesinde 107.9±9.82 mmHg (93-128 mmHg), indüksiyon sonrasında 95.5±12.48 mmHg (77-113 mmHg), entübasyon sonrasında 90.7±17.52 mmHg (73-135 mmHg), cerrahi insizyon anında 97.2±16.85 mmHg (71-124 mmHg), perop. dönemde 101.5±10.54 mmHg (90-118 mmHg), ekstübasyon sonrasında 107.9±10.92 mmHg (86-122 mmHg), postop. 5. dakikada 105.4±11.01 mmHg (93-130 mmHg), 15. dakikada 104.0±9.34 mmHg (93-119 mmHg) ve 30. dakikada 104.9±13.76 mmHg (95-140 mmHg) olarak bulundu (Tablo 17).

Bu değerler indüksiyon öncesi değeri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında, indüksiyon sonrasındaki düşme ileri derecede anlamlı ($p<0.01$), entübasyon sonrasındaki düşme çok ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bulunurken, cerrahi insizyon anındaki düşme anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Perop. dönemdeki düşme anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ekstübasyon sonrası ve postop. 5., 15. ve 30. dakikalardaki düşmeler anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Midazolam grubu ortalama kan basıncı (mmHg) değerleri ve istatistiksel veriler

	Ortalama	SD	t	p
İndüksiyon öncesi	107.9	±9.82		
İndüksiyon sonrası	95.5	±12.48	4.69	0.001
Entübasyon sonrası	90.7	±17.52	4.93	0.0008
Cerrahi insizyon anı	97.2	±16.85	2.01	0.07
Perop. dönem	101.5	±10.54	2.42	0.038
Ekstübasyon sonrası	107.9	±10.92	0.08	0.93
Postop. 5. dakika	105.4	±11.01	1.24	0.243
Postop.15. dakika	104.0	±9.34	1.55	0.154
Postop. 30. dakika	104.9	±13.76	0.75	0.467

SD: Standart sapma

II-İKİ GRUBUN KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRMESİ

1-Kalp Atım Hızı (KAH)/(dak.)

İndüksiyon öncesinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 18) (Grafik 2).

İndüksiyon sonrası ve entübasyon sonrasında propofol grubundaki düşme midazolam grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha fazlaydı (Tablo 18) (Grafik 2).

Cerrahi insizyon anı, perop. dönem, ekstübasyon sonrası, postop. 5., 15. ve 30. dakikalarda iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 18) (Grafik 2).

Tablo 18. İki grubun kalp atım hızı(/dak.) değerleri (ortalama±standart sapma) ve istatistiksel verileri

	P	M	t	p
İndüksiyon öncesi	99.0±16.86	100.6±15.00	-0.224	0.825
İndüksiyon sonrası	84.6±12.92	98.5±13.68	-2.33	0.031
Entübasyon sonrası	78.5±12.42	92.6±14.80	-2.30	0.033
Cerrahi insizyon anı	81.7±10.70	90.2±13.97	-1.52	0.144
Perop. dönem	71.6±10.14	76.4±11.73	-0.97	0.340
Ekstübasyon sonrası	80.9±14.88	77.2±8.35	0.68	0.501
Postop.5. dakika	86.2±14.97	79.5±11.78	-1.11	0.280
Postop. 15. dakika	85.6±12.42	81.6±13.22	-0.69	0.494
Postop. 30. dakika	85.6±10.99	79.3±8.57	-1.31	0.203

P:Propofol grubu, M:Midazolam grubu

2-Sistolik Kan Basıncı (SKB)(mmHg)

İki grup arasında indüksiyon öncesinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 19) (Grafik 3).

İndüksiyon sonrası ve entübasyon sonrasındaki düşmeler propofol grubunda midazolam grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p< 0.05$) (Tablo 19) (Grafik 3).

Cerrahi insizyon anı, perop. dönem, ekstübasyon sonrası ve postop. 5. dakikada propofol grubunda daha fazla düşme eğilimi olmasına karşın, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo19) (Grafik 3).

Postop. 15. ve 30. dakikalarda ise propofol grubundaki düşme midazolam grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.05$)(Tablo 19) (Grafik 3).

Tablo 19. İki grubun sistolik kan basıncı (mmHg) değerleri (ortalama±standart sapma) ve istatistiksel verileri

	P	M	t	p
İndüksiyon öncesi	146±17.35	148.4±16.33	-0.31	0.753
İndüksiyon sonrası	114±13.93	130.6±15.45	-2.52	0.021
Entübasyon sonrası	105.9±11.56	124±22.76	-2.24	0.037
Cerrahi insizyon anı	112.6±17.98	124±20.76	-1.31	0.205
Perop. dönem	127.3±14.28	137.5±14.90	-1.56	0.135
Ekstübasyon sonrası	136.2±13.78	146.1±12.67	-1.67	0.111
Postop. 5. dakika	138.2±10.93	144.0±11.78	-0.90	0.376
Postop. 15. dakika	131.5±11.86	144.4±15.08	-2.12	0.047
Postop. 30. dakika	131.5±9.14	141.4±10.30	-2.27	0.035

P. Propofol grubu, M: Midazolam grubu

3-Diastolik Kan Basıncı (DKB) (mmHg)

İndüksiyon öncesinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 20) (Grafik 4).

İndüksiyon sonrasında görülen düşmelerde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 20) (Grafik 4).

Entübasyon sonrasında propofol grubundaki düşme midazolam grubuna göre ileri derecede anlamlı idi ($p<0.01$) (Tablo 20) (Grafik 4).

Cerrahi insizyon anı, perop. dönem, ekstübasyon sonrası, postop. 5. ve 30. dakikalarda iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 20) (Grafik 4).

15. dakikada ise iki grup arasında fark yoktu ($p=1$) (Tablo 20) (Grafik 4).

Tablo 20. İki grubun diastolik kan basıncı (mmHg) değerleri (ortalama±standart sapma) ve istatistiksel verileri

	P	M	t	p
İndüksiyon öncesi	83.0±11.86	84.3±8.30	-0.28	0.779
İndüksiyon sonrası	65.0±13.30	72.2±10.18	-1.35	0.191
Entübasyon sonrası	58.5±8.04	74.2±15.24	-2.88	0.009
Cerrahi insizyon anı	63.9±13.94	66.0±15.12	-0.322	0.750
Perop. dönem	77.1±10.88	78.7±10.65	-0.33	0.743
Ekstübasyon sonrası	83.0±8.48	86.4±9.96	-0.82	0.422
Postop. 5. dakika	80.0±12.06	82.7±13.48	-0.47	0.642
Postop. 15. dakika	78.8±11.39	78.8±9.22	0	1
Postop. 30. dakika	78.4±7.15	84.3±10.06	-1.51	0.148

P: Propofol grubu, M: Midazolam grubu

4-Ortalama Kan Basıncı (OKB) (mmHg)

İki grup arasında indüksiyon öncesinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 21) (Grafik 5).

İndüksiyon sonrasında ve entübasyon sonrasında görülen düşmeler propofol grubunda midazolam grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 21) (Grafik 5).

Cerrahi insizyon anında, perop.dönemde, ekstübasyon sonrasında, postop. 5. ve 30. dakikalarda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 21) (Grafik 5).

Postop. 15. dakikada ise propofol grubunda midazolam grubuna göre daha anlamlı düşme bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 21) (Grafik 5).

Tablo 21. İki grubun ortalama kan basıncı (mmHg) değerleri (ortalama±standart sapma) ve istatistiksel verileri

	P	M	t	p
İndüksiyon öncesi	104.4±10.89	107.9±9.82	-0.754	0.460
İndüksiyon sonrası	81.2±13.18	95.5±12.48	-2.46	0.024
Entübasyon sonrası	75.4±9.70	90.7±17.52	-2.41	0.026
Cerrahi insizyon anı	84.9±13.35	97.2±16.85	-1.80	0.080
Perop. dönem	94.7±10.36	101.5±10.54	-1.45	0.162
Ekstübasyon sonrası	100.5±9.47	107.9±10.92	-1.57	0.133
Postop. 5. dakika	101.3±9.69	105.4±11.01	-0.88	0.388
Postop. 15. dakika	95.9±7.53	104.0±9.34	-2.13	0.046
Postop. 30. dakika	96.3±7.19	104.9±13.76	-1.75	0.096

P: Propofol grubu, M: Midazolam grubu

DERLENME DÖNEMİ:

A) PROPOFOL GRUBU:

Ortalama ekstübasyon zamanı 5.38 ± 1.39 dak. (3.83-8.5 dak.), sözlü uyarana yanıt zamanı 6.81 ± 1.51 dak. (5.26-9.5 dak.), tam oryantasyon zamanı 8.27 ± 1.35 dak. (6.15-10.6 dak.), Aldrete skoru 9.34 ± 2.15 dak. (6.45-13.7 dak.) olarak bulundu (Tablo 22) (Grafik 6).

B) MIDAZOLAM GRUBU:

Ortalama ekstübasyon zamanı 6.28 ± 1.52 dak. (4.92-9.5 dak.), sözlü uyarana yanıt zamanı 8.32 ± 2.97 dak. (5.41-13.96 dak.), tam oryantasyon zamanı 12.85 ± 2.74 dak. (8.5-17.75 dak.) ve Aldrete skoru 14.48 ± 2.57 dak. (9.5-18.55 dak.) olarak saptandı (Tablo 22) (Grafik 6).

Ekstübasyon ve sözlü uyarana yanıt zamanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak, tam oryantasyon ve Aldrete skorunda tam puana erişme zamanları propofol grubunda çok ileri derecede anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 22. Derlenme Dönemi

Zaman (dakika)	Ortalama	SD	t	p
Ekstübasyon				
P	5.38	1.39	-1.37	0.184
M	6.28	1.52		
Sözlü uyarana yanıt				
P	6.81	1.51	-1.43	0.167
M	8.32	2.97		
Tam oryantasyon				
P	8.27	1.35	-4.72	0.0001
M	12.85	2.74		
Aldrete skoru				
P	9.34	2.15	-4.83	0.0001
M	14.48	2.57		

P: Propofol grubu, M: Midazolam grubu, SD: Standart sapma

KULLANILAN ALFENTANİL ve ATRAKURYUM MİKTARLARI:

Her iki grupta kullanılan toplam alfentanil ve atrakuryum miktarları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Toplam alfentanil ve atrakuryum miktarları (ortalama±standart sapma) ve istatistiksel verileri

Miktar (mg.)	P	M	t	p
Toplam alfentanil	2.57±0.78	3.22±1.19	1.57	0.131
Toplam atrakuryum	44.25±10.14	53.0±12.73	1.79	0.089

P:Propofol grubu, M: Midazolam grubu

YAN ETKİLER:

A)PROPOFOL GRUBU:

İndüksiyon sırasında 10 hastadan 3'ünde spontan hareketler, 1'inde öksürük, postoperatif dönemde ise 1'inde bulantı ve 1'inde baş ağrısı gözlemlendi (Tablo 24) (Grafik 7).

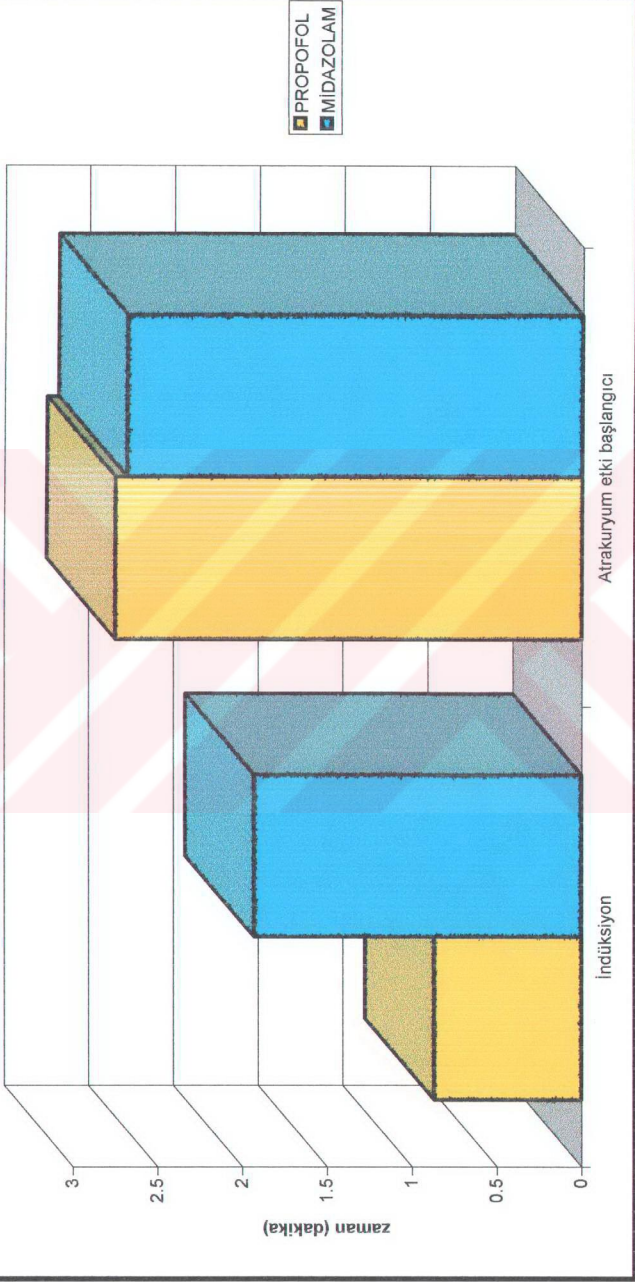
B)MİDAZOLAM GRUBU:

İndüksiyon sırasında 10 hastadan 2'sinde hıçkırık, 1'inde öksürük, postoperatif dönemde 1'inde baş ağrısı, 1'inde bulantı gözlemlendi (Tablo 24) (Grafik 7).

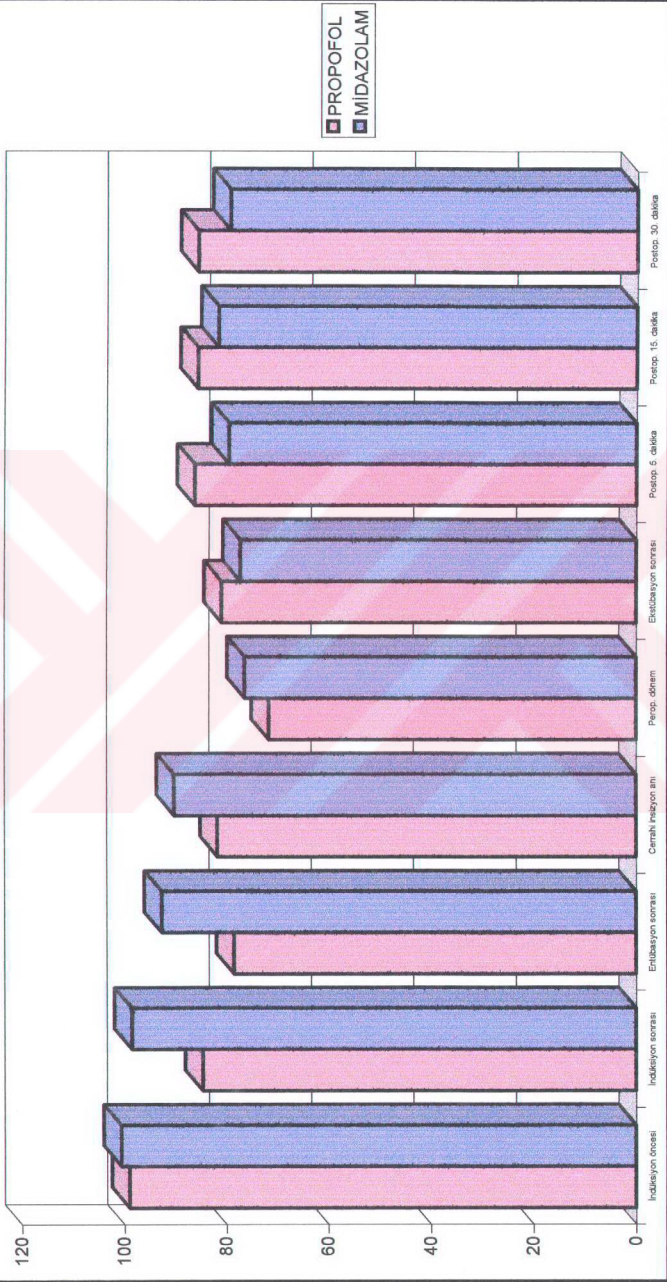
Tablo 24. Yan etkiler

	Propofol Grubu	Midazolam Grubu
İndüksiyonda		
Spontan hareketler	3	0
Öksürük	1	1
Hıçkırık	0	2
Postoperatif dönemde		
Baş ağrısı	1	1
Bulantı	1	1

GRAFİK 1. İNDÜKSİYON ve ATRAKURYUM ETKİ BAŞLANGIÇ ZAMANI



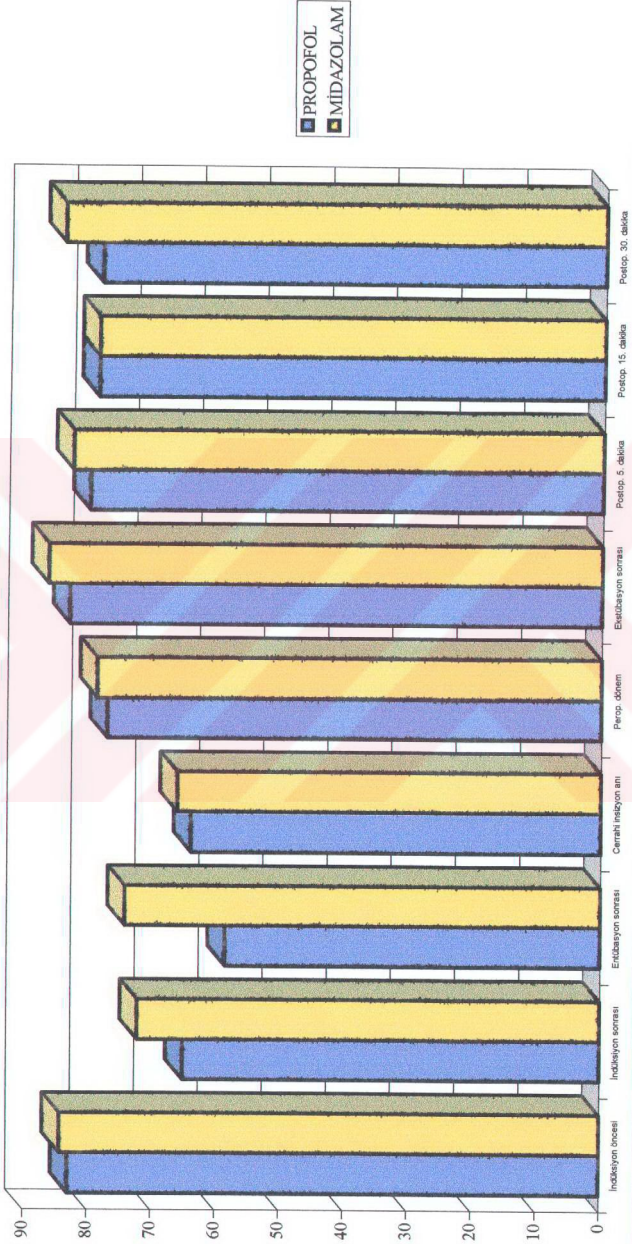
GRAFIK 2. KALP ATIM HIZI (/dakika)



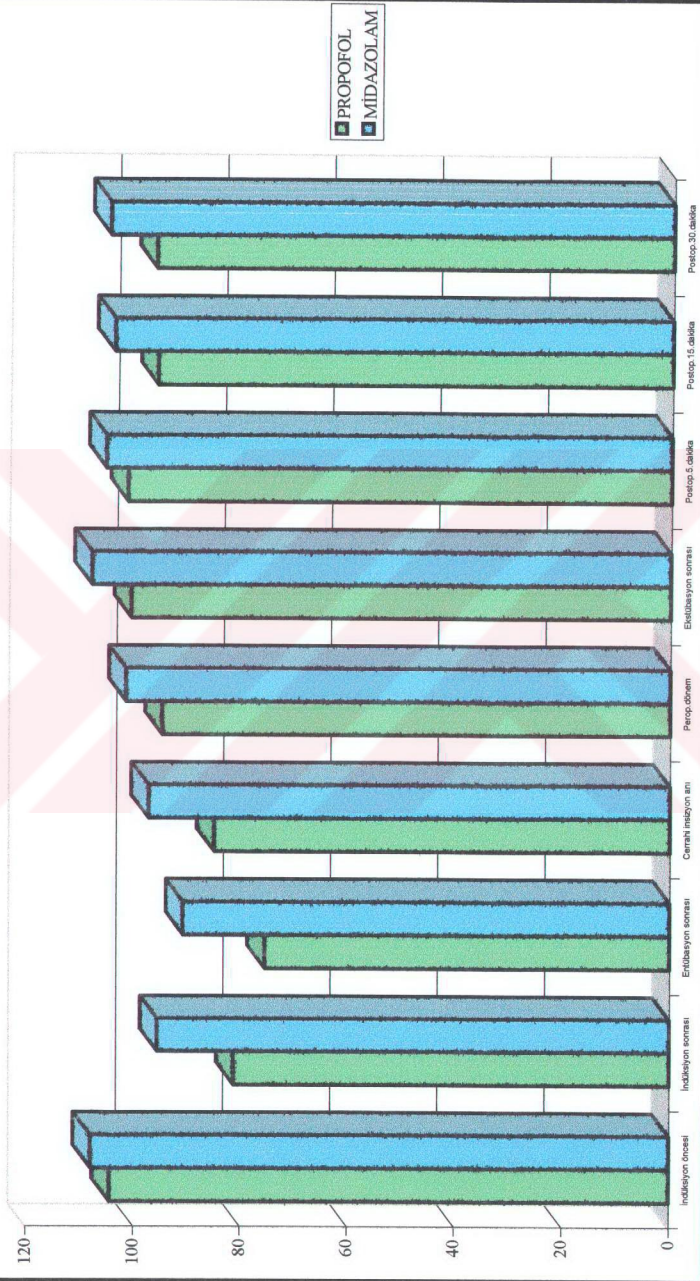
GRAFIK 3. SISTOLIK KAN BASINCI (mmHg)



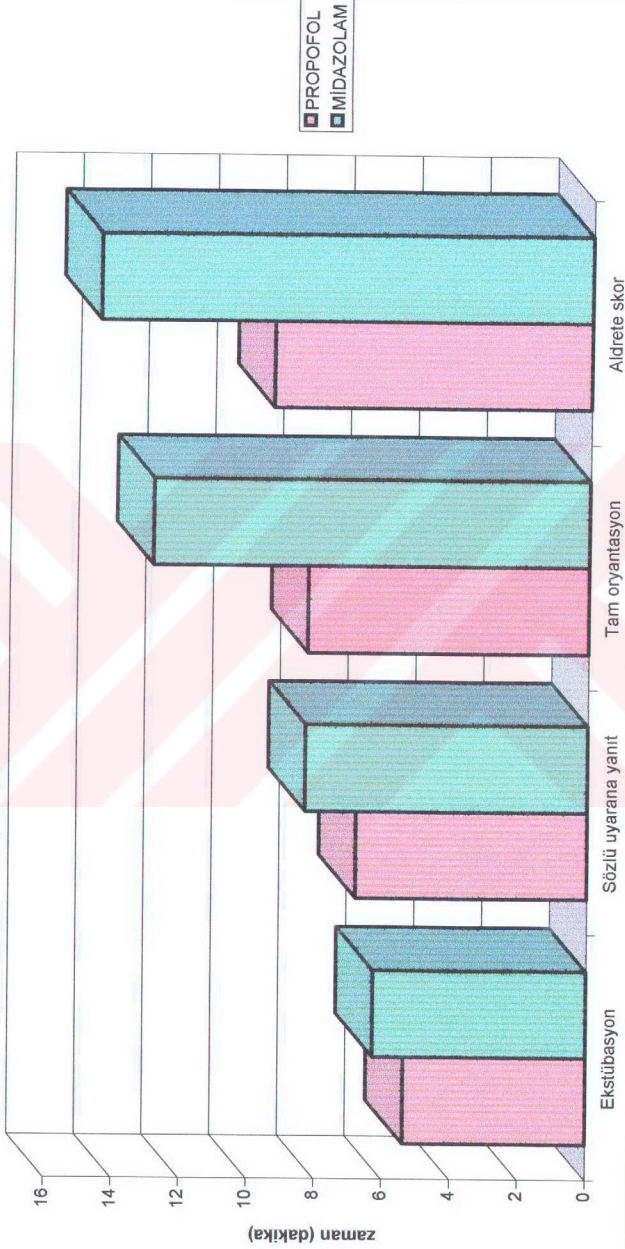
GRAFİK 4. DIASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)



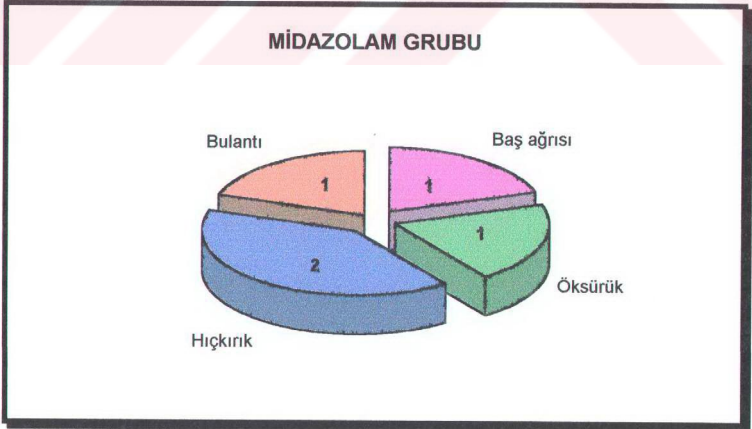
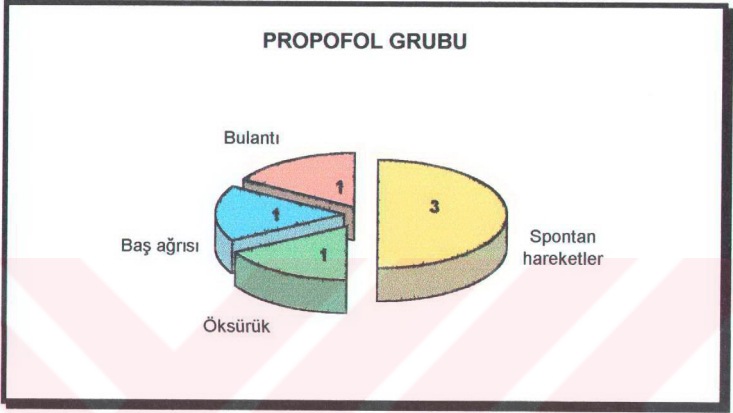
GRAFIK 5. ORTALAMA KAN BASINCI (mmHg)



GRAFİK 6. DERLENME DÖNEMİ



GRAFİK 7. YAN ETKİLER



TARTIŞMA

Bu çalışmada, total intravenöz anestezide uyguladığımız propofol-alfentanil ile midazolam-alfentanil kombinasyonlarının, induksiyon zamanı, hemodinami, atrakuryum gereksinimi ve derlenme dönemi üzerine etkileri açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamızdaki ajanların dozlarını hem yeterli anestezi sağlamak hem de doz aşımına gitmemek için yaptığımız pilot çalışma ile belirledik: İndüksiyonda propofol için 2 mg/kg, midazolam içinse 0.42 mg/kg intravenöz bolus dozlarını uyguladık. Bolus uygulamaların ardından idamede propofol için Roberts ve arkadaşlarının⁶⁵ önerdiği üç basamaklı infüzyon şemasını (ilk 10 dakikada 10 mg/kg/saat, ikinci 10 dakikada 8 mg/kg/saat, ardından girişim sonuna dek 6 mg/kg/saat), midazolam içinse 0.125 mg/kg/saat'lik sabit infüzyon hızını kullandık. Her iki grupta da hipnotik ajanların intravenöz bolus dozlarından 1 dakika önce 25 µg/kg intravenöz bolus alfentanil uygulayıp, idamede ise 25 µg/kg/saat'lik hızda kullandık. Ancak bu dozlarla hemodinamik verilerde fazlaca depresyon ve derlenme döneminde uzama gözledik. Bazı çalışmacıların^{3,5,28,29,30,88,89,92} belirttiği üzere N₂O ve alfentanil eklenmesinin propofol ve midazolam dozlarını, N₂O'nun da alfentanil dozunu azaltabilmesine ve ilaçların sinerjistik etkilerine dayanarak, midazolam ve alfentanil dozlarını hastaların yanıtlarına göre ayarlayarak bu çalışmada kullandığımız dozlara (propofol için induksiyonda 2 mg/kg, idamede ilk 10 dakika 10 mg/kg/saat, ikinci 10 dakika 8 mg/kg/saat, ardından 6 mg/kg/saat, midazolam için induksiyonda 0.3 mg/kg, idamede 0.1 mg/kg/saat. alfentanil içinse, her iki ajanın bolus uygulamasından 1 dakika önce 15 µg/kg, idamede 15µg/kg/saat) ulaştık.

Propofolün induksiyon dozu çeşitli çalışmacılarca araştırılmış olup 2-2.5 mg/kg arasında değişmektedir^{7,34,41,45,46,47,67,79}. Çalışmamızda premedikasyon uygulamadığımız hastalarda, 1 dakika öncesinde verdiğimiz 15µg/kg alfentanilin ardından 2 mg/kg bolus propofol ile başarılı bir induksiyon sağladık. Literatür taramalarımızda bizimle aynı koşullarda olup aynı dozları kullanan başka bir çalışmacı grubuna rastlamadık. DeGrood ve arkadaşları¹⁸ premedikasyon uyguladıkları çalışmalarında bizimle aynı dozda alfentanil ile kombine ettikleri aynı doz propofol ile başarılı induksiyon sağlamışlardır. Premedikasyon uygulamayan çalışmacılar⁶² induksiyon dozunun 2.25-2.5 mg/kg arasında olması gerektiğini belirtirlerken, diğer bazı çalışmacılar ise opioid ve benzodiazepin ile

premedikasyonun ya da opioid ile kombinasyonun indüksiyon dozunu azalttığını vurgulamışlardır^{7,62,73}.

Midazolamın indüksiyon dozu da, çeşitli çalışmacılarca araştırılmış olup 0.1-0.5 mg/kg arasında önerilmektedir^{16,38,40,42,63,90,94}. Çalışmamızda 1 dakika öncesinde alfentanil uyguladığımız 0.3 mg/kg midazolam dozunda başarılı indüksiyon sağladık. Bazı çalışmacılar tek başına midazolam ile yeterli indüksiyon sağlanamadığını, ancak bir opioid ile kombine edildiğinde ya da sedatif premedikasyon uygulandığında indüksiyon başarısının arttığını belirtmişlerdir^{21,32,42,63,82,87}.

İndüksiyon zamanı, enjeksiyon başlangıcından kirpik refleksi kaybolana dek geçen süredir. Propofol için bu süre, çeşitli çalışmacılarca uygulamadaki farklılıklar nedeniyle 27.8 saniye ile 2.9 dakika arasında bulunmuştur^{7,18,19,56,68,91}. Çalışmamızda propofol grubunda 20 sn. lik enjeksiyon hızında bu süreyi 52.2 sn. olarak bulduk. DeGroot ve arkadaşları²¹ premedikasyon uyguladıkları çalışmalarında bizimle aynı dozlarda alfentanil-propofol kombinasyonunda bu süreyi bize çok yakın (52.4 sn.) bulmuşlardır. Vuyk ve arkadaşları⁹¹ ise premedikasyon uyguladıkları çalışmalarında, daha uzun enjeksiyon zamanına bağlı olarak bu süreyi daha uzun (2.9 dak.) bulmuşlardır. Enjeksiyon hızının indüksiyon zamanını etkilediğini göstermiş olan çalışmacılar^{58,68} bu fikri doğrulamaktadır.

Midazolam ile indüksiyon zamanı doz, bireysel ve premedikasyon rejimlerindeki farklılıklar nedeniyle 30 saniye ile 4.9 dakika arasında değişmektedir^{26,38,48,60,61,83,90}. Bizim çalışmamızda bu süre 30 saniyelik enjeksiyon hızında 1.92 dakika olarak bulundu. Vuyk ve arkadaşları⁹¹ premedikasyon uygulayıp daha yüksek alfentanil ve midazolam dozlarında bu süreyi daha uzun (2 dakika) bulmuşlardır. Crawford ve arkadaşları¹⁶ bizimle aynı midazolam dozunu kullandıkları ve opioid kombinasyonu uygulamadıkları çalışmalarında bu süreyi 2 dakika bulmuşlardır. Finucane ve arkadaşlarının²⁶ ise midazolamı aralıklı olarak vermeleri ve alfentanil kullanmamış olmaları bu sürenin 4.89 dakikaya dek uzamasına neden olmuştur.

İki grubu indüksiyon süresi açısından karşılaştırdığımızda midazolam grubunda bu sürenin ileri derecede anlamlı olarak daha uzun olduğunu saptadık ($p < 0.01$). Bu açıdan midazolam ve propofolu karşılaştıran Vuyk ve

arkadaşları⁹¹ ise propofolün yavaş enjeksiyonunun, indüksiyon süresini uzatarak aradaki farkı azaltması nedeniyle anlamlı fark saptamamışlardır.

Hemodinamik açıdan değerlendirdiğimizde, indüksiyon sonrasında propofol grubunda tüm verilerde anlamlı depresyonlar saptadık ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$).

Bizden daha yüksek dozda alfentanil kullanan ve premedikasyon uygulayan diğer çalışmacılar ise propofol indüksiyonu sonrası hemodinamik verilerde daha fazla depresyon saptamışlardır^{35,39,91}. Miller ve arkadaşlarının⁴⁹ belirttiği üzere alfentanilin artan dozları ile görülen depresyonun artması, bizden daha yüksek dozlarda alfentanil kullanan çalışmacıların saptadığı depresyonun fazlalığını açıklamaktadır.

İndüksiyonda tek başına aynı dozda propofol kullanıp premedikasyon uygulayan çalışmacıların ise kan basınçlarında aynı derecede depresyona karşın, kalp atım hızında artma saptamış olmaları alfentanil kullanmamış olmaları ile açıklanabilir^{10,11,12,51}.

Midazolam grubunda ise indüksiyondan sonra kalp atım hızı dışındaki hemodinamik verilerde anlamlı düşmeler saptadık ($p<0.001$, $p<0.01$).

White, premedikasyon uygulamadığı çalışmasında aynı dozda midazolam ile alfentanil kullanmamış olmasına bağlı olarak daha az hemodinamik depresyon saptamıştır⁹⁴.

Premedikasyon uygulamayan ve alfentanil kullanmayan diğer bir kısım çalışmacılar ise daha düşük midazolam dozu ile daha az hemodinamik depresyon saptamışlardır^{27,43}.

Premedikasyon eşliğinde daha yüksek dozlarda midazolam ve alfentanil uygulayan diğer bazı çalışmacıların saptadığı depresyon daha fazla olmuştur⁹¹.

İki grubu, indüksiyon sonrasındaki hemodinamik değişiklikler açısından karşılaştırdığımızda propofol grubunda midazolam grubuna göre anlamlı düşmeler saptadık ($p<0.05$). Sadece diastolik kan basıncı açısından, propofol grubundaki düşmenin daha fazla olması eğilimine karşın, istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Vuyk ve arkadaşları⁹¹ midazolam ve propofolü hemodinamik etkiler açısından

karşılaştırdıklarında, midazolam dozunun yüksek olması nedeniyle iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır.

Laringoskopi ve entübasyonda en sık görülen yanıt sempatik aktivitenin artışına bağlı olarak kalp atım hızı ve kan basınçlarında artmadır³³. Çalışmamızda, propofol grubunda entübasyon sonrası hemodinamik verilerde anlamlı düşmeler saptadık ($p<0.001$). Entübasyona karşı oluşabilecek yanıtın baskılandığını gösteren bu bulgu, diğer bazı çalışmacıların da belirttiği gibi alfentanil ve propofölün laringoskopi ve entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamalarıyla açıklanabilir^{15,33,49}.

Midazolam grubunda ise entübasyon sonrasında kalp atım hızı dışındaki hemodinamik verilerde anlamlı düşmeler saptadık ($p<0.001$, $p<0.01$). Vuyk ve arkadaşları⁹¹ premedikasyon eşliğinde daha yüksek dozlarda midazolam ve alfentanil kullandıkları çalışmalarında laringoskopi ve entübasyona karşı daha fazla düşme saptamışlardır.

Premedikasyon olsun ya da olmasın tek başına midazolam ile laringoskopi ve entübasyona karşı hemodinamik yanıtların önlenememiş olması^{43,94}, diğer bazı çalışmacıların belirttiği gibi midazolam ile sempatik yanıtı azaltmada ve entübasyona hemodinamik yanıtı önlemede opioid gereksinimini doğrulamaktadır⁶¹.

Entübasyon sonrasındaki hemodinamik değişiklikler açısından iki grubu karşılaştırdığımızda propofol grubunda midazolam grubuna göre anlamlı düşmeler saptandı ($p<0.01$, $p<0.05$). Vuyk ve arkadaşlarının⁹¹ midazolam ve propofölü bu açıdan karşılaştırdıklarında belirgin fark saptamamış olmaları midazolam dozunun yüksek olması ile açıklanabilir.

Cerrahi insizyon anında propofol grubunda hemodinamik verilerde anlamlı düşmeler saptadık ($p<0.01$). Diğer bazı çalışmacılar ise premedikasyon eşliğinde bizden daha yüksek propofol dozuna karşın, alfentanil kullanmamalarına bağlı olarak daha az depresyon saptamışlardır^{70,81}. İki grubu karşılaştırdığımızda ise propofol grubunda midazolam grubuna göre daha fazla baskılanma eğilimi olmasına karşın iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Peroperatif dönemde propofol grubunda diastolik kan basıncı dışındaki hemodinamik verilerde anlamlı düşmeler saptadık ($p<0.001$, $p<0.01$,

$p < 0.05$). Diğer bazı çalışmacılar ise premedikasyon eşliğinde daha yüksek miktarda propofol ile daha fazla depresyon saptamışlardır^{11,12}.

Yaptığımız literatür taramalarımızda, cerrahi insizyon anı, perop. dönem ve ekstübasyon sonrası dönemlerde elde ettiğimiz verileri karşılaştırabileceğimiz başka çalışmalara rastlamadık.

Atrakuryum ile %100 blok oluşma zamanı ve toplam miktar gereksinimi açısından değerlendirdiğimizde iki grup arasında anlamlı fark saptamadık ($p > 0.05$). Robertson ve arkadaşlarının⁶⁶ yaptıkları klinik çalışmada propofolün Cremophor şeklinin atrakuryumun etkisini potansiyalize ettiğini göstermelerine karşın, diğer bazı çalışmacıların bizim de kullanmış olduğumuz propofolün yeni şekli (%1 emülsiyon) ile yaptıkları çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir^{19,56}.

Midazolamın da nöromusküler blokajı uzatmadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^{13,61}.

Derlenme süresi, anestezi ajanlarının kesildiği andan başlayıp tam oryantasyona dek geçen süredir. Bu süreci değerlendirmek için ekstübasyon, sözlü komutlara yanıt, tam oryantasyon ve Aldrete derlenme skorunda tam puana ulaşma zamanlarını saptadık. Çalışmamızda propofol grubunda ekstübasyon zamanını 5.38 dakika, sözlü komutlara yanıt zamanını 6.9 dakika, tam oryantasyon zamanını 8.27 dakika ve Aldrete skorunda tam puana ulaşma zamanını 9.34 dakika olarak bulduk.

Diğer bazı çalışmacılar ise premedikasyon eşliğinde daha yüksek dozlarda alfentanil kullanmış olmaları nedeniyle derlenme zamanlarını daha uzun bulmuşlardır^{31,64,77,91}.

Steib ve arkadaşları ise premedikasyon eşliğinde daha fazla miktarda alfentanil kullanmalarına karşın, daha az propofol kullanmalarına bağlı olarak derlenme zamanlarını daha kısa bulmuşlardır⁷⁸.

Midazolam grubunda ise ekstübasyon zamanı 6.28 dakika, sözlü komutlara yanıt zamanı 8.32 dakika, tam oryantasyon zamanı 12.85 dakika ve Aldrete skorunda tam puana ulaşma zamanı 14.48 dakika olarak bulundu.

Premedikasyon eşliğinde daha yüksek dozlarda midazolam ve

alfentanil kullanan çalışmacılar ise derlenme zamanlarını daha uzun bulmuşlardır^{21,78,91}.

Diğer bir kısım çalışmacılar ise, premedikasyon uyguladıkları çalışmalarında daha düşük midazolam dozuna ve infüzyonu daha önce sonlandırmalarına bağlı olarak derlenme zamanlarını daha kısa bulmuřlardır⁷⁵.

Propofol ve midazolam gruplarını karşılaştırdığımızda ekstübasyon ve sözlü uyarana yanıt zamanları açısından anlamlı fark olmamasına karşı, tam oryantasyon ve Aldrete skorunda tam puana erişme zamanlarının propofol grubunda ileri derecede anlamlı olarak daha kısa olduğunu saptadık ($p<0.01$).

Sonne ve arkadaşları, Steib ve arkadaşları, Vuyk ve arkadaşlarının da çalışmalarında aynı sonuca varmış olmaları, bizim bulgumuzu desteklemektedir^{74,78,91}.

Postoperatif birinci günde hastalarla yaptığımız görüşmelerde awareness şikayetine rastlamadık. Awareness insidansı %0.2-4 arasında değişmektedir^{57,69}. Sandin ve Nordstörn propofol-alfentanil kombinasyonunu uyguladıkları 2500 hastadan sadece 5'inde, doz yetersizliğinden kaynaklanan awarenessle rastlamışlardır⁶⁹. Midazolam ile alfentanil kombinasyonu uygulayan çalışmacılar bu bulgudan söz etmemektedirler²².

Postop. dönemde gözlediğimiz diğer bir bulgu da midazolam grubunda uzun süre devam eden sedasyona karşı, propofol grubundaki hastaların daha aktif olduğu idi.

SONUÇ

Propofol-alfentanil ile midazolam-alfentanil kombinasyonlarının indüksiyon zamanı, hemodinami, atrakuryum gereksinimi ve derlenme dönemi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladığımız bu çalışmada, indüksiyon zamanının midazolam grubunda ileri derecede anlamlı olarak uzun olduğunu saptadık ($p<0.01$). Propofol grubunda midazolam grubuna göre indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası hemodinamik verilerde daha fazla depresyonlar olmasına karşın ($p<0.05$, $p<0.01$), cerrahi insizyon anı, peroperatif dönem, ekstübasyon sonrası ve postoperatif dönemlerde (postoperatif 15. dakikadaki sistolik ve ortalama kan basınçları ile 30. dakikadaki sistolik kan basıncı dışında) iki grup arasında anlamlı fark saptamadık ($p>0.05$). Atrakuryum gereksinimi açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptamadık ($p>0.05$). Derlenme döneminde ise ekstübasyon ve sözlü komutlara yanıt zamanları açısından iki grup arasında anlamlı fark yokken ($p>0.05$), tam oryantasyon ve Aldrete skorunda tam puana ulaşma zamanları propofol grubunda ileri derecede anlamlı olmak üzere daha kısaydı ($p<0.01$).

Sonuç olarak, intraabdominal girişimlerdeki total intravenöz anestezi uygulamasında propofol-alfentanil kombinasyonunun daha uygun olacağı inancındayız.

ÖZET

Bu çalışmada propofol-alfentanil ile midazolam-alfentanil kombinasyonlarının induksiyon zamanı, hemodinami, atrakuryum gereksinimi ve derlenme zamanları üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Intraabdominal jinekolojik cerrahi girişim geçirecek olup, yaşları 28-56 arasında, ASA 2 grubundan olan toplam 20 hasta bu çalışma kapsamına alındı. Premedikasyon uygulanmayan bu hastalar rastlantısal olarak iki gruba ayrılıp propofol-alfentanil ya da midazolam-alfentanil yöntemlerinden biri kullanıldı. Birinci gruba 2 mg/kg (iv-bolus) induksiyon dozunun ardından idamede ilk 10 dakikada 10 mg/kg/saat, ikinci 10 dakikada 8 mg/kg/saat, ardından girişim sonuna dek 6mg/kg/saat infüzyon hızında propofol, ikinci gruba ise 0.3 mg/kg (iv-bolus) induksiyon dozunu izleyerek 0.1 mg/kg/saat. lik sabit infüzyon hızında midazolam verildi. Her iki grupta da induksiyondan 1 dakika önce verilen 15 µg/kg alfentanil, idamede 15µ g/kg/saat. lik hızda uygulandı. Kas gevşemesi atrakuryum ile sağlanan hastalarda, entübasyondan sonra %50 N₂O-% 50 O₂ ile kontrollü solunuma geçildi.

Cerrahi girişim boyunca anestezi derinliği PRST (Pressure, Rate, Sweating, Tears) skoru ile izlenip 0-2 arasında olacak şekilde tutuldu. Cerrahi girişim boyunca hastaların hemodinamik verileri, oksijen satürasyonu, ETCO₂ ve nöromusküler blokaj izlendi. Ameliyatın bitimine 10 dakika kala alfentanil ve 5 dakika N₂O inhalasyonu, son cilt dikişinde ise hipnotik ajan infüzyonu sonlandırıldı ve derlenme özellikleri değerlendirildi.

İndüksiyon zamanını midazolam grubunda ileri derecede anlamlı olarak daha uzun bulduk (p<0.01). İndüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası hemodinamik verilerde propofol grubunda daha fazla depresyonlar olmasına karşın (p<0.05, p<0.01), cerrahi insizyon anı, peroperatif dönem, ekstübasyon sonrası ve postoperatif dönemlerde (postoperatif 15. dakikadaki sistolik ve ortalama kan basınçları ile 30. dakikadaki sistolik kan basıncı dışında) iki grup arasında anlamlı fark saptamadık (p>0.05). Atrakuryum gereksinimi açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptamadık (p>0.05). Derlenme döneminde ise ekstübasyon ve sözlü komutlara yanıt zamanları açısından iki grup arasında anlamlı fark yokken (p>0.05), tam oryantasyon ve Aldrete skorunda tam puana ulaşma zamanları propofol grubunda ileri derecede anlamlı olmak üzere daha kısaydı (p<0.01).

Sonuç olarak, intraabdominal girişimlerdeki total intravenöz anestezi uygulamasında propofol-alfentanil kombinasyonunun daha uygun olacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Aitkenhead AR, Smith G: Intravenous anaesthetic agents. In: Textbook of Anaesthesia. 2nd edn., Churchill Livingstone, Avon: 175-191, 1990.
2. Aldrete JA, Kroulik D: A postanesthetic recovery score. *Anaesthesia & Analgesia* 49(6): 924-933, 1970.
3. Ausems ME, Hug CC, deLange S: Variable rate infusion of alfentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesthesia & Analgesia* 62: 982-6, 1983.
4. Bailey PL, Stanley TH: Intravenous opioid anesthetics. In: Miller ed., *Anesthesia* 4th edn., Chuchill Livingstone Inc., USA: 291-387, 1994.
5. Ben-Shlomo I, Abd-El-Khalim H, Ezry J, Zohar S, Tverskoy M: Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 64: 45-47, 1990.
6. Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D: Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology* 74: 24-27, 1991.
7. Briggs LP, White M: The effects of premedication on anaesthesia with propofol (Diprivan). *Postgraduate Medical Journal* 61 (suppl.3): 35-37, 1985.
8. Carlier S, Van Aken H, Vandermeersch E, Thorniley A, Byttebier G: Does nitrous oxide affect the hemodynamic effect of anesthesia induction with propofol? *Anesthesia Analgesia* 68: 728-33, 1989.
9. Child CSB: Anaesthesia and the endocrine response to surgery. *Current Anaesthesia and Critical Care* 4: 13-18, 1993.
10. Claeys MA, Gepts E, Camu F: Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *British Journal of Anaesthesia* 60: 3-9, 1988.
11. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M: Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesia & Analgesia* 66: 64-70, 1987.
12. Coates DP, Prys-Roberts C, Spelina KR, Monk CR, Norley I: Propofol (Diprivan) by intravenous infusion with nitrous oxide: dose requirements and haemodynamic effects. *Postgraduate Medical Journal* 61 (suppl.3): 76-79, 1985.
13. Collins JV: Intravenous anesthesia : Nonbarbiturates-non narcotics. In: *Principles of Anesthesiology*. 3rd edn., Lea and Febiger, Philadelphia:

734-786, 1993.

14. Collins JV: Intravenous anesthesia: Narcotic and neuroleptic-narcotic agents. In: Principles of Anesthesiology. 3rd edn., Lea and Febiger, Philadelphia: 701-733, 1993.
15. Crawford DC, Fell D, Achola KJ, Smith G: Effects of alfentanil on the pressor and catecholamine responses to tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 59: 707-712, 1987.
16. Crawford ME, Carl P, Bach V, Ravlo O, Mikkelsen BO, Werner M: A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 68: 229-33, 1989.
17. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J: Effect of propofol anaesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesthesia & Analgesia* 66: 1115-20, 1987.
18. De Grood PMRM, Mitsukuri S, Van Egmond J, Rutten JMJ, Crul JF: Comparison of etomidate and propofol anaesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia* 42: 336-372, 1987.
19. De Grood PMRM, Van Egmond J, Van De Wetering M, Van Beem HB, Booij LHDJ, Crul JF: Lack of effects of emulsified propofol (Diprivan) on vecuronium pharmacodynamics-preliminary results in man: *Postgraduate Medical Journal* 61 (suppl.3): 28-30, 1985.
20. Demirkıran O, Dolar D: Akut intermittant porfirialı gebede sezaryen girişiminde anestezi uygulaması (olgu sunumu). *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 23: 51-54, 1995.
21. Desidero D, Thorne A: Continuous infusion of midazolam and alfentanil for general surgical procedures. In: Vinik Hr, ed. *Midazolam infusion for anesthesia and intensive care*. New Jersey: Excerpta Medica 32-34, 1988.
22. Desidero DP, Thorne AC: Awareness and general anaesthesia: *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 34 (suppl 92): 48-50, 1990.
23. Dundee JW: Pharmacology of intravenous anaesthetics and hypnotics. In: *General Anaesthesia* ed. Nunn JF, Utting JE, Brown BR. 5th edn., Butterworth & Co. Ltd.: Cornwall: 115-134, 1989.
24. Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolis: Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. *British Journal of Anaesthesia* 59: 1346-1355, 1987.
25. Ferrante FM: Opioids. In: Ferrante FM, VadeBoncouer TR, eds.

Postoperative Pain Management. 1st edn. Churchill Livingstone Inc., USA: 145-209, 1993.

26. Finucane BT, Judelman J, Braswell R: Comparison of thiopentone and midazolam for induction of anaesthesia: influence of diazepam premedication. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 29 (3): 227-30, 1982.
27. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M: IV midazolam as an induction agent for anaesthesia: a study in volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 52 (9): 907-911, 1980.
28. Gepts E, Jonckheer K, Maes V, Sonck W, Camu F: Disposition kinetics of propofol during alfentanil anesthesia. *Anaesthesia* 43(suppl): 8-13, 1988.
29. Glass P: Midazolam and fentanyl for the maintenance of anesthesia during general surgical procedures. In: Vinik Hr, ed. *Midazolam infusion for anesthesia and intensive care*. New Orleans. Excerpta Medica: 35-41, 1989.
30. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR, Reves JG: Intravenous drug delivery systems. In: Miller ed., *Anesthesia 4th edn.*, Churchill Livingstone Inc., USA: 389-416, 1994.
31. Gökel E, Arkan A, Sağıroğlu E, Karcı A, Maltepe F: Continuous infusions of fentanyl-propofol and alfentanil-propofol as anaesthetic methods in spinal surgery and the "wake up" test. In: Prys Roberts C ed. *Focus on infusion*. Current Medical Literature Ltd., London: 180-183, 1991.
32. Halliday NJ, Dundee JW, Harper KW: Influence of fentanyl and alfentanil pretreatment on the action of midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 57: 351, 1985.
33. Harris CE, Murray AM, Anderson JM, Grounds RM, Morgan M: Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 43(suppl). 32-36, 1988.
34. Hunter SJ, Spencer I, McLaren CAB: Propofol (Diprivan) induction and maintenance of anaesthesia (Abstract): *Postgraduate Medical Journal* 61 (suppl 3): 101, 1985.
35. Jarvis AP, Skues MA, Richards MJ, Taylor BL, Prys-Roberts C: Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil: haemodynamic changes during surgery: *European Journal of Anaesthesiology* 6 (1): 66, 1989.
36. Jensen NF, Fiddler DS, Striepe V: Anesthetic considerations in

- porphyrias: *Anesthesia & Analgesia* 80: 591-9, 1995.
37. Jensen S, Hüttel MS, Schou-Olesen A: Venous complications after iv administration of diazemuls (diazepam) and dormicum (midazolam): *British Journal of Anaesthesia* 53: 1083, 1981.
 38. Jensen S, Schou-Olesen A, Hüttel MS: Use of midazolam as an induction agent. comparison with thiopentone: *British Journal of Anaesthesia* 54: 605, 1982.
 39. Jenstrup M, Nielsen J, Fruergard K, Moller AM, Wiberg-Jorgensen F: Total iv anaesthesia with propofol-alfentanil or propofol-fentanyl. *British Journal of Anaesthesia* 64: 717-722, 1990.
 40. Kanto J, Sjövall S, Vuori A: Effect of different kinds of premedication on the induction properties of midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 54: 507-511, 1982.
 41. Kay NH, Uppington J, Sear JW, Allen MC: Use of an emulsion of ICI 35868 (propofol) for the induction and maintenance of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 57: 736-742, 1985.
 42. Khanderia U, Pandit SK: Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. *Clinical Pharmacy* 6(7): 533-47, 1987.
 43. Kim CS, Kim KW: Cardiovascular effects of water soluble benzodiazepine as an anesthesia induction agent. *The Seoul Journal of Medicine* 30 (2): 127-132, 1989.
 44. Larijani GE, Goldberg ME: Alfentanil hydrochloride: A new short acting narcotic analgesic for surgical procedures. *Clinical Pharmacy* 6: 275-82, 1987.
 45. MacKenzie N, Grant IS: Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases: *British Journal of Anaesthesia* 57: 725-731, 1985.
 46. McCollum JSC, Dundee JW, Halliday NJ, Clarke RSJ: Dose response studies with propofol (Diprivan) in unpremedicated patients: *Postgraduate Medical Journal* 61 (suppl 3): 85-87, 1985.
 47. McCollum JSC, Dundee JW: Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents: *Anaesthesia* 41: 995-1000, 1986.
 48. Melvin MA, Johnson BH, Quasha AL, Eger EI: Induction of anesthesia with midazolam decreases halothane MAC in humans: *Anesthesiology* 57: 238-241, 1982.
 49. Miller DR, Martineau RJ, O'Brien H, Hull K, Oliveras L, Hindmarsh T,

- Greenway D: Effects of alfentanil on the hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation: *Anesthesia & Analgesia* 76: 1040-6, 1993.
50. Mitterschiffthaler G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC: Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *British Journal of Anaesthesia* 60: 109-111, 1988.
51. Monk CR, Coates DP, Prys-Robert C, Turtle MJ, Spelina K: Haemodynamic effects of prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia: *British Journal of Anaesthesia* 59: 954-960, 1987.
52. Morgan GE, Mikhail MS: Nonvolatile anesthetic agents. In: *Clinical anesthesiology*. Appleton & Lange, USA: 116-134, 1992.
53. Moyer JR: Alfenta. A Pharmacological and Clinical Profile. USA: Janssen Pharmaceutica Inc.: 1-72, 1987.
54. Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E: Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach: *Anaesthesia & Analgesia* 72: 28-35, 1991.
55. Nauta J, deLande S, Koopman D, Spierdijk J, van Kleef J, Stanley TH: Anesthetic induction with alfentanil: a new short-acting narcotic analgesic. *Anesthesia & Analgesia* 61(3): 267-72, 1982.
56. Nighthingale P, Petts NV, Healy TEJ, Kay B, McGuinness K: Induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) or thiopentone and interactions with suxamethonium, atracurium and vecuronium: *Postgraduate Medical Journal* 61 (suppl 3): 31-34, 1985.
57. Oddy-Muhrbeck E, Jakobsson J: Recall of music: a comparison between anaesthesia with propofol and isoflurane: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 37: 33-37, 1993.
58. Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS: Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients: *British Journal of Anaesthesia* 65: 346-352, 1990.
59. Pitt-Miller PL, Elcock BJ, Maharaj M: The management of status epilepticus with a continuous propofol infusion. *Anesthesia & Analgesia* 78: 1193-4, 1994.
60. Raeder JC, Hole A, Arnulf V, Hougens Grynne B: Total intravenous anaesthesia with midazolam and flumazenil in outpatient clinics: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 31 (7): 634-41, 1987.

- 61.Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenbalt DJ: Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 62: 310-324, 1985.
- 62.Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA: Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller ed., *Anesthesia* 4th edn., Churchill Livingstone Inc., USA: 247-289, 1994.
- 63.Reves JG, Kissin I, Smith LR: The effective dose of midazolam: *Anesthesiology* 55: 82, 1981.
- 64.Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, Prys-Roberts C: Total iv anaesthesia with propofol and alfentanil: dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine: *British Journal of Anaesthesia* 65: 157-163, 1990.
- 65.Roberts FL, Dixon J, Lewis GTR, Tackley RM, Prys-Roberts C: Induction and maintenance of propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 43(suppl): 14-17, 1988.
- 66.Robertson EN, Fragen RJ, Booij LHDJ, Van Egmond J, Crul JF: Some effects of diisopropyl phenol (ICI 35 868) on the pharmacodynamics of atracurium and vecuronium in anaesthetized man: *British Journal of Anaesthesia* 55: 723, 1983.
- 67.Rolly G, Versichelen L, Herrolds L: Cumulative experience with propofol (Diprivan) as an agent for the induction and maintenance of anaesthesia: *Postgraduate Medical Journal* 61 (suppl 3): 96-100, 1985.
- 68.Rolly G, Versichelen L, Huyghe L, Mungroop H: Effect of speed injection on induction of anaesthesia using propofol: *British Journal of Anaesthesia* 57: 743-746, 1985.
- 69.Sandin R, Nordström O: Awareness during total iv anaesthesia: *British Journal of Anaesthesia* 71: 782-787, 1993.
- 70.Sear JW, Shaw I, Wolf A, Kay NH: Infusions of propofol to supplement nitrous oxide-oxygen for the maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia* 43(suppl): 18-22, 1988.
71. Sear JW. Continuous infusions of hypnotic agents for maintenance of anaesthesia. In: Kay B, ed. *Total intravenous anaesthesia*. 21st edn., Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam: 15-55, 1991.
- 72.Sebel PS, Lowdon JD: Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 71: 260-277, 1989.
- 73.Short TG, Plummer JL, Chui PT: Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil: *British Journal of Anaesthesia* 69: 162-167, 1992.

74. Sonne NM, Glaussen TG, Valentin N, Halck S, Munksgaard A: Total intravenous anaesthesia for direct laryngoscopy: propofol infusion compared to thiopentone combined with midazolam and methohexitone infusion: *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 36 (3): 250-254, 1992.
75. Sonne NM, Wegmann F, Crawford ME, Boysen K, Krintel JJ, Valentin N: Recovery after total intravenous anaesthesia using combined midazolam/alfentanil infusion and reversal with flumazenil: *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 35 (8): 750-54, 1991.
76. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJA, Glen JB: A review of the safety and tolerance of propofol (Diprivan): *Postgraduate Medical Journal* 61 (suppl 3): 152-156, 1985.
77. Steegers PA, Foster PA: Propofol in total intravenous anaesthesia without nitrous oxide: *Anaesthesia* 43 (suppl): 94-97, 1988.
78. Steib A, Freys G, Jochum D, Ravello J, Shall JG, Otteni JC: Recovery from total intravenous anaesthesia. Propofol versus midazolam-flumazenil: *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 34: 632-635, 1990.
79. Sun S, Köse Y, Özkoca S, Tansarıkaya C, Özger A: Propofol ile induksiyon. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 17(S1): 199-201, 1989.
80. Sun S: İntravenöz anesteziye son gelişmeler ve propofol. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 17(S1): 197-198, 1989.
81. Uppington J, Kay NH, Swear JW: Propofol (Diprivan) as a supplement to nitrous oxide-oxygen for maintenance of anaesthesia: *Postgraduate Medical Journal* 61 (suppl 3): 80-83, 1985.
82. Vandermeersch E, Van Aken H: A comparison study between midazolam and thiopentone alone or with analgesic and neuroleptic as an intravenous induction agents in general anaesthesia: *Acta Anaesthesiologica Belgica* 38(3)(suppl 1): 23-32, 1987.
83. Verma R, Ramasubramanian R, Sachar R: Anaesthesia for termination of pregnancy: midazolam compared with methohexital: *Anesthesia & Analgesia* 64: 729-4, 1985.
84. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ: Central nervous system depressants. In: *Drugs in anaesthetic practice*. 7th edn., Butterworth-Heinemann, Oxford: 56-117, 1991.
85. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ: Systemic Analgesics. In: *Drugs in anaesthetic practice*. 7th edn., Butterworth-Heinemann, Oxford: 161-199, 1991.

86. Victory RA, Pace N, White PF: New drugs in anesthesia: Propofol: *Anesthesiology Clinics of North America* 11(4): 831-844, 1993.
87. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I: Midazolam-Alfentanil synergism for anesthetic induction in patients: *Anesthesia & Analgesia* 69(2): 213-17, 1989.
88. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I: Triple anesthetic combination: propofol-midazolam-alfentanil: *Anesthesia & Analgesia* 78: 354-8, 1994.
89. Vinik HR: Co-induction. a practical application of anesthetic drug interaction. *Current Opinion in Anesthesiology* 6(suppl 1): S9-S13, 1993.
90. Vinik HR: Midazolam induction and maintenance. *Anesthesiology Review* 12(3): 49-54, 1985.
91. Vuyk J, Hennis PJ, Burm AGL, de Voogt JW, Spierdijk J: Comparison of midazolam and propofol in combination with alfentanil for total intravenous anesthesia. *Anaesthesia & Analgesia* 71: 645-50, 1990.
92. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vietter AA, Bovill JG: Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. *Anesthesiology* 78(6): 1036-1045, 1993.
93. White PF: Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesthesia & Analgesia* 68: 161-71, 1989.
94. White PF: Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction-thiopental, ketamine and midazolam. *Anesthesiology* 57: 279-284, 1982.
95. White PF: What's new in intravenous anesthesia. IARS review course lectures: 105-114, 1990.