



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**MAJÖR ABDOMİNAL CERRAHİDE FARKLI İKİ
DOZDA KULLANILAN REMİFENTANİL
İNFÜZYONUNUN DESFLURAN TÜKETİMİNE
ETKİSİ**

Dr. Ümit KARA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ

ADANA - 2013

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdülkadir Geylan Işık'a, tezimin hazırlanmasında değerli önerileri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakkı Ünlüenç'e, asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Prof. Dr. Hayri Tevfik Özbek'e, Prof. Dr. Yasemin Güneş'e, Prof. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Prof. Dr. Hasan Murat Gündüz'e, Yrd. Doç. Dr. Mediha Türktan'a, Yrd. Doç. Dr. Ersel Güleç'e ve Yrd. Doç. Dr. Zehra Hatipoğlu, Öğrt. Üyesi Uzm. Dr. Ebru Biricik ve Uzm. Dr. Murat Türkün Ilgınel'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezime katkılarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'nda görevli Doç. Dr. Barış Güzel'e, Genel Cerrahi A.B.D.'nda görevli Yrd. Doç. Dr. Tolga Akçam'a, asistan doktor, servis hemşiresi ve teknisyen arkadaşlarıma yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca sorumluluğu, bilgiyi, üzüntüyü ve sevinci paylaştığımız, ailemden daha fazla zaman geçirdiğim, çalışma ortamını dostlukları ile aile ortamına çeviren değerli asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme ve desteğini her zaman hissettiğim fedakâr ve sabırlı biricik eşim Demet'e, yanında olamadığım anların burukluğu ve varlıklarının verdiği sevinçle yaşam kaynağım oğlum Mert'e şükranlarımı sunarım.

Dr. Ümit KARA
ADANA, 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
GRAFİK LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMA LİSTESİ	vii
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	viii
ABSTRACT and KEY WORDS	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Genel Anestezi.....	3
2.2. İnhalasyon Anestezikleri.....	3
2.2.1. Desfluran.....	5
2.2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler.....	5
2.2.1.2. Biyotransformasyon ve Eliminasyon.....	7
2.2.1.3. Desfluranın Farmakodinamisi.....	7
2.3. Opioid Analjezikler.....	8
2.3.1. Opioidlerin Sınıflandırılması	8
2.3.2. Sistemik Etki Mekanizmaları.....	9
2.3.3. Remifentanil (Ultiva®).....	11
2.5. Anestezi Derinliğinin Ölçülmesi	14
2.5.1. BİS Monitörizasyonu.....	15
2.5.2. Bispektral Elektroensefalografik Sinyal Analizi	15
2.5.3 BİS'in Yorumlanması	16
2.5.4. BİS'in Klinik Kullanımı	17
2.6. Postoperatif Ağrı.....	18
2.6.1. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi.....	19
2.6.2. Vizüel Analog Skala (VAS)	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Hastaların Seçimi.....	20

3.2. Preoperatif dönem.....	20
3.3. Monitörizasyon	20
3.4. Anestezi Uygulaması	21
3.5. Postoperatif Dönem	22
3.6. İstatistik ve Verilerin Sunumu	22
4. BULGULAR.....	24
4.1. Demografik Özellikler	24
4.2. İntraoperatif Dönemde Yapılan Ölçümlerin Analizi	24
4.3. Derlenme Sürecinde Yapılan Tetkikler	30
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	47

GRAFİK LİSTESİ

<u>Grafik No</u>	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1. İntraoperatif dönemde elde edilen kalp atım hızı değerleri.....	25
Grafik 2. Grupların dönemlere göre desfluran değerleri.....	28
Grafik 3. Grupların dakika başına desfluran tüketimi	29
Grafik 4. İntraoperatif dönemde izlenen bradikardi komplikasyonu değerleri	30
Grafik 5. Derlenme sürecinde gruplara göre VAS ölçüm değerleri.....	31
Grafik 6. Derlenme sürecinde sistolik tansiyon değerleri	32
Grafik 7. Derlenme sürecinde kalp atım hızı değerleri	32

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Desfluranın Minimal Alveolar Konsantrasyon (MAK) Değerleri	6
Tablo 2. Desfluranın Partisyon Katsayıları	6
Tablo 3. Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri	10
Tablo 4. Opioid Reseptörleri ve Etkileri	10
Tablo 5. Verilerin Gruplara Göre Dağılımı.....	24
Tablo 6. İntraoperatif Dönemde Elde Edilen Kalp Atım Hızı Değerleri	26
Tablo 7. İntraoperatif Dönemde Elde Edilen Sistolik Kan Basıncı Değerleri	26
Tablo 8. İntraoperatif Dönemde Elde Edilen Diastolik Kan Basıncı Değerleri.....	27
Tablo 9. Grupların Dönemlere Göre Desfluran Konsantrasyonları	28
Tablo 10. İntraoperatif Dönemde Elde Edilen BIS Değerleri.....	29
Tablo 11. Derlenme Sürecinde Gruplara Göre VAS Değerleri	31
Tablo 12. Derlenme Sürecinde Ek Analjezik İhtiyacı.....	33
Tablo 13. Derlenme Sürecinde Bulantı-Kusma Sıklığı	33

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Remifentanilin yapısal formülü	11
Şekil 2: BIS skorları ve bilinç düzeyi ile ilişkisi.....	17
Şekil 3: BIS sensör elektrotlarının yerleştirilmesi.....	17
Şekil 4: Vizüel Analog Skala (VAS).....	19

KISALTMA LİSTESİ

- BIS** : Bispektral index
EEG : Elektroensefalografi
MAC : Minimum alveolar konsantrasyon
ASA : American Society of Anesthesiologists
SSS : Santral sinir sistemi
VAS : Vizüel analog skala
NIKB : Noninvaziv kan basıncı
EKG : Elektrokardiyografi
SQI : Signal quality index
KAH : Kalp atım hızı
SKB : Sistolik kan basıncı
DKB : Diastolik kan basıncı
SPO2 : Periferik oksijen saturasyonu
ETCO₂ : End tidal karbondioksit
POBK : Postoperatif bulantı kusma

ÖZET

Majör Abdominal Cerrahide Farklı İki Dozda Kullanılan Remifentanil İnfüzyonunun Desfluran Tüketimine Etkisi

Amaç: Majör abdominal cerrahi uygulanacak olgularda anestezi sırasında farklı iki dozda kullanılan remifentanil infüzyonunun desfluran tüketimi, postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacı üzerine etkisinin araştırılması amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışmamız Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu ve hastaların yazılı bilgilendirilmiş onamı alınarak majör abdominal cerrahi uygulanacak yaşları 18-65 arasında ASA I-II grubu 90 erişkin hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalarda anestezi induksiyonu tiyopental (3-5 mg/kg) ile sağlandıktan sonra desfluran (%6), azot protoksit (% 66) ve oksijen (%33) kombinasyonu ile anestezi idamesi sağlandı. Entübasyon sonrası I. Gruba salin (% 0.9 NaCl) infüzyonu, II. Gruba düşük doz remifentanil (0.125 mcg/kg/dk) ve III. Gruba yüksek doz remifentanil (0,25 mcg/kg/dk) uygulanmak üzere 3 eşit gruba ayrıldı. Hastalarda anestezi derinliği BIS değerleri 40-60 arasında tutulacak şekilde desfluran konsantrasyonu % 1 volüm değiştirilerek ayarlandı. Operasyon bitimine 30 dakika kala 1 mg/kg tramadol ve 10 mg metoklopramid uygulandı.

Hastaların intraoperatif 1. dk, 5.dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dakikalarda hemodinamik parametreleri, BIS değerleri ve desfluran konsantrasyonları kaydedildi. Postoperatif 1. dk, 5.dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk ve 30. dakikalarda hemodinamik parametreler, ağrı skorları, analjezik ihtiyacı ve komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Desfluran konsantrasyonu grup 1'de grup 2 ve 3'e göre 1 ile 60. dakikalar arasındaki dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ortalama desfluran tüketiminin dakikada Grup 1'de 1,612 gr, Grup 2'de 1,468 gr ve Grup 3'de 1,416 gr olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Postoperatif ortanca ağrı (VAS) skorları, ek analjezik ihtiyacı ve bulantı kusma oranlarının Grup 3'de grup 1 ve 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, majör abdominal cerrahi uygulanan olgularda anestezi sırasında iki farklı dozda kullanılan remifentanil infüzyonunun, desfluran tüketimini azalttığı, intraoperatif daha stabil bir hemodinami sağladığı fakat postoperatif ek analjezik ihtiyacı ve bulantı-kusma sıklığının arttığı kanısına varıldı

Anahtar Kelimeler: remifentanil, desfluran, Bispektral indeks

ABSTRACT

The Effect of Two Different Doses of Remifentanil Infusion on Desflurane Consumption at Major Abdominal Surgery

Object: In this study, in patients undergoing major abdominal surgery, the effect of two different doses of remifentanil used during anaesthesia on desflurane consumption, postoperative pain and analgesic consumption were investigated.

Material and Method: In this placebo controlled, double blinded, randomized study, 90 ASA I, II patients, aged 18-65, undergoing major abdominal surgery were recruited after approval of Cukurova University Medical faculty ethical committee and patient written consent. Following induction of anaesthesia with thiopental sodium (3-5 mg/kg, iv), anaesthesia maintenance was provided by desflurane (6%) in a mixture of oxygen (33%) and nitrous oxide (66%). After endotracheal intubation, patients were allocated into three groups as to receive 0.5 ml/kg/h of saline (0,9%) infusion in group I, 0.125 mcg/kg/min of remifentanil in group II and 0,25 mcg/kg/min of remifentanil in group III, intravenously. Anaesthesia was maintained with desflurane (6%) in a mixture of oxygen (33%) and nitrous oxide (66%). The depth of anaesthesia was monitored with bispectral index (BIS) technique. BIS levels were kept within 40-60 by changing the concentration of desflurane (1%). 30 minutes before the end of the operation 1mg/kg tramadol and 10mg metoclopramide was given.

Patients' hemodynamic parameters, BIS values and desflurane concentrations was recorded at intraoperative 1,5, 15, 30, 60 , 90 and 120 min.intraoperatively. Haemodynamic parameters, pain scores, analgesic consumptions and side effects were recorded at 1,5, 10, 15, 20 and 30 min. postoperatively.

Results: Desflurane concentration was found significantly higher in group 3 at time intervals between 1. and 60. min than in group 1 and 2 ($p < 0,05$). Average desflurane consumption was 1,612 gr/min in the first group, 1,468 gr /min in the second group and 1,416 gr/min in the third group, and there was no significant difference between groups. Postoperative pain scores (VAS), analgesic requirements and side effects were significantly higher in group 3 than in group 1 and 2 ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, in patients undergoing major abdominal surgery, adding remifentanil infusion during desflurane anaesthesia resulted in lower desflurane consumption, better haemodynamic stability, but provided higher postoperative analgesic requirement and incidence of nausea-vomiting

Key Words: Bispectral index, desflurane, remifentanil.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezik maddelerin yetersiz dozda kullanımı anestezi sırasında farkında olmaya neden olabilirken aşırı dozda kullanımına bağlı olarak toksik veya hemodinamik etkilerin yanı sıra ekonomik kayıplara yol açabilir. Bu nedenle yeterli ancak yüksek doz veya konsantrasyonda olmayan dengeli bir anestezi ekonomik kazançtan çok güvenilir bir anestezi için hayati öneme sahiptir. Günümüzde anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde genellikle hemodinamik ve otonomik yanıtlar kullanılsa da, her zaman bu veriler anestezi derinliğinin güvenli göstergesi olmayabilir.¹ Anestezik ve sedatif ilaçların hipnotik etkilerini EEG dalgalarının ölçümü ile belirleyen bispektral index (BİS) daha yeni geliştirilmiş monitörizasyon tekniklerinden biri de BİS analizidir. Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. Buna göre 100-81 arası değer uyanıklık durumunu, 80-61 hafif sedasyonu, 60-41 orta hipnotik seviyeyi (cerrahi anestezi düzeyini), 40 ve altı ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır.² BİS değerleri ile anesteziklerin sedatif ve hipnotik etkilerinin korele olduğunu bildiren çalışmalar^{3,4} bulunmasına karşın anesteziklerin opioidler ile birlikte kullanıldığı durumlarda bu korelasyonun zayıfladığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.⁵

Anestezi uygulamalarında kullanılan anestetik ajanın dozunu azaltmak veya optimal dozlarda kullanımını sağlamak için BİS monitorizasyonu sıklıkla önerilir. Çalışmalar BIS monitörizasyonu ile takip edilen hastalarda propofol, sevofluran, izofluran ve desfluran tüketiminin azaldığını ve derlenme hızlandığını göstermiştir.⁶ Kullanılan anestetik ajanın dozunu azaltmak ve dengeli bir anestezi sağlamak için bir diğer yöntem opioidlerin anestetiklerle birlikte kullanılmasıdır. Anestezi uygulamalarında en sık morfin analjezik amaçla tercih edilmesine karşın son yıllarda hızlı ve güçlü etkisi, kümülatif olmayan özelliği ile remifentanil dengeli anestezi uygulamalarında sık tercih edilen bir ajan haline gelmiştir. Remifentanilin etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 60-80 saniye içerisinde maksimum analjezik etkiye ulaşır.⁷ Yarılanma ömrü infüzyon süresinden bağımsız yaklaşık 3-5 dakika olup plazma ve doku esterazları tarafından hızla yıkılır.^{8,9} Ancak doza bağlı olarak solunum

depresyonu, kalp atım hızı, kan basıncı ve kardiyak outputta düşme gibi yan etkileri olabilir.¹⁰⁻¹²

Günümüzde genel anestezi için inhalasyon ajanlarının yanında sıklıkla ek analjezik veya dengeli anestezinin bir parçası olarak tercih edilen remifentanil inhalasyon anestetik ajanların dozunda azalmaya neden olur. Ancak inhalasyon ajanın özelliğine bağlı olarak ne kadar bir azalma sağlayabileceği konusundaki bilgilerimiz yetersizdir.

Çalışmamız majör abdominal cerrahi uygulanan olgularda anestezi sırasında farklı iki dozda kullanılan remifentanil infüzyonunun desfluran tüketimi, postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacı üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Genel Anestezi

Prys ve Roberts anesteziyi, ilaca bağlı bilinç kaybı ile gelişen, hastanın tüm dış uyaranlara karşı tamamen tepkisiz ve yanıtsız olma hali olarak tanımlamışlardır.¹³ İlerleyen dönemlerde analjezi, kas gevşemesi ve otonomik aktivitenin baskılanmasının anestezinin birer bileşeni olmadığını ancak anestezinin durumuna göre vazgeçilmez olduklarını belirtmişlerdir.¹³ Genel anestezi; inhalasyon anestezikleri, intravenöz anestezikler veya bunların kombinasyonu ile uygulanabilir.

2.2. İnhalasyon Anestezikleri

Tarihte ilk kullanıma giren inhalasyon anestetikleri kloroform, eter ve azot protoksittir. 1540 yılında Valerius Cordus dietil eteri sentezlemiş fakat bu bileşik 1800 lü yıllara kadar insanda kullanılmamıştır. Bir diş hekimi olan Horace Wells azot protoksiti cerrahi anestezi amacıyla kullanmış ancak girişim başarısızlıkla sonlanmıştır. Yine bir dişhekimi olan William Morton 1846 da eterin anestezi özelliklerini ortaya koymuştur ve bir gösteri ile tıp dünyasına sunmuştur

1950'li yıllarda halojenlenmenin patlayıcı özelliği azaltığının gösterilmesi sonrası potent florlu hidrokarbonların keşfi ile modern anestezi dönemi başlamış ve bu da cerrahide yeni bir çağın başlamasını sağlamıştır. İlk modern anestezi olan halotan(1957) sonra metoksifluran(1960), enfluran (1963) ve isofluran(1965) yıllarında sentezlenmiştir. Bu süreçte keşfedilen pek çok volatil anestezi içinde sadece son ikisi dışındakiler induksiyon yetersizliği ya da sistemik toksisite nedeniyle klinik olarak kullanılmamıştır.¹⁴ Halotanın karaciğer Metoksifluranın böbrek üzerine etkileri daha güvenli anestezi arayışlarını arttırmış. 1960 lı yıllarda keşfedilen desfluran 1992 de, sevofluran ise toksik metabolitleri nedeniyle ancak 1995 de ABD de kullanılmaya başlanmıştır.

Oda ısısında gaz şeklinde olanlar: Dietileter, trikloretilen, siklopropan, N₂O, xenon.

Oda ısısında gaz şeklinde olanlar: Bu grup ilaçlara volatil anestezipler denilmektedir. Bu ilaçlar özel cihazlarla buharlaştırıldıktan sonra uygulanırlar. Halotan, enfluran, metoksifluran, isofluran, sevofluran ve desfluran bu grupta yer alırlar.

Günümüzde inhalasyon anesteziplerinin tamamen metabolize olmadığı, akut ve kronik toksisiteye yol açtığı bilinmektedir. Büyük oranda karaciğerde, az oranda GİS, böbrekler, akciğerler ve deride metabolize olurlar. En genel metabolik reaksiyon oksidasyondur. Bu enzim sisteminin temel ögesi sitokrom p450'dir. İnhalasyon anesteziği metabolizmasında dehalojenizasyon ve dealkilasyon olmak üzere başlıca iki çeşit oksidasyon reaksiyonu önemli bulunmuştur. Redüksiyon (indirgeme) reaksiyonu ile metabolize olduğu bilinen tek inhalasyon anesteziği halotandır. İnhalasyon anestezipleri ester bağı içermediği için hidroliz reaksiyonu tipi hiç görülmez.

Bilinen en potent ve en uçucu inhalasyon anesteziği olan metoksifluran % 50-75 oranında metabolize olur. Oksidatif reaksiyonların önemli rol aldığı bu metabolik olayda major metabolit florürdür. Belirli bir düzeyden sonra artan toksisitenin nedeni bu florürdür. Başlıca etkiler; dirençli poliürik böbrek yetmezliği, enzim sistemi inhibisyonu ve ADH yapımının inhibisyonudur.

Tüm florize olmuş inhalasyon anestezipleri arasında en yavaş metabolize olan izoflurandır. Oldukça stabil olup % 0,2'si metabolize olur. Bir halojenli eter olan sevofluranın da ana metabolik ürünü florürdür. Ancak bu miktar metoksiflurana göre çok düşüktür. Düşük lipid çözünürlüğü olan desfluranın metabolizması kesin olarak bilinmemektedir. Sodalime ve barolime ile geçimsizdir.

İnhalasyon anestetiklerinin etkinliği doz bağımlıdır ve minimum alveolar konsantrasyon (MAK) bu etkinliği ifade etmek için kullanılan bir terimdir. MAK 1

atmosfer basıncata inhalasyon anestetığının hastaların % 50'sinde cerrahi uyarıya yanıtı engelleyen minimum alveolar konsantrasyonu temsil eder

MAC'ı azaltan faktörler: Hipotermi, ciddi hipotansiyon, ileri yaş, opioidler, ketamin, benzodiazepinler, ketamin, barbitüratlar, intravenöz lokal anestezipler (Lidokain), gebelik, hipoksemi, anemi, santral nörotransmitter düzeyinde düşüş yapan ilaçlar (Klonidin)

MAC'ı artıran faktörler: Hipertermi, hipernatremi, kronik alkol kullanımı, santral nörotransmitter düzeyini arttıran ilaçlar(kokain, efedrin, mono amin oksidaz inhibitörleri), infantlar, metabolik asidoz.

MAC'ı değiştirmeyen faktörler: Anestezi süresi, cinsiyet, aşırı olmayan pCO₂ değişiklikleri, hiper/hipokalemi, hiper/hipotiroidi, hipertansiyon.

2.2.1. Desfluran

Desfluran 1960 yılında Terrel ve arkadaşları tarafından sentezlenen alifatik yapıda tetrafloroetil diflorometil bileşimidir. (CF₂H-O-CFH-CF)

2.2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler

Desfluran ve isofluran sentezi benzerlik gösterir. Her iki bileşimde florinlenmiş metiletil eter içerir. Desfluran isoflurandan alfa etil karbona klor yerine flor atomu bağlanmış olması ile ayrılır. Desfluran sentezi isofluranın bromin triflorid ile karıştırılmasıyla başarılmıştır. İn vitro ve in vivo çalışmalar desfluranın diğer inhalasyon anesteziplerine göre daha stabil olduğunu göstermiştir. Respiratuar, kardiyovasküler, nöromusküler ve elektroensefalografik etkileri isofluran ile benzerdir. Ancak bu "küçük" değişiklik desfluranın fiziksel özellikleri üzerinde derin etkiler yaratır. Örneğin, desfluranın buhar basıncı 20°C'de 681 mmHg olduğu için yüksek irtifalarda oda sıcaklığında kaynar. Bu özellik desflurana özgü vaporizatör geliştirilmesiyle çözülmüştür. Ayrıca desfluranın kandaki ve vücut dokularındaki düşük eriyebilirliği bu

anestetiğin çok iyi dağılmasına ve çözülmesine yol açar. Bu yüzden desfluranın alveolar konsantrasyonu diğer volatil ajanlara göre inspire edilen konsantrasyona daha hızlı ulaşma eğilimindedir. Bu da anesteziste anestezi düzeyi hakkında daha sıkı kontrol olanağı sağlar. Uyanma süresi isofluranın yaklaşık yarısı kadar daha kısa bir sürede olmaktadır. Bu etki azot protoksitten (0,47) bile daha düşük olan kan/gaz partiyon katsayısına (0,42) bağlıdır.¹⁵⁻¹⁷

Desfluran, diğer volatil ajanların kabaca ¼ 'ü kadar potent iken, azot protoksit'ten 17 kat daha potenttir. Yüksek buhar basıncı, çok kısa etki başlangıç süresi ve orta derecede potent olması desfluranın en karakteristik özellikleridir.

Desfluranın MAC değerleri diğer potent inhalasyon anesteziklerde olduğu gibi yaş arttıkça düşer. İnfant ve çocuklarda Taylor ve Lerman'ın¹⁷ % 50-60 nitroz oksit ile bildirdikleri desfluran için MAC değerleri aşağıdaki gibidir.^{17,18}

Tablo 1. Desfluranın Minimal Alveolar Konsantrasyon (MAK) Değerleri

Yaş	MAK (Oksijen ile)	MAK (% 50-60 N ₂ O ile)
0.03	9,16±0,02	-
0.72	9,96±0,67	7,15±0,82
2.1	9,05±0,61	-
3.0	-	6,35±0,41
25	7,25±0,00	4,0±0,29
45	6,0±0,29	2,83±0,58
70	5,17±0,58	1,67±0,38

Tablo 2. Desfluranın Partiyon Katsayıları

Kan/Gaz	0,42 ± 0,02
Beyin/Kan	1,3 ± 0,1
Kalp/Kan	1,3 ± 0,2
Karaciğer/Kan	1,3 ± 0,1
Böbrek/Kan	1,0 ± 0,1
Kas/Kan	2,0 ± 0,6
Yağ/Kan	27 ± 3,0

2.2.1.2. Biyotransformasyon ve Eliminasyon

Desfluranın biyotransformasyonu karaciğerde gerçekleşir. Yıkımı isofluran ile paralellik gösterir. Sitokrom P₄₅₀ sisteminde gerçekleşen yıkım sonrası trifloro asetik asit, karbondioksit ve su ortaya çıkar. Oluşan metabolitlerin % 0,02'den azı üriner metabolit olarak absorbe edilerek tekrar kullanılabilir. Desfluran anestezisi sonrası serum ve idrarda inorganik flor seviyeleri preanestezik seviyeye yakındır.¹⁹

2.2.1.3. Desfluranın Farmakodinamisi

Kardiyovasküler Etkileri: Desfluran'ın kardiyovasküler etkileri isofluranınkine benzerdir. Minimal kardiyak depresyon, kalp hızında artış olarak özetlenebilir. Yüksek konsantrasyonları sistemik vasküler rezistansta düşüğe ve böylece kan basıncında azalmaya yol açar. 1-2 MAC değerinde kardiyak output değişmez veya hafifçe deprese olur. Kalp hızı, santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncında orta derecede bir artışa yol açar(düşük dozlarında genellikle ortaya çıkmaz).^{20,21}

Desfluran konsantrasyonlarında hızlı artışlar kalp hızı, kan basıncı ve katekolamin seviyelerinde geçici yükselmelere neden olur. Bu artış aynı konsantrasyonlardaki izoflurana göre daha fazla bildirilmiştir. İzofluran'ın tersine desfluran koroner arter akımını artırmaz.²¹

Respiratuar Etkiler: Desfluran tidal volümde düşmeye ve solunum sayısında artışa yol açar. Alveolar ventilasyonda bir azalmaya neden olur ve bu da PaCO₂'yi artırır. Diğer modern volatil anestetik ajanlar gibi desfluran da artmış PaCO₂'ye ventilatuar cevabı deprese eder. Desfluran indüksiyonu sırasında oluşan keskin koku ve hava yolu irritasyonu, sekresyon artışı, nefes tutma, öksürük ve laringospazma neden olabilir.²²⁻²⁴

Serebral Etkileri: Diğer volatil anestetikler gibi, desfluran serebral vasküler rezistansı azaltır, serebral kan akımını artırır ve intrakranial basınçta artışa neden olur. Fakat serebral damarlar PaCO₂'deki değişikliklere cevap verilebilir durumda kalır. Bu nedenle intrakranial basınç hiperventilasyon ile azaltılabilir. Desfluran anestezisi sırasında serebral oksijen tüketimi azalır. Böylece desfluran'ın neden olduğu hipotansiyon sırasında (ortalama arter basıncı 60 mmHg) serebral perfüzyon basıncı

düşük olmasına rağmen serebral kan akımı aerobik metabolizmayı sağlayacak düzeyde kalır. EEG üzerine etkisi isofluraninkine benzer şekilde supresyon olarak görülür.^{25,26}

Nöromusküler etkileri: Desfluran, periferik sinir stimülasyonuna yanıtı doza bağlı olarak azaltır.

Renal etkileri: Desfluran ile nefrotoksik etki bildirilmemiştir.²⁰

Kontrendikasyonları: Desfluran diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda, koroner hastalığı olanlarda, kan basıncı ve kalp hızının artması istenmeyen olgularda kullanılması önerilmez

2.3. Opioid Analjezikler

2.3.1. Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler, papaver somniformundan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır. Opioidler yapılarına göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opioidler olarak 3 grupta incelenebilir.²⁷⁻²⁹

a) Doğal Opioidler

- Morfin
- Kokain
- Papaverin
- Tebain

c) Yarı sentetik opioidler:

- Heroin
- Dihidromorfon
- Tebain deriveleri(etorfin, buprenorfin)

c) Sentetik opioidler:

- Morfin serisi(levorfanol, buterfanol)
- Difenilpropilamin serisi(metadon)
- Benzomorfon serisi(pentazosin)
- Fenilpiperidin serisi(meperidin, fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil)

2.3.2. Sistemik Etki Mekanizmaları

Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler. Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opiyoidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.³⁰

Opioidler analjezik dozlarda kan basıncı, kalp ritmi ve kalp atım hızında önemli etkiler göstermezler. Santral sinir sistemine etkilerini daha çok μ reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyuşal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Analjezik dozlarda kullanıldıklarında bilinç kaybına neden olmazlar.

Tüm μ opiyoid reseptör stimulatörü olan opiyoidler doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opiyoidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin CO₂'ye cevap verme yeteneğini ve hipoksiye karşı solunumsal cevabı da azaltırlar.

Ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırarak öfori hali ve sedasyon oluşturur. Öksürük refleksini özellikle kodeinde belirgin olmak üzere baskırlar. Beyin sapındaki kemoreseptör triger zonu uyarak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler.

Bugüne kadar 5 tip opioid reseptörü tanımlanmıştır.

Tablo 3. Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi	Morfin
	Respiratuar depresyon	Met-enkefalin
	Kas rijiditesi	Beta endorfin
	Fiziksel bağımlılık	
Kapa	Respiratuar depresyon	Morfin
	Spinal analjezi	Nalbufin
	Sedasyon	Butorfanol Dinorfin
Delta	Analjezi	Lö-enkefalin
	Davranışsal ve respiratuar depresyon	
	Epileptojenik etki	Beta-endorfin
	Disfori, deliryum, midriyazis	
Sigma	Taşikardi, hipertansiyon	Pentazosin
	Halüsinasyonlar	
	Respiratuar stimülasyon	Nalorfin
Epsilon	Stres cevap	Beta endorfin

Tablo 4. Opioid Reseptörleri ve Etkileri

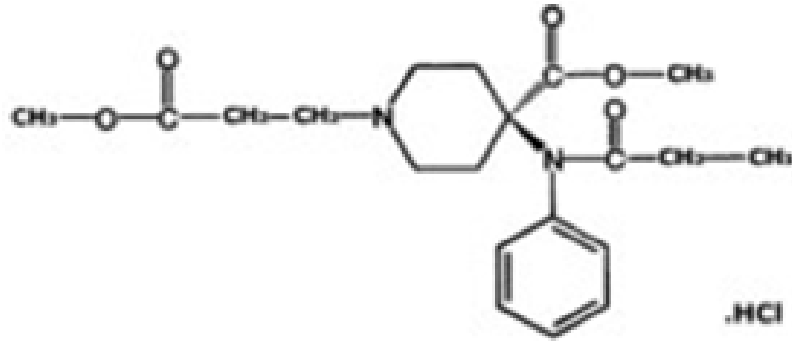
ETKİ	RESEPTÖR	AGONİST	ANTAGONİST
Supraspinal analjezi	μ , δ , κ	Analjezik	Etkisiz
Spinal analjezi	μ , δ , κ	Analjezik	Etkisiz
Solunum fonksiyonu	μ	Azalma	Etkisiz
GİS fonksiyonu	μ , κ	Azalma	Etkisiz
Psikomimetik	κ	Artış	Etkisiz
Beslenme	μ , δ , κ	Artış	Azaltma
Sedasyon	μ , κ	Artış	Etkisiz
Diürez	κ	Artış	
Prolaktin sekresyonu	κ	Artış	Azaltma
Büyüme hormonu	μ ve/veya δ	Artış	Azaltma
Asetilkolin salınımı	μ	Azalma	
Dopamin salınımı	δ	Azalma	

Opioid dozları hastaların ideal vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanır. İntravenöz infüzyon sonrası yaklaşık 2 saat içinde tolerans gelişebilir. Tüm opioidlerin yarı ömürleri 5-20 dakika arasındadır. Fentanil, sufentanil ve alfentanil etki başlangıç

sürelerinin kısa olması nedeniyle avantajlıdır. Aynı zamanda etki süreleri de kısadır. Morfinin yağda çözünürlüğü düşüktür, kan beyin bariyerini yavaş geçer ve etki süresi uzundur. Yağda çözünen opioidlerin ilk olarak akciğere geçip sonra dolaşıma geçtikleri bilinmektedir. Opioidler karaciğerde metabolize edildikten sonra idrar yada safra yoluyla vücuttan atılırlar

2.3.3. Remifentanil (Ultiva®)

Klinik kullanımı, 1996'da ABD'de onaylanan yeni sentetik bir opioid ajandır (Şekil 1). Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır.³¹ Böylece analjezi gereken ortamlarda çok kısa dönemler için ya da uzun bir dönem boyunca etkin intraoperatif bir analjezi ve kolay derlenme profili sağlayan opioid bir ajandır.³²



Şekil 1: Remifentanilin yapısal formülü

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspropil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 $\mu\text{g/ml}$ 'lik çözeltiye sulandırılması gereken 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve

pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'de 24saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partiyon katsayısı pH:7.4'te 17.9'dur. Remifentanil proteine % 92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin μ - opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, δ , κ reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir.^{33,34} Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder.^{35,36}

Remifentanil iki şekilde metabolize olur. Minör metaboliti; N-dealkilasyon yolu ile oluşan GI-94219'dur. Majör metaboliti; nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından ekstrahepatik hidrolize olarak oluşan karboksilik asit metaboliti remifentanil asittir (GI- 90291). Bu, remifentanilden 1/1000-1/3000 oranında daha az etkilidir.³⁷ Spesifik plazma esterazları tarafından hidrolize olmadıklarından psödokolinesteraz aktivitesinin azaldığı durumlarda doz ayarlanması gerekmez. Süksinilkolin veya esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmez.

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine çok benzemekle birlikte, bunun kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Remifentanilin yarılanma ömrü, alfentanilinkinden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve eliminasyon yarılanma ömrünün 8,8-40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk.) belirtilmektedir.³⁸

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

Remifentanilin esteraza dayalı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer veya böbrek yetersizliği olan olgularda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlenmiştir.³⁸

En etkili veriliş yolu sürekli infüzyondur. Bolus dozları kullanılabilse de, entübe edilmemiş hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır ve apne ya da kas rijiditesi riski yaratmamak için dozlar 30-60 saniyede verilmelidir. İntraoperatif kullanımda infüzyon, cerrahi girişim bitene dek sürdürülmeli, postoperatif analjezi uygulamasına infüzyon kesilmeden başlanmalıdır. Tipik olarak girişim bitiminden 10-15 dk önce dozu azaltılan ya da kesilen diğer opioidlerde olduğu gibi davranılmamalıdır. Zaman duyarlı yarılanma zamanı 3 dakika, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 dakikadır.³⁹ Altmış beş yaşın üzerindeki hastalarda, remifentanilin başlangıçtaki yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı, idame dozu hastanın durumuna göre gerektiği şekilde titre edilmelidir.

Piperidin sınıfı diğer opioidler gibi remifentanil de plasentadan kolayca geçer, ancak diğer opioidlerin aksine, fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. Formülünde glisin bulunduğu için epidural ya da intratekal olarak uygulanması sakıncalıdır.⁴⁰

Remifentanil, santral vagotonik etkisi ile ve muhtemelen periferik sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde μ reseptörlerini stimüle ederek, arteryel hipotansiyon ve bradikardi oluşturur. Remifentanilin 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozda kullanımı histamin salınımına yol açmaz.

Remifentanil de diğer μ opioidleri gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar. Bu depresyon yalnızca doza değil, yaş, genel tıbbi durum, ağrının varlığı ve başka uyarılar gibi, çok sayıda etkene de bağlıdır. Remifentanilin diğer μ opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin derecede solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki hızla yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır.

Remifentanil EEG'de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer opioidlerine benzer. Kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır.⁴¹

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar

karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır.

Klinik deneyimler göstermiştir ki, remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu % 60, propofol kullanım dozunu da % 40-50 dolayında azaltabilmektedir.^{38,42-45}

Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır. Ancak remifentanil kullanımı, postoperatif ağrı insidansında ya da ağrının kontrolü yöntemlerinde değişiklik yaratmamaktadır:

- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar(örneğin diklofenak, ketorolak)
- Yaranın lokal anestezikle infiltrasyonu(örneğin %0.5'lik bupivakain)
- Opioid (örneğin morfin)
- Epidural (örneğin % 0.15 bupivakain ve 4 mg/ml fentanil)

Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentadan kolayca geçer. Fakat diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. İlk araştırmalarda iv yolla verilen 0,1 mcg/kg/dk remifentanildeki APGAR puanının, epidural yolla verilen 100 mcg fentanildekinden farklı olmadığını göstermiştir

2.5. Anestezi Derinliğinin Ölçülmesi

Genel anestezi sırasında uyanıklık hali “awareness”, psikolojik travmaya neden olabilecek bir deneyim olabilir. Anestezi derinliğini tayin etmede laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve/veya cilt insizyonuna hemodinamik yanıt baz olarak alınmaktadır. İlaç konsantrasyonu tayini ve klinik olarak anestezi derinliğini ölçmede EEG ve EEG versiyonu yöntemler de kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen bu teknikler ne yazık ki anestezi derinliğinin ölçümünde pek başarılı olamamıştır.⁴⁶

2.5.1. BİS Monitörizasyonu

EEG, subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile doğrudan değişim gösterir.

1990'larda Natick, Massachusetts'teki bir medikal cihaz şirketi olan Aspect Medical Systems, anestezi derinliğini ölçebilmek için kapsamlı bir araştırma yapmıştır. Aspect EEG monitörü anestezinin beyindeki özellikle hipnotik etkilerini değerlendirmiştir. Cihaz sürekli bir EEG parametresidir ve uyanık, ilaçsız değer olan 95 ila 100'den, EEG aktivitesi olmadığı anlamına gelen 0'a kadar değişen BİS değerini göstermiştir. Aspect BİS EEG monitörünün geliştirilmesi aşağıdaki gibi anlatılabilir:

1. Çoklu EEG sinyallerinin simültane kullanımı sayesinde Hızlı "Fourier" dönüşümü gibi tekli sinyal işleme yaklaşımlarıyla yakalanamayan derecede fazla bilgi sağlanması,

2. EEG bilgisiyle birlikte hastalarda ve gönüllülerde klinik olarak önemi olan hareket, hemodinami, ilaç konsantrasyonları, bilinç ve hatırlama gibi pek çok parametrenin kaydedilmesi,

3. Çoklu EEG sinyalleri çok parametrelili istatistik testleri kullanarak klinik bilgilerle birleştirilmesi ve tek bir BİS değeri oluşturulması,

4. BİS'in pek çok merkezde değişik anestezik ve cerrahi koşullarda prospektif olarak denenmesi,

5. BİS'in anestezinin hipnotik kısmını ölçtüğü saptanırken analjezik kısmına duyarsız olduğu gözlenmesi,

6. Prospektif çalışmalar BİS monitörizasyonunun anestezi uygulamasını iyileştirdiğinin gösterilmesi,

7. Operasyon odasının gürültülü elektriksel ortamına rağmen kaliteli sinyal yakalayabilecek ucuz malzeme ve sensörlerin geliştirilmesi.

2.5.2. Bispektral Elektroensefalografik Sinyal Analizi

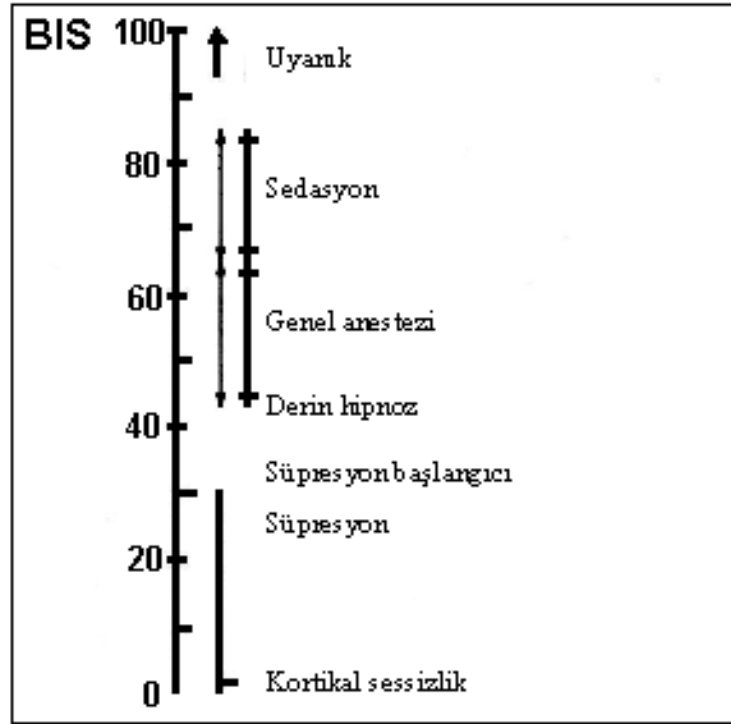
BİS EEG sinyal analizi Rampil ve Sigl JC tarafından araştırılmıştır.^{47,48} O güne dek çoğu EEG sinyal analizi, EEG sinyalinin belirli bir zaman dilimindeki frekansını inceleyen bir tür spektral analiz şeklinde olmuştur. Frekans analizi EEG sinyalini

“Fourier” analizine göre bir dizi dalga işaretine indirgemıştır. Her dalga işaretinde amplitüd, frekans ve faz açısı tanımlıdır. Amplitüd her bir tepe-taban geriliminin yarısıdır, frekans bir saniyedeki dalga sayısıdır, faz açısı ise dalga işaretinin başlangıcının birim zamana göre konumunu tanımlamaktadır. “Fourier” analizinin çıktısında EEG dalgasını oluşturan dalga işaretlerinin frekans, amplitüd ve fazları birleştirilerek histogramda tek bir dalga gösterilir. Dolayısıyla, patlama baskılanma gibi, birim zaman içinde ani olarak değişen dalgaların analizi sorunlu olur. Geleneksel spektral analiz faz verisini dikkate almaz ve frekansların korele olmadığını (lineer olduğunu) varsayar.

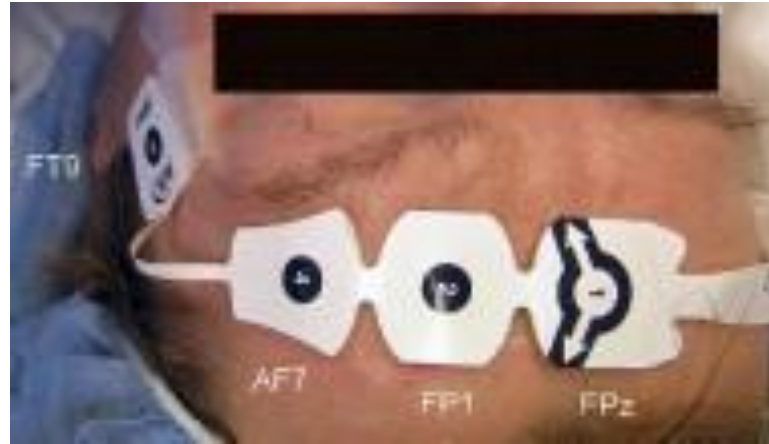
Tam tersi, BİS analizi frekansların uyumlu olabileceğini varsayar ve faz verisini frekans bantlarındaki biyokoherens adı verilen eşleşme için kaynak olarak kullanır. EEG fazlarının birbiriyle ilişkileri hakkında henüz çok şey bilinmemektedir fakat genel kanı uyanık beyinde birbirinden bağımsız pek çok sinyal üretiminin olduğu ve bunların birbiriyle senkronizasyonunun az olduğu yönündedir. Beyin uykuya daldıkça aktif sinyal üreteçlerinin sayısı da azalacak ve oluşan EEG’deki sinyal kaynakları daha fazla eşleşme (biyokoherens) gösterecektir. Ek olarak BİS analizi bilindik spektral analiz ile olduğundan daha fazla gürültü baskılama sağlayan özellikler içerir. Dolayısıyla BİS analizi yakalanan EEG sinyalinden bilindik spektral analizin yakalayabildiği frekans ve amplitüd bilgisinin ötesinde çok daha fazla bilgi elde edilmesini sağlayabilmektedir.^{47,49}

2.5.3 BİS’in Yorumlanması

BİS değeri 0 izoelektrik EEG’yi, 100 ise uyanık bir beyni göstermektedir. Hipnotik ilaç uygulanmasının ardından hastanın bilinç düzeyi pek çok aşamadan geçerken BİS değeri uyanık bilinci gösteren 100 değerinden düşer. BİS değeri 60 iken bilincin açık olma ihtimali azalır. 40’ın altında bir BİS değeri derin hipnozu göstermekte ve izoelektrik EEG’ye yakınlaşmaktadır. 40 ile 60 arasındaki BİS değerleri genel anestezi ve hızlı derlenme için yeterli hipnotik etkiyi sağlamaktadır. Bilinç kaybı 70–80 civarındaki BİS değerlerinde oluşmaktadır. Tüm elektrofizyolojik ölçümlerde olduğu gibi, her hastada olabilecek farklılıklardan dolayı BİS değeri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir.⁵⁰



Şekil 2: BIS skorları ve bilinç düzeyi ile ilişkisi



Şekil 3: BIS sensör elektrotlarının yerleştirilmesi

2.5.4. BIS'in Klinik Kullanımı

BIS'in anestezi ajanlarının SSS'ne etkilerini gösteren ilk ticari olarak kullanılabilir ve bilimsel monitördür. Temel olarak hipnotik ajanların EEG üzerindeki etkilerini ölçer. Opioidlerin klinik bulgular üzerine (hemodinami, hareketlilik) volatil ve intravenöz

hipnotiklerle sinerjistik etkileşimi EEG'ye yansıyan görüntüden daha belirgindir. Bu nedenle düşük veya orta düzeyde opioid analjezi içeren bir anesteziğin yanında BIS değerine göre titre edilen bir hipnotikle (volatil anesteziğin, intravenöz anesteziğin) kullanıldığında BIS daha isabetli sonuç vermektedir. Düşük opioid dozları BIS'in hipnotik ajanların SSS üzerindeki farmakodinamik etkilerini isabetli şekilde yansıtmalarını sağlamaktadır.⁵⁰

BIS monitörizasyonunun klinik kullanımında anestezinin hipnotik ve analjezik uygulamaları ayrılmaktadır. Fikir, hipnotik ajanın 40–60 arasında bir BIS değeri sağlamak üzere titre edilmesidir. Hipnotik ajanla birlikte düşük veya orta doz analjezik ajan (opioid) verilmekte, cerrahiye zaman içinde verilen klinik ve BIS yanıtları anesteziğin tarafından değerlendirilmektedir. Yoğun cerrahi uyarı sırasında BIS artarsa ve hastada hemodinamik değişiklikler ve hareket yanıtı oluşursa anesteziyolog hipnotik komponenti artırarak BIS'i 40–60 sınırına düşürmelidir. Eğer BIS değeri 40–60 arasındaysa ve hemodinamik değişiklikler ve hareket yanıtı sürüyorsa hemodinamik ve hareket yanıtı kontrol altına alınmaya dek artan dozlarda opioid uygulanarak analjezik komponent artırılmalıdır. Anestezinin sonu yaklaştıkça hipnotik komponent azaltılarak BIS'in artması sağlanmalıdır.^{49,50}

BIS monitörizasyonu anesteziğin uygulamanın komponentlerinin mantıklı bir şekilde ayarlanabilmesi konusunda yeni bir dönem başlatmıştır

2.6. Postoperatif Ağrı

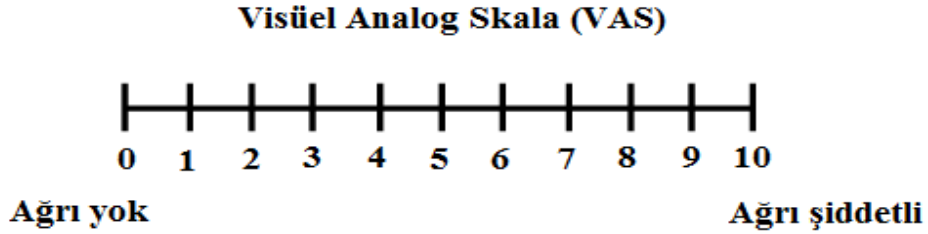
Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan ağrı önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Ağrının ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Cerrahiye stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkması ile karakterize bir tablodur. Ağrının dışında emosyonel faktörler, ısı değişiklikleri, hipovolemi, iskemi, asidoz ve enfeksiyon gibi faktörler ve cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkiler.^{51,52}

2.6.1. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Postoperatif ağrı tedavisi değerlendirilirken, VAS kullanıldı. Hastaların ağrı değerlendirmeleri postoperatif dönemde 1, 5, 10, 15, 20, 25 ve 30. dakikalarda yapıldı.

2.6.2. Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı derecesinin belirlenmesinde yaygın kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Ağrı şiddetinin yanında efektif komponentinin de ölçümü (hastanın ağrı dolayısıyla kendini ne kadar kötü hissettiği) hakkında bilgi verir. VAS yatay ve dikey ekseninde çizilmiş 10 cm (veya 100 mm) uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda “ağrı yok” diğer ucunda hayal edilebilen ya da olabilecek en kötü ağrı kelimesi bulunur. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere işaret konması istenir. En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe cm veya mm cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değeri belirlenir.^{51,52}



Şekil 4: Vizüel Analog Skala (VAS)

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan ağrı önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Ağrının ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Cerrahiye stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkması ile karakterize bir tablodur. Ağrının dışında emosyonel faktörler, sıcaklık değişiklikleri, hipovolemi, iskemi, asidoz ve enfeksiyon gibi faktörler ve cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkiler.⁵³

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütüldü.

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışmamız, fakülte etik kurulu ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra elektif major abdominal cerrahi operasyonu uygulanacak ASA I-II grubuna giren 90 hasta üzerinde plasebo kontrollü, randomize ve çift kör olarak gerçekleştirildi. Hepatik, renal, kardiyovasküler, psikiyatrik, allerjik, metabolik, endokrin bozukluğu olanlar olgular ve hipertansiyon hikâyesi olan olgular çalışmaya dâhil edilmedi.

3.2. Preoperatif dönem

Hastalar cerrahi girişimden bir gün öncesinde ziyaret edildi. Uygulanacak işlemler ve postoperatif dönemde ağrı düzeylerinin değerlendirilmesinde kullanılacak ağrı skalası hakkında kendilerine bilgi verildi. Operasyondan 30 dakika önce ameliyathane preoperatif bakım ünitesine alınan olgulara 20 gauge intraket ile damar yolu açılarak hidrasyon için 10 mL/dakika olacak şekilde % 0,9 izotonik infüzyonuna başlandı. Olgulara premedikasyon amacıyla her hangi bir ajan uygulanmadı.

3.3. Monitörizasyon

Ameliyat odasına alınan hastalarda rutin elektrokardiyografi (Drager Fabius GS EKG monitörü), non-invaziv kan basıncı (Drager Fabius GS Kan Basıncı modülü) ve periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) (Nelcor Oximax N600x) monitorizasyonu sağlandı. BIS monitorizasyonu için frontal-temporal bölgenin cildi alkol ile temizlenip kurumasını bekledikten sonra BIS sensörü bu bölgeye yerleştirildi. Sensörün temasını artırmak için beş saniye süreyle bastırılarak sensörün cilde tam teması sağlandı. Monitörde SQI (Signal Quality Index) göstergesindeki barın sağa doğru ilerleyip EEG dalgalarını algıladığı onayı verdikten sonra kayıtlar alınmaya

başlandı (Aspect Medical Systems, Natick, USA). Hemodinamik, respiratuar ve EEG (BİS) monitorizasyonu tamamlandıktan sonra bazal SKB, DKB, KAH ve SpO2 değerleri kaydedildi.

3.4. Anestezi Uygulaması

Tüm olgularda anestezi indüksiyonu, tiyopental sodyum (5 mg/kg i.v), kas gevşekliği ise roküronyum bromür (0,5 mg/kg i.v) ile sağlandı. Endotrakeal intübasyon sonrasında olgularda end-tidal karbondioksit (ETCO₂) 32-35 mmHg olacak şekilde volüm kontrollü ventilasyon uygulandı. (Drager Fabius GS).

Anestezi idamesi için % 33 O₂+ % 66 N₂O 6 L/dk akım içerisinde desfluran BİS değerlerine göre % 2-6 konsantrasyonlarda kullanıldı. BİS değerinin sırasıyla 55, 50 ve 45 değerlerinin altına düşmesi durumunda desfluran konsantrasyonları % 1 oranında azaltıldı, 40'ın altına düşmesi durumunda ise tamamen kapatıldı. BİS değeri 40'ın üzerine çıkınca son kapatılan değere geri dönüldü.

Endotrakeal entübasyon sonrası olgular bilgisayar eşliğinde randomizasyon yöntemi ile salin (% 0.9 NaCl) infüzyonu (Grup G1), düşük doz remifentanil (Grup G2) ve yüksek doz remifentanil (Grup G3) uygulanmak üzere 3 eşit gruba ayrıldı. Remifentanil infüzyonu için 100 ml % 0,9 salin içerisine 2 mg remifentanil ilave edilerek % 0,02'lik remifentanil solüsyonu (20 µg/mL) hazırlandı. Grup G1'deki (n=30) olgulara endotrakeal entübasyon sonrası 0.50 cc/kg/saat % 0,9 NaCl infüzyonu başlanırken Grup G2'deki (n=30) olgulara 0.125 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu ve Grup G3'deki (n=30) olgulara ise 0.25 mcg/kg/dk hızında remifentanil infüzyonu başlandı. Remifentanil solüsyonunun hazırlanması ve kullanımı hastanın hangi grupta olduğunu bilmeyen anesteziistler tarafından gerçekleştirildi.

Desflurane vaporizatörü operasyon öncesi tam olarak dolduruldu. Operasyon sonunda dolu bir şişe desfluran önce tartıldıktan sonra vaporizatör tekrar tam olarak dolduruldu ve aynı şişe tekrar tartılarak ameliyat süresince kullanılan miktar gram olarak hesaplandı.

BİS değeri 40 olmasına rağmen SKB, anestezi indüksiyonu öncesi değerlerinden % 30 daha yüksek olan hastalarda nitrogliserin infüzyonu (0.1 mcg/kg/dk), BİS değeri 50 olmasına rağmen SKB, anestezi indüksiyonu öncesi değerlerinden % 30 daha düşük

olan hastalarda efedrin (5-10 mg) uygulanması planlandı. Kalp atım hızı <50 olan hastalara 0,5 mg atropin yapılması planlandı.

BİS, KAH, SKB, DKB, SpO₂, ETCO₂ ve desfluran konsantrasyonu aşağıdaki dönemlerde kaydedildi:

1. Bazal değerler (KAH, SKB, DKB, SpO₂,)
2. Endotrakeal intubasyondan 1, 5, 30, 60, 90, 120 dakika sonra
3. Extubasyondan önce ve sonraki değerler kaydedildi.

Operasyonun bitimine 30-45 dakika önce iv 1 mg/kg tramadol postoperatif analjezi için ve 10 mg metoklopramid emezis profilaksisi için uygulandı.

Operasyon bitiminde her 3 grupta anestezik gazlar kesilerek hastalar % 100 oksijen ile ventile edildi. Kas gevşetici etkisini antagonize etmek için intravenöz prostigmin (0,05 mg/kg) ve atropin (0,015 mg/kg) kombinasyonu uygulandı. Spontan solunumu geri dönen olgularda oda havasında SpO₂ ≥ 95 olduğunda ekstübasyon gerçekleştirildi.

3.5. Postoperatif Dönem

Hastalar uyanık ve spontan solunumları yeterli bir şekilde postoperatif derlenme ünitesinde maske ile 4-6 lt /dk oksijen verilerek 30 dakika süreyle izlendiler. VAS skoru, 4 ve üzerinde olan hastalara iv meperidin (0,5 mg/kg) uygulandı. 10 dakika sonra, VAS skorunun 4'ün üzerinde olması durumunda iv meperidin (0,5 mg/kg) tekrar edildi. Postoperatif dönemde bulantı ve/veya kusması olan hastalara iv ondansetron (4 mg) kullanılması planlandı. Postoperatif dönemde 30 dakika süresince 1., 5., 10., 15., 20. ve 30. dakikalarda VAS, SKB, DKB, KAH, SpO₂ değerleri, komplikasyonlar (bulantı, kusma, solunum depresyonu gibi) ve ek analjezik ihtiyacı kaydedildi.

3.6. İstatistik ve Verilerin Sunumu

Çalışmamızda hasta sayısının belirlenmesi için power (güç) analizi yapıldı. Çalışmamızda amaç; anestezi sırasında farklı iki dozda kullanılan remifentanil infüzyonunun desfluran tüketimi, postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacı üzerine olması

nedeniyle primer amaç desfluran tüketiminde % 25'lik fark olarak belirlendi. Sekonder amaç ise postoperatif analjezik (meperidin) tüketimi olarak belirlendi. Bunun için 0,8'lik bir power ile önem derecesi (α) 0,05 olacak şekilde hesaplandığında gereken olgu sayısı grup başına 30 ve üç grup için toplam 90 hasta olarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.0 paket program kullanılarak değerlendirildi. Gruplarda demografik veriler (yaş, cinsiyet, ağırlık) One-way ANOVA ile değerlendirildi. Veriler, ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) veya median \pm ortanca şeklinde gösterildi. Tekrarlayan verilerin analizinde Tekrarlayan Ölçüm Analizleri (Repeated Measure Analysis) kullanıldı. Üç grubun karşılaştırmasında Kruskal Wallis analizi kullanıldı. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Simirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Komplikasyonların karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza kabul edilen tüm olgular çalışmayı tamamladı. Olguların (n=90) cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve cerrahi operasyon süresi ile ilgili demografik değişkenleri Tablo 5’de gösterilmektedir. Hastaların ortalama yaşları $48.0\pm 8,8$ olarak belirlenmiş olup gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ($p=0,444$). Hastalar boy, cerrahi süre, kilo ve vücut kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Verilerin Gruplara Göre Dağılımı

	Grup No	Yaş (yıl)	Cerrahi Süre (dk)	Kilo (kg)	DES(gr)	DES/SÜRE
G1	N	30	30	30	30	30
	Ort±SS	46,9±10,5	83,3±32,1	70,8±19,3	135,9±63,5	1,6±0,5
	Med	48,5	75,0	72,0	125,0	1,58
	(Min-Max)	(22-59)	(125-145)	(49-95)	(30-322)	(1-3,27)
G2	N	30	30	30	30	30
	Ort±SS	49,7±6,7	80,6±31,1	77,2±16,7	118,4±60,0	1,4±0,4
	Med	50,0	80,0	78,0	105,0	1,42
	(Min-Max)	(36-58)	(40-160)	(48-120)	(51-322)	(0,8-2,8)
G3	N	30	30	30	30	30
	Ort±SS	47,4±8,8	81,6±31,8	76,7±10,6	115,6±46,1	1,45±0,3
	Med	49,0	75,0	77,5	110,0	1,43
	(Min-Max)	(28-60)	(43-145)	(51-99)	(61-210)	(0,9-2,6)
Toplam	N	90	90	90	90	90
	Ort±SS	48,0±8,8	82,0±31,3	74,9±13,0	123,3±57,1	1,5±0,4
	Med	49,0	77,5	74,0	114,0	1,45
	(Min-Max)	(22-60)	(25-160)	(48-120)	(30-322)	(0,8-3-2)
p	0,444	0,923	0,1	0,334	0,261	

p: Tek Yönlü Varyans Analizi

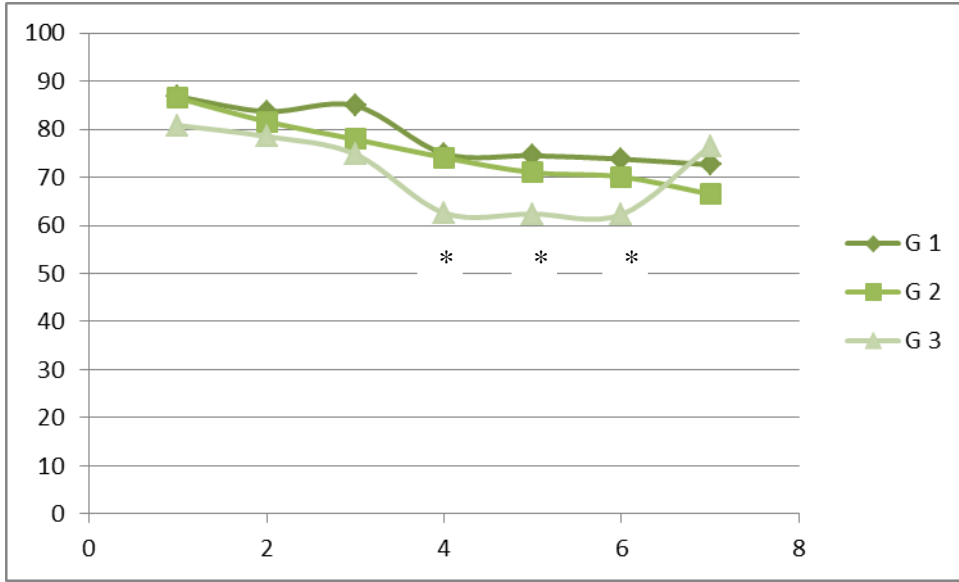
p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: ANOVA Table, Mann-Whitney U Test

4.2. İntraoperatif Dönemde Yapılan Ölçümlerin Analizi

Bu bölümde olguların gruplara göre intraoperatif dönemde ölçülen kalp atım hızının, sistolik ve diyastolik arteriyel kan basıncı, BİS değerleri ve DES

konsantrasyonlarının başlangıç ve 120. dakakiya kadar olan ölçümlerinin toplamda ve gruplara göre dağılımları özetlenmiştir.

İntraoperatif dönemde takip edilen olguların kalp atım hızlarının zamana göre değişimleri değerlendirildiğinde başlangıçtan 120. dk'ya kadar geçen zamanda ortalama KAH'larının istatistiksel olarak azaldığı belirlenmiştir. ($p=0,001$)(Grafik 1.); ancak zaman içerisindeki bu değişim 3. Grupta, grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında operasyonun 30, 60 ve 90. dakikalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0,001$)(Tablo 6)



Grafik 1. İntraoperatif dönemde elde edilen kalp atım hızı değerleri

Tablo 6. İntraoperatif Dönemde Elde Edilen Kalp Atım Hızı Değerleri

Grup No		KAH 0.dk	KAH 1.dk	KAH 5.dk	KAH 30.dk	KAH 60.dk	KAH 90.dk	KAH 120.dk
G1	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	86,8±13,3	83,7±13,3	84,9±11,1	74,9±11,6	74,5±11,6	73,8±10,7	72,6±11,2
	Med (Min-Max)	88(60-105)	83(56-108)	86(64-108)	75(50-100)	73(55-103)	73(60-90)	72(57-89)
G2	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	86,5±14,2	81,6±10,9	77,9±16,0	74,1±112,4	71,0±10,1	70,1±9,32	66,5±13,3
	Med (Min-Max)	88(63-117)	82(58-101)	77(48-128)	76(45-109)	70(54-98)	70(58-85)	66(51-83)
G3	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	80,8±10,6	78,5±10,0	74,8±16,2	62,6±11,6	62,4±11,3	62,3±8,0	76,5±18,8
	Med (Min-Max)	86(60-117)	82(55-108)	74(48-112)	62(45-88)	59(46-86)	62(53-78)	72(58-100)
Toplam	N	90	90	90	90	90	90	90
	Ort±SS	84,7±12,7	81,2±12,8	79,2±15,1	70,5±13,0	69,3±12,0	69,6±10,1	72,5±14,5
	Med (Min-Max)	86(60-117)	82(55-108)	79(48-128)	71(45-109)	69(46-103)	68(53-90)	71(51-100)
	P	0,131	0,294	0,027	0,001	0,001	0,004	0,611

İntraoperatif dönemde takip edilen olguların sistolik kan basıncı değerleri grup 3 diğer iki grup ile karşılaştırıldığında 30. ile 90. dakikalar arasındaki ölçümlerde düşük tesbit edildi($p<0,05$). Tüm gruplarda 1. Dakikadan itibaren sistolik kan basıncında belirgin bir azalma mevcuttu (Tablo 7)

Tablo 7. İntraoperatif Dönemde Elde Edilen Sistolik Kan Basıncı Değerleri

Grup No		SİST 0	SİST 1	SİST 5	SİST 30	SİST 60	SİST 90	SİST 120
G1	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	130,6±18,1	120,0±16,6	125,5±17,3	121,2±17,4	118,4±17,5	115,8±13,5	108,8±15,5
	Med (Min-Max)	130(100-70)	119(97-156)	125(80-160)	125(80-160)	121(68-141)	114(100-140)	109(91-130)
G2	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	138,0±15,8	127,8±14,8	126,5±16,4	120,0±16,2	120,4±16,2	117,6±14,4	115,0±20,0
	Med (Min-Max)	137(103-65)	128(102-60)	126(97-167)	116(96-157)	118(92-148)	112(99-149)	105(104-145)
G3	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	135,4±24,7	126,4±24,1	125,8±23,3	113,9±15,3*	113,7±14,9	107,8±9,5*	113,3±14,3
	Med (Min-Max)	145(94-168)	115(94-162)	117(94-194)	115(92-143)	117(85-133)	103(98-128)	112(98-130)
Toplam	N	90	90	90	90	90	90	90
	Ort±SS	134,7±19,9	124,7±19,0	125,3±19,1	118,4±16,8	117,4±16,2	114,2±13,1	112,0±15,3
	Med (Min-Max)	135(94-170)	112(94-172)	121(92-194)	118(80-160)	119(68-148)	11(98-149)	109(91-145)

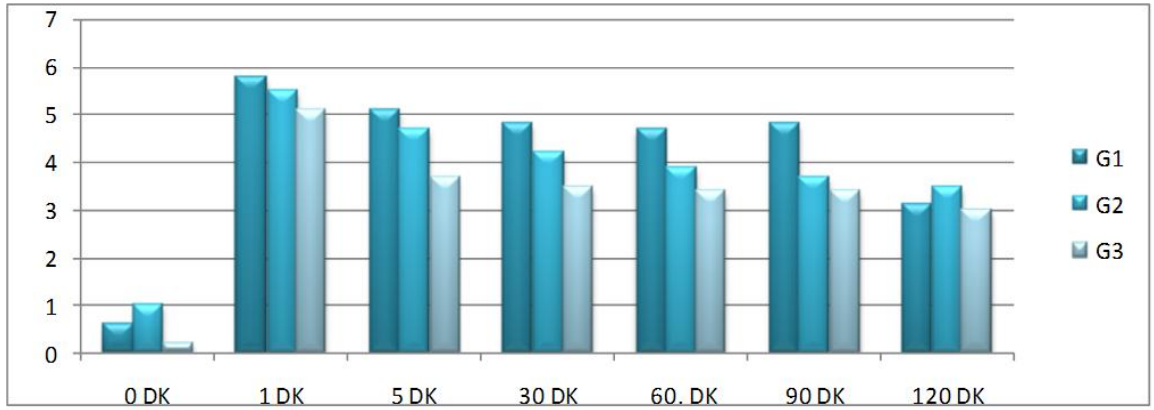
İntraoperatif dönemde takip edilen olguların diastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 8)

Tablo 8. İntraoperatif Dönemde Elde Edilen Diastolik Kan Basıncı Değerleri

Grup No		DİAST 0	DİAST 1	DİAST 5	DİAST 30	DİAST 60	DİAST 90	DİAST 120
G1	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	76,3±9,2	74,1±11,6	74,8±11,4	76,1±13,3	71,5±9,5	71,4±9,9	70,1±5,7
	Med (Min-Max)	75(59-95)	72(54-113)	74(58-101)	75(51-21)	72(55-90)	70(58-92)	69(65-80)
G2	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	79,8±10,3	76,9±9,4	75,4±12,4	70,5±13,3	68,3±8,9	66,4±7,7	65,5±7,8
	Med (Min-Max)	77(60-97)	75(61-102)	74(58-122)	71(49-99)	71(45-83)	67(53-82)	68(54-71)
G3	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	74,8±9,8	76,5±12,4	74,2±9,1	69,3±10,9	70,0±10,2	63,4±12,1	71,3±10,7
	Med (Min-Max)	75(62-97)	75(54-99)	73(61-99)	73(51-88)	69(51-97)	68(38-76)	70(60-84)
Toplam	N	90	90	90	90	90	90	90
	Ort±SS	77,0±9,9	75,8±11,2	74,8±10,9	71,9±12,8	69,9±9,9	67,1±10,0	69,4±8,2
	Med (Min-Max)	75(59-97)	74(54-113)	73(58-112)	73(49-121)	71(45-97)	68(38-92)	70(54-84)
P(between groups)		0,11	0,56	0,91	0,08	0,54	0,22	0,56

Grupların tüm çalışma periyotlarında ölçülen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Olguların hiçbirinde operasyon süresince periferik oksijen saturasyonu % 98'in altına inmedi

İntraoperatif dönemde takip edilen olguların desfluran konsantrasyonu açısından yapılan ölçümlerde entübasyon sonrası 1. Dakikadan itibaren 60. Dakikaya kadar istatistiksel olarak önemli farklılık tesbit edilmiştir. Grup 1; grup 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında 1 ile 60. dakikalar arası istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup 2 ve 3 kıyaslandığında 5 ve 30.dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$). Grup 3 de 1 ile 30. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttur ($p<0,05$).



Grafik 2. Grupların dönemlere göre desfluran değerleri

Tablo 9. Grupların Dönemlere Göre Desfluran Konsantrasyonları

Grup No		DES 0	DES 1	DES 5	DES 30	DES 60	DES 90	DES 120
G1	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	0,6±1,8	5,8±0,3	5,1±1,1	4,8±0,7	4,7±0,8	4,5±1,0	3,1±1,9
	Med (Min-Max)	0(0-6)	6(5-6)	5(3-6)	5(3-6)	5(3-6)	5(3-6)	5(3-6)
G2	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	1,0±2,2	5,5±1,0	4,7±1,0	4,2±0,9	3,9±0,8	3,7±1,5	3,5±2,5
	Med (Min-Max)	0(0-6)	6(3-6)	5(3-6)	4(3-6)	4(3-6)	4(3-6)	4(3-6)
G3	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	0,2±1,0	5,1±0,9*	3,7±0,5* α	3,5±0,5* α	3,4±0,5*	3,4±0,6	3±0,3
	Med (Min-Max)	0(0-6)	5(2-6)	4(3-5)	4(3-5)	3(3-5)	3(3-4)	3(3-3)
Toplam	N	90	90	90	90	90	90	90
	Ort±SS	06±1,8	5,5±0,8	4,5±1,1	4,2±0,9	4,0±0,9	3,9±1,2	3,1±1,6
	Med (Min-Max)	0(0-6)	6(2-6)	5(3-6)	4(3-6)	4(2-6)	4(0-6)	3(0-6)
	P(between groups)	0,2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,07	0,5

*; Grup I ile karşılaştırıldığında, α ; Grup II ile karşılaştırıldığında,

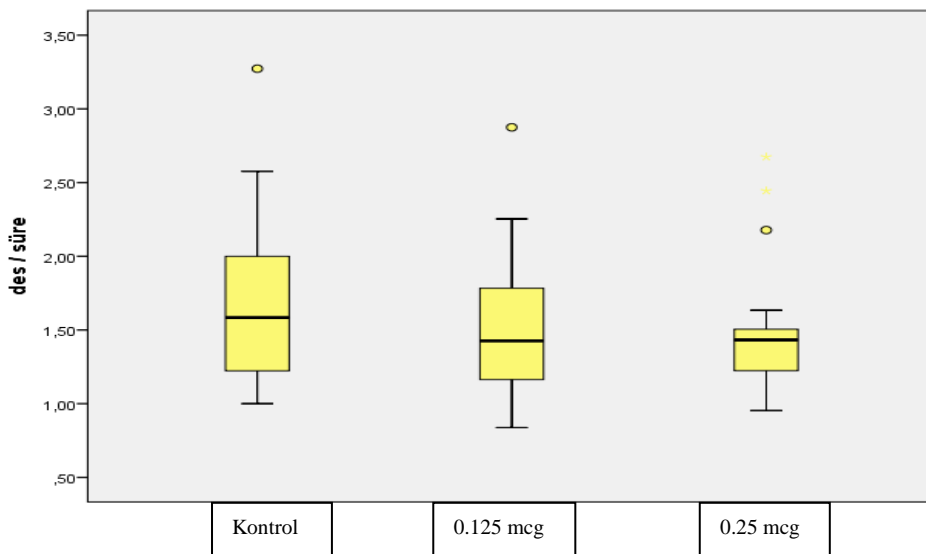
İntraoperatif dönemde takip edilen olguların BIS değerleri tüm dönemlerde kontrol grubunda diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı bir fark elde edilmiştir($p<0,05$).

Tablo 10. İntraoperatif Dönemde Elde Edilen BİS Değerleri

Grup No		BİS 0	BİS 1	BİS 5	BİS 30	BİS 60	BİS 90	BİS 120
G1	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	84,3±6,3	59,4±7,8	54,3±3,1	53,6±3,3	54,3±3,2	54,7±5,5	57,0±9,0
	Med (Min-Max)	87(65-92)	58(40-60)	54(40-53)	52(40-51)	54(40-53)	53(41-60)	55(41-65)
G2	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	81,8±7,0*	52,6±5,8*	45,5±4,7*	43,9±4,9*	44,2±4,9*	44,2±5,7*	53,0±23,3*
	Med (Min-Max)	82(60-92)	53(41-60)	45(38-59)	42(40-58)	43(40-58)	42(40-60)	42(40-88)
G3	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ort±SS	87,4±4,3	48,8±6,1*	43,5±4,8*	43,7±2,6*	42,8±1,9*	43,4±1,5*	45,0±4,0*
	Med (Min-Max)	86(80-96)	49(41-59)	41(40-56)	44(40-55)	42(40-45)	43((42-46)	44(41-50)
Toplam	N	90	90	90	90	90	90	90
	Ort±SS	84,5±6,0	55,2±6,8	54,4±4,3	44,7±3,7	46,8±3,6	46,1±4,7	53,7±12,3
	Med (Min-Max)	85(60-96)	52(40-60)	46(38-59)	44(40-58)	46(40-58)	46(40-60)	52(40-88)

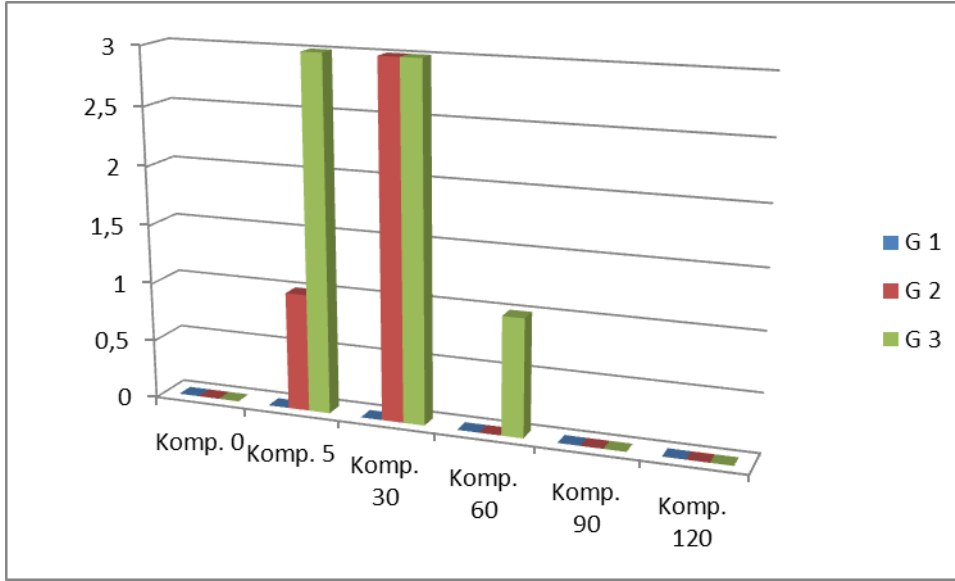
*; Grup I ile karşılaştırıldığında (p<0.05). Mann Whitney U test.

Gruplar arasında desfluran tüketimi karşılaştırıldığında dakikada desfluran tüketiminin Grup 1’de 1,612 gr, Grup 2’de 1,468 gr ve Grup 3’de 1,416 gr olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere göre grup 2, grup 1’den 0.144 gr (%8,9), grup 3 de grup 1 den 0.202 gr (%12) ve grup 3 de grup 2 den 0.58 gr (% 3,9) daha az desfluran tüketmiştir. (Grafik 3)



Grafik 3. Grupların dakika başına desfluran tüketimi

İntraoperatif dönemde takip edilen olgularda grup 1 de operasyon süresince komplikasyonlara rastlanmamıştır. Grup 2 de 5. dakikada 1 (%3,3) hastada 30. dakikada 3 (%10) hastada bradikardi izlenmiştir (toplam 4 hasta; %13,3). Grup 3 hastalarda ise 5. dakikada 3 (%10), 30. Dakikada 3 (%10) ve 60. Dakikada 1 (%3,3) hastada olmak üzere toplam 7 hastada (%23,3) bradikardi tespit edilmiştir.

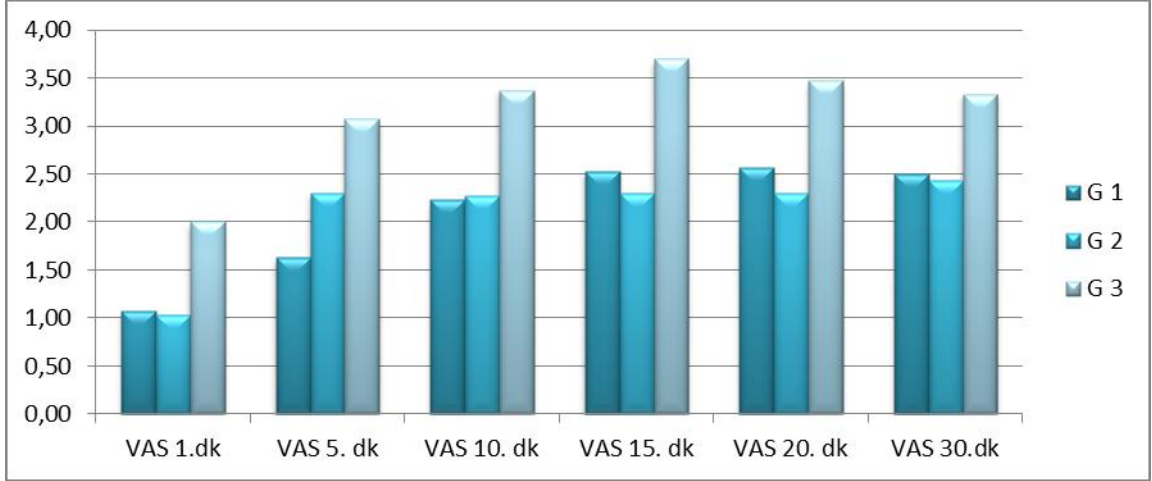


Grafik 4. İntraoperatif dönemde izlenen bradikardi komplikasyonu değerleri

4.3. Derlenme Sürecinde Yapılan Tetkikler

Bu bölümde olguların gruplara göre derlenme sürecinde kaydedilen VAS değerleri, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, kalp atım hızı, komplikasyon ve analjezik ihtiyaçları gruplara göre değerlendirilmiştir.

Postoperatif derlenme sürecinde 1, 5, 10, 15, 20. ve 30. dakikalarda VAS skorları ölçülmüş, başlangıçtan itibaren tüm çalışma zamanlarında ölçülen ortalama VAS değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$) (Grafik 5). Grup 3 de diğer gruplarla karşılaştırıldığında tüm çalışma zamanlarında ortalama VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 11).

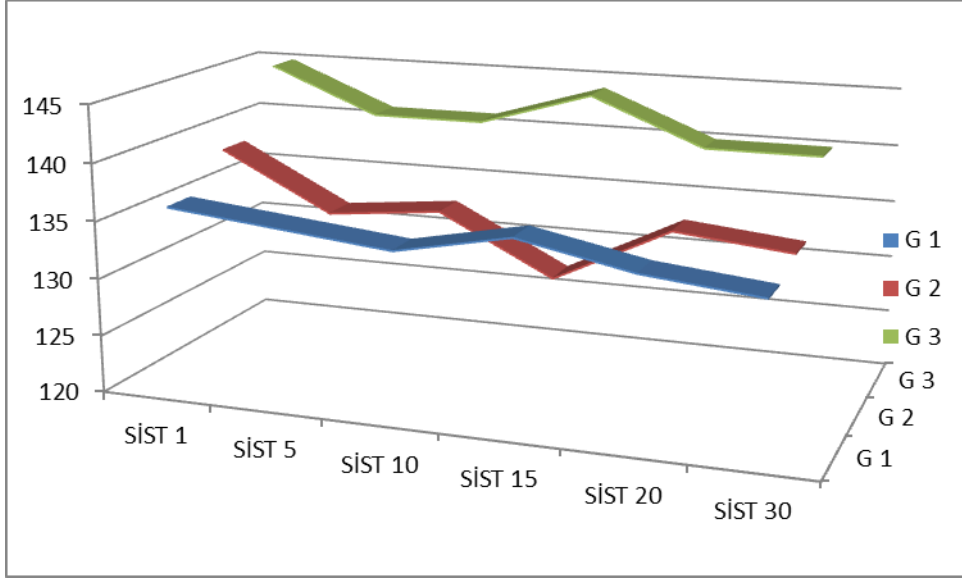


Grafik 5. Derlenme sürecinde gruplara göre VAS ölçüm değerleri

Tablo 11. Derlenme Sürecinde Gruplara Göre VAS Değerleri

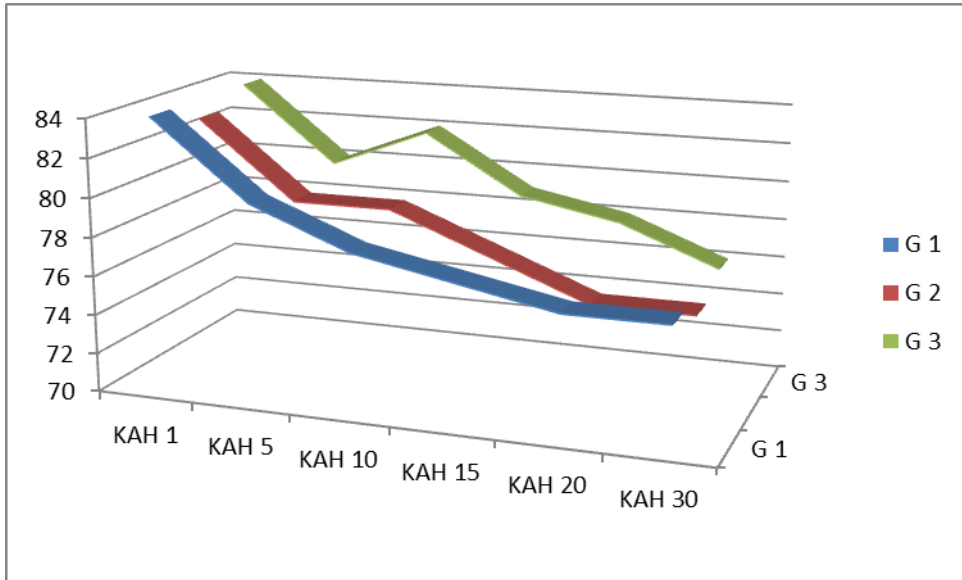
Grup No		VAS 1	VAS 5	VAS 10	VAS 15	VAS 20	VAS 30
G1	N	30	30	30	30	30	30
	Med (Min-Max)	0(0-6)	1(0-5)	2(0-5)	2(0-6)	2(0-6)	2(0-6)
G2	N	30	30	30	30	30	30
	Med (Min-Max)	0(0-5)	2(0-6)	2(0-6)	2(0-5)	2(0-5)	2(0-5)
G3	N	30	30	30	30	30	30
	Med (Min-Max)	2(0-6)	3(0-6)	4(0-6)	4(0-6)	4(0-6)	4(0-6)
Toplam	N	90	90	90	90	90	90
	Med (Min-Max)	0(0-6)	2(0-6)	2(0-6)	4(0-6)	4(0-6)	3(0-6)
P(ANOVA)		0,07	0,01	0,03	0,006	0,02	0,06
P(KRUSSKAL-WALLİS)		0,04	0,02	0,03	0,003	0,01	0,046

Postoperatif dönemde grup 3 de sistolik kan basıncı değerleri belirgin olarak yüksek seyretmesine karşın gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Grafik 6)



Grafik 6. Derlenme sürecinde sistolik tansiyon değerleri

Postoperatif dönemde ölçülen kalp atım hızı değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değer elde edilmemiştir ancak Grup 3’de belirgin olarak yüksek seyretmiştir.



Grafik 7. Derlenme sürecinde kalp atım hızı değerleri

Postoperatif ek analjezik ihtiyacı açısından yapılan takiplerde grup 1’de 2 hastada (% 6,6) grup 2’de 6 hastada (%20) ve grup 3’de 11 hastada (%36,6) ek analjezik ihtiyacı olmuştur.

Tablo 12. Derlenme Sürecinde Ek Analjezik İhtiyacı

Grup No		A.İht. 1	A.İht. 5	A.İht. 10	A.İht. 15	A.İht. 20	A.İht. 30
G1	N	30	30	30	30	30	30
	Hasta sayısı	1	0	1	0	0	0
G2	N	30	30	30	30	30	30
	Hasta sayısı	0	2	2	2	0	0
G3	N	30	30	30	30	30	30
	Hasta sayısı	1	3	3	2	2	0
Toplam	N	90	90	90	90	90	90
	Hasta sayısı	2	5	6	4	2	0

Postoperatif komplikasyonlar açısından yapılan takiplerde grup 3’de 12 hastada (% 40), grup 2’de 4 hastada (%13) ve grup 1’de 4 hastada (%13) bulantı veya kusma izlenmiştir.

Tablo 13. Derlenme Sürecinde Bulantı-Kusma Sıklığı

Grup No		Bul-Kus 1	Bul-Kus 5	Bul-Kus 10	Bul-Kus 15	Bul-Kus 20	Bul-Kus 30
G1	N	30	30	30	30	30	30
	Hasta sayısı	1	1	2	0	0	0
G2	N	30	30	30	30	30	30
	Hasta sayısı	0	0	2	2	0	0
G3	N	30	30	30	30	30	30
	Hasta sayısı	1	4	4	1	0	2
Toplam	N	90	90	90	90	90	90
	Hasta sayısı	4	6	6	3	0	2

5. TARTIŞMA

Klinik pratikte genel anestezi uygulamalarında yüksek anestetik konsantrasyonlar intraoperatif dönemde hemodinamik ve respiratuar bir takım yan etkilere yol açabilirken düşük anestetik konsantrasyonlar da farkında olma, hipertansiyon ve taşikardi gibi istenmeyen diğer başka problemlere neden olabilir. Bu anlamda genel anestezi uygulamalarında inhalasyon anesteziklerinin uygun dozda yani olumsuz istenmeyen etkilerden kaçınırken yeterli anestezi derinliği oluşturacak doz veya konsantrasyonda kullanılması çok önemlidir.

Anestezi derinliği klinik pratikte genellikle hastanın hareketliliği, hemodinamik değişkenler, gözyaşı artışı, terleme, pupillaların büyüklüğü gibi bulguların değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Ancak bu yöntemlerle her vakada doğru verileri ve anestezi düzeyini gösteremeyebilir. Bu nedenle çalışmalarda klinik verilerin yanısıra EEG verileri gibi nesnel ölçüm yöntemlerinin birleştirilmesi anestezi derinliğinin belirlenmesinde daha doğru sonuçlar sağlayabilir.⁵⁴

Son yıllarda EEG dalgaların yorumlanması yöntemiyle anestezik ilaçların sedatif ve hipnotik etkilerinin nesnel ölçümüne olanak sağlayan ve bir monitörizasyon yöntemi olarak bispektral indeks (BİS) klinik pratikte yaygın kullanım alanı bulmuştur. Yalnızca bu yöntem ile genel anestezi uygulamalarında etkin bir anestezi derinliği sağlanabilirken anestetik ihtiyacında da önemli tasarruflar sağlanabilmektedir.⁵⁵

Birçok klinik çalışmada BİS'in rehberliğinde gerek volatil gerekse intravenöz anestetiklerin güvenle kullanılabilmesi bildirilmiştir. Katoh ve ark., sevofluran anestezisi sırasında BIS'in sedasyon ve hipnoz derinliğinin tayini için güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁶ Hem erişkin hem de çocuklarda sağladığı monitorizasyon ile BİS; sevofluran, izofluran ve propofol ile oluşturulan anesteziler sırasında güvenilir bir hipnoz düzeyi sağlamıştır.⁵⁷ Ayrıca, propofol ve remifentanil ile yapılan total intravenöz anestezide BİS monitorizasyonu bu ajanların kullanılan dozlarını azaltmıştır.⁵⁸

Anestezi derinliğinin ölçümünde kullanılan BİS monitöründe hipnoz düzeyi 0 ile 100 arasındaki sayısal bir değer olarak gösterilir. 100-85 değeri uyanıklık durumunu gösterirken 85-60 arası değerler sedasyonu, 60-40 arası değerler cerrahi anestezi düzeyini ve 40'ın altındaki değerler ise kortikal supresyon düzeyini göstermektedir.⁴⁷

Punjasawadwong ve ark. ları⁵⁹ anestezi derinliğinin BİS monitorizasyonu ile 40-60 arasında tutulmasının güvenilir bir cerrahi anestezi sağlarken derlenmenin de süratli olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde klinik bulguların yanısıra BİS monitörizasyonu kullanılarak değerlerinin 40-60 arasında tutulması hedeflendi.

Yapılan çalışmalarda yalnızca BİS monitorizasyonu ile etkin bir anestezi derinliği, daha iyi derlenme şartları, daha düşük anestetik sarfiyatı ile maliyet azalması gösterilmiştir.^{54,55} Yli-Hankala ve ark.⁶⁰, sevofluran ve propofol anestezileri uygulanan iki grup hastada BİS monitörizasyonu kullanarak anestezi derinliğini kontrol ettikleri çalışmalarında BİS kullanılmayan kontrol grubuna göre anestetik tüketiminde sırasıyla % 40 ve % 29'luk azalma saptamışlardır. Song ve ark.⁴⁹ desfluran ve sevofluran anestezisi verilen olgularda BİS monitorizasyonu ile anestezi tüketiminin klinik bulgularla değerlendirme yöntemlerine göre önemli derecede azaldığını bildirmişlerdir. Song ve ark.larının bir başka çalışmalarında laparoskopik tubal ligasyon uygulanan kadın hastalarda desfluran ve sevofluran anestezisinin titrasyonu BİS monitörizasyonu veya geleneksel klinik değerlendirme (somatik ve hemodinamik) verileri ile ayarlanmış sonuçlar karşılaştırılmıştır. Buna göre her iki anestetik ile BİS kullanılan gruplarda kontrole göre volatil anestezi tüketiminin % 30-38 oranında daha az olduğu tespit edilmiştir.⁴⁹

BİS monitorizasyonu tek başına anestezi uygulamalarında kullanılan anestetik ajanın dozunu azaltmak veya optimal dozlarda kullanımını sağlamak için sıklıkla önerilmesine karşın⁶ birçok çalışmada kullanılan anestetik ajanın dozunu azaltmak ve dengeli bir anestezi sağlamak için opiyoidlerin anestetikler inhalasyon anestetiklerle birlikte kullanılmıştır. Anestezi uygulamalarında bu amaçla en sık morfin tercih edilmiş olmasına karşın son yıllarda hızlı ve güçlü etkisi, kümülatif olmayan özelliği ile remifentanilde dengeli anestezi sağlamak ve inhalasyon ajanının konsantrasyonunu azaltmak için sıklıkla tercih edilmiştir.

Billard ve ark.⁶¹ abdominal cerrahide 3, 5, 7, 10 or 15 ng/ml dozlardaki remifentanil infüzyonlarının desfluran anestezisi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında remifentanil infüzyonunun intraoperatif hemodinamide stabilizasyon sağladığını ancak desfluran tüketimi ve postoperatif morfin ihtiyacı üzerine minimal etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda benzer sebeplerle desfluranın intraoperatif tüketimini ve dolayısıyla depresif etkilerini azaltmak ve dengeli bir anestezi sağlamak amacıyla remifentanil infüzyonu kombine edilmiştir. Ancak remifentanilin hangi dozu ile ideal anestezi sağlanabildiğini belirlemek amacıyla iki farklı dozu karşılaştırılmıştır.

Daniel ve ark.⁶² desfluran ve sevofluran anestezisi sırasında fentanil ilavesinin cerrahiye stres ve sempatik yanıtı etkin bir şekilde bloke ettiğini, inhale edilen volatil anestetik ajan konsantrasyonunun fentanil dozundaki artış ile paralel oranda azaldığını bildirmişlerdir. Ghouri ve ark.⁶³ da % 60 azot protoksit ile birlikte kullanılan desfluranın minimal alveolar anestetik konsantrasyonunun 3, 6 ve 9 mikrogram/kg dozda iv ilave edilen fentanil ile sırasıyla; % 3.7'den % 3.0, % 1.2 ve % 1'e indirdiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda, yüksek doz (0.25 mcg/kg/dk) remifentanil ilavesi, endotrakeal entübasyondan sonra 1. dakikadan itibaren 60. dakikaya kadar geçen süre içerisinde desfluran ihtiyacını düşük doz (0.125 mcg/kg/dk) ve kontrol grubuna göre önemli derecede azalttı.

Taşikardi, hipertansiyon veya hipotansiyon gibi problemler perioperatif morbiditeyi arttırdığı için anestezi sırasında hemodinamik stabilitenin korunması arzu edilir. Bu anlamda volatil anestetiklere opiyoidlerin ilavesi hemodinamik stabiliteyi sağlama konusunda önemli avantajlar sağlayabilir.⁴⁹

Billard ve ark.⁶¹ abdominal cerrahide desfluran anestezisine remifentanil infüzyonunun intraoperatif hemodinamiyi stabilize etmede etkin olduğunu ancak desfluran tüketimi ve postoperatif morfin ihtiyacı üzerine minimal etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Wilhelm ve ark.⁶⁴, jinekolojik laparoskopide desfluran ile birlikte kullanılan remifentanilin daha stabil bir hemodinami sağladığını, Ghouri ve ark.⁶³ ise fentanil ile kombine edilen desfluran anestezisinin hemodinamik dalgalanmaları önlediğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda (0.25 mcg/kg/dk) remifentanil uygulanan olgularda sistolik kan basıncı ve KAH değerlerinin entübasyondan sonra 30. ile 90. dakikalar arasındaki ölçümlerde kontrol ve düşük doz remifentanil uygulanan olgulara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Bu bulgulardan hareketle desfluran anestezisi uygulanan alt batin cerrahisi olgularında 0.25 mcg/kg/dk hızda remifentanil infüzyonunun tek başına desfluran ve (0.125 mcg/kg/dk) remifentanil uygulamasına

kıyasla daha stabil bir hemodinami sağladığı ve hemodinamideki bu stabilitenin remifentanil dozu ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Volatil anestetiklerle tek başlarına anestezi uygulayabilmek mümkündür. Ancak anesteziye ilişkin tüm komponentlerin tek bir inhalasyon ajanı ile sağlanması için yüksek inhalasyon anestetik konsantrasyonuna ihtiyaç vardır. Bu yüksek konsantrasyonlarda volatil ajanlara bağlı olarak sıklıkla depresif hemodinamik yan etkiler de ortaya çıkar. Bu anlamda volatil anestetik ajanın bir başka ajan ile kombine edilmesi volatil anestetik ajanın ihtiyacını ve dolayısıyla yan etkilerini azaltacaktır. Sonuçta bir yandan daha iyi hemodinamik kontrol sağlanırken diğer yandan anestezi tüketiminin azalması mümkün olacaktır. Çok sayıda çalışmada anestezi sırasında intravenöz uygulanan ketamin, benzodiazepinler, alfa-2 agonistler ve opioid ajanların inhalasyon anestetiklerin gereksinimini azalttığı gösterilmiştir.³⁹

Çalışmamızda iki farklı dozda remifentanil uygulamasının kontrol grubuna göre desfluran tüketimini azaltsa da istatistiksel olarak aradaki farkın önemli olmadığı belirlendi. Gruplar arasında desfluran tüketimi karşılaştırıldığında dakikada desfluran tüketiminin grup 2, grup 1'den 0.144 gr (%8,9), grup 3 de grup 1 den 0.202 gr (%12) ve grup 3 de grup 2 den 0.58 gr (% 3,9) daha az olduğu tespit edilmiştir. Her ne kadar istatistiksel olarak önemli bulunamamış olmasına karşın çalışmamızda da remifentanil ilavesi desfluran ihtiyacını azaltmıştır. Çalışma protokolünde planlanan remifentanil infüzyon dozları daha da artırılmış olsaydı desfluran tüketiminde istatistiksel olarak önemli farklılıklar tespit edilebilirdi. Bu verilerin doğruluğunun test edilmesi ve desteklenmesi için daha ileri farklı çalışmalara gereksinim vardır.

Inhalasyon anesteziplerinin opioidlerle kombine kullanılması anestezi tüketimini azaltırken yalnızca volatil anestetik kullanıma göre postoperatif dönemde bulantı, kusma ve hiperaljezi gibi bir takım yan etkilere neden olabilirler. Çalışmamızda da, remifentanil kullanılmayan olgularda postoperatif bulantı 4 olguda (%13) görülürken, 0.125 mcg/kg/dk remifentanil uygulanan grup II'de 4 olguda (%13) ve 0.25 mcg/kg/dk remifentanil uygulanan grup III'de ise 12 olguda (%39) postoperatif bulantı-kusma sıklığı görüldü

Opioid kullanımına bağlı olarak meydana gelen bir diğer önemli yan etki de opioidlerin neden olduğu postoperatif hiperaljezidir. Postoperatif dönemde opioidin birden kesilmesi veya uzun süre kullanımı sonrasında ortaya çıkan bu tabloda ağrı

skorlarında artış ve analjezik ajan ihtiyacında bir artış ile kendini gösterir.⁶⁵⁻⁶⁸ Buna yol açan çok sayıda faktör öne sürülmüş olmasına karşın hiperaljezi gelişimini sağlayan en önemli en önemli faktörler; opiyoidin tipi, kullanım süresi ve dozudur.⁶⁵⁻⁶⁸ Remifentanil kullanımına bağlı olarak sıklıkla meydana gelen remifentanil ilişkili hiperaljezi klinikte sık olarak karşımıza çıkan bir problem olarak karşımıza çıkar.^{68,69} Tedavisinde ketamin, alfa agonistler, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar gibi birçok ajan ve yöntem bildirilmiştir. Hiperaljezi gelişiminde opioidler arasında farklılık görülür özellikle kısa etki süresine sahip remifentanil ile daha hızlı tolerans geliştiği bildirilmiştir.^{68,69} Etki süresi ve yarılanma ömrü çok kısa olan remifentanilin intraoperatif kullanımında postoperatif erken dönemde ağrı olmaması için cerrahi tamamlanmadan önce mutlaka ek analjezik uygulanması önerilmektedir. Buna karşın bu olgularda ilk analjezik ihtiyacının daha erken ve postoperatif analjezik ihtiyacının daha fazla olması remifentanil ilişkili hiperaljezi gelişimini düşündürür.⁶⁵ Çalışmamızda Postoperatif derlenme sürecinde 1, 5, 10, 15, 20. ve 30. dakikalarda VAS skorları ölçülmüş, Grup 3 de diğer gruplarla karşılaştırıldığında tüm çalışma zamanlarında ortanca VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edilmiştir. Ek olarak postoperatif ek analjezik ihtiyacı açısından yapılan takiplerde grup 1'de 2 hastada (% 6,6) grup 2'de 6 hastada (% 20) ve grup 3'de 11 hastada (% 36,6) ek analjezik ihtiyacı olmuştur. Bu veriler çalışmamızda intraoperatif remifentanil kullanımının postoperatif dönemde görülen yüksek VAS değerleri ile daha yüksek analjezik ihtiyacı nedeniyle hiperaljezi kliniğine yol açmış olabileceğini düşündürmüştür.

Hiperaljezi gelişiminde kullanılan opiyoidin türü, doz ve süresi de önemlidir. Yüksek doz opioid kullanımından sonra postoperatif ağrı eşiğindeki azalmanın postoperatif birkaç gün sürdüğü iddia edilmektedir.⁶⁶ Yüksek doz opiyoid kullanımında toleransın hızla geliştiği bir çok çalışmada gösterilmiş olmasına karşın aksini savunan çalışmalarda mevcuttur.^{67-69, 70} Yeom ve arkadaşları spinal füzyon için genel anestezi sırasında adjuvan olarak kullanılan remifentanilin akut opiyoid toleransına neden olmadığını bildirmişlerdir.⁷⁰

Gönüllülerde remifentanilin 0,08 mcg/kg/dk dozunda 3 saat uygulandığı bir başka çalışmada, ağrı eşiğinde anlamlı azalma olmadığı, sabit hızdaki remifentanil infüzyon ile akut opioid toleransı gelişmediği rapor edilmiştir.⁶⁹ Bu çalışmada opioid toleransı gelişmemesinde remifentanilin düşük dozlarının kullanımı sorumlu tutulmuştur.

Remifentanilin iki farklı dozda (0,05 mcg/kg/dk ve 0,4 mcg/kg/dk) desfluran ile birlikte kombine kullanıldığı bir diğer çalışmada ise, yüksek doz remifentanil grubunda morfin tüketiminin daha fazla olduğu rapor edilmiş ve akut opioid toleransı oluşumunda remifentanil dozunun önemli olduğu vurgulanmıştır.⁷¹ Guignard ve arkadaşları da benzer olarak intraoperatif remifentanilin postoperatif ağrı ve morfin ihtiyacını artırdığını dolayısıyla postoperatif dönemde tolerans gelişimi ve hiperaljeziye neden olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁶ Benzer şekilde bizim çalışmamızda da remifentanil kullanılmayan grupta 2 hastada(% 6), 0,125 mcg/kg/dk remifentanil kullanılan grupta 6 hastada (%20) ve 0,25 mcg/kg/dk remifentanil kullanılan grupta 11 hastada (%36,6) postoperatif 30 dakika içinde ek analjezik ihtiyacı olmuştur

Kim ve arkadaşları 1-5 yaş grubu çocuklarda yapmış oldukları çalışmalarında intraoperatif 0, 0.3, 0.6 ve 0.9 mikrogr/kg/dk hızlarda remifentanilin postoperatif tolerans gelişimi ve analjezi tüketimi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; remifentanil kullanılan 3 grupta kullanılmayan gruba göre ağrı skorlarının daha yüksek olduğunu ancak yalnızca 0.6 ve 0.9 mikrogr/kg/dk hızlarda remifentanil kullanılan gruplarda postoperatif analjezik tüketiminin 0 ve 0.3 mikrogr/kg/dk hızlarda remifentanil kullanılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da en yüksek analjezik ihtiyacı en yüksek remifentanil kullanılan gruplarda gözlenmiştir.⁷² Vinik ve arkadaşları sabit bir doz (0.1 mcg/kg/dk) ve hızla verilen remifentanilin 60-90 dakika süreyle maksimum analjezik etkisini sürdürdüğü ve daha sonra bu etkinin azalmaya başladığını, infüzyondan 3 saat sonra ise analjezik etkinin sadece dörtte birinin kaldığını bildirmişlerdir.⁶⁵ Bu çalışmalar ışığında opioid toleransı ve hiperaljezi gelişiminin güçlü etkili opioidlerle daha kolay ve çabuk geliştiği, kullanılan doz ile ilişkili olduğu ve opioidin intraoperatif kullanımı sırasında bile doz ayarlaması yapılması gerektiği anlaşılmaktadır.

İntraoperatif opioid kullanımı postoperatif bulantı ve kusmanın en önemli sebeplerindedir. Opiyoid ilişkili bulantı-kusma sıklığı da opioid türüne göre farklılık gösterebilir. Özellikle hızlı metabolizması ve kısa etki süresi ile remifentanil ile postoperatif dönemde daha düşük bulantı kusma sıklığı beklenebilir. Ancak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Akcaboy ve arkadaşları kolonoskopi için sedoanaljezide remifentanil ile propofol'ü karşılaştıran çalışmalarında remifentanil ile

yüksek bulantı kusma oranları bildirmişlerdir. Sonuçta derlenme sürecinde remifentanil ilişkili bulantı-kusma'nın kolonoskopilerde problem olabileceğini bildirmişlerdir.⁷³

Hara ve arkadaşları ayaktan günubirlik cerrahi olguları için anestezi uygulamalarında remifentanil kullanımının postoperatif dönemde bulantı-kusma sıklığını artırmadığını bildirmişlerdir.⁷⁴ Son yıllarda yapılmış olan bir meta analizde intraoperatif dönemde kullanılan remifentanil'in fentanil, alfentanil ve sufentanil'e göre postoperatif dönemde bulantı-kusma sıklığını artırmadığı bildirilmiştir.⁷⁵ Oh ve arkadaşları pediatrik şaşılık cerrahisinde sevofluran ile remifentanil-sevofluran anestezisinin etkinliğini ve yan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında sevofluran anestezisine remifentanil ilavesinin postoperatif bulantı kusma sıklığını artırmadığını bildirmişlerdir.⁷⁶

Literatürde remifentanilin kullanılan doz aralığına göre postoperatif bulantı kusma sıklığını araştıran verilere rastlanamadı. Ancak Apfell'in tanımladığı POBK sıklığının opioidlerde doz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda 0,25 mcg/kg/dk remifentanil verilen grup 3'de 12 hastada (% 40), 0,125 mcg/kg/dk remifentanil kullanılan grup 2'de 4 hastada (% 13) ve sadece desfluran kullanılan grupta 1'deki hastalarda da 4 hastada (% 13) postoperatif bulantı ve kusma kaydedilmiştir. Düşük remifentanil dozları ile elde ettiğimiz veriler Komatsu, Oh, Hara ve Habib'in sonuçları ile uyumlu iken yüksek remifentanil dozu ile gözlenen POBK sıklığı Apfell'in⁷⁷ tanımlaması ile uyumludur. Remifentanilin farklı dozları ile gözlenen POBK sıklığını değerlendirmek için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşünüldü

6. SONUÇ

Çalışmamızdan elde edilen bulguların ışığında major abdominal cerrahi uygulanan olgularda desfluran+remifentanil+N₂O+O₂ kombinasyonu ile sağlanan anestezinin yalnızca desfluran+ N₂O + O₂ anestezisine göre; daha stabil bir intraoperatif hemodinami, daha düşük desfluran tüketimi, daha yüksek dozda postoperatif analjezik ihtiyacı ve daha sık postoperatif bulantı-kusmaya neden olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Heier T, Steen PA.** Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* **1996**; 40(9):1087-100.
2. **Shapiro BA.** Bispectral index : Better information for sedation in the intensive care unit?. *Crit Care Med* **1999**; 27: 1663-4.
3. **Kearse LA Jr, Manberg P, Chamoun N, deBros F, Case C.** Bispectral analysis of the encephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* **1994**; 81: 1365-70.
4. **Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P.** Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* **1997**; 86: 836-47.
5. **Sebel PS.** Central nervous system monitoring during open heart surgery: An update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **1998**; 12: 3-8
6. **Burrow B, McKenzie B, Case C.** Do anaesthetised patients recover better after bispectral index monitoring? *Anaesth Intensive Care* **2001**; 29:239-45.
7. **Glass PSA, Gan TJ, Howell S.** A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesthesia Analgesia* **1999**; 89:7-14.
8. **Volikas I, Male D.** A comparison of petidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth* **2001**;10:86-90.
9. **Stiller RL, Davis PJ, McGowan FX.** In vitro metabolism of remifentanil the effects of pseudocholinesterase deficiency, *Anaesthesiology* **1995**;83:4381.
10. **Bürkle H, Dundar S, Van Aken H.** Remifentanil A novel, short-acting, μ -opioid. *Anesthesia Analgesia* **1996**; 83:646-51.
11. **Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP.** Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* **1998**; 88(6): 1467-74.
12. **Rosow CE.** An overview of remifentanil, *Anesthesia Analgesia* **1999**; 89:1-3.
13. **Deman TW, Swanson LE, Rosow D.** Pediatric evaluation of the BIS monitor and correlation of BIS with end tidal sevoflurane concentration in infants and children *Anesth Analg* **2000**; 90: 872-877
14. **Vitcha JF.** A history of forane. *Anesthesiology* **1971**; 35:4-7.
15. **Eger EI 2nd.** New inhaled anesthetics. *Anesthesiology.* **1994**; 80(4):906-22.
16. **Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ.** Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth.* **1992** Sep;69(3):255-8
17. **Taylor RH, Lerman J.** Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants, and children. *Anesthesiology.* **1991** Dec;75(6):975-9.
18. **Fisher DM, Zwass MS.** MAC of desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology.* **1992** Mar;76(3):354-6.
19. **Jones RM.** Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth.* **1990** Oct;65(4):527-36.

20. **Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, Eger EI 2nd, Johnson BH, Damask MC.** Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth.* **1990** Apr;64(4):482-7.
21. **Jones RM, Cashman JN, Mant TG.** Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653), in volunteers. *Br J Anaesth.* **1990** Jan;64(1):11-5.
22. **Hartman JC, Kampine JP, Scheling WT, Waritier DC.** Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anaesth and Analg* **1991**; 72:289-299
23. **Jones RM, Cashman JN,** Cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653), in volunteers. *Br J Anaesth.* **1990** Jan;64(1):8-3.
24. **Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, Eger EI 2nd, Weiskopf RB.** Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology.* **1991** Mar;74(3):484-8.
25. **Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapovich N.** Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology.* **1993** Sep;79(3):498-502.
26. **Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI 2nd, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK.** The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology.* **1991** Mar;74(3):434-9.
27. **James MK, Vuang A, Grizize MK.** Hemodynamic effects of GI87084 B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J.Pharmacol Exp Ther.* **1992**;263:84-91.
28. **Kayaalp O.** *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji.* 2. cilt.4.baskı Ankara: Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. **1998.**
29. **Esener Z.** *Klinik Anestezi.* I. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık, **1991**
30. **Murphy MR. Opioids. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK.** *Clinical Anesthesia*, 3 th Ed, Philadelphia: JB Lipincott Company; **1995**
31. **Hughes M.A, Glass P.S.A, Jacobs J.R:** Context-sensitive halftime in multi compartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76: 334-341, **1992**
32. **Servin FS:** Remifentanil: an update *Curr Opin Anaesthesiol* 16: 367–372, **2003**
33. **Smith MA, Morgan M:** Remifentanil. *Anaesthesia* 52: 291-3, **1997**
34. **James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ:** Opioid receptor activity of G1 87084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 259: 712-718, **1991**
35. **James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE:** Hemodynamic effects of G1 87084 B, an ultrashort acting mu-opioid analgesic, in anesthetised dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 263: 84-91, **1992**
36. **Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, Batenhost RL, Camporesi EM:** Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanil. *Anesthesiology* 79: A1203, **1993**
37. **Thompson JP, Rowbotham DJ:** Remifentanil an opioid for 21st century. *Br J Anaesth* 76: 341-3, **1996**

38. **Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT:** Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 79: 893-903, **1993**
39. **Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraiishi M, Howell S, Smith RL:** Measured context-sensitive half times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 83: 868-875, **1995**
40. **Reves JG:** Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. *Anesth Analg* 89 (4 Suppl): 4-6, **1999**
41. **Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD:** Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anaesth Analg* 83: 348-353, **1996**
42. **Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 84: 812-820, **1996**
43. **Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, Shaw DL, Peng AW, Jamerson BD:** Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolised by esterases. *Anesth. Analg* 81: 619-623, **1995**
44. **Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL:** The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (G187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79:881-892, **1993**
45. **Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF:** Effects of remifentanil; a new short acting opioid on cerebral flow, brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetised with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 79: 107-113, **1993**
46. **Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE:** Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 281: 226-232, **1997**
47. **Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork RC, Jopling M, Smith NT, Glass PSA, Manberg PJ.** A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* **1997**; 84: 891-9.
48. **Baldini G, Bagry H, Carli F.** Depth of anesthesia with desflurane does not influence the endocrine-metabolic response to pelvic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* **2007** Nov 1, Epub ahead of print.
49. **Song D, Grish PJ, White PF.** Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* **1997**; 87:842-8.
50. **Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K.** Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* **2000**; 90 : 872-7.
51. **Erdine S.** *Sinir Blokları.* İstanbul: Emre Matbaacılık **1993**
52. **Yücel A.** *Hasta Kontrollü Analjezi.* 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık& Matbaacılık,**1998.**
53. **Lubemm TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ, Barash PC, Culler BF, Stoelting RK:** Management of acute postoperative Pain. *Clinical Anaesthesia*, 3 Ed, Philadelphia: JB Lippincott company:**1995.**
54. **Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P.** Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* **1997**; 86 : 836-47.

55. **Park HJ, Kim YL, Kim CS, Kim SD, Kim HS.** Changes of bispectral index during recovery from general anesthesia with 2% propofol and remifentanyl in children. *Paediatr Anaesth.* **2007** Apr;17(4):353-7.
56. **Katoh T, Suzuki A, Ikeda K.** Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* **1998**; 88: 642–50
57. **Behne M, Wilke HJ, Lischke V.** Recovery and pharmacokinetic parameters of desflurane, sevoflurane, and isoflurane in patients undergoing urologic procedures. 1: *J Clin Anesth.* **1999**;11(6):460-5.
58. **Wilhelm W, Berg K, Langhammer A, Bauer C, Biedler A, Larsen R.** Remifentanyl in gynecologic laparoscopy. A comparison of consciousness and circulatory effects of a combination with desflurane and propofol. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* **1998**; 33(9):552-6.
59. **Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A.** Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* **2007**; 17(4):CD003843.
60. **Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K.** EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand.* **1999**;43(5):545-9.
61. **Billard V, Servin F, Guignard B, Junke E, Bouverne M, Hédouin M, Chauvin M.** Desflurane-remifentanyl-nitrous oxide anaesthesia for abdominal surgery: optimal concentrations and recovery features. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **2004**; 48 (3), 355–364.)
62. **Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M, Eger EI 2nd.** Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane: desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl. *Anesthesiology.* **1998**; 88(1):43-9.
63. **Ghouri AF, White PF.** Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement. *Anesth Analg.* **1991** Mar; 72(3):377-81.
64. **Wilhelm W, Berg K, Langhammer A, Bauer C, Biedler A, Larsen R.** Remifentanyl in gynecologic laparoscopy. A comparison of consciousness and circulatory effects of a combination with desflurane and propofol. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* **1998**; 33(9):552-6.
65. **Vinik HR, Kissin I.** Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* **1998**;86(6):1307-17
66. **Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al.** Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* **2000**;93(2):409-17.
67. **Kissin I, Brown PT, Bradley EL Jr.** Magnitude of acute tolerance to opioids is not related to their potency. *Anesthesiology* **1991**;75(5):813-6.
68. **Kissin I, Lee SS, Arthur GR, Bradley EL Jr.** Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth Analg* **1996**;83(3):600-5.
69. **Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG.** The absence of acute tolerance during remifentanyl infusion in volunteers. *Anesth Analg.* **2002** May;94(5):1223-8
70. **Yeom JH, Kim KH, Chon MS, Byun J, Cho SY.** Remifentanyl used as adjuvant in general anesthesia for spinal fusion does not exhibit acute opioid tolerance. *Korean J Anesthesiol.* **2012** Aug;63(2):103-7.

71. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103(1):147-55.
72. Kim SH, Lee MH, Seo H, Lee IG, Hong JY, Hwang JH. Intraoperative infusion of 0.6-0.9 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}(-1)\cdot\text{min}(-1)$ remifentanyl induces acute tolerance in young children after laparoscopic ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*. 2013 Feb;118(2):337-43.
73. Akcaboy ZN, Akcaboy EY, Albayrak D, Altinoren B, Dikmen B, Gogus N. Can remifentanyl be a better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Jul;50(6):736-41.
74. Hara R, Hirota K, Sato M, Tanabe H. The impact of remifentanyl on incidence and severity of postoperative nausea and vomiting in a university hospital-based ambulatory surgery center. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Aug;65(2):142-6.
75. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007;62:1266–1280.
76. Oh AY, Kim JH, Hwang JW, Do SH, Jeon YT. Incidence of postoperative nausea and vomiting after paediatric strabismus surgery with sevoflurane or remifentanyl-sevoflurane. *Br J Anaesth*. 2010 Jun;104(6):756-60.
77. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Sep;46(8):921-8.

ÖZGEÇMİŞ

- Adı –Soyadı** : Ümit KARA
- Doğum yeri ve tarihi** : EĞRİDİR – 21.04.1973
- Medeni hali** : Evli
- Adres** : Yurt Mahallesi 71423 sokak Yeni Kolej Sitesi A blok
8/16 Çukurova/ADANA
- Telefon** : 0505 3148540
- Mezun olduğu Fakülte** : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
- Görev yaptığı yerler** : Gelendost D.H./ISPARTA- Karataş M.S.O/ADANA
- En son görev yeri** : Ç.Ü. Tıp. Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
ADANA
- Yabancı dil** : İngilizce