

32674.

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİMDALI

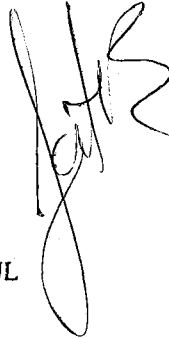
ALFENTANİL- PROPOFOL -HALOTAN KOMBİNASYONU

İLE

SAĞLANAN DENGELİ ANESTEZİ UYGULAMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Fatış ALTINTAŞ



1994

İSTANBUL

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen ,üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr.Bora Aykaç'a, eğitimimde emeği geçen, kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarıma, başasistan ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr.Fatiş ALTINTAŞ

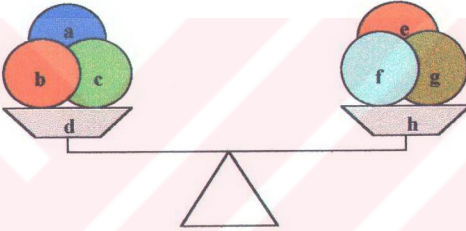


İÇİNDEKİLER

GİRİŞ:	1
ÖZET	3
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL VE METOD	19
BULGULAR	23
TARTIŞMA	44
SONUÇ	51
KAYNAKLAR	52

GİRİŞ:

İdeal bir genel anestezide amaç ameliyat süresince yeterli derinlikte hipnoz, analjezi ve kas gevşemesini, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşullarda sağlamak; bununla birlikte kısa sürede, güvenli ve kaliteli bir uyanma dönemi gerçekleştirmektir. Günümüzde, elimizde varolan anestezik ajanlardan hiçbiri tek başına bunu sağlayamamaktadır. Bu nedenle inhalasyon anestezikleri, hipnotikler, narkotikler, tranquilizanlar, dissosiatif ajanlar, nöroleptikler ve kas gevşeticileri gibi bir çok farmakolojik ajan değişik kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Ayrıca bugün içinde bulunduğumuz ekonomik durum nedeniyle bu kombinasyonların ekonomik olması da amaçlanmaktadır.



a: Hipnotik

b: Narkotik analjezik

c: Kas Gevşetici

d: DENGELİ ANESTEZİ

e: Dolaşım sistemi

f: Solunum sistemi

g: Metabolizma

h: HOMEOSTAZİS

Bugüne kadar kullanılan inhalasyon anesteziklerinin hemen hepsinin değişik oranda hipnotik analjezik ve kas gevşetici etkilerinin bulunması yanında, kullanılan doza ve süreye bağlı olarak vücutta değişik oranlarda birikici özelliklerinin de olması nedeniyle anesteziden uyanmanın süresini ve kalitesini etkilemektedirler. Özellikle inhalasyon anestezikleri yeterli derinlikte hipnoz, analjezi ve kas gevşemesi elde edecek konsantrasyonlarda kullanıldığında hemodinamik yönden depresyona ve anesteziden geç uyanmaya neden olurlar. Bu yan etkileri ortadan kaldırmak amacıyla, inhalasyon anestezikleri sadece yeterli hipnozu sağlayacak konsantrasyonda kullanılırken, analjezi

narkotik analjezikler desteğinde, kas gevşemesi de kas gevşeticiler sayesinde sağlanmaktadır.

Biz de bu çalışmamızda, yıllardan beri uygulanmakta olan bu kombinasyonda inhalasyon anestezisini hipnozu sağlayacak konsantrasyonda kullanırken, ameliyat boyunca analjeziyi potent bir narkotik olan alfentanil ile kas gevşemesini de non-depolarizan bir kas gevşeticisi olan atrakuryum ile sağlamaya çalıştık. Ameliyatın son 30 dakikalık bölümünde ki hipnozu halotanı kesip, eliminasyon yarıömrü en kısa olan yeni bir hipnotik ajan olan propofol infüzyonu ile sürdürerek yukarıda sözü edilen ideal dengeli anestezinin bu koşullarda sağlanıp sağlanamayacağını araştırmayı amaçladık.

ÖZET

Genel anestezi amaç, ideal cerrahi koşulları hastaya en az zarar verecek şekilde sağlarken, aynı zamanda kısa sürede kaliteli ve güvenli bir derlenme dönemi gerçekleştirmektir.

Bundan yola çıkarak, günümüzde değişik teknikler ve ajanlar birarada kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda yaşları 27 ile 73 (ortalama 68.43 ± 11.96) arasında değişen 20'si erkek, 10'u kadın olan ASA I-II grubundan 30 hastaya alfentanil/propofol/halotan kombinasyonu ile farklı bir dengeli anestezi tekniği uyguladık. İndüksiyonun başında $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ alfentanili takiben $1-2 \text{mg}/\text{kg}$ dozunda propofölü kirpik refleksi kayboluncaya kadar verdik. İdamede $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ alfentanil ile hipnotik etkiyi sağlayacak konsantrasyonda (ortalama 0.49 ± 0.09) halotan/ O_2 /hava kullandık. Kas gevşemesinin nondepolarizan bir kas gevşetici olan atrakuryum infüzyonu ile sağladık. Ameliyatın son 30 dakikasında halotanı keserek son cilt sütürüne kadar $6 \text{mg}/\text{kg}/\text{s}$ hızında propofol infüzyonuna başladık. Ameliyatın bitmesine 15 dakika kala alfentanil ve atrakuryum infüzyonunu sonlandırdık. Rezidüel blok sinir stimülatörü ile kontrol edildikten sonra, gerekiyorsa atropin prostigmin ile antagonize edildi. Erken derlenme dönemi süre ve olası yan etkiler açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm hastalara solunum, dolaşım, cilt görünümü ve kas aktivitesini değerlendirme olanağı veren Aldrete ve Kroulik'in anestezi sonrası derlenme değerlendirme sistemini de uyguladık. Böylece geleneksel inhalasyon anesteziye göre ortam havasını daha az kirleten, TİVA'ya göre daha ekonomik olan ve propofolün derlenme dönemi özelliklerini gösteren bir anestezi tekniği geliştirmeyi amaçladık.

Yaptığımız literatür taramalarında benzer çalışma bulamadığımız için derlenme dönemi bulgularımızı aynı uyanma kriterlerini kullanan TİVA ve inhalasyon anestezi uygulamaları ile karşılaştırdık. Uyguladığımız dengeli anestezi tekniği ile derlenme sürelerinin diğer iki tekniğe göre anlamlı derecede kısa olduğunu gördük.

Sonuç olarak alfentanil/propofol/halotan kombinasyonu ile ameliyat süresince hemodinamik stabilite sağlarken, kısa sürede kaliteli güvenli ve olası yan etkilerin az görüldüğü bir derlenme dönemi gerçekleştirdik. Geliştirdiğimiz bu tekniğin uzun süreli cerrahi girişimlerde başarılı bir şekilde kullanılacağını düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

ALFENTANİL

Alfentanil, fentanilin bir tetrazol türevidir. Fentanilin 1/5'i kadar potent olup, etki süresi 1/3'ü kadardır. Kapalı formülü $C_{21}H_{32}N_6O_3$ olup hidroklorid şekli su, etanol, metanol gibi hafif asidik solüsyonlarda kolayca erir. Koruyucu madde içermeyen ticari şekli izotonik salin solüsyonu içinde bulunur. Bu solüsyon 500µg/ml Alfentanil hidroklorid içerir^(43,65).

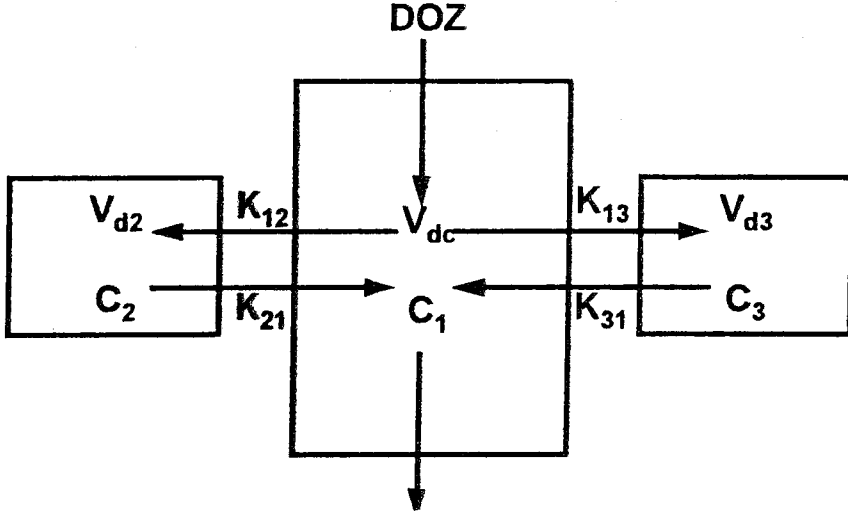
Farmakolojik Özellikleri

Alfentanil indüksiyon amacıyla kullanıldığında etkinin başlaması oldukça hızlıdır. Refleksler 1.5-2 dakika içinde maksimal derecede baskılanır⁽⁴³⁾. Anamlı baskılanma 30 saniye içinde olur⁽⁴⁷⁾. Bolus injeksiyonun etkisi 3-4 dakika sürer. Bilinçsizlik süresi kısadır. Bu nedenle devamlı infüzyon halinde veya sık aralıklarla verilmesi gerekir. Kardiyovasküler sistemi etkilemeden hipnoz ve analjezi yapabilme özelliği vardır⁽¹³⁾.

Alfentanilin beyin-kan konsantrasyonu, plazma-kan konsantrasyonundan 7-9 kez daha düşüktür. Lipiddeki erirliği azdır. Bu nedenle kan-beyin bariyerine kırmızı kan hücrelerine, kas ve yağ dokularına penetrasyonu sınırlıdır^(33,77).

Farmakokinetik Özellikleri

Fizyolojik pH'ta %90'ı noniyonize durumdadır. pH 7.4'te iyonizasyon sabiti 6.5'tur. Damar içine verildikten sonra yaklaşık %90'ı plazmayı 30 dakika içinde terkeder. Plazma konsantrasyonundaki bu hızlı azalma ilacın, beyin gibi perfüzyonu yüksek dokulara dağılmasına bağlıdır^(43,47). Plazma konsantrasyonundaki bu hızlı azalma sayesinde, alfentanilin inhalasyon anestetikleri ile birlikte kullanılması uygun hale gelmektedir⁽⁷⁷⁾. 25µg/kg'dan 125µg/kg'a kadar tek doz damar içi enjeksiyondan sonra plazma konsantrasyonları trieksponansiyel olarak azalmaktadır⁽¹³⁾. Önce hızlı dağılım fazı (π), arkasından daha yavaş (α) ve üçüncü olarak terminal eliminasyon fazı (β) gelir (Tablo 1)⁽³³⁾. Bu dağılım fazı en iyi şekilde üç kompartman modeli ile tanımlanır (Şekil 1, Tablo 2).



Şekil 1 (The pharmacokinetics of fentanyl, sufentanil and alfentanil'den alınmıştır⁽³³⁾)

V_{dc} : Santral kompartman dağılım volümü

V_{d2-3} : 2. ve 3. periferik kompartmanlara dağılım volümü

k_{10} : Santral kompartmandan eliminasyon hız sabiti

$t_{1/2\beta}$: Santral kompartmandan elimine olan ilacın %50'sinin terminal eliminasyon yarı ömrü

k_{12-13} : Santral kompartmandan periferik kompartmana geçen ilacın hız sabiti

k_{21-31} : Periferik kompartmandan santral kompartmana geçen ilacı hız sabiti

Tablo 1:

Tablo 2:

Alfentanilin farmakokinetik özellikleri

Alfentanilin fizikokimyasal özellikleri

$t_{1/2}(\pi)$	(dakika)	1.2 ± 0.26
$t_{1/2}(\alpha)$	(dakika)	11.6 ± 1.26
$t_{1/2}(\beta)$	(saat)	1.6 ± 0.3
Klirens	ml/kg/dak	6.4 ± 1.4
V_{dss}	(l/kg)	0.86 ± 0.62

V_{dc}	(l/kg)	0.0806
k_{12}	(dak^{-1})	1301.4
k_{21}	(dak^{-1})	973.8
k_{13}	(dak^{-1})	170.4
k_{31}	(dak^{-1})	65.4
k_{10}	(dak^{-1})	225.6

(The pharmacokinetics of fentanyl sufentanil and alfentanil: A comparative review'dan alınmıştır⁽³³⁾)

Bu kompartmanlar santral ve periferik olarak ikiye ayrılır. Bunlar özel anatomik oluşumlar değildir. Ancak damar içine verilen ajanların çoğu için santral kompartman

yüksek derecede perfüze dokulardan oluşur. Periferik kompartman ise daha az perfüze dokulardan oluşur⁽⁶⁵⁾. İlaçlar santral kompartmandan geçerek sisteme girer ve yalnızca bu sistemden elimine olurlar. Periferik kompartman, santral kompartmana bağlı bir rezervuar olarak rol oynar.

Tablo 3: Narkotik analjeziklerin karşılaştırmalı farmakokinetik özellikleri

	Alfentanil	Fentanil	Sufentanil	Morphine
Doz	50-125 µg/kg	6.4 µg/kg	5 µg/kg	0.14 mg/kg
Klirens (ml/kg/dak)	6.4	13.0	12.7	14.7
Dağılım hacmi (l/kg)	.86	4.0	2.9	3.2
Eliminasyon yarı ömrü (dakika)	94	219	164	177

(Pharmacokinetic of new synthetics of narcotic analgesics'den alınmıştır⁽³⁵⁾)

	Alfentanil	Fentanil	Sufentanil	Morphine
İyonizasyon sabiti (pka)	6.5	8.4	8.0	7.9
non-iyonize (%)	89	8.5	20	23
Partisyon katsayısı (oktanol: su)	129	816	1727	1.4
Serbest plazma fraksiyonu	7.9	15.6	7.5	70
Plazma proteinlerine bağlanma (%)	92.1	84.4	92.5	30
Reseptörden ayrılma zamanı (dakika)	Ölçülemeyecek kadar hızlı	1.2	25	5

(Pharmacokinetic of new synthetics of narcotic analgesics'den alınmıştır⁽³⁵⁾)

Tablo 4: Karşılaştırmalı etkinlik ve güvenlik⁽³⁵⁾

	Alfentanil	Fentanyl	Morphine
Peak etki (dakika)	2	8	30
Etki süresi (dakika)	11	30	115
Alfentanilin göreceli gücü	1	x 0.25	x 73
Güvenlik indeksi (LD ₅₀ /ED ₅₀)	1080	277	70
EEG etkisinin başlama zamanı (dakika)	1.1	6.4	-
İnfüzyon bittikten sonra spontan solunumun başlama zamanı (dakika)	5-10	10-15	-

(Pharmacokinetic of new synthetics of narcotic analgesics'den alınmıştır⁽³⁵⁾)

Metabolizması:

Alfentanil, karaciğerde oksidatif N-O dealkilasyon yoluyla inaktif metabolitlerine dönüşür. %1'den daha azı ise değişmeden idrarla atılır^(47,65).

Metabolizmayı Etkileyen Faktörler

Böbrek Yetersizliği:

Kronik böbrek yetersizliğinde ilacın proteinlere bağlanması azalır. Bazık ilaçlar için proteine bağlanma daha fazla değişir. Alfentanil zayıf bir baz olduğundan kronik böbrek yetersizliği olgularında proteine bağlanma azalır. Plazmadaki serbest fraksiyonu artır. Dengeli durumdaki dağılım volümü artmasına rağmen bu hasta popülasyonunda, ilacın sistemik klirensi ve eliminasyon yarıömrü değişmemiştir^(13,47).

Karaciğer Hastalığı:

Alfentanil, karaciğerde metabolize olduğu için farmakokinetiğini ve narkotik etkilerini bozabilir. Yapılan çalışmalarda, sirotik hastalarda eliminasyon yarı ömrü normalin iki katı kadar yüksek bulunmuştur^(13,49).

Yaş:

Yaşlı hastalarda alfentanilin sistemik klirensinin %30 kadar azaldığı gösterilmiştir. 40 yaşın üstünde eliminasyon yarı ömrü yaşla lineer olarak artar. Bu da kan akımı ve hepatik enzim aktivitesinin azalmasına bağlanmaktadır^(13,49).

Vücut ağırlığı:

Obeslerde dağılım volümü değişmedikçe sistemik klirensin değişmediği gösterilmiştir. Obes hastalarda α_1 -asit-glikoprotein daha yüksek bulunmuştur^(13,49).

Cinsiyet:

Fazla bir önemi yoktur. Sadece santral kompartman volümü üzerinde etkisi vardır. Kadınlarda santral kompartman volümü erkeklerden %15 daha büyüktür^(13,49).

İnfantlar ve Çocuklar:

3 ay 14 yaş dengeli durumda arasında volüm dağılımı ile yaş ve ağırlık arasında ilişki saptanmamıştır. Yaş ve klirens arasında zayıf bir ilişki vardır. Bir yaşından küçük çocuklarda dengeli durumdaki volüm dağılımı ve eliminasyon yarı ömrü, daha büyük çocuklara göre farklı değildir^(13,49).

Etki Mekanizması:

Santral sinir sistemi etkisi fentanile benzer. Opioidlerin lipid solübilitesine bağlı non-spesifik mekanizma ve santral sinir sisteminde opioid reseptörleri ile reaksiyona girerek anestezi sağladığı kabul edilmiştir⁽⁴⁷⁾. Lipid solübilitesi düşük olmasına rağmen plazmadaki non-iyonize formu, membran bariyerlerini geçmek için yeteri kadar yüksektir. Etkisi çabuk başlar ve etki süresi kısadır. Fentanilin aksine alfentanilin plazma konsantrasyonlarının sekonder peak'i yoktur⁽¹³⁾.

Etki Gücü:

Alfentanilin bilinç kaybı sağlayan, alışılmış bolus dozu . 50 μ g/kg'dır. Fakat bu doz 5-10 dakika sonra bilinçsizlik durumunu sürdürmeye ve yeterli analjeziyi sağlamaya

yetmeyecektir. Alfentanilin etkin plazma konsantrasyonu 250ng/ml'dir. Bunu sağlayan yükleme dozu 50µg/kg olup idame infüzyon dozu 25-60µg/kg/s'tir⁽⁶¹⁾.

Farmakodinamik Özellikleri:

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:

Alfentanil entübasyona ve laringoskopiye karşı hipertansif ve kardiyovasküler yanıtlan baskılar. Sistemik vasküler direnci azaltabilir; negatif inotropik etkisi yoktur. Çoęunlukla kalp hızı ve ortalama arter basıncı değişmez veya indüksiyon sırasında azalabilir. Kardiyovasküler yapısı normal olan hastalarda alfentanil, anlamlı hemodinamik değişikliklere neden olmaz. Alfentanilin verilme hızı belirgin hipotansiyonun önlenmesinde yardımcı olur^(36,43,57).

Alfentanilin iki özelliği diğer narkotiklere üstünlük sağlar. İlki, bolus alfentanil dozu ile hastaların çoğunda taşikardi ve hipertansiyonun akut episodlarının önlenmesi mümkündür. Morfin ve fentanilin daha büyük dozlarında bile akut gelişen ciddi hipertansiyon ve taşikardi nadiren kontrol altına alınır. İkincisi ise, derlenme periyodunu uzatmadan ek dozlar ile sempatik cevabı etkilemek mümkündür. Kimyasal yapı bakımından fentanile benzerse de intraoperatif hipertansiyonu morfin ve fentanilden daha iyi önler (Tablo5)⁽⁵⁷⁾.

Tablo 5: Narkotiklerin Kardiyovasküler etki açısından karşılaştırılması.

	Morfin	Fentanil	Sufentanil	Alfentanil
İndüksiyon sırasında hemodinamik stabilite	0	4+	4+	2+
İntraoperatif hipertansiyonun -nlenmesi	0	2+	3+	4+
-Akut episodların kontrolü	0	1+	2+	3+
Derlenme hızı	1+	1+	2+	3+

Solunum Sistemine Etkileri:

Alfentanil solunum hızını, dakika ventilasyonu, tidal volümü ve CO₂'e solunumsal yanıtı anlamlı derecede deprese edebilir⁽⁴⁾. Plazma alfentanil konsantrasyonu 250ng/ml üzerinde olduğunda spontan solunum deprese olur⁽¹³⁾.

İlaç Etkileşimi:

Anestezide kullanılan diğer ajanlar, alfentanili etkiler. Diazepam ve diğer benzodiazepinler, öteki narkotikler etki süresini uzatırlar⁽¹³⁾.

Yan Etkileri:

İndüksiyonda hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilir. Diğer opioidlerle olduğu gibi yüksek dozlarda solunum depresyonu ortaya çıkabilir. Opioid antagonistleri ile bu etki önlenebilir. Diğer yan etkiler kas rijiditesi, bulantı ve kusmadır. Kas rijiditesi doza ve verilme hızına bağlıdır^(9,48).

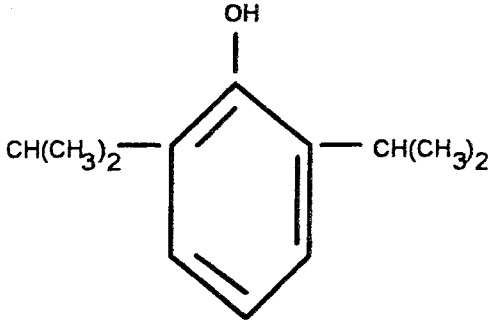
Avantajları⁽⁶⁵⁾:

1. Hızlı bilinç kaybı yapar.
2. Etki süresi kısadır.
3. Minimal kardiyovasküler depresyon.
4. Minimal solunumsal değişiklikler (CO₂'e yanıt erken ortaya çıkar)
5. Diğer sistemik fonksiyonları değiştirmez.
6. Histamin serbestleşmesine sebep olmaz.

PROPOFOL

İlk kez 1977'de Kay tarafından kullanılmıştır. Kimyasal adı: 2.6 disopropyl-fenol (ICI 35868). Kimyasal açıdan barbitürat, steroid, imidazol ve eugenol gibi ajanlara benzemeyen yeni bir intravenöz hipnotik ajandır (Şekil 2)^(45,72).

Şekil 2



Kimyasal Özellikleri:

Propofol yüksek derecede lipofilik, proteine bağlanması yüksek, alkil-fenol kategorisinden sedatif-hipnotik bir ajandır. Bir fenol derivesi olarak suda erimez. Eriyikliğini sağlamak için başlangıçta %15'lik Cremophor EL kullanılmıştır. Fakat Cremophor EL, enjeksiyon yerinde ağrıya ve anaflaktoid reaksiyonlara yol açtığı için 1982'den sonra kullanılmamıştır. %10 soya yağı, %2,25 gliserol ve %1,2 saf yumurta fosfatidinden oluşan yağ emülsiyonunda, %1'lik propofol elde edilmiştir^(12,40).

Farmakokinetik Özellikleri:

Etkisini, tek bir kol-beyin dolaşımı süresi içinde, yaklaşık 30-60 saniyede gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle tek doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnozün süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. %97-98 oranında proteine bağlanır. Distribüsyon yarı ömrü ($t_{1/2 \alpha}$) 2,8 dakika, eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2 \beta}$) 226-274 dakikadır. Halihazırdaki I.V. indüksiyon ajanları içinde en yüksek klirens sahiptir (Klirensi 30-60 ml/kg-dakika). Geniş distrübüsyon volümü (150-1000 l) nedeniyle terminal eliminasyon yarıömrü uzundur. Terminal eliminasyon yarı ömrü 300-700 dakika arasında değişir. Hızlı derlenme propofolün metabolizma ve distrübüsyon özelliklerine bağlı olarak gelişir. Terminal eliminasyon yarı ömrüne bağlı değildir. Propofol infüzyonu sonlandırıldıktan sonra anestezi ve sedatif etkinin sonlanması ilacın santral sinir sisteminden diğer dokulara yaygın redistribüsyonuna ve yüksek metabolik

klirensine bağlıdır. Böylece kan konsantrasyonu azalır ve hızla derlenme gerçekleşir^(12,44,46,81).

Metabolizması:

Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir. Glukoronid konjugasyon ve oksidasyon ürünleri suda çözünür glukoronid ve sülfat konjugatlarıdır. Bu ürünler böbrekler yoluyla atılır. Metabolizması hızlıdır. Renal klirens propofolün total vücut klirensinde küçük bir rol oynar^(12,46). Tek bir bolus dozun yalnızca %20 kadarı 30 dakika sonra değişmeden kalabilir. %0.3 kadarı değişmeden idrarla atılır. Nadir de olsa, uzun süren infüzyona bağlı yeşil idrar görülmektedir. Bu renk değişikliği renal fonksiyonları etkilemez⁽¹⁾. Plazma klirensi hızlıdır. Metabolik klirens hepatic kan akımını aştığı için olası bir ekstra hepatic metabolizma düşünülmektedir^(12,44,81).

Dozaj:

Uyku dozu UD₅₀ 1-2 mg/kg'dır. Premedike edilmemiş hastalarda UD₉₅ 1.5-3 mg/kg'dır^(12,82).

Farmokodinamik Özellikleri:

1.Solunum Sistemi:

İntravenöz indüksiyon dozundan sonra, geçici bir apne ortaya çıkar. Bunun süresi doza ve enjeksiyon hızına bağlıdır. Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. ETCO₂'i artırır. CO₂'e solunumsal cevabı baskılar. Bronkomotor tonusu etkilemez^(12,71).

2.Kardiyovasküler Sisteme Etkisi:

Doza ve indüksiyon hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basımlarında %30'a kadar varan anlamlı düşümlere neden olur. Stroke volümde önemli bir değişikliğe neden olmaz.İndüksiyonda ve devamlı infüzyon sırasında sistemik vasküler rezistans (SVR) ve kardiyak output %10-%20 düşer. Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın santral sempatolitik etkisidir⁽¹⁵⁾. Propofol ile anestezi sırasında bradikardi görülebilir. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte cerrahi yöntemeye bağlı vagal tonusta artma, narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sinoatrial nod ve atrioventriküler ileti üzerine belirgin bir etkisi

yoktur. Sol ventriküler O₂ tüketiminde (%31) ve myokardial kan akımında (%26) azalmaya neden olur^(71,81).

Güçlü bir opioidle birlikte kullanıldığında güvenli bir uygulama sağlar. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıt azalır⁽⁷¹⁾.

3.Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etkisi:

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yoktur.

4. Gastrointestinal Sisteme Etkisi:

Gastrointestinal motiliteyi etkilemez.

5.Santral Sinir Sistemine Etkisi:

Doza bağımlı bir depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon oluşturur. Dozun artmasıyla sedasyonu hipnoz izler⁽¹²⁾. Serebral kan akımını %26-%51 oranında azaltır. Serebral vasküler dirençte %51 kadar artmaya neden olur. Antikonvülsan etkisi vardır^(25,71,81).

6.Trakeal Entübasyona Yanıt:

Entübasyon sırasında oluşabilecek hemodinamik değişiklikleri sınırlar.

7.Koagülasyon Üzerine Etkisi:

ADP'ye bağlı platelet agregasyonu ve kanama zamanı üzerine etkisi yoktur⁽⁷¹⁾.

8.İmmün Sistem:

Propofol, plazma histamin, immün globin ve kompleman C₃ düzeyinde önemli bir artışa neden olmaz.

9.Nöromusküler Blokerlerle Etkileşimi:

Vekuronyum, suksinilkolin veya atrakuryum üzerine etkisi yoktur⁽⁷¹⁾.

10.Enjeksiyon Yerinde:

El sırtındaki küçük bir venden verildiğinde %58'e varan oranda ağrıya yol açar. Propofolden birkaç dakika önce opioid verilmesi, ağrıyı çok aza indirir. Antekubital fossa'dan verildiğinde bu oran çok azdır. I.V. injeksiyondan sonra tromboz veya flebit görülme sıklığı oldukça düşüktür. Arter içine verildiğinde fonksiyon kaybına veya kalıcı

bir sekele yol açmadan geçici hiperemi ve ağrıya neden olur. Propofolden birkaç dakika önce IV 500 µg alfentanil veya 100 µg fentanil verilmesi ağrıyı en aza indirir^(12,71).

Klinik Kullanım :

İdeal intravenöz indüksiyon ajanı özelliklerine sahip olduğu için farklı anestezi protokollerinde kullanılmıştır. Örneğin bolus şeklinde, bolus verilmesi takiben infüzyon şeklinde. O₂/N₂O ile birlikte ve opioidlerle kombine edilerek genel anestezide, sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinde, status epileptikus kontrolünde^(5,71). Havayolu reaktivitesi çok azdır. Endoskopik girişimlerde alternatif indüksiyon ajanı olabilir. Antiemetik etkisi vardır. Bilinçsizliğe giriş hızlıdır. Uyanıklık durumundan ilerleyiş, verbalizasyon kaybı, sözlü emirlere yanıt verememe ve kirpik refleksinin kaybı ile değerlendirilir. Seyrin başlaması, alışılmış indüksiyon ajanlarından pek farklı değildir^(12,71). Malign hipertermili hastalarda tercih edilen bir ajandır⁽²⁷⁾. Porfiriah hastalarda güvenle kullanılır^(42,56).

Derlenme:

Mevcut IV anestezi ajanların eliminasyon yarı ömrü en kısa olanıdır. Hızlı hepatik metabolizma ve metabolitlerinin eliminasyonuna bağlı olarak derlenme hızlıdır, bu döneme ait olası yan etkiler nisbeten görülmez. Subjektif olarak hastalar iyi görünür ve kendilerini iyi hissederler. Daha spesifik olarak indüksiyon dozundan sonra spontan göz açma 2-8 dk arasında, yere ve zamana oryantasyon bundan sonraki 5 dk içinde gerçekleşir; ve böylece erken derlenme dönemi 5-15 dk da tamamlanmış olur. Ameliyat sonrası yan etkiler oldukça azdır. Bulantı-kusma % 0-17, baş ağrısı %12.5, ajitasyon ve huzursuzluk %6 oranında görülebilir^(25,44,71).

HALOTAN

1951 yılında C.K. Suckling tarafından sentez edildi. 1956'da J. Raventos tarafından geliştirildi. O. Brien ve Bryce Smith klinik kullanıma soktular^(11,20).

Kapalı formülü : CF₃-CH-BrCl (2 Bromo-2Chloro-1-1-1 trifluoro Etane)

Fiziksel Özellikleri (Tablo 6):

Renksiz, berrak, yanıcı olmayan bir sıvıdır. Işık etkisinde kaldığı zaman halojenli hidrojen ürünlerine yıkılır. Bunu önlemek için % 0,01 thymol eklenmiştir. Yüksek derecede potent bir anestezi ajandır⁽¹⁾.

Molekül ağırlığı 197.39 ve kaynama noktası 50.2 °C. İnert bir bileşik olduğundan kimyasal reaksiyonlara girmez^(11,6).

Tablo 6: Halotanın fiziksel özellikleri

Molekül Ağırlığı	197.39
Kaynama noktası (°C)	50.2
Kan/gaz partiyon katsayısı	2.5
Yağ/gaz partiyon katsayısı	220
Buhar basıncı 20°C'de mmHg	243
MAC (O ₂)	0.75
Saklanma	%0.01 timol
Metabolizma %	20

Farmakokinetik Özellikleri:

Halotanın kan/gaz erirlik katsayısı 2.5'tur. Nispeten düşük bir değer olduğu için anestezi indüksiyonu hızlıdır. Ancak, alveolar konsantrasyonun inspire edilen konsantrasyonun %50'sine ulaşması için en azından 30 dakika gereklidir. İndüksiyonda %2-4, idamede ise %0.5-2 konsantrasyonda kullanılır. Bilincin geri dönüşü hızlı değildir. Eliminasyonu çok zaman alır^(11,30,64).

Metabolizması:

Vücuda giren halotanın %80 kadarı solunum yolu ile atılır. %20 gibi önemli bir oranda, karaciğerde oksidatif yolla metabolize olur. Son ürünleri idrarla atılır. Oksidatif yolun ana metaboliti trifloroasetik asittir. Az miktarda Cl^- , Br^- ve F^- iyonları idrarla atılır. Halotan hipoksik durumda, fenobarbital ve fenitoin gibi enzim indükleyici ajanların varlığında hepatik mikrozomal enzimlerin stimülasyonu sonucu redüktif yolla metabolize olur. Redüktif metabolizmanın ana ürünleri ise 2klor-1,1,1 trifloretan, 2klor-1,1 difloretilen ve florid iyonudur. Bu redüktif metabolizma ürünleri, halotan anestezisi sonrası gelişen karaciğer hasarından sorumlu tutulmaktadır^(1,3,7,11,64).

Farmakodinamik Özellikleri:

1. Solunum Sistemi:

İrritan değildir. Faringeal ve laringeal refleksler hızla kaybolur. Tükrük ve bronşial sekresyonları azalır. Bronkodilatatör etkisi ile bronkokonstriksiyonu olan hastalarda tercih edilir. Havayolu direncini azaltır. Yüksek konsantrasyonlarda solunumu deprese eder. Solunum derinliği azalır. Solunum hızı artar^(1,11,21).

2. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi:

Myokard kontraktilesi üzerine güçlü bir depresandır. Kalsiyumun sarkoplazmik retikulumdan salınımı ve myofibrillere girişini azaltarak, myokardial aktiviteyi doğrudan etkiler. Doza bağımlı myokardial depresyon yapar. Myokardın metabolik aktivitesi, myokard hücrelerine glikoz alınımının inhibisyonu sonucu güçlü bir şekilde deprese edilir. 1.5-2.0 MAC'da Halotan myokardın O_2 tüketimini %40-60 oranında azaltır. Doza bağımlı olarak kalp debisini azaltır. 2.0 MAC değerinde, ortalama arter basıncı kontrol değerinin %50'si kadar azalır. Halotan güçlü bir vazodilatatördür. Santral vagal uyarı ile kalp atım hızını düşürür. Kalbi endojen ve eksojen katekolaminlere karşı duyarlı hale getirir. Halotan anestezisi sırasında aritmiler görülebilir^(11,54).

3. Karaciğer Üzerine Etkisi:

Karaciğer kan akımını azaltır. Halotan hepatiti son derece nadir olarak ortaya çıkan hepatik bir disfonksiyondur. Bu bozukluğun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Teoriler, toksik metabolit oluşumu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Genel olarak, redüktif metabolizma ürünlerinin daha toksik olduğu düşünülmektedir⁽⁶⁴⁾.

Diğer Teoriler:

- Aşırı duyarlılık
- Hepatik Hipoksi
- Genetik Dispozisyon
- Hepatosellüler Ca⁺⁺ dengesi
- Tymol

Halotan anestezisinden sonra karaciğer disfonksiyonu riskini artıran bir takım etkenler vardır.

1. Obesite: Halotan için daha fazla depo olanağı ve buna bağlı olarak metabolizmanın artmasını sağlar.
2. Hipoksemi
3. Enzim indüksiyonuna neden olan ilaç alımı: Fenobarbital ve fenitoin gibi
4. Halotan alımı arasındaki sürenin kısa olması.

4. Böbreklere Etkisi:

Halotan da diğer inhalasyon anestezikleri gibi böbrek fonksiyonlarını deprese eder. Glomerül filtrasyon hızı, böbrek kan akımı, idrar akımı ve elektrolit atılımı azalır. Fakat nefrotoksik değildir⁽¹¹⁾.

5. Gastrointestinal Sisteme Etkisi:

Gastrointestinal motiliteyi inhibe eder. Ameliyat sonrası bulantı-kusma nadirdir.

6. Santral Sinir Sistemine Etkisi:

Vazodilatasyon nedeniyle serebral kan akımı ve intrakranyal basınç artar. CMRO₂ doza bağımlı olarak azalır⁽¹¹⁾.

7. İskelet Sistemine Etkisi:

İskelet kaslarında gevşemeye neden olur. Böylece non-depolarizan kas gevşeticilerin etkisini artırır⁽¹¹⁾.

8. Uterus ve Plasenta Üzerine Etkisi:

Halotan, anestezinin derinliğine bağlı olarak uterus kaslarında atoni yapar. Plasenta bariyerini kolaylıkla geçer⁽⁶⁴⁾.



MATERYAL ve METOD

Çalışmaya başlamadan önce Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nin onayı alındı.

Bu prospektif çalışma, Göğüs Kalp Damar Cerrahi Kliniği ameliyathanesinde yapıldı. Bütün hastalar ASA I ve ASA II grubundan olup, karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlar çalışma dışı bırakıldı. Yaşları 27-73 (ortalama 45.50 ± 11.57), vücut ağırlığı 45-110 kg (ortalama 68.43 ± 11.96), arasında değişen 10 kadın 20 erkek toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastalar premedikasyon uygulanmadan ameliyat salonuna alındılar. Sırtüstü yatar pozisyonda ECG (elektrokardiyografi), non-invazif arter basıncı ve O₂ saturasyonu monitörize edildi (Protocol, Propaq 104). Antekübital bölgeden 18 no'lu kanülle intravenöz yol açıldı. Birden fazla sıvı verebilmek amacıyla üç yollu musluk bağlandı. %0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Daha sonra invazif arter basıncı ölçmek için, lokal anestezi ile arter radialise 20Gauge kanül yerleştirildi. (Petaş KMN 450) ile kontrol değerler kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu için 50µg/kg bolus alfentanil, kas katılığı sıklığını azaltmak amacıyla 30 saniyenin üzerinde bir hızda verildi^(13,34,59,66,72,79). Yükleme dozu verilirken, apne, kas katılığı olup olmadığı kaydedildi. Spontan solunumu olmayan ve yimelenen sözlü uyarılara rağmen nefes alamayan hastalar apneik kabul edildi. Kas katılığı ise oral havayolu yerleştirildikten sonra, apneik hastaların yeterli derecede ventile edilememesi olarak tanımlandı⁽⁷²⁾.

Propofolden sonra 1-2 mg/kg propofol (Diprivan) kirpik refleksi kayboluncaya kadar 30-60 saniye süre içinde verildi. Enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık olup olmadığı kaydedildi. Kas gevşemesi için 0.6 mg/kg atrakuryum (Tracrium) verildi.

Maske ile %100 O₂ verilerek ventile edilen hastalar, kas gevşemesi, periferik sinir stimülatörü (Paragraph PRG 100) ile dörtlü uyarı (train of four) verilerek kontrol edildikten sonra uygun bir portex tüple orotrakeal entübe edildiler. Solunum 3/5 oranındaki O₂/Hava karışımı ile kontrollü olarak sürdürüldü (Vt: 10 ml/dk, f:12/dk).

Alfentanil yükleme dozunu takiben, 1µg/kg/dk hızda volümetrik infüzyon pompası (IVAC 770) ile sabit hızda verildi⁽⁷⁹⁾. Sürekli kas gevşemesi için 0.3 mg/kg/saat hızında

atrakuryum perfüzer ile verildi. Nöromüsküler blokaj takibi için ulnar sinir trasesi üzerine periferik sinir stimülatörü bağlandı (Paragraph PRG 100)⁽⁵²⁾.

Anestezi ve cerrahi işlem sırasında ECG, kalp hızı, sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncı, O₂ saturasyonu, kas gevşemesi devamlı şekilde monitörize edildi.

Anestezi derinliği PRST skörlama sistemi ile değerlendirildi (Tablo3)⁽²²⁾. Buna göre hastalarda, sistolik arter basıncı, kalp hızı, terleme ve gözyaşı beş dakikada bir kaydedildi ve puan verildi (Tablo 7). Halotan konsantrasyonu PRST skoru 0-1 puan olacak şekilde ayarlandı.

Tablo 7: PRST değerlendirme sistemi

Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	Kontrol* + (0-15)	0
	Kontrol + (15-30)	1
	Kontrol + 30	2
Kalp Atım Hızı (Atım / dk)	Kontrol + (0-15)	0
	Kontrol + (15-30)	1
	Kontrol + 30	2
Terleme	Yok	0
	Dokunma ile cilt nemli	1
	Görünür ter damlaları	2
Göz Yaşı	Göz açıldığında yaş yok	0
	Göz açıldığında yaş var	1
	Kapalı göz kenarından yaş geliyor	2

*Kontrol değeri: Anestezi öncesi ölçülen değeri.

Puanlama işlemi şöyle yapıldı:

Her bir klinik bulgu için verilen puanların toplamı hastanın o andaki PRST skor değerini gösterdi. Bu değeri yükseldikçe anestezi derinliğinin azaldığı kabul edildi.

Ameliyatın bitmesine 30 dakika kala halotan kesilerek, 6mg/kg/saat hızda propofol infüzyonuna başlandı^(16,38). Alfentanil ve atrakuryum infüzyonuna ameliyatın bitiminden 15 dakika önce son verildi⁽⁷⁹⁾. Propofol infüzyonuna son cilt sütürüne kadar devam edildi.

Ameliyatın sonunda, residüel nöromüsküler blok dörtlü uyarı (train of four) ile kontrol edilerek, gerekiyorsa atropin ve neostigmin ile antagonize edildi. Spontan solunum yeterli olunca trakea ekstübe edildi.

Derlenme süreci anestezide erken, orta ve geç olmak üzere üç döneme ayrılır. Erken derlenme dönemi trakeal ekstübasyondan, hastanın doğum tarihini doğru olarak söylediği zamana kadar olan ara olarak belirlenir. Erken derlenme dönemi üç parametre ile değerlendirilir⁽³⁸⁾;

1. Uyanma: Anestezik madde verilmesinin sonlandırılmasından hastaların spontan olarak gözlerini açmalarına kadar geçen zamandır.
2. Komutlara cevap verebilme: Anestezik madde verilmesinin sonlandırılmasından hastaların basit sözlü komutlara (gözünü aç, dilini çıkar) yanıt verebildiği süredir.
3. Oryantasyon zamanı: Hastaların ismini, doğum tarihini ve buldukları yeri doğru olarak söyleyebildiği süredir. Bu süre sonunda hastalar koruyucu reflekslerini kazanmıştır; ve derlenme odasından ayrılabilir.

Orta (intermediate) derlenme dönemi genellikle ayaktan yapılan girişimlerde, hasta taburcu edilmeden önce kullanılır ve erken derlenme dönemi bitiminden hastaların taburcu olma kriterlerini kazandıkları zamana kadar geçen süredir. Geç derlenme dönemi ise hastaların normal aktivitelerini kazandıkları süredir⁽²⁴⁾.

Derlenmeyi değerlendiren testler, bilincin geri dönüşünün değerlendirilmesi gibi basitten kompleks psikomotor testlere kadar değişir^(10,70). Basit sorulara yanıt verme yeteneği bilincin geri döndüğünü gösterir. Tekrarlanabilir olması, deneyimli gözlemcilere gereksinim olmaması üstünlük sağlar. Bu çalışmada formal psikomotor testler pratik olmadığı ve deneyimli gözlemcilere gereksinim olduğu için uygulanmadı⁽⁷⁹⁾.

Propofol infüzyonu kesildikten sonra ekstübasyon zamanı, spontan göz açma, sözlü komutlara uygun yanıt (gözünü aç, dilini çıkar), oryantasyon zamanı (yere, kişiye, zamana; burası neresi, ben kimim, doğum tarihi) kaydedildi^(58,68,70,74,84).

Ayrıca tüm hastalar 1.,5.,15. ve 30. dakikalarda derlenme dönemi özelliklerini, solunum-dolaşım sistemi bulgularını, cilt görünümünü ve kas aktivitesini değerlendirme olanağı veren Aldrete ve Kroulik'in^(3,54) anestezisi sonrası derlenme değerlendirme sistemi ile değerlendirildi (Tablo 8). Her bir klinik bulgu için verilen puanların toplamı hastanın o andaki derlenme hızı ve kalitesini göstermektedir. 10 puan tam derlenme olarak kabul

edildi. Ne kadar kısa zamanda 10 puana ulaşırsa o kadar hızlı ve kaliteli bir derlenme sağlanmış olmaktadır^(37,51).

Tablo 8: ALDRETE derlenme değerlendirme sistemi

HAREKET	Amaca yönelik	2
	Rastgele	1
	Yok	0
SOLUNUM	Derin nefes alıp öksürebiliyor	2
	Dispneik ve sınırlı soluyor	1
	Apneik	0
ŞUUR	Uyanık şuurlu	2
	Uykulu fakat uyandırılabilir	1
	Uyaranla ancak uyanıyor	0
CİLT	Pembe	2
	Soluk	1
	Siyanotik	0
DOLAŞIM	Kan basıncı Anestezi öncesi \pm %20	2
	Kan basıncı Anestezi öncesi \pm %20 -%50	1
	Kan basıncı Anestezi öncesi \pm %50	0

Bu dönemde ortaya çıkabilecek dolaşım ve solunum sistemi komplikasyonları ile bulantı-kusma, baş dönmesi, başağrısı, titreme gibi yan etkiler ile anestezi sırasında farkında olma hali olup olmadığı kaydedildi.

Ameliyat sonrası 2. saatte hastalar yataklarında görülerek solunum-dolaşım sistemi ve yan etkiler açısından yeniden değerlendirildiler.

Sonuçlar ortalama \pm SEM (standart hata: standart error of the mean) olarak belirtildi. Ortalamalar arasındaki farklılıkların istatistiksel analizi eşleştirilmiş t testi kullanılarak yapıldı ve "p" değeri

$p > 0.05$ anlamsız

$p < 0.05$ anlamlı

$p < 0.001$ ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 30 hastanın 20'si erkek, 10'u kadındı. Yaş ortalaması 45.50 ± 11.57 idi. En genç hasta 27, en yaşlı hasta 73 yaşındaydı. Vücut ağırlıkları, ortalama 68.43 ± 11.96 olup 45-110 kg arasındaydı. 17 hasta ASA I, 13 hasta ASA II grubundandı. Ameliyat süresi ortalama olarak 172.50 ± 68.07 dakika olarak bulundu. En kısa süre 80 dakika, en uzun süre 330 dakika idi (Tablo 9a,b).

Tablo 9a:

HASTA(n)	30
YAŞ (Yıl)	45.50 ± 11.57
CİNSİYET (E/ K)	20/10
AĞIRLIK (Kg)	68.43 ± 11.96
AMELİYAT SÜRESİ (dk)	172.50 ± 68.07

İndüksiyonun başında $50 \mu\text{g/kg}$ bolus alfentanilin 30 saniyenin üzerinde bir hızda verilmesini izleyen dönemde hastaların hiçbirinde kas katılığı ve apne gözlenmedi. Propofol verildikten sonra enjeksiyon yerinde ağrı-kızarıklık olmadı.

HEMODİNAMİK BULGULAR

Sistolik Arter Basıncı (SAB) (Tablo 10):

Ameliyat öncesi ortalama değer 149.33 ± 12.96 mmHg, indüksiyonda 120.77 ± 10.03 mmHg, entübasyonda 128.67 ± 7.29 mmHg, halotan döneminde 126.03 ± 9.79 mmHg, propofol döneminde 124.70 ± 9.50 mmHg, ekstübasyon döneminde 137.53 ± 8.70 mmHg olarak bulundu.

Ameliyat öncesine göre (Kontrol Değeri)

Ameliyat öncesi değer diğer dönemler ile karşılaştırıldığında SAB'daki düşüş oranları indüksiyonda %19.13, entübasyonda %13.84, halotan döneminde %15.60, propofol döneminde %16.50, ekstübasyonda %7.90 idi ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

İndüksiyon dönemine göre

Entübasyonda, indüksiyon dönemine kıyasla %6.54 oranında bir artış oldu. İstatistiksel olarak ileri derecede anlamlı iken ($p<0.001$), PRST skorlama sistemine göre anlamlı değildi. Halotan ve propofol dönemlerinde indüksiyon dönemine kıyasla sırasıyla %4.36 ve %3.26'lık artışlar görüldü. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Ekstübasyon döneminde ise indüksiyon dönemine kıyasla %13.88 artış görüldü, bu artış da ileri derecede anlamlı idi ($p<0.001$).

Entübasyon dönemine göre

Halotan döneminde %2.5, propofol döneminde %3.08'lik anlamlı ($p<0.05$) düşüşler ve ekstübasyon döneminde de %6.89'lık ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bir yükselme görüldü.

Halotan dönemine göre

Halotan dönemine göre propofol dönemi karşılaştırıldığında, SAB'daki %1.06'lık düşüş istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ($p>0.05$). Her iki dönemde de kardiyovasküler yönden tam bir stabilite sağlandı. Ekstübasyon sonrası %9.12'lik ileri derecede anlamlı bir artış görüldü ($p<0.001$).

Propofol dönemine göre

Ekstübasyon sonrası görülen %10.29'luk artış istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.001$). Ekstübasyondan sonraki 15 dakika içindeki SAB, ortalama 137.53 mmHg olup ameliyat öncesi değerden düşük kaldı.

Diastolik Arter Basıncı (DAB) (Tablo 11):

Ameliyat öncesi ortalama değer 79.77 ± 8.28 mmHg, indüksiyonda 64.43 ± 7.31 mmHg, entübasyonda 72.77 ± 6.22 mmHg, halotan döneminde 71.43 ± 6.86 mmHg, propofol döneminde 70.80 ± 7.07 mmHg, ekstübasyon döneminde 75.53 ± 6.12 mmHg olarak bulundu.

Ameliyat öncesine göre

Ameliyat öncesi değer diğer dönemler ile karşılaştırıldığında DAB'daki düşüş oranları indüksiyonda %19.22, entübasyonda %8.78, halotan döneminde %10.45, propofol

döneminde %11.24 oranlarında olmak üzere ileri derecede anlamlı ($p<0.001$), ekstübasyonda ise %5.31 oranında anlamlı ($p<0.05$) değişimler görüldü.

İndüksiyon dönemine göre

İndüksiyon dönemine kıyasla entübasyonda %12.93, halotan döneminde %10.86, propofol döneminde %9.88, ekstübasyon döneminde %17.23 oranında ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) artışlar oldu.

Entübasyon dönemine göre

Entübasyon dönemine kıyasla halotan döneminde %1,83, propofol döneminde de %2.70'lik anlamsız ($p>0.05$) düşüşler görülürken, ekstübasyonda %3.80 oranında anlamlı ($p<0.05$) bir artış görüldü.

Halotan dönemine göre

Halotan dönemine kıyasla propofol döneminde %0.89'luk anlamsız ($p>0.05$) bir düşüşe karşılık ekstübasyon döneminde %5.74'lük anlamlı ($p<0.05$) bir artış görüldü.

Propofol dönemine göre

Propofol dönemine göre ekstübasyon dönemindeki %6.69'luk artış ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bulundu.

Ortalama Arter Basıncı (OAB) (Tablo 12)

Ameliyat öncesi ortalama değer 102.96 ± 8.58 mmHg, indüksiyonda 83.21 ± 6.94 mmHg, entübasyonda 91.40 ± 5.72 mmHg, halotan döneminde 89.63 ± 6.81 mmHg, propofol döneminde 88.77 ± 6.87 mmHg, ekstübasyon döneminde 96.20 ± 5.92 mmHg olarak bulundu.

Ameliyat öncesine göre

Ameliyat öncesi değer diğer dönemler ile karşılaştırıldığında OAB'daki düşüş oranları indüksiyonda %19.18, entübasyonda %11.22, halotan döneminde %12.94, propofol döneminde %13.78, ekstübasyonda %6.56 oranlarında olmak üzere ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bulundu.

İndüksiyon dönemine göre

İndüksiyon dönemine kıyasla entübasyonda %9.84, halotan döneminde %7.72, propofol döneminde %6.68, ekstübasyon döneminde %15.61 oranında ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) artışlar oldu.

Entübasyon dönemine göre

Entübasyon dönemine kıyasla halotan döneminde %1,93, propofol döneminde de %2.88'lik anlamlı ($p<0.05$) düşüşler görülürken, ekstübasyonda %5.25 oranında ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bir artış görüldü.

Halotan dönemine göre

Halotan dönemine kıyasla propofol döneminde %0.97'lik anlamsız ($p>0.05$) bir düşüş karşılık ekstübasyon döneminde %7.33'lük ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bir artış görüldü.

Propofol dönemine göre

Propofol dönemine göre ekstübasyon dönemindeki %8.37'lik artış ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bulundu.

Kalp Atım Hızı (KAH) (Tablo 13):

Ameliyat öncesi ortalama değer 86.57 ± 6.67 mmHg, indüksiyonda 65.87 ± 7.66 mmHg, entübasyonda 73.93 ± 6.07 mmHg, halotan döneminde 68.80 ± 6.60 mmHg, propofol döneminde 69.53 ± 6.66 mmHg, ekstübasyon döneminde 80.20 ± 4.44 mmHg olarak bulundu.

Ameliyat öncesine göre

Ameliyat öncesi değer diğer dönemler ile karşılaştırıldığında KAH'daki düşüş oranları indüksiyonda %23.91, entübasyonda %14.59, halotan döneminde %20.52, propofol döneminde %19.68, ekstübasyonda %7.35 oranlarında olmak üzere ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bulundu.

İndüksiyon dönemine göre

İndüksiyon dönemine kıyasla entübasyonda %12.25 ileri derecede anlamlı ($p<0.001$), halotan döneminde %4.45 anlamlı ($p<0.05$), propofol döneminde %5.57 anlamlı

($p<0.05$), ekstübasyon döneminde %21.76 oranında ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) artışlar oldu.

Entübasyon dönemine göre

Entübasyon dönemine kıyasla halotan döneminde %6.94, propofol döneminde de %5.95'lik anlamlı ($p<0.05$) düşüşler görülürken, ekstübasyonda %8.48 oranında ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bir artış görüldü.

Halotan dönemine göre

Halotan dönemine kıyasla propofol döneminde %1.07'lik anlamsız ($p>0.05$) bir düşüğe karşılık ekstübasyon döneminde %16.57'lik anlamlı ($p<0.001$) bir artış görüldü.

Propofol dönemine göre

Propofol dönemine göre ekstübasyon dönemindeki %15.34'lük artış ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bulundu.

HALOTAN KONSANTRASYONU

Hastalara 50µg/kg bolus dozu takiben 1µg/kg/saat sabit hızda alfentanil infüzyonu uygulanırken hipnotik olarak seçtiğimiz halotan konsantrasyonu PRST değerlendirme sistemine göre belirlendi ve skor 0-1 arasında tutulmaya çalışıldı. Bunu sağlayan ortalama halotan konsantrasyonu 0.49± 0.09 (Tablo 14) olarak bulundu.

PROPOFOL MİKTARI

Hipnotik olarak indüksiyonda ve ameliyatın son yarım saatinde yine PRST değerlendirme sistemine göre 6mg/kg/saat hızda propofol kullanıldı. Kullanılan toplam miktar ortalama 297.63±49.21 mg idi (Tablo 14).

ALFENTANİL MİKTARI

İndüksiyonda 50µg/kg ve takiben 1µg/kg/dk yaklaşık iki saat süreyle kullandığımızda toplam doz ortalama 14288.17±5903.52 µg idi (Tablo 14).

Tablo 14:

AMELİYAT SÜRESİ (dk)	172.50±68.07
HALOTAN KONSANTRASYONU (%)	0.49±0.09
PROPOFOL MİKTARI (mg)	297.63±49.21
TOPLAM ALFENTANİL MİKTARI (µg)	14288.17±5903.52

DERLENME (Tablo 15a,b):

Hastalar, ameliyatın bitiminde propofol infüzyonu kesildikten sonra ortalama 4.37 ± 2.33 dakikada ekstübe edildiler, anesteziiden çıkış oldukça yumuşak ve hızlıydı. Sözlü komuta yanıt süresi ortalama 5.23 ± 2.87 dakika idi. Oryantasyon ise ortalama 7.43 ± 3.53 dakikada tamamlandı. Aldrete skoruna göre bütün hastalar 9.83 ± 2.93 dakikada 10 tam puana ulaştılar.

Derlenme döneminde solunum ve dolaşım komplikasyonları ile karşılaşılmaı. Hiç bir hastanın narkotik antagoniste gereksinimi olmadı.

Hastalar ağrısız olarak uyandılar. Hastaların hiçbirinde kusma, baş dönmesi ve titreme olmadı. İki hastada bulantı (%6,66), üç hastada baş ağrısı (%10) yakınması oldu. Anestezi süresince farkında olma hali olmadığını ifade ettiler.

Sonuç olarak hızlı, kaliteli ve güvenli bir derlenme dönemi gözlemlendi.

Tablo 15a:

SPONTAN GÖZ AÇMA ZAMANI (dk)	3.9 ± 1.2
EKSTÜBASYON ZAMANI (dk)	4.37 ± 2.33
SÖZLU KOMUTLARA YANIT (dk)	5.23 ± 2.87
ORYANTASYON (dk)	7.43 ± 3.53
ALDRETE SKORU (dk)	9.83 ± 2.93

TABLO 9b: OLGULARIN DEMOGRAFİK DAĞILIMI

NO	CİNS	YAŞI	BOY	KİLO	AMELİYAT	ASA
1	E	52	160	66	BİL SEMPATEKTOMİ	2
2	K	55	158	70	BRA. ANE. EXPL.	1
3	E	42	170	80	İLİOFEMORAL OBST.	1
4	E	30	160	60	BİL SEMPATEKTOMİ	2
5	E	58	165	68	İLİOFEMORAL OBST.	1
6	E	27	170	80	SOL. SEMPATEKTOMİ	1
7	K	33	160	46	LOMBER SEMPATEKTOMİ	1
8	E	45	180	60	TOS	1
9	E	42	170	70	LOBEKTOMİ	1
10	E	73	170	75	ANEVRİZMEKTOMİ	2
11	E	44	173	60	META. AMPUTASYON	1
12	K	32	165	58	BİLAT. TOS	1
13	K	34	160	80	TOS	1
14	E	47	168	70	SEMPATEKTOMİ	1
15	E	53	165	65	TORAKOTOMİ	2
16	E	46	175	80	TORAKOTOMİ	2
17	E	68	174	60	SOL PNÖMONEKTOMİ	1
18	K	37	160	60	SCALENEKTOMİ	1
19	K	27	160	45	TOS	1
20	E	57	170	77	TORAKOTOMİ	2
21	K	62	155	76	LOBEKTOMİ	2
22	E	52	170	63	FEMPOP BYPASS	2
23	K	38	160	68	TOS	1
24	K	43	160	70	K. MİTRAL KOMİS.	2
25	E	46	175	65	LABEKTOMİ	2
26	K	36	165	110	TOS	2
27	E	45	170	75	KOSTO RESEKSİYONU	1
28	E	57	167	66	FEMPOP BYPASS	2
29	E	45	170	60	AORTA FEMORAL BYPASS	1
30	E	39	163	70	FEMORAL ARTER LİGASYONU	2
Ortalama		45.50	166.27	68.43		
Standart sapma		±11.57	6.12	11.96		
En az		27	155	45		
En çok		73	180	110		

TABLO 10: SİSTOLİK ARTER BASINCININ DEĞİŞİMİ

NO	PREOP	İNDÜKSİYON	ENTÜBASYON	HALOTAN	PROPOFOL	EKSTÜBASYON SONRASI
1	165	130	135	125	128	148
2	140	115	122	115	118	132
3	135	115	120	120	120	128
4	155	125	128	130	135	148
5	145	118	124	132	134	146
6	150	130	136	134	136	140
7	134	115	124	130	124	132
8	140	124	128	120	118	128
9	142	110	122	122	116	126
10	173	124	136	138	134	148
11	138	112	126	110	108	134
12	150	126	132	122	125	138
13	132	105	120	118	120	128
14	140	124	128	108	110	134
15	170	130	138	136	138	144
16	142	110	126	120	127	136
17	150	118	124	122	118	128
18	160	132	136	130	128	144
19	150	122	130	130	124	138
20	160	128	134	138	134	146
21	140	114	122	120	118	126
22	160	126	132	135	136	150
23	118	88	105	100	102	120
24	160	122	132	138	124	138
25	150	126	132	128	124	136
26	155	130	134	130	126	138
27	150	128	134	124	114	136
28	170	132	138	138	132	152
29	140	110	124	128	128	132
30	166	134	138	140	142	152
Ortalama	149.33	120.77	128.67	126.03	124.70	137.53
Standart sapma	± 12.96	10.03	7.29	9.79	9.50	8.70
En az	118	88	105	100	102	120
En çok	173	134	138	140	142	152

TABLO 11: DİASTOLİK ARTER BASINCININ DEĞİŞİMİ

NO	PREOP	İNDÜKSİYON	ENTÜBASYON	HALOTAN	PROPOFOL	EKSTÜBASYON SONRASI
1	95	75	80	82	85	86
2	80	60	65	62	62	80
3	74	60	62	74	80	76
4	72	64	66	72	76	68
5	80	70	72	82	74	76
6	70	65	64	65	72	68
7	74	65	66	70	68	72
8	60	50	62	72	70	68
9	80	55	70	68	70	74
10	80	76	78	62	66	76
11	80	65	72	70	70	72
12	70	58	68	62	70	76
13	80	62	76	72	70	76
14	82	64	74	60	60	68
15	95	70	78	82	82	92
16	76	56	70	68	60	70
17	82	66	72	76	65	78
18	85	74	80	82	80	82
19	78	62	74	74	70	70
20	80	62	76	70	68	72
21	70	58	66	68	64	68
22	100	84	88	78	74	82
23	76	58	70	60	66	72
24	80	64	72	74	64	74
25	82	62	76	64	72	76
26	72	60	72	72	84	82
27	82	58	80	76	58	70
28	92	76	78	76	74	86
29	82	66	76	68	72	78
30	84	68	80	82	78	78
Ortalama	79.77	64.43	72.77	71.43	70.80	75.53
Standart sapma	± 8.28	7.31	6.22	6.86	7.07	6.12
En az	60	50	62	60	58	68
En çok	100	84	88	82	85	92

TABLO 12: ORTALAMA ARTER BASINCININ DEĞİŞİMİ

NO	PREOP	İNDÜKSİYON	ENTÜBASYON	HALOTAN	PROPOFOL	EKSTÜBASYON SONRASI
1	118	93	98	96	99	107
2	100	78	84	80	81	97
3	94	78	81	89	93	93
4	100	84	87	91	96	95
5	102	86	89	99	94	99
6	97	87	88	88	93	92
7	94	82	85	90	87	92
8	87	75	84	88	86	88
9	101	73	87	86	85	91
10	111	92	97	87	89	100
11	99	81	90	83	83	93
12	97	81	89	82	88	97
13	97	76	91	87	87	93
14	101	84	92	76	77	90
15	120	90	98	100	101	109
16	98	74	89	85	82	92
17	105	83	89	91	83	95
18	110	93	99	98	96	103
19	102	82	93	93	88	93
20	107	84	95	93	90	97
21	93	77	85	85	82	87
22	120	98	103	97	95	105
23	90	68	82	73	78	88
24	107	83	92	95	84	95
25	105	83	95	85	89	96
26	100	83	93	91	98	101
27	105	81	98	92	77	92
28	118	95	98	97	93	108
29	101	81	92	88	91	96
30	111	90	99	101	99	103
Ortalama	102.96	83.21	91.40	89.63	88.77	96.20
Standart sapma	± 8.58	6.94	5.72	6.81	6.87	5.92
En az	87	68	81	73	77	87
En çok	120	98	103	101	101	109

TABLO 13: KALP ATIM HIZININ DEĞİŞİMİ

NO	PREOP	İNDÜKSİYON	ENTÜBASYON	HALOTAN	PROPOFOL	EKSTÜBASYON SONRASI
1	96	74	80	65	70	78
2	80	62	70	65	67	72
3	83	60	66	73	78	82
4	88	66	72	68	74	82
5	86	62	68	60	60	78
6	80	60	66	68	64	88
7	91	66	78	82	82	86
8	82	62	72	58	61	82
9	94	70	74	76	84	76
10	78	58	62	68	76	74
11	88	64	74	70	68	86
12	80	60	66	72	76	78
13	85	66	76	62	66	76
14	92	78	82	74	68	86
15	84	72	76	70	66	76
16	92	54	72	60	64	86
17	90	76	82	74	81	76
18	88	62	74	60	63	78
19	98	80	84	72	70	86
20	84	72	76	78	65	78
21	76	58	68	62	64	76
22	84	58	76	62	60	80
23	82	62	74	78	68	76
24	96	74	78	72	76	84
25	88	66	76	70	76	82
26	92	68	80	62	62	80
27	102	86	88	82	68	88
28	82	58	72	68	66	80
29	78	60	66	64	70	76
30	78	62	70	69	73	80
Ortalama	86.57	65.87	73.93	68.80	69.53	80.20
Standart sapma	± 6.67	7.66	6.07	6.60	6.66	4.44
En az	76	54	62	58	60	72
En çok	102	86	88	82	84	88

HEMODİNAMİK BULGULARIN TOPLU OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

					EKSTUBASYON SONRASI 15 dk
				PROPOFOL	p<0.001 (↑)
			HALOTAN	p>0.05 (↓)	p>0.05 (↑)
		ENTUBASYON	p<0.05 (↓)	p<0.05 (↓)	p<0.001 (↑)
	İNDÜKSİYON	p<0.001 (↑)	p<0.05 (↑)	p<0.05 (↑)	p<0.001 (↑)
PREOP	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)

SİSTOLİK ARTER BASINCI

					EKSTUBASYON SONRASI 15 dk
				PROPOFOL	p<0.001 (↑)
			HALOTAN	p>0.05 (↓)	p<0.05 (↑)
		ENTUBASYON	p>0.05 (↓)	p>0.05 (↓)	p<0.05 (↑)
	İNDÜKSİYON	p<0.001 (↑)	p<0.001 (↑)	p<0.001 (↑)	p<0.001 (↑)
PREOP	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.05 (↓)

DİASTOLİK ARTER BASINCI

					EKSTUBASYON SONRASI 15 dk
				PROPOFOL	p<0.001 (↑)
			HALOTAN	p>0.05 (↓)	p<0.001 (↑)
		ENTUBASYON	p<0.05 (↓)	p<0.05 (↓)	p<0.001 (↑)
	İNDÜKSİYON	p<0.001 (↑)	p<0.001 (↑)	p<0.001 (↑)	p<0.001 (↑)
PREOP	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)

ORTALAMA ARTER BASINCI

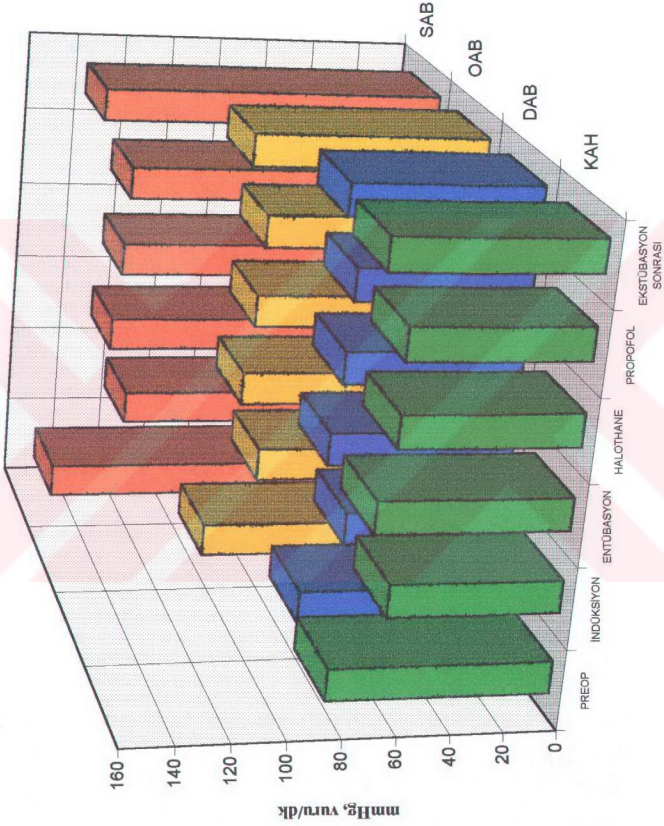
					EKSTUBASYON SONRASI 15 dk
				PROPOFOL	p<0.001 (↑)
			HALOTAN	p>0.05 (↓)	p<0.001 (↑)
		ENTUBASYON	p<0.05 (↓)	p<0.05 (↓)	p<0.001 (↑)
	İNDÜKSİYON	p<0.001 (↑)	p<0.05 (↑)	p<0.05 (↑)	p<0.001 (↑)
PREOP	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)	p<0.001 (↓)

KALP ATIM HIZI

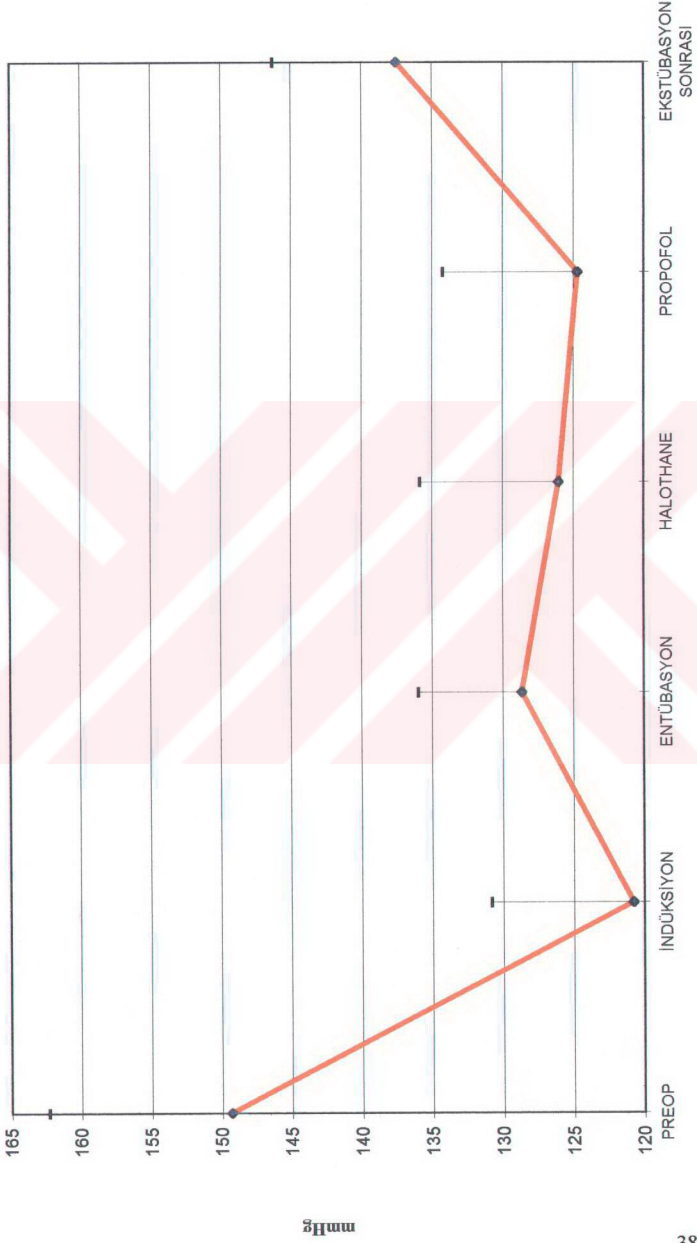
TABLO 15b: DERLENME DÖNEMİ ÖZELLİKLERİ

NO	EKSTÜBASYON ZAMANI	SÖZLÜ KOMUTA YANIT	ORYANTASYON
1	4	6	7
2	4	2	7
3	5	6	10
4	3	5	6
5	8	8	18
6	4	4	5
7	3	3	4
8	3	4	5
9	7	7	10
10	6	9	10
11	3	3	5
12	4	5	7
13	2	2	3
14	2	3	5
15	2	5	6
16	10	11	12
17	7	8	10
18	2	3	5
19	1	2	4
20	10	13	15
21	5	10	15
22	5	7	9
23	2	2	3
24	5	5	6
25	6	6	8
26	5	3	8
27	4	5	6
28	2	3	4
29	5	5	10
30	2	2	3
Ortalama	4.37	5.23	7.53
Standart Sapma	± 2.33	2.87	3.79
En az	1	2	3
En çok	10	13	18

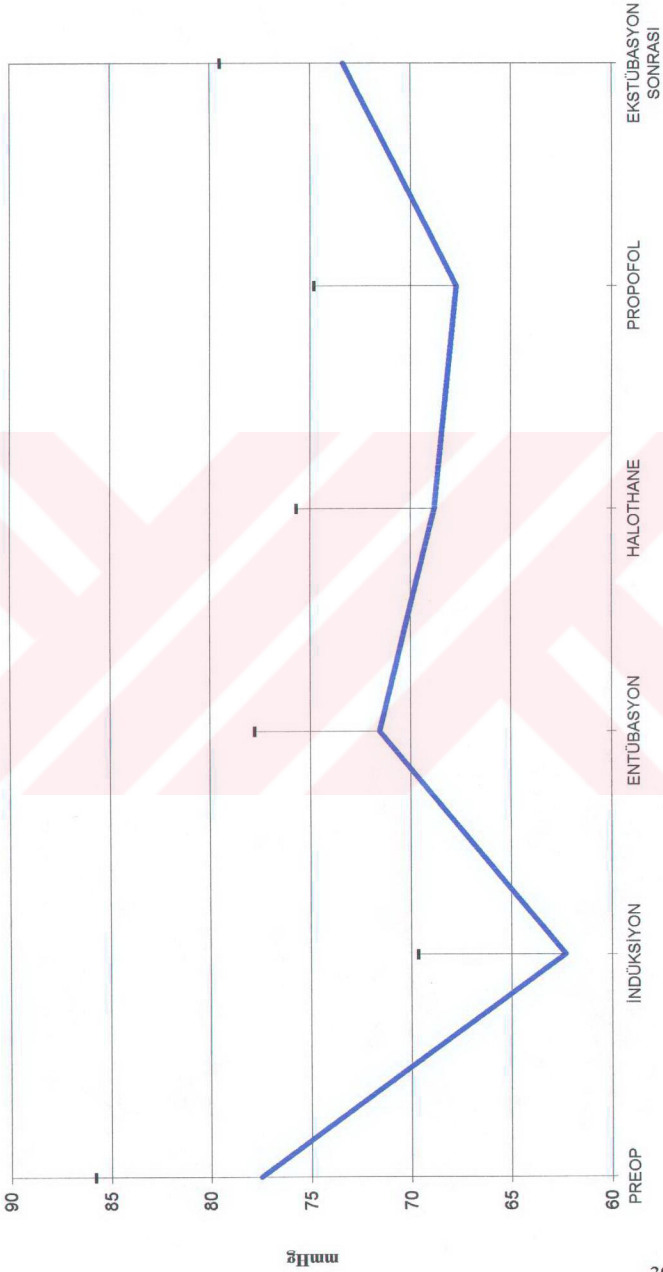
HEMODİNAMİK BULGULAR



SİSTOLİK ARTER BASINCININ AMELİYAT DÖNEMLERİNE GÖRE DEĞİŞİMİ



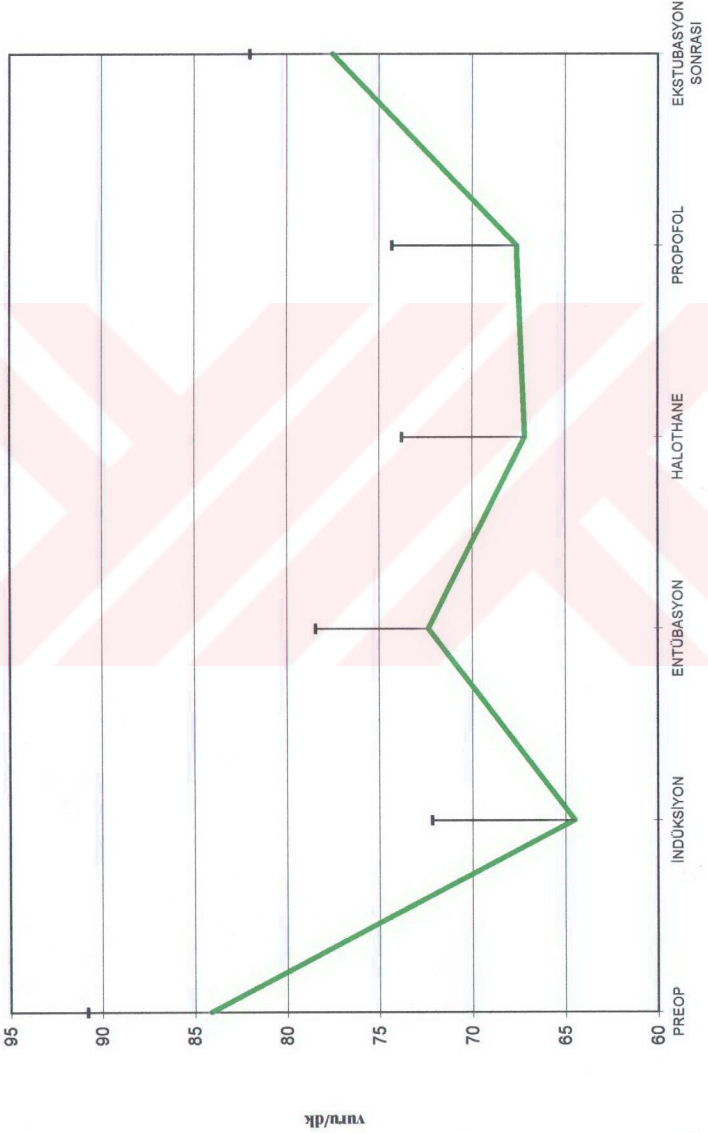
DİASTOLİK ARTER BASINCININ AMELİYAT DÖNEMLERİNE GÖRE DEĞİŞİMİ



ORTALAMA ARTER BASINCININ AMELİYAT DÖNEMLERİNE GÖRE DEĞİŞİMİ

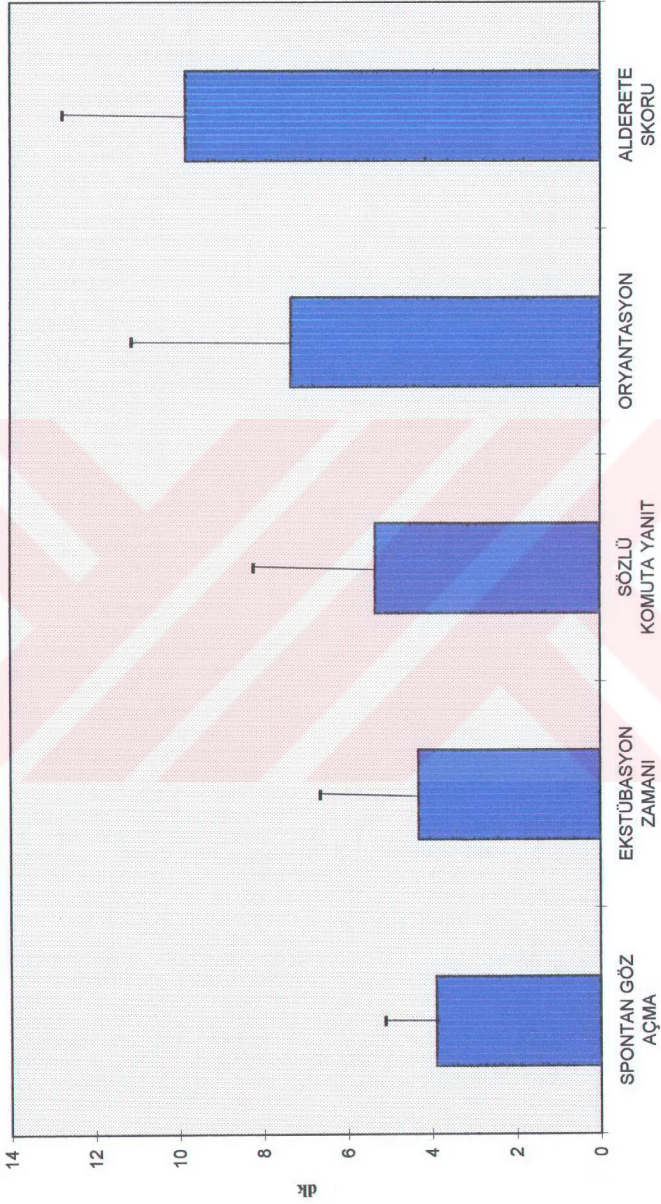


KALP ATIM HIZININ AMELİYAT DÖNEMLERİNE GÖRE DEĞİŞİMİ



vuru/dk

DERLENME DÖNEMİ ÖZELLİKLERİ



MALİYET

Bu çalışmaya başlarken amacımız, ideal cerrahi koşulların sağlanması ile birlikte hızlı, kaliteli ve güvenli bir derlenme dönemi elde ederken , aynı zamanda bu koşulları sağlayan anestezi tekniğini, ülkemizin ekonomik durumuna uygun hale getirmektir.

Propofol, intravenöz hipnotik ajan olarak, inhalasyon ajanlarına göre birçok üstünlüğü olmasına karşın, ameliyat boyunca infüzyon halinde kullanımının maliyeti oldukça yüksektir. Bu nedenle halotanı ameliyatın son 30 dakikasına kadar, hipnotik etkiyi sağlayacak konsantrasyonda kullanarak maliyeti azaltmayı amaçladık. Propofölü indüksiyonda ve ameliyatın son 30 dakikasında 6mg/ kg/s sabit hızda infüzyon halinde kullandık. Ortalama 172.50 ± 68.07 dakika süren bir ameliyatta propofol miktarı 297.63 ± 49.21 mg olarak bulundu. Propofölün 200 mg'lık ampül fiyatı 487.000 TL olduğu için bizim uyguladığımız teknikte propofölün maliyeti 714.320 ± 118.101 TL olarak bulundu. Bir şişe halotan fiyatı ise 370.000 TL dir. TIVA uygulaması olsaydı Ortalama 172.50 ± 68.07 dakika süren bir ameliyat için üç basamaklı propofol infüzyon şemasına göre (10 mg/kg/s 10 dakika, 8 mg/kg/s 10 dakika, 6 mg/kg/s ameliyat sonuna kadar) propofol miktarı 1440.22 ± 558.01 mg olup bunun TL olarak maliyeti $3.678.133 \pm 1.344.566$ TL olacaktır.

TARTIŞMA

Dengeli anestezi, spesifik etkilerinden yararlanmak amacıyla, ilaçların ve tekniklerin kombine edilmesiyle oluşturulan anestezi tekniği olarak tanımlanır. Genel anestezinin her bir bileşeni için (hipnoz, analjezi, kas gevşemesi) spesifik ilaç kullanılması kavramı, ilk kez GW Crile tarafından 1900-1911 yılları arasında ortaya atılıp uygulandı⁽¹⁴⁾. Dengeli anestezi terimi ilk kez Lundy tarafından kullanıldı. Lundy, ajanların ve tekniklerin birlikte dengeli kullanımı ile anestezinin farklı bileşenleri olan hipnoz, analjezi ve kas gevşemesinin, otonom reflekslerin kaybı ve homeostazisin sağlanabileceğini ileri sürdü⁽⁷⁾. Woodbridge ise hastaların, tek bir ajanın kullanılmasıyla oluşan yeterli derinlikteki bir genel anestezinin fizyolojik ve metabolik yan etkilerinden ancak, dengeli anestezi ile korunacağını savundu. Bu nedenle mental blok için hipnotik-sedatiflerin ve inhalasyon ajanlarının; sensoryel ve otonom blok için inhalasyon ajanları ve narkotiklerin; kas gevşemesi için periferik kas gevşeticilerin birlikte kullanılmasını önerdi⁽¹⁴⁾.

Bu tekniğin ilk uygulayıcıları anestezi induksiyonunda tiopentali, idamesinde N_2O/O_2 'i, kas gevşetici ve ilave dozlarda tiopentali kullandılar. Ancak, bu kombinasyonla yeterli analjezi ve hemodinamik stabilite sağlanamadı⁽⁷⁾.

Daha sonra morfin ve türevleri dengeli anestezide inhalasyon ajanları ile birlikte kullanılmaya başlandı. Fakat, anestezi etkisi sağlayan dozlarında ciddi hipotansiyona, bronkospazma, histamin salınımına ve ameliyat sonrası uzayan solunum depresyonuna yol açtığı için morfinin de büyümesi bozuldu. Bu tür problemler fentanil, sufentanil ve alfentanil gibi daha güçlü ve doza bağlı yan etkileri minimal olan sentetik, narkotik analjeziklerin geliştirilmesine yol açtı. Narkotik analjeziklerin inhalasyon ajanları ile birlikte kullanılmasıyla sedatif ve hipnotik ajan gereksinimi azaldı. Ameliyat sırasında ani ve ağırlı manipülasyonlara karşı hemodinamik stabilite ve ameliyat sonrası analjezi sağlanırken derlenme dönemi de oldukça kısaldı⁽⁷⁾.

Biz de çalışmamızda dengeli anestezi kurallarına uyarak, analjezik etki için kısa etkili, güçlü narkotik analjezik olan alfentanili, hipnotik etki için propofol ve halotanı, kas gevşemesi için non-depolarizan bir kas gevşetici olan atrakuryumu kullandık.

Klinik kullanımının yaygın hale geldiği 1900 yıllardan beri, diğer anestezi ajanlarıyla kombinasyonu rutin hale gelen N_2O 'nun, son yıllarda yapılan çalışmalarla istenmeyen bir

çok yan etkilerinin varlığı ispatlanmıştır. Bu ciddi yan etkiler arasında üzerinde en çok durulanı kardiyovasküler sisteme olan etkisidir. Ventrikül kontraktilesi normal olan hastalarda N₂O ve morfin anestezisi sırasında MAP, CI, SI'de önemli derecede azalma olduğu gösterilmiştir. Price ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada miyokard üzerine direkt depresyon yapıcı etki açısından eterden sonra ikinci sırada yer almıştır. N₂O pulmoner fonksiyonu bozulmuş hastalarda iyi bir seçenek değildir. Akciğerde şanti artırır. CO₂ ve hipoksiye solunumsal cevabı azaltır. Vücudun kapalı boşluklarına difüze olarak buradaki basıncı artırır. Bu nedenle, büllöz amfizemi olanlarda pnömotoraksa yol açabilir. Kemik iliği üzerine depresif etkisi ve B₁₂ vitamini metabolizmasını bozması ile megaloblastik hemopoeze, metionin sentetaz aktivitesini bozarak myelonöropatilere neden olur. İntrakranyal basıncı ve serebral metabolik hızı artırır. Ameliyat sonrası bulantı-kusma sıklığı narkotik/volatil ajan anestezisine göre daha yüksektir^(2,17,18,73). N₂O'nin kullanılmasıyla, volatil ajan konsantrasyonunun azalacağı bilinmesine rağmen yukarıda vurguladığımız yan etkilerinden dolayı çalışmamızda N₂O kullanmadık.

Bugün bir çok merkezde propofol yüksek plazma klirensine bağlı olarak hızlı uyanma karakteristikleri, ameliyatın bitmesinden kısa bir süre sonra hastaların ameliyat öncesi motor ve mental durumuna kavuşmasını sağlaması, analjezik ve antiemetik etkisinin olması, induksiyonda barbitüratlara göre daha az eksitör yan etkilerinin olması, porfirialı ve obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda güvenle kullanılabilmesi nedeniyle kısa etkili barbitüratların yerini almış bulunmaktadır^(21,41). Dengeli anestezi tekniğinin bir bileşeni olan analjeziyi sağlamak için kullandığımız alfentanil en hızlı etki eden etki süresi ve eliminasyonu diğer narkotiklere göre önemli derecede kısa olan (10 dk, 92 dk), bir narkotik analjeziktir. Bu özelliği sayesinde anestezik etki ve güvenliğinin denetimi kolayca yapılabilmektedir.

Çalışmamıza, induksiyonun başında 50µg/kg alfentanili 30 saniyenin üzerinde bir hızda vererek başladık. Bunun nedeni induksiyonda alfentanilin istenmeyen yan etkileri olan kas katılığı ve apneyi önlemektir. Kas katılığı ve apne sıklığı alfentanilin dozu ve verilme hızı ile yakından ilişkilidir. 50µg/kg'ı aşmayan dozlarda ve 30 saniyenin üzerinde verildiğinde sözü edilen yan etkilerin görülme sıklığı azalmaktadır^(59,69).

J. Nauta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 119±20µg/kg, 41±9µg/kg ve 50±10µg/kg alfentanil farklı dozlarda induksiyon için verilmiş. Buna göre gruplar arasındaki kas katılığı oranları sırasıyla %20, %0 ve %8 bulunmuştur^(49,59).

Başka bir çalışmada ise 75µg/kg'dan daha az alfentanil verilen hastaların hiçbirinde apne ve kas katılığı olmadığı gösterilmiştir⁽⁷²⁾.

İndüksiyon sırasında olgularımızda apne ve kas katılığı gözlenmedi.

Çalışmamızda 50µg/kg bolus alfentanili takiben 30 saniyenin üzerinde bir hızda kırık refleksi kayboluncaya kadar 1-2mg/kg dozunda propofol verildi. Propofolün 1.5-3mg/kg olan indüksiyon dozu narkotik analjeziklerle kombine edildiğinde 1-2mg/kg'a kadar düşmektedir^(54,81,82).

Propofol ile indüksiyon sırasında enjeksiyon yerinde oluşan ağrı, hastayı oldukça rahatsız eden bir yan etkidir. Enjeksiyon için geniş bir venin seçilmesi, propofol öncesi 100µg fentanil veya 500µg alfentanil verilmesi ağrı oluşma sıklığını azaltmaktadır^(18,23,26). Çalışmamızda bu prensiplere uyulduğu için enjeksiyon yerinde ağrı oluşmadı.

Olguları hemodinamik açıdan değerlendirdiğimizde indüksiyonda SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri ameliyat öncesi değerleri ile kıyaslandığında SAB'da %19.13, DAB'da %19.22, OAB'da %19.18 ve KAH'nda %23.91 oranında bir düşüş gözlemlendi. Değerlerdeki bu düşme klinik açıdan anlamlı değildi. Alfentanilin kardiyovasküler yapısı normal olan kişilerde anlamlı hemodinamik değişikliklere neden olmadığı gösterilmiştir^(57,72). Potent narkotik analjeziklerin daha iyi bir hemodinamik stabilize sağladığı bir gerçektir. Alfentanilin negatif inotropik etkisi yoktur^(59,72). İndüksiyon sırasında kan basıncı ve kalp atım hızı düşebilir. Kan basıncındaki düşme SVR'deki düşmeye bağlanmaktadır⁽⁵⁸⁾. Narkotik analjezikler medulla oblongatayı etkileyerek santral vagal impulslarda artışa ve A-V iletiyi azaltarak bradikardiye neden olurlar⁽⁷³⁾. Bu bradikardi atropin ile düzeltilebilir⁽⁵⁹⁾.

D.R. Miller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 45µg/kg bolus alfentanilden sonra SAB'da %22.4, KAH'da %19.3'lük bir azalma gözlemlendi⁽⁵⁵⁾.

Başka bir çalışmada ise 5mg bolus alfentanil, kalp atım hızında %22'lik bir düşmeye neden olmuştur⁽⁷⁵⁾. Propofol anestezi indüksiyonu ve idamesinde doza bağlı kardiyovasküler depresyon yapan bir hipnotik ajandır⁽⁸²⁾. Kardiyovasküler sistem üzerine en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Propofol narkotik analjeziklerle kombine edildiğinde kardiyovasküler etkisi belirgin hale gelmektedir⁽⁸¹⁾. İndüksiyon dozuna bağlı olarak SAB, DAB ve OAB'nda %10-35 arasında değişen bir azalmaya neden olur. Benzer etki ortalama ve diastolik kan basınçlarında da görülmektedir. Bu azalma

SVR'deki düşme ile açıklanmaktadır^(71,81). Bu nedenle efedrin gibi bir α adrenerjik vasopressör ajanın eklenmesi ile kan basıncının normale dönmesi sağlanmaktadır^(19D). Son yıllarda yapılan çalışmalarda propofolün barorefleks sensitiviteyi bozmadığı ve arteryel basınçtaki azalmaya rağmen kalp atım hızının sabit kalması santral sempatolitik etkiye bağlanmaktadır^(51,80,81).

Entübasyon sırasında ise SAB, DAB, OAB ve KAH'nda kontrol değerleri aşmayan bir yükselme oldu. Bu da bize entübasyona karşı oluşabilecek hemodinamik yanıtın baskılandığını göstermektedir. Bu bulgu alfentanil ve propofolün entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamasıyla açıklanmıştır⁽⁷¹⁾.

Son 15-20 yıldan beri yeni intravenöz anestezi ajanları, dengeli anestezi tekniğinin hipnotik komponenti olarak inhalasyon ajanlarının yerine anestezi idamesinde devamlı infüzyon halinde kullanılmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan hipnotik ajan propofoldür. Fakat, maliyetinin yüksek olması propofol kullanımını sınırlamaktadır. Halotan ise bronşları genişletmesi, solunum yollarını uyarmaması ve uygulama kolaylığı gibi üstünlükleri ile birlikte ucuz olması nedeniyle de en çok kullanılan inhalasyon ajanlarından biridir. Bu özelliklerinin yanısıra doza bağlı kardiyovasküler depresyon yapması, katekolaminlere duyarlılığı artırması, mukosilier aktiviteyi bozması, hepatotoksik etkisinin olması, derlenmeyi uzatması, ameliyat sonrası titremeye neden olması gibi istenmeyen yan etkileri vardır. Ancak bu etkilerin azalması gerekli konsantrasyonunun azaltılmasıyla mümkün olmaktadır. Narkotik analjezikler, inhalasyon ajanlarıyla birlikte kullanıldığı zaman MAC değerini düşürerek doza bağımlı yan etkileri azaltmaktadır^(19,62,77). Biz de çalışmamızda halotani, MAC değerini ve dolayısıyla doza bağımlı daha önce belirttiğimiz yan etkilerini azaltmak için sadece hipnotik etkiyi sağlayacak konsantrasyonda, potent bir narkotik analjezik olan alfentanil ile birlikte kullandık. Alfentanilin etki süresi ve eliminasyon yarı ömrü çok kısa olduğu için uzun süren cerrahi girişimlerde devamlı infüzyon halinde kullanılmaya başlanmıştır^(44,65).

Anestezi derinliği, klinik olarak ağırlı stimülüslerle karşı oluşan sempatik ve somatik cevaba göre değerlendirilir. Sempatik uyarımın klinik belirtileri sistolik arter basıncı ve kalp atım sayısında artıma, terleme, gözyaşı ve pupil çapıdır (PRST). Sürekli kas gevşetici kullanılan durumlarda somatik cevabı, narkotik analjezik kullanılan durumlarda pupil çapı anestezi derinliğinin klinik göstergesi olarak alınmaz. Biz de çalışmamızda

ameliyat süresince yeterli anestezi derinliğini değerlendirmek için Evans ve arkadaşları gibi PRST skorunu kullandık⁽²²⁾. 50µg/kg bolus alfentanil dozunu izleyen 1µg/kg/dk sabit hızda alfentanil infüzyonu uygulandığında PRST skorunu 0-1 arasında tutan halotan konsantrasyonu %0.49±0.09 bulundu.

Alfentanil, halotan, O₂/hava kullanarak gerçekleştirdiğimiz, anestezi tekniğinde derlenme dönemini kısaltmak, çok sayıda propofol ampülü kullanmadan, hastanın propofolden uyanma karakteristikleri göstermesini sağlamak, bu döneme ait yan etkileri mümkün olan en az değere indirmek; ve böylece kaliteli ve güvenli bir derlenmeyi sağlayan anestezi tekniğini ucuzlaştırmak için ameliyatın bitmesine 30 dakika kala halotanı kesip 6mg/kg/s sabit hızda propofol infüzyonuna başladık^(41,61). Alfentanil/halotan ve alfentanil/propofol kullandığımız dönemleri hemodinamik bulgular açısından kıyasladığımızda istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Bunu da alfentanilin hem indüksiyonda hem de anestezinin idamesinde iyi bir hemodinamik stabilite sağlamasıyla açıklayabiliriz. Alfentanil kimyasal yapı bakımından fentanili benzerse de intraoperatif hipertansiyonun önlenmesi açısından morfinden 4, fentanilden iki kat daha güçlüdür⁽⁵¹⁾.

Derlenme süreci, anestezi ajanların kesilip trakeanın ekstübe edilmesiyle başlar. Derlenme sürecinin kısa olması, hastanın mental ve fizyolojik durumuna mümkün olduğu kadar kısa sürede kavuşması, ajanların farmakokinetiği ile ilgilidir. Bu nedenle etki süresi ve eliminasyon yarı ömrü kısa, metabolitleri inaktif olan kardiyovasküler ve diğer yan etkileri minimal olan ajanlar tercih edilmektedir⁽⁴¹⁾. Derlenme sürecini değerlendiren testler, bilincin geri dönüşünün değerlendirilmesi gibi basitten kompleks psikomotor testlere kadar değişir⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada tam derlenmeyi yani hastaların, cerrahi girişim öncesi sistem fonksiyonlarına tekrar sahip olduğu zamanı saptayabilmek için, bilinç düzeyinin yanında solunum ve dolaşım sistem fonksiyonlarını, kas aktivitesi ile cilt bulgularını da değerlendirme olanağı veren Aldrete ve Kroulik'in anestezi sonrası "Derlenme değerlendirme sistemi"ni kullandık⁽³⁾.

İnhalasyon anesteziplerinden derlenme ajanın yağda erirliğine, konsantrasyonuna, kullanım süresine ve hastanın alveoler ventilasyon düzeyine bağlıdır. İnhalasyon ajanları kullanılarak uygulanan 1-2 saatlik bir anestezi sonrası erken derlenme dönemi ortalama 15 dakika içinde gerçekleşir⁽¹⁾. Yeterli alveoler ventilasyon sağlandığı takdirde halotanın alveoler konsantrasyonu, inhalasyonu kesildikten sonra 30 dakika sıfıra

yaklaşmaktadır⁽⁸³⁾. Biz de derlenme dönemini kısaltmak, yan etkileri azaltmak amacıyla ameliyatın son 30 dakikasında hipnotik etki için propofol infüzyonu uyguladık.

Propofol varolan IV anestezi ajanların içinde eliminasyon yarıömrü en kısa olanıdır. Hızlı hepatik metabolizma ve metabolitlerinin eliminasyonuna bağlı olarak derlenme süreci kısadır. Bu döneme ait olası yan etkiler nispeten görülmez. Subjektif olarak hastalar iyi görünür ve kendilerini iyi hissederler. Daha spesifik olarak spontan göz açma 2-8 dakika, yer ve zamana oryantasyon bundan sonraki 5 dakika içinde gerçekleşir^(25,44,71).

Propofolün geniş distribüsyonunun sonucu olarak önemli derecede dokulara bağlanma özelliği nedeniyle terminal eliminasyon yarı ömrü uzundur (286 ± 36 dk)⁽⁷⁸⁾. Uzun süreli (2-3 saat, 9mg/kg/s) uygulamalarda, kısa süreli uygulamalara göre derlenme süresi uzun bulunmuştur(37.8 dk)⁽²⁹⁾ Bu açıdan inhalasyon ajanlarına bir üstünlüğü yoktur. Bu nedenle çalışma yaptığımız, ameliyat süresi uzun olan hastalarda TİVA uyguladığımız takdirde inhalasyon ajanlarına bir üstünlük sağlayamayacağımızı düşünerek, kısa süreli ve düşük dozda propofol infüzyonunun avantajını kullanmak için ameliyatın son 30 dakikasında propofol infüzyonu uyguladık⁽⁸¹⁾.

Derlenme dönemi sonuçlarımız: spontan göz açma 3.9 ± 1.2 dakika, ekstübasyon zamanı 4.37 ± 2.33 dakika, sözlü komutlara yanıt 5.23 ± 2.87 dakika oryantasyon 7.43 ± 3.53 dakika olarak bulundu. Alderete değerlendirme sistemine göre hastaların tamamı ortalama 9.83 ± 2.93 dakikada en üst uyanıklık düzeyi olan 10 puana ulaştılar.

Literatür taramalarımızda benzer çalışma bulamadığımız için derlenme dönemine ait bulgularımızı aynı uyanma kriterlerini kullanan TİVA ve inhalasyon anestezisi uygulamaları ile karşılaştırmayı uygun bulduk. Uyguladığımız teknikle derlenme dönemi sürelerinin diğer iki tekniğe göre anlamlı şekilde kısa olduğunu gördük.

Anestezi induksiyonunda propofol veya tiopental, idamesinde halotan/N₂O/O₂ kullanılan ve anestezi süresi 102 dakika olan bir çalışmada spontan göz açma (18.7 ± 2.7 dk, 22.2 ± 3.0 dk), sözlü komutlara yanıt zamanı (19.7 ± 2.6 dk, 20.3 ± 2.7 dk) ve oryantasyon zamanı ise (26.7 ± 2.6 dk, 28.0 ± 3.1 dk) olarak bildirilmiştir⁽²⁸⁾. Başka bir çalışmada ise anestezi süresi 108 dakika ve derlenme süresinde 21.8 dakika bulunmuştur⁽⁶⁰⁾. Diğer bir çalışmada ise induksiyonda tiopental ve idamede halotan/N₂O/O₂ karışımı kullanılmış,

ameliyat süresi 115 dakika olarak bildirilirken derlenme süresi 35 ± 4 dakika olarak bildirilmiştir⁽³¹⁾.

Alfentanil/propofol ile yapılan bir TIVA uygulamasında $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ bolus dozu takiben $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{s}$ alfentanil infüzyonuna başlanmış, yeterli hipnotik dozda propofol bolus verildikten sonra 3 basamaklı propofol infüzyonuna başlanmış. Ameliyat sonunda ekstübasyon zamanı 14.0 dk. sözlü komuta yanıt zamanı 16.0 dk ve oryantasyon zamanı 18.0 dakika olarak bulunmuştur⁽⁶⁶⁾.

Torasik cerrahide alfentanil-propofol infüzyonuyla gerçekleştirilen bir TIVA uygulamasında induksiyonda $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ alfentanil ve bunu takiben kırpık refleksi kayboluncaya kadar propofol ve anestezi idamesinde sabit hızda $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{s}$ alfentanil ve anestezi derinliğine göre değişen hızda propofol infüzyonu uygulanmış, spontan göz açma 13 ± 4.9 dakika, oryantasyon süresi 17 ± 3.7 dakika olarak bildirilmiştir⁽³⁹⁾.

Spinal cerrahi için yapılan bir TIVA uygulamasında induksiyonda $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ alfentanil ve 1-2 mg/kg propofol verilerek, 200 ± 46 dakikalık bir anestezi süresince $60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{s}$ 'te alfentanil ve $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{s}$ propofol infüzyonu kullanılmış. Ameliyat sonunda göz açma zamanı 3.1 ± 1.6 dakika, ekstübasyon zamanı 7.2 ± 2.3 dakika, oryantasyon zamanı ise 8.7 ± 2.6 dakika olarak bulunmuştur⁽³²⁾.

Derlenme döneminde görülebilecek yan etkilere gelince genel anestezi sonrası bulantı-kusma sıklığı kullanılan ajanın cinsi, ameliyatın tipi, hastanın çocuk, kadın veya erkek olması ve ağrı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu oran kimi kaynaklara göre %20-40 arasında değişir⁽⁶⁷⁾. Bulantı-kusmaya neden olma açısından volatil inhalasyon ajanları farklı potansiyele sahiptirler. Bu oran isofloran için %32, enfluran için %12 ve halotan için %8'dir. En az emetojenik inhalasyon ajanı halotandır⁽⁶³⁾. Propofol için bu oran %0-17 arasında olup intrinsik anti-emetik etkisi olduğu ileri sürülmektedir^(2,8,71,80). Narkotik analjezikler için ise bulantı-kusma sıklığı %25.1-18.4 arasındadır. Bizim çalışmamızda bulantı oranı %6.66 olup kusma gözlenmedi.

Baş ağrısı oranı halotan için %20, propofol için ise $12.5'$ tir^(71,80). Bizim sonuçlarımıza göre bu oran %10 olup literatür bulgularına yakındır.

Ameliyat sonrası dönemde, hastaların ifadesine göre farkında olma halinin olmaması yeterli anestezi derinliğinin sağlandığını gösterirken, titremenin görülmemesi halotanın düşük konsantrasyonda kullanılmasına bağlanabilir.

SONUÇ

Alfentanil/propofol/halotan kombinasyonu ile gerçekleştirdiğimiz farklı bir dengeli anestezi tekniği ile ameliyat boyunca iyi bir hemodinamik stabilite sağladık. Ameliyatın son 30 dakikasında halotani kesip propofol infüzyonuna başlayarak, derlenme dönemi özelliklerini halotanın etkisinden bağımsız kıldık. Böylece daha az sayıda propofol ampülü kullanarak maliyeti düşürürken, propofolün ve alfentanilin farmakokinetik özellikleri sayesinde kısa sürede olası yan etkilerden oldukça uzak kaliteli ve güvenli bir derlenme dönemi elde ettik. Uyguladığımız bu kombinasyonun TİVA'ya göre ucuz olması, geleneksel inhalasyon anestezisine göre ortam havasını daha az kirletmesi gibi ilave üstünlükleriyle, uzun süreli cerrahi girişimleri için başarılı bir uygulama olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Aitkenhead AR, Smith G: Inhalation anaesthetic agents. Textbook of anaesthesia 2nd ed. ELBS, Avon, 160, 1990.
2. Akhtar TM, Kerr WJ, Kenny GNC: Effect of N₂O on postoperative nausea and vomiting during propofol anaesthesia for short surgical operations. *European Journal of Anaesthesiology*. 10,337-341,1993.
3. Aldrete JA, Kroulik D: A post anesthetic recovery score. *Anesth. Analg.* 49: 6, 924-934, 1970.
4. Andrews CJH, Sinclair M, Prys-Roberts C: Continuous infusion of fentanyl or alfentanil. *Br. J. Anaesth.* 55:211-217, 1983.
5. Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJ: Intravenous anesthetic agents: A synopsis of anaesthesia 11th ed. Butterworth Heinemen 1993.
6. Baden JM, Rice SA: Metabolism and Toxicity of inhaled Anesthetics. *Anesthesia Miller RD (ed) 2nd ed, Churchill Livingstone, Newyork, 701, 1986.*
7. Bailey PL, Stanley TH: Pharmacology of Intravenous Narcotic Anesthetics: *Anesthesia. Miller RD (ed) 2nd ed., Churchill Livingstone, New York 745, 1986.*
8. Bone ME, Bristow A: Total IV anaesthesia in stereotactic surgery-one year's clinical experience. *Eur. J. Anaesth.* 8:45-54, 1991.
9. Bovill JG: Which potent opioid? *Drugs:* 33: 520-530, 1987.
10. Cartwright PD: Recovery after anaesthesia with alfentanil or halothane. *Canadian Anaesthetists Society Journal*, 32:5, 479-483, 1985.
11. Churchill Davidson H.C.: *Inhalational Anaesthetic Agents. A Practice of Anaesthesia 5th ed. Lloyd-Luke London 167, 1984.*
12. Collins JV: Principles of Anesthesiology *Intravenous Anesthesia: Nonbarbiturates-non-narcotics. 3rd ed, Lea and Febiger Philadelphia. 734-786,1993.*
13. Collins JV: Principles of anesthesiology. *Intravenous anesthesia: Narcotic and Neuroleptic-narcotics agents. 3rd ed. Lea and Febiger Philadelphia. 701, 1993.*
14. Collins JV: Principles of Anesthesiology. *General anesthesia-special considerations. 3rd (ed) Lea and Febiger, Philedelphia 375,1993.*
15. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J: Effect of propofol

- anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg.* 66:1115-1120, 1987.
16. De Groot PMRM, Mitsukuri S, Van Egmond J, Rutten JMJ, Crul JR: Comparison of etomidate and propofol for anaesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia* 42:366-372, 1987.
 17. Dolar D: Azot Protoksitsiz 400 Genel Anestezi, *Türk Anest. Rean. Cem. Mec.* 9,177-185,1981.
 18. Eger E: Comparative Pharmacology of Inhaled Anesthetics. IARS review course lectures, 34-36,1990.
 19. Eger II EI: Inhaled anesthetics past, present and future. International anesthesia research society review course lectures, 120-122, 1987.
 20. Erençül A., Anesteziyoloji ve Reanimasyon. Nobel tıp Kitabevi, 84, 1985.
 21. Esener Z: Genel Anestezi Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, 58,1991.
 22. Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolis IG: Relationship between lower esophageal contractility cilimical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. *Br. J. Anaesth.* 59: 1346-1355, 1988.
 23. Fletcher JE, Seavell CR, Bower DJ: Pretreatment with akfentanil reduces pain caused by propofol. *Br J. Anaesth.* 72:342-344, 1994.
 24. Fragen JR: Diprivan (propofol): A historical perspective. *Seminars in anesthesia.* 7:1,S1, 1-3, 1988.
 25. Fragen JR: Recovery after diprivan (Propofol) based on clinical experience in North America. *Seminars in anesthesia* 7,1,S1, 131-132, 1988.
 26. Fragen RJ, Shanks CA: Anesthetic induction characteristics of diprivan (propofol) emulsion. *Seminars in anesthesia* 7:1, S1, 103-107, 1988.
 27. Gallen JS: Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anesth. Analg.* 72: 413-414, 1991.
 28. Gauthier M, Hemmings GT, Bevon DR: A comparison of diprivan (propofol) and thiopental for induction of anesthesia. *Seminars in anesthesia.* 7:1, S1, 44-46, 1988.
 29. Gepts E, Claeys AM, Camu F: Pharmacokinetics of propofol (diprivan) administered by continuous intravenous infusion in man. A preliminary report. *Postgraduate medical journal.* 61:S3,51-53, 1985.
 30. Gillman G, Goodman L, Rall W, Murad F: The pharmacological basis of

- therapeutics. 7th ed Macmillan Publishing Company, Newyork, 277, 1985.
31. Göğüş Y, Toker K, Kanbak O, Enfluran, isofluran, halotann anestezi sonrası derlenme dönemi karakteristikleri. *Türk Anest. ve Rean. Cem. Mec.* 17:278-280, 1989.
 32. Gökel E, Arkan A, Sağroğlu E, Karci A, Maltepe F: Continous infusions of fentanyl-propofol and alfentanil-propofol as anaesthetics metods in spinal surgery and the wake up test. Prys-Roberts C (ed) *Focus on infusion. Current Medical Literature Ltd. London.* 180-183, 1991.
 33. Halliburton JR: The pharmacokinetics of fentanyl, sufentanil and alfentanil: A comparative review. *Journal of the American Association of Nurse Anesth.* 56:3, 229-233, 1988.
 34. Hartley SC, Cartwright DP, Wright CJ, Razvi SHA: A multicentre trial in spontaneously breathing patients: A comparison of recovery following alfentanil or enflurane. *Acta Anaesth. Belg.* 100:41-51, 1989.
 35. Hug CC Jr: Pharmacokinetics of new synthetics of narcotic analgesics: In Estafanous FG (ed) *Opioids in anesthesia. Butterworth Publishers Boston:* 50, 1984.
 36. Hug CC: Narcotics-past, present, future. *IARS review course lectures:* 90-95, 1985.
 37. Jeffrey L: Current concept in out patient anesthesia. *IARS review course lectures:* 102-108, 1989.
 38. Jenstrup M, Nielsen J, Fruergad K, Mollera M, Wiber G, Jorgensef F: Total IV anaesthesia with propofol-alfentanil or propofol-fentanyl. *Br. J. Anaesth.* 64:717-722, 1990.
 39. Johnston JR: Propofol/alfentanil versus isoflurane/alfentanil in thoracic procedures. Prys-Roberts C (ed), *Focus on infusion. Current Medical Literature Ltd. London* 147-149, 1991.
 40. Kanto JH: Propofol, the newest induction agent of anesthesia. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology* 26:1,41-57,1988.
 41. Kapur PA: Ambulatory anesthesia. *IARS review course lectures* 114-119,1992.
 42. Kasraie N, Cousins TB: Propofol and the patient with hereditary coproporphryia. *Anesth Analg* 77: 862-3 1993.

43. Kay B: Alfentanil. *Clinics in Anesthesiology* 1: 1, 143-146, 1983.
44. Kay B: Recovery from Diprivan (Propofol)- European Experience. *Seminars in Anesthesia* 7:1,S1:127-130,1988.
45. Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ: Disposition of propofol in patients undergoing surgery. *Br. J. Anaesth.* 58:1075-1079,1986.
46. Kirk Patrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS: Pharmacokinetics of Propofol (Diprivan) in Elderly Patients. *Br. J. Anaesth.* 60:146-150,1988.
47. Larizani GE, Goldberg ME: Alfentanil hydrochloride: A new short-acting narcotic analgesic for surgical procedures. *Clinical Pharmacy* 6: 275-282, 1987.
48. Lemmens HJM: The perioperative use and complications of opioids. *Current opinion in anaesthesiology* 3: 593-596, 1986.
49. Lemmens HJM, Burn AGL, Bovill JG, Hennis PJ, Gladines MPRR: Pharmacodynamics of alfentanil. *Anesthesiology.* 76:65-70,1992.
50. Lindgren L: Comparison of halothane and enflurane anaesthesia for otolaryngological surgery in children. *Br. J. Anaesth.* 53: 537, 1981.
51. Lindgren L, Yli-Hanrala A, Randell J, Kurvela M, Schneinin M, Neuvonen PJ.: Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: Comparison between propofol and thiopentone. *Br J. Anaesth.* 70: 306-310, 1993.
52. Marshall CA, Jones RM, Bazorek PK, Cashman JN: Recovery characteristics using isoflurane or propofol for maintenance of anaesthesia: A double blind controlled trial. *Anaesthesia* 47:461-466, 1992.
53. Mc Collum JSC, Dundee JW, Halliday NJ, Clarke RSJ. Dose response studies with propofol (diprivan) in unpremedicated patients. *Postgraduate medical journal.* 61:S3, 85-87, 1985.
54. McKinney MS: Fee JPH, Clarke RSJ: Cardio-vascular effects of isoflurane and halothane in young and elderly adult patients. *Br J. Anaesth.* 71:696-701, 1993.
55. Miller DR, Martineau RJ, O'Brien H, Hull KA, Oliveras L, Hindmarsh T, Greenway D: Effects of alfentanil on the hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. *Anesth. Analg.* 76: 1040-1046, 1993.
56. Mitterschiffthaler G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC: Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br. J. Anaesth.* 60:109-111, 1988.

57. Moldenhauer CG: Pharmacology of opioids and their antagonists. IARS, review course lectures: 17-22, 1986.
58. Moss E, Hindmarch I, Paina J, Edmondson RS: Comparison of recovery after halothane or alfentanil anaesthesia for minor surgery. *Br. j. Anaesth.* 59, 970-977, 1987.
59. Nauta J, Delange S, Kopman D, Spierdijk J, Van Kleef J, Stanley T: Anesthetic induction with alfentanil: A new short acting narcotic analgesic. *Anesth. Analg.* 61:3, 1982.
60. Perry SM, Bullington J, Davis L, Fisher K: A comparison of diprivan (propofol) and thiopenton for the induction and recovery of anesthesia. *Seminars in anesthesia* 7:1, 91-93, 1988.
61. Prys-Roberts C: Total intravenous anesthesia: Assessment of adequacy. IARS review course lectures, 53-56, 1991.
62. Quasha AL, Eger II EI: MAC: Anesthesia. Miller RD (ed) 1st ed. Churchill Livingstone. New York, 257, 1981.
63. Rabey PG, Smith G: Anaesthetic factors contributing to postoperative nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.* 69:S1, 405-455, 1992.
64. Ray DC, Drummond GB: Halothane Hepatitis *Br. J. Anaesth* 67:84-99, 1991.
65. Reitz JA: Alfentanil in anesthesia and analgesia. *Drug intelligence and clinical pharmacy.* 20:335-341, 1986.
66. 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. *Br. J. Anaesth.* 65:157-163, 1990.
67. Rowbotham DJ: Gastric emptying, postoperative nausea and vomiting and antiemetics. Nwimo WS, Rowbotham DJ, Smith GG (ed). *Anaesthesia* Blackwell Scientific Pb. Oxford, 350, 1994.
68. Sampson IH, Plasker H, Cohan M, Kaplan JA: Comparison of propofol and thiamylal for induction and maintenance of anaesthesia for out patient surgery. *Br. J. Anaesth.* 61: 707-711, 1988.
69. Samuelsen PN: Current Status of opioids used for anesthesia. IARS review course lectures. 131-135, 1987.
70. Sanders RS, Sinclair ME, Sear JW: Alfentanil in short procedures. *Anesth.* 39: 1202-1206, 1984.

71. Sbel PS, Lowdon JD: Propofol: A new intravenous Anesthetic, *Anesthesiology* 71:200-217, 1989.
72. Shafer A, Sung M, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfentanil infusions during general anaesthesia. *Anesth. Analg.* 65, 1021-1028, 1986.
73. Siker ES: Central Anesthesia Seminars in *Anesthesia*, 7:1, 11-16, 1988.
74. Sinclair EM, Cooper GM, Alfentanil and recovery. *Anaesthesia*. 38:435-437, 1983.
75. Spiss CK: Haemodynamic effects of fentanyl or alfentanil as adjuvants to etomidate for induction of anaesthesia in cardiac patients. *Acta Anaesth. Scand.* 28:554-556, 1984.
76. Stanski DR, Hug CC: Alfentanil- a kinetically predictable narcotic analgesic. *Anesth.* 57: 435-438, 1982.
77. Tinker JH: Comparative pharmacology of inhaled anesthetics PARS review course lectures, 23-25, 1986.
78. Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, Brüssel T, Heinecke A: The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. *Anesth.* 68:157-163, 1988.
79. Van Beem H, Van Peer A, Gasparini R, Woesthenborgs R, Heykants J, Noordum H, Van Egmond J, Crul J: Pharmacokinetics of alfentanil during and after fixed rate infusion. *Br J. Anaesth.* 62:610-615, 1989.
80. White PF: Outpatient anesthesia Miller RD (ed): *Anesthesia* 2nd ed. Churchill Livingstone. New York 1895, 1986.
81. White PF: Propofol: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics seminars in anesthesia 7:1, S1:4-20, 1988.
82. White PF: What's new in Intravenous Anesthesia. IARS review course lectures. 105-113, 1990.
83. Yasuda N, Eger EI, Targ AG, Weiskopf RB: Pharmacokinetics of I653, sevoflurane, isoflurane and halothane in swine, *Anesth. Analg* 68: 314A, 1989.
84. Zuurmond WWA, Van Leeuwen L, Helmers JHJH. *Anaesthesia*. 42: 356-359, 1989.(RLY)