

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
Şef V. Uzm. Dr. Asu Özger ÖZGÜLTEKİN**

**DİREKT LARİNGOSKOPİ CERRAHİSİNDE TİVA UYGULANAN
HASTALARDA REMİFENTANİLİN FARKLI DOZLARININ HEMODİNAMİK
DEĞERLER, PERİOPERATİF STRES YANITLARI VE DERLENME
ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nebahat ULUSOY ÖZDEMİR

İstanbul - 2008

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince deneyimleri ile bizlere her zaman yol gösteren ve destek olan, bilgi ve sabrını esirgemeyen değerli hocam ve şefim Dr. Nur AKGÜN'e

Eğitimime katkılarından dolayı değerli hocam Dr. Neşe AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı değerli şef muavinlerimiz Uz. Dr. Asu ÖZGER ÖZGÜLTEKİN ve Uz. Dr. Emine KUMSER DİNÇER'e,

Öğrettikleri her şey için tüm başasistan ve uzmanlarıma,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Tez çalışmalarım sırasında bana yardımlarını esirgemeyen KBB kliniği doktorlarına

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve anlayıştan dolayı sevgili eşim Mehmet ve canım oğullarım Uğur Furkan ve Ahmet Can'a,

Teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunmayı bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	14
BULGULAR	17
TARTIŞMA	27
SONUÇ	35
ÖZET	36
KAYNAKLAR	38

GİRİŞ

Direkt laringoskopi, tanısal ve tedavi amaçlı yapılan otolaringolojik bir prosedürdür. Direkt laringoskopi cerrahisinde anestezinin hedefi; hava yolunun güvenliğinin sağlanarak yeterli oksijenasyon ve kardiovasküler stabilitenin sürdürülmesidir. Kısa süreli ve gününbirlik bir işlem olduğundan anestezi sonu derlenmenin hızlı olması istenir.

Gününbirlik cerrahide, genel anestezi uygulamasında, total intravenöz anestezi (TİVA) kısa etki süreli hipnotik ve opioidlerin kullanılmaya başlaması sebebiyle sıklıkla tercih edilmektedir. TİVA, anestezi derinliğinin hızlı bir şekilde kontrol edilmesini, postop derlenmenin daha hızlı ve kaliteli olmasını sağlar. Ayrıca inhalasyon anestezisine göre kardiovasküler stabiliteyi daha iyi korumaktadır.

Çalışmamızda; direkt laringoskopi uygulanacak hastalarda, farmokokinetik özellikleriyle opioid analjezikler içinde özel bir yeri olan remifentanilin farklı dozları propofol ile kombine edilerek uygulandığında peroperatif hemodinamik değerler, stres yanıtları ve postoperatif derlenme özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Direkt laringoskopi cerrahisi ve anestezi

Direkt laringoskopi, hipofarinks ve larinksin tanı ve tedavi amaçlı laringoskop ile incelenmesi işlemidir.

Endikasyonları:

- Seste değişim, havayolu obstrüksiyonu, stridor
- Şüpheli kanser, larinkste kitle
- Dirençli öksürük, hemoptizi
- Trakeotomi kanülü yenilenmesi
- Dirençli atelettazi, atipik astım
- Yabancı cisim
- Tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları (krup gibi)
- Disfaji

Komplikasyonları:

- Operasyon sırasında hava yolu tahribi
- Çene dislokasyonu ve çene hasarı
- Ses kalitesinin bozulması

Operasyon tekniği:

Hasta operasyon masasında hafif omuz kaydırılarak ve başı sözde koklama pozisyonunda tutulacak şekilde ayarlanır. Oksijenasyon %100 oksijen ve maske ile yapılır. Anestezi verilir, parestezi kısa etkili kas gevşeticiyle sağlanır. Küçük endotrakeal tüp yerleştirilir. Valleculaya yerleştirilen uygun laringoskop ile larinks görülür, anatomik yapılar incelenir. Larenks ve hipofarenksin incelemesinden sonra askılık aleti takılır ve Maya stand ile desteklenir. Hastanın göğsünün hemen üstüne ve ameliyat masasına bağlanır. Lezyon belirlenir ve fincan forseps ile tutulur. Dokunun soyulmasını önlemek için, lezyon fincan forsepsle yukarı aşağı oynatılarak

çıkarılır. Bir diğer yöntemde mikro makas veya larinks bıçağıyla mikroskopik görüntüleme eşliğinde lezyon çıkarılır (1).

Direkt laringoskopi anestezisi

Endoskopik cerrahiye hazırlanan hastalar çoğu kez ses kısıklığı, stridor veya hemoptizi nedeniyle değerlendirilirler. Bunların olası nedenleri ise yabancı cisim aspirasyonu, solunum sindirim yolunda travma, papillamatozis, trakeal stenoz, obstrüksiyon yapan tümörler veya vokal kord disfonksiyonudur. Bu nedenle anestezi planının kararlaştırılmasından önce potansiyel hava yolu sorunlarına özel dikkat sarf edilerek titiz preop fizik muayene yapılmalı ve tıbbi hikaye alınmalıdır. Hastaların çoğuna klinikte cerrah tarafından indirekt laringoskopi yapılmaktadır ve bulgular cerrahla operasyon öncesi tartışılmalıdır (2).

İndirekt laringoskopi sonucu hastanın entübasyonunun kolay olup olmayacağı hakkında bilgi verebilir. Eğer hastanın ventilasyonunda veya entübasyonunda güçlük olabileceği düşünülüyorsa hastanın havayolu güvenliği alternatif yöntem kullanılarak (fiberoptik bronkoskop kullanımı, lokal anestezi altında trakeostomi açılması gibi) indüksiyondan önce sağlanmalıdır.

Endoskopide anestezinin hedefleri, süspansiyon laringoskopunun yerleştirilmesini ve cerrahi alanın hareketsiz olmasını sağlamak üzere derin kas gevşemesi yapılarak masseter kasında gevşeme oluşturulması, hava yolunun maniplasyonu sırasında yeterli oksijenasyon ve ventilasyonun ve hızla değişen cerrahi uyarı dönemindeki kardiovasküler stabilitenin sağlanmasıdır (2).

İntraoperatif kas gevşemesi ya sürekli süksinilkolin infüzyonu ile ya da orta etkili nondepolarizan kas gevşeticilerinin aralıklı bolusları ile sağlanabilir. Süksinilkolinin damla şeklinde uygulanmasının bir dezavantajı uzamış işlemler sırasında faz II blok geliştirme potansiyelidir. Diğer yandan, orta etkili nondepolarizan bloğun geri döndürülmesi güç olabilir ve hava yolunun koruyucu reflekslerinin geri dönüşünü ve ekstübasyonu geciktirebilir. Cerrahinin son anına kadar derin kas gevşemesi gerekli olsada, endoskopi çoğu kez günübirlik bir işlem olduğundan dolayı hızlı geri dönüşün önemli olduğuna dikkat çekilmelidir (2).

Endoskopi sırasında oksijenasyon ve ventilasyonun sağlanmasında çeşitli yöntemler başarı ile kullanılmıştır. En tercih edilen yöntem, hastanın küçük çaplı bir endotrakeal tüple (5.0-6.0) entübe edilmesi ve geleneksel pozitif basınçlı ventilasyonun uygulanmasıdır. Diğer alternatif yöntemler arasında yüksek frekanslı jet ventilasyon uygulaması, aralıklı apne tekniğinin uygulanması, trakeaya yerleştirilen küçük bir kataterden yüksek akımlı oksijenin insuflasyonu sayılabilir.

Endoskopi işlemleri sırasında kalp hızı ve kan basıncında önemli değişiklikler olabilir. Bu hastaların bir çoğunda onları kardiovasküler hastalıklara hazırlayan uzun süreli ağır tütün ve alkol kullanım hikayesi vardır. Ayrıca yapılan işlem, laringoskopi ve entübasyon, bir dizi stres dolu değişikliklere neden olur. Hastanın sabit bir anestezi düzeyinde tutulmaya çalışılması sırasında hemen daima birbirini izleyen hipertansiyon ve hipotansiyon dönemlerine rastlanılır (2).

Bütün bu özellikler göz önüne alındığında kısaca şunu söyleyebiliriz; direk laringoskopi anestezisi hızlı ve sorunsuz etki başlama süresine sahip olmalı, intraoperatif amnezi ve analjezi sağlamalı, peroperatif hemodinamik yanıtları baskılamalı ve kardiovasküler stabiliteyi sağlamalı, iyi bir cerrahi kondüsyon sağlamalı, derlenme süresi kısa olmalıdır.

TİVA, intravenöz sedatif-hipnotik ilaçlar kullanılarak anestezi indüksiyon ve idamesinin sağlanmasıdır. Kısa etkili opioidler ve azot protoksit analjezi ve infüzyon gereksinimini azaltmak için kullanılabilir (3,4). Opioid analjezikler, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona otonomik cevabı baskılamakta, kardiyostimülatör etkileri efektif olarak azaltmaktadırlar (4) .

TİVA'nın avantajları (5)

- Anestezi sonu derlenmenin hızlı olması, açık zihinle uyanmanın sağlanması
- Cerrahi stimulus sonucu oluşabilecek yanıtların daha az olması
- Düşük kardiyorespiratuar depresyon yapması
- Düşük cerrahi stres oranı
- Minimum organ toksisitesi
- Atık gazların atmosfere atılmasında azalma, ortam-çevre kirliliğine neden olmaması

- Postop bulantı kusma insidansının düşük olması
- Malign hiperpreksi eğilimi olan hastalarda güvenli kullanımı
- Remifentanille beraber uygulandığında her zaman paralizi gereksinimi olmaması ve geri dönüştürücü ajanlardan kaçınılması (6)
- İnhalasyon ajanlarına göre mortalite ve morbitide oranı daha düşük olması

TİVA'nın dezavantajları (5)

- İlaç birikimi, uzamış infüzyonlarda aktif metabolitlerinin artması (zaman içinde infüzyon oranının düşürülmesiyle azaltılabilir).
- İV indüksiyon yaparken ilaç yavaş olarak ve uyku sağlayacak en düşük dozda verilerek yan etkileri en aza indirilmelidir.
- İlaçların düzenli ve kontrollü bir infüzyon şeklinde verilebilmesi için dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası veya enjektör pompası gerekir.
- Eğer intravenöz yol sürdürülemezse farkındalık riski bulunur. İnfüzyon yeri her zaman gözetim altında olmalıdır.

TİVA için bugün kullanılmakta olan ajanlar şunlardır (7)

- Propofol
- Etomidat
- Midazolam
- Ketamin
- Alfentanil
- Fentanil
- Remifentanil

TİVA gerektiren durumlar;

- Tüm cerrahi girişimlerde oksijen ve azot protoksit anestezisine ek olarak, volatil ajanlara alternatif olarak infüzyon şeklinde,
- Hızlı ve düzgün bir derlenme için önemli olduğu gününbirlik cerrahide,
- Kardiyopulmoner cerrahide by-pass sırasında inhalasyon anesteziklerinin kesildiği dönemde farkında olma durumunun önlenmesi amacıyla,
- KBB ameliyatlarında orta kulak cerrahisinde ve mikrolarenjiyal cerrahide,
- Oftalmik cerrahide glokom ve retina dekolmanı operasyonlarında,
- Nöroşirurji operasyonlarında,

- Büyük ve uzun süreli abdominal cerrahide,
- Laparoskopik cerrahide,
- Yüksek oksijen konsantrasyonlarının inspire edilmesinin gerektiği bronkoskopi, tek akciğer ventilasyonu, kardiyak tamponadın boşaltılması ve bronkotrakeal ameliyatlarda,
- Lokal ve rejyonal anestezide sedasyon amacıyla kullanılmaktadır.

İndüksiyon ajanı olarak propofol mükemmele yakın derlenme profili ile günümüzde barbitüratların ve benzodiazepinlerin yerini almıştır. Propofol hızlı uyanmanın yanında daha düşük bulantı insidansına sahip olduğundan indüksiyon ajanı olarak en iyi seçenektir(4). Yeni mü-opioid reseptör agonisti olan remifentanilin etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması, doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, derin analjezi sağlaması ve uyanmanın gecikme kaygısı olmadan dozunun kolay titre edilebilirliği gerek TİVA da gerekse dengeli inhalasyon anestezisinde tercih edilen bir opioid olmasını sağlamıştır. Günümüzde TİVA uygulamasında hipnotik olarak propofol analjezik olarak da remifentanil tercih edilmektedir(8).

REMİFENTANİL

Remifentanil, bir selektif mü opioid reseptör agonistidir ve analjezi (9-10), solunum depresyonu (11-12) ve azalan kalp atım hızı, kan basıncı gibi hemodinamik etkileri (13-14) bakımından tipik opioid agonist etkileri gösterir. Analjezik yoğunluk, cerrahi insizyona yanıtızsızlık ve intraoperatif başarı açısından fentanile benzer potansiyel gösterir, alfentanilden daha potenttir.

Remifentanil, 3- (4-metoksikarbonil-4- [(1-oksopropil) - fenilamino]-1-piperidine) propanoik asidin tuzu olan bir metil esterdir (15). Piyasa sunumu beyaz lipofilize toz halinde remifentanil hidroklorür olarak bulunmaktadır ve kullanılmadan önce dilüe edilmelidir. Hazırlandıktan sonra pH 3.0, pKa 7.07 olup pH 4.0 ' ın altında yirmidört saat kararlı durumda kalır. Remifentanilin mü reseptörlerine afinitesi daha güçlü olup kappa ve delta reseptörlerine afinitesi azdır. Remifentanilin etkisi naloksan tarafından antagonize edilir (14-16).

Farmokokinetik özellikleri

Remifentalin yapısı diğer piperidin türevlerine benzer ancak farklı olarak bir ester bağı yapısı vardır. Bu özellik kan ve diğer dokularda nonspesifik esterazla hızlı bir şekilde metabolize olmasını sağlar (17). Uygulandıktan sonra bir dakikada başlayan hızlı analjezik etkisi vardır ilacın kesilmesi ile etkisi hızla geri döner (3-10 dak.) Bu süre alfentanil, fentanil ve morfinde sırasıyla 5-20 dak., 20-30 dak., 180-240 dak.dır (11-14-18). Bolus dozlarının tekrarında veya infüzyonların uzamasında ilaç birikiminin olmaması diğer opioidlerden farklı bir özelliğidir. Etkisinin çok hızlı sonlanması önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dk içinde rezidüel analjezisinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle, postoperatif ağrı beklenen durumlarda, analjezik yöntemler daha erken uygulanmalıdır. Remifentanil, intraoküler ve intraserebral basınç, beyin kan akımı, serebrovasküler CO2 reaktivite ve serebral kapasite gibi parametrelerde klinik bir etkiye sahip değildir (19-20).

Remifentanil, lineer, doz bağımlı farmokokinetik profil gösterir (11-21-22). İlaç hızla emilir ve tüm vücuda yayılır. Hızlı dağılım yarılanma ömrü 0.9 dak. ve ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 10 dak.dır (15). Sabit durum dağılım volümü 32.8 L ve klirensi 2.8 L/dak.'dır. Diğer opioidlerden farklı olarak remifentanilin plazma konsantrasyonunun % 50 azalma zamanı (kontekst duyarlı yarılanma ömrü) infüzyon süresinden bağımsızdır ve 3.6 dak. dır (22). Plazma proteinlerine % 70 oranında bağlanır (23). Plasental bariyeri kolayca geçer fakat fetusda da hızla metabolize olmaya devam eder (24). Remifentanilin formülasyonunda glisin bulunduğundan spinal ve epidural uygulanması önerilmez (25).

Metabolizması

Remifentanil, nonspesifik doku ve kan esterazları tarafından metabolize edilir. Metabolik ürün, inaktif karboksilik asittir (GI90291) ve % 90'ı idrarla atılır (22). Bu ürünün eliminasyonu böbrek yetmezliğinde uzasa bile potensi remifentanilin %0.1-0.3' ü olduğundan farmakolojik etkisi önemsizdir. Remifentanil, plazma kolinesteraz enziminin substratı değildir ve plazma kolinesteraz aktivitesi ile klirensi arasında ilişki yoktur (23).

Farmakokinetiği etkileyen faktörler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği remifentanilin farmakokinetik profilini değiştirmez (26-27-28). Kardiopulmoner bypassın hipotermik fazında (vücut sıcaklığı 28-30'C) remifentanilin ortalama klirensi % 20 azalır (29). Remifentanilin farmokokinetik özelliklerini incelemek için 2-12 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada erişkinlerde elde edilen değerlere benzer sonuçlar bulunmuştur (30). 65 yaş üzeri erişkinlerde, remifentanilin kararlı dağılım hacmi, klirensi ve eliminasyon yarı ömrü azalmaktadır (31) bu nedenle 65 yaş üstü erişkinlerde, remifentanilin başlangıç ve ardışık dozları % 50 oranında azaltılmalıdır. Obez kişilerde, farmakokinetik parametre değerleri 1/3 oranında azaldığından, doz obezlerde ideal vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır (32).

Terapotik etkinlik

Remifentanilin volatil ve hipnotik anestezik ajanlarla kombine kullanılması, randomize klinik çalışmalarda, efektif analjezi ve/ veya idame sırasındaki uyaranlara azalmış yanıtlar elde edilmiştir. Remifentanilin bolus dozu 0.5- 1mcg/kg, infüzyon dozu 0.1- 0.5 mcg/kg/dak. dır. 1- 2 mcg/kg/dak. gibi yüksek infüzyon dozları koroner arter bypass cerrahi gibi durumlarda kullanılır. Sedasyon amacıyla yükleme dozu önerilmez, 0.025- 0.1mcg/kg/dak. oranında infüzyon uygulanabilir.

Çeşitli cerrahi girişimlere maruz kalan erişkin hastalardaki anestezi uygulamasında kullanılan remifentanil, entübasyona stres cevabı azaltmış ve kas gevşeticisiz endotrakeal entübasyon sağlamıştır (33-34). Remifentanil ayrıca TİVA sırasında laringeal maske hava yolu girişini kolaylaştırır (35). Morbid obez hastalarda TİVA da kullanıldığında trakeal entübasyonun hemodinamik cevaplarını körleştirmede alfentanil ve fentanil kadar etkilidir (36).

Postoperatif iyileşme kriterleri ve çeşitli intraoperatif yanıtlar değerlendirildiğinde, remifentanil, alfentanil ve fentanil kadar etkilidir (37-38). Geniş çift kör bir çalışmada, intraoperatif cerrahi uyaranlara, entübasyon ve cilt kesisine, remifentanil alan hastalar alfentanil alan hastalara göre daha az tepki vermişlerdir. Tipik olarak remifentanil alan hastalar yaşlarından, kilolarından, renal ve hepatik yetmezlik derecelerinden bağımsız olarak intraoperatif cevap azlığı ve efektif analjezi deneyimlemişlerdir. Bu arada ilacın volatil veya hipnotik ajanlarla kombine kullanılması ya da tek kullanılması fark yaratmamıştır. Remifentanil - fentanille yapılan küçük, tek kör bir çalışmada, sezaryen seksiyon operasyonunda remifentanilin efektif opioid analjezik olduğu APGAR skorunda, nörolojik ve adaptif kapasite skorlarında fark oluşturmadığı saptanmıştır (39).

Remifentanilin yan etkileri; kas sertliği (%0-8), bradikardi (%2-12), hipotansiyon (%6-30), bulantı (%12-47), kusma (%3-33), titreme (%6-26) olup, bu etkiler, ilacın indüksiyon ve idame dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi ile tedavi edilir.

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Remifentanilin hemodinamik etkileri diğer fentanil türevleri ile benzerlik gösterir. Doza bağımlı olarak kalp hızı, arteriyel kan basıncı ve kardiyak outputta azalma yapar (40). Bu kardiyovasküler etkilerin oluşmasında santral vagal aktivasyon artışının neden olduğu düşünülmektedir. Remifentanilin hemodinamik etkileri histamin salınımına bağlı değildir (41). Hemodinamik değişiklikler, intravenöz atropin premedikasyonu (0,01mg/kg) veya intravenöz adrenerjik ajanlarla düzeltilebilir.

Solunum sistemi üzerine etkileri

Remifentanil, doza bağımlı solunum depresyonu yapmaktadır. Ayrıca yaş, genel durum ve ağrı varlığı gibi etkenlerde solunum depresyonuna neden olabilir. Anestezi sırasında belirgin derecede solunum depresyonu yapacak dozlarda kullanıldığında bile infüzyon kesildikten sonra 10 dakika içinde yeterli spontan solunum sağlanabilir. Bu özelliği ile remifentanil diğer mü agonistlerinden üstündür. Aynı şekilde, spontan solunumu olan bir hastada remifentanil kullanımı sırasında solunum depresyonu fark edilirse, infüzyonun yavaşlatılması ya da kesilmesi ile yeterli ventilasyonun hızla geri gelmesi sağlanabilmektedir.

Merkezi sinir sistemi üzerine etkileri

Beyin kan akımı, kafa içi basıncı, beyin metabolizma hızı üzerine etkileri diğer opioidlere benzer. Kafa içi basıncı artmış hastaların operasyonlarında başarı ile kullanılmıştır. İnsanlarda remifentanil kullanımı sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir.

PROPOFOL

1970'lerde yapılan çalışmalarla ilk klinik deneme Kay ve Rolly tarafından yapılarak potent bir iv indüksiyon ajanı olduğu bildirilmiştir. İlk kullanıma girdiğinde Cremophor EL solüsyonu içinde %1 oranında formüle edilmiştir. Bu formül histamin salınımına bağlı anaflaktik reaksiyonlara ve enjeksiyon yerinde ağrıya neden olduğu için kullanımı yaygınlaşmamıştır. 1983'de Adam ve arkadaşları tarafından günümüzde kullanılan emülsiyon formu hazırlanmıştır (42).

Propofol; anestezi indüksiyon ve idamesinin yanısıra lokal ve rejyonel anestezi sırasında sedasyon sağlamak için de kullanılan, doza bağımlı santral sinir sistemi depresyonu oluşturan intravenöz anestetik ajandır.

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Kimyasal adı 2,6-diizopropilfenol olan propofol (ICI135868), hipnotik özelliğe sahip alkil fenol grubundan bir ajandır. Günümüzde kullanılan formülü %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 saflaştırılmış yumurta fosfolipitleri içeren % 1'lik yağ emülsiyon şeklinindedir. Molekül ağırlığı 178 ve pH'ı 7.0-8.5 dir. Hafif visküz, süt beyazı görünümündedir, 10mgr/ml etken madde içeren preparatları mevcuttur. Propofol oda ısısında saklanmalı ve dondurulmamalıdır. Antibakteriyel koruyucu içermediği için steril koşullarda hazırlanmalı ve uygulanmalıdır. Ampül veya flakonlar açıldıktan 6 saat içinde kullanılmalıdır (43). İnfüzyon için %5 dekstrozu ile ve en fazla 1/5 oranında karışımı uygundur.

Farmokokinetik özellikleri

Propofol yalnızca i.v. uygulanabilen bir ajandır. Yüksek yağ çözünürlüğü sayesinde kan-beyin bariyerini hızla geçer, kol-beyin dolaşım süresi olan 30-40 sn içinde hipnotik etkisi başlar. Tek bir bolus enjeksiyonundan sonra yaygın distribüsyonu ve hızlı eliminasyonu nedeniyle kandaki konsantrasyonu hemen düşer. Dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır (44), bu nedenle bolus enjeksiyon sonrasında derlenmede hızlıdır.

Propofolun farmakokinetiği yaş, cinsiyet, kilo, eşlik eden hastalıklar ve kullanılan diğer ilaçlar gibi faktörlerden etkilenebilir. Propofolün dağılım hacmi ve klirens hızı kadınlarda daha fazla iken, eliminasyon yarı ömrü her iki cins için de benzerdir (45). Yaşlılarda santral kompartman volumu az olduğundan klirens hızı azalmıştır. Çocuklar ise daha geniş santral kompartman volume ve klirens hızına sahiptir (46). Bu nedenle yaşlılarda propofol indüksiyon dozunun ve idame infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir. Karaciğer ve böbrek hastalıklarında propofol farmakokinetiği etkilenmez.

Metabolizması

Propofol, karaciğerde glukuronid ve sülfat ile konjugasyon sonrasında suda çözünebilen ve idrarla atılan inaktif bileşiklere çevrilir. İlaç %1 oranında idrar ve %2 oranında feçes ile değişikliğe uğramadan atılmaktadır. Hepatik kan akımını geçen yüksek plazma klirensinin olması ekstrahepatik metabolizmayı düşündürür (42).

Klinik uygulama

Propofolun indüksiyon dozu 1-2.5 mg/kg, infüzyon dozu 3-12 mg/kg/saat, sedasyon dozu 10-50 mcg/kg/dakika dır (47). Propofol ideal bir indüksiyon ajanı olduğu gibi hızlı derlenme özelliği, psikomotor fonksiyonların çabuk geri dönüşü, postoperatif bulantı ve kusma insidansının düşük olması gibi nedenlerle TİVA'da en çok tercih edilen hipnotiklerden biridir.

Solunum sistemi üzerine etkileri

İntravenöz indüksiyon dozunu takiben hastaların %20-30'unda solunum depresyonu ve apneye neden olur. Sedasyon amaçlı düşük dozda dahi verildiğinde hipoksik solunum uyarısını inhibe eder ve hiperkapniye normal yanıtı azaltır. Apnenin insidansı ve süresi doza, injeksiyon hızına ve yapılan premedikasyona bağlıdır. Beraberinde opioidlerin birlikte kullanılması, indüksiyon öncesi %100 oksijen solutulması da apne süresini uzatan faktörler arasında yer alır. Propofol üst solunum yolu reflekslerini inhibe eder ve kas gevşemesi olmadan entübasyon ve laringeal maske yerleştirilmesine olanak sağlar, larinks spazmı yapmaz (48).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Sistemik vasküler rezistansı, kalp kontraktilitesini, preloadı ve arter kan basıncını azaltır. İndüksiyonda uygulanan 2-2.5mg/kg propofolden sonra sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında yaklaşık %30 kadar düşme görülür. Sistemik kan basıncındaki düşüşün nedeni vazodilatasyon ve miyokardial depresyondur. Endotrakeal entübasyon ile genellikle arteriyel kan basıncı başlangıç noktasına yükselir. Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında artış olmaz. Propofol barorefleks aktiviteyi inhibe etmez veya etkilemez, taşikardi olmaması ilacın sempatotik etkisidir (49). Propofolle anestezi sırasında bradikardi görülebilir, bunun nedeni kesin olmamakla beraber cerrahi yönetime bağlı vagal tonusta artmaya yada narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağlı olabilir (50). Miyokardial kan akımında ve oksijen tüketiminde azalmaya neden olur, myokordial oksijen sunumu/ oksijen tüketimi korunur (47).

Santral sinir sistemi etkileri

Propofol, serebral kan akımını, intrakranial basıncı ve serebral oksijen tüketimini azaltır. Fokal iskemiye karşı beyni korur. Antikonvulsan etkisi yoktur, antiemetik ve antipruritiktir. Propofol, CO₂' ye normal serebral yanıtı ve otoregülasyonu değiştirmez (47).

Diğer etkiler

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine belirgin etkisi yoktur (51). Propofol, depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerin oluşturduğu bloğu potansiyalize etmez. Malign hipertermiyi tetikleyici etkisi yoktur. Malign hipertermi gelişme riski olanlarda güvenle kullanılabilir. İntraoküler basıncı %30-40 oranında azaltır ve entübasyon ve süksinilkoline bağlı gelişen intraoküler basıncı önlemede etkindir (52).

Propofol, plasenta ve anne sütüne geçer. Fakat konsantrasyonu çok düşüktür. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki saptanmamıştır (53). Küçük venlere enjeksiyon sırasında ağrı olabilir. Daha büyük venlerin tercih edilmesi ve lidokain kullanılması ile bu ağrı önlenabilir (54).

MATERYAL VE METOD

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği ameliyathanesinde, Eylül 2007- Şubat 2008 tarihleri arasında, elektif koşullarda direkt laringoskopi planlanan, fiziksel özellikleri ASA klasifikasyonuna göre I-II olan 18-70 yaş arası, 42 olgu etik komite onayı ve bilgilendirilen hasta oluru ile çalışma kapsamına alındı. Diastolik kan basıncı 100 mmHg üzerinde olanlar, belirgin aritmisi olanlar, ciddi ve /veya kontrolsüz santral sinir sistemi, karaciğer, akciğer, böbrek, endokrin fonksiyon bozukluğu olanlar, kronik opioid- antikonvulzan ilaç kullananlar, kullanılan çalışma ilacına karşı hipersensitivitesi bulunanlar, morbid obesitesi olanlar, ilaç alkol bağımlılığı olanlar, emziren ve hamile kadınlar, entübasyon güçlüğü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular randomize, kapalı zarf yöntemiyle iki gruba ayrıldı. Grup I (n=21) remifentanil infüzyon hızı 0.2mcg/kg/dak, Grup II (n=21) remifentanil infüzyon hızı 0.3mcg/kg/dak olarak belirlendi. Premedikasyon uygulanmayan tüm hastalara, operasyon odasına alındıktan sonra kristaloid (isotonik % 0.9 NaCl) 5 ml/kg IV olarak başlandı. Hastaların EKG, noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, end tidal karbondioksiti monitorize edildi (Nihon Kohden Life Scope). Anestezi idamesinde remifentanil ve propofol infüzyonlarının ayrı damar yolları kullanılarak infüzyon pompaları (Baxter Flo-Gard 6301) aracılığı ile verilmesi planlandı.

Bütün hastalar preoksijenize edildikten sonra, anestezi indüksiyonunda, 1 mcg/kg remifentanil 60 sn sürede yavaş enjeksiyon şeklinde, 2mg/kg propofol 60 sn sürede yavaş enjeksiyon şeklinde, 1mg/kg süksinilkolin uygulandı. Entübasyonda iç çapı 6.0-6.5 mm olan endotrakeal tüpler kullanıldı. Anestezi idamesinde, Grup I 'de 0.2 mcg/kg/dak Grup II 'de 0.3 mcg/kg/dak hızında remifentanil ile birlikte 50 mcg/kg/dak hızında propofol infüzyonuna başlandı. Nöromusküler ajanın verilmesinden hemen sonra ilaç infüzyonları başlatıldı. Entübasyon sonrası hastalar %50 O₂ ve %50 N₂O ile etCO₂ 30-40 olucak şekilde ventile edildi. Her olguya laringeal ödemi önlemek için 1 mg/kg metil prednizolon iv verildi.

Hasta yaşı, kilosu, cinsiyeti, ASA durumları, anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi. Hastaların indüksiyon öncesi (bazal), indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, operasyon laringoskopunun yerleştirilmesi ve çıkarılması sonrası, ekstübasyona kadar olan cerrahi süresince her üç dakikada bir periferik oksijen saturasyonu, SAB, DAB, OAB, KAH ve etCO₂ değerleri kaydedildi. Operasyon laringoskopunun çıkarılmasını takiben tüm anestezi ajanları kesildi. Spontan solunum başlama, yeterli solunum, ekstübasyon, sözlü emirlere yanıt verme süreleri, postop 5., 10. 15.dak. da Aldrete Derlenme Skorları kaydedildi. Bulantı, kusma, kas rijiditesi, kaşıntı, titreme, bradikardi, hipotansiyon gibi yan etkiler kaydedildi.

Bir dakika süresince SAB' nın bazal değerinin %25'in üzerine çıkması veya SAB' nın 200 mmHg üzerinde olması, KAH'nın 100/dak. yı aşması, somatik yanıtlar (bir ekstremitenin kaba amaçlı hareketi, kaş çatma, göz açma, yutkunma) ve otonomik yanıtlar (göz yaşarması, terleme) gözlenmesi anestezi düzeyinin yüzeyelleşme belirtileri olarak kabul edildi. Bu belirtilerin olması durumunda, remifentanil 1mcg/kg bolus dozunda yapıldı, yanıt alınamadığında bolus doz tekrarlandı. Yine yanıt alınamadığında üçüncü bolus dozun ardından remifentanil infüzyon dozu % 50 artırıldı.

Hipotansiyon (SAB < 70 mmHg) olması durumunda sıvı tedavisi ve gerekirse 5-10 mg iv efedrin verilmesi planlandı. Bradikardi (KAH < 50/dak, 1 dak. süreyle) 0.5 mg iv atropin ile tedavi edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Çalışmada n gruba yapılan Power analizi sonucunda ortalama arter basıncı parametresi için $\Delta:7$;SD:8 aldığımızda Power:0.80, β :0.20 ve α :0.05 için tespit edilen örneklem sayısı n :21 olarak saptandı.



BULGULAR

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB kliniğini ameliyathanesinde remifentanil 0.2 mcg/kg/dak infüzyon hızı alan 21 olgu Grup I; remifentanil 0.3mcg/kg/dak infüzyon hızı alan 21 olgu ise Grup II olarak tanımlanmıştır. Olguların yaşları 27 ile 70 arasında değişmekte olup ortalama yaş $46,9 \pm 10,7$ dir.

Tablo 1: Grupların demografik özelliklere göre değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	Φ
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
Yaş (yıl)	47,2 $\pm$ 10,4	46,6 $\pm$ 11,4	0,844
Kilo (kg)	78,7 $\pm$ 12,7	77,6 $\pm$ 14,0	0,783
Boy (m)	1,7 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	0,336
Cinsiyet	n (%)	n (%)	Φp
Kadın	3 (%14,3)	8 (%38,1)	0,079
Erkek	18 (%85,7)	13 (%61,9)	
ASA 1	2 (%9,5)	10 (%47,6)	0,006**
ASA 2	19 (%90,5)	11 (%52,4)	

• : Student t test ♦ Ki kare test

** $p < 0,01$

Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$). Grupların kilo ve boy dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$).

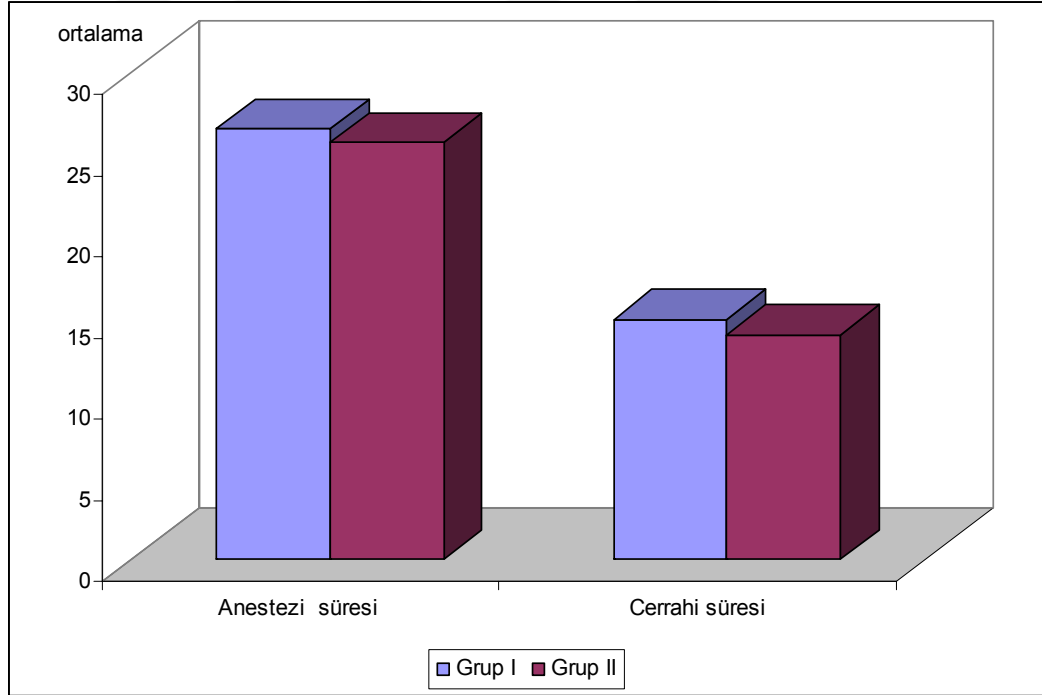
Grupların cinsiyetlere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken ($p > 0,05$); Grupların ASA skorları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık vardır ($p < 0,01$). ASA 1 skoru Grup II'de; ASA 2 skoru ise Grup I'de anlamlı düzeyde yüksek oranda görülmektedir.

Tablo 2: Anestezi süresi ve cerrahi sürelerinin değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Anestezi süresi	26,6±7,1	25,7±5,3	0,660
Cerrahi süresi	14,8±6,5	13,8±4,8	0,592

• : Student t test

Anestezi süresi ve cerrahi süre de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Şekil 1: Anestezi süresi ve cerrahi sürelerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 3: SAB ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

	Grup I	Grup II	•p
	Ort±SD	Ort±SD	
Bazal	141,1±14,9	141,8±16,0	0,913
İndüksiyon	109,2±18,2 ††	108,5±11,7 ††	0,881
Entübasyon	119,4±14,2 ††	112,8±22,2 ††	0,254
Cerrahi başlangıcı	110,9±11,6 ††	105,5±18,8 ††	0,263
3 dk	120,2±24,1 ††	114,4±22,4 ††	0,458
6 dk	122,0±14,8 ††	113,9±20,4 ††	0,151
9.dk	115,9±14,0 ††	117,4±19,6 ††	0,792
12.dk	114,7±16,9 ††	114,7±16,6 ††	0,998
15.dk	114,3±19,2 ††	115,1±18,3 ††	0,895
18.dk	114,3±20,6 ††	116,3±15,3 ††	0,752
Cerrahi sonu	112,4±16,7 ††	114,4±16,5 ††	0,699
Ekstübasyon	132,3±15,7 †	130,9±22,1 †	0,811

• : Student t test

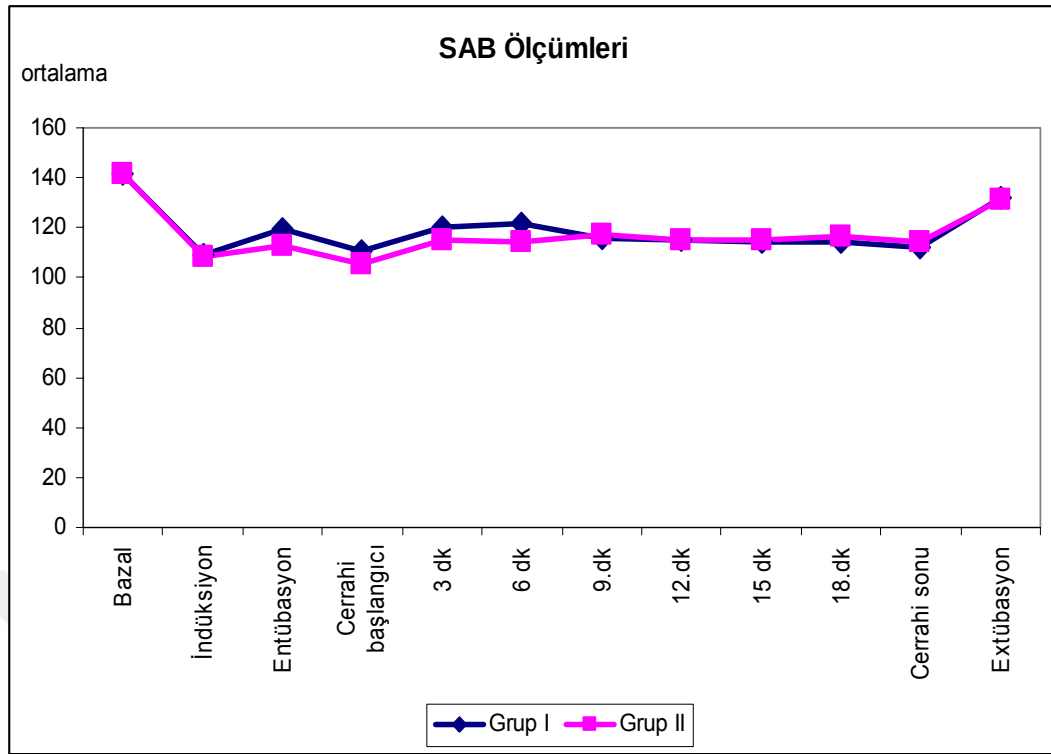
† :Grup içi bazal ölçümlere göre değerlendirmeler; $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

†† :Grup içi bazal ölçümlere göre değerlendirmeler; $p<0,01$ düzeyinde anlamlı

Bazal, indüksiyon, entübasyon, cerrahi başlangıcı, 3.dk, 6.dk, 9.dk, 12.dk, 15.dk, 18.dk SAB ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Cerrahi sonu ve Ekstübasyon ölçümler de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Grup I'de bazal ölçümlere göre indüksiyon, entübasyon, cerrahi başlangıcı, 3.dk, 6.dk, 9.dk, 12.dk, 15.dk, 18.dk ve cerrahi sonunda alınan SAB ölçümlerinde düşme yönünde görülen değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Ekstübasyonda SAB değerleri yükselmeye başlamış ancak o da bazale göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Grup II'de bazal ölçümlere göre indüksiyon, entübasyon, cerrahi başlangıcı, 3.dk, 6.dk, 9.dk, 12.dk, 15.dk, 18.dk ve cerrahi sonunda alınan SAB ölçümlerinde düşme yönünde görülen değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Ekstübasyonda SAB değerleri yükselmeye başlamış ancak o da bazale göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 2: Grupların SAB ölçümlerine göre dağılımı

Tablo 4: DAB ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

	Grup I Ort±SD	Grup II Ort±SD	p
Bazal	82,4±9,5	83,3±10,8	0,774
İndüksiyon	69,0±17,1 ††	67,7±12,2 ††	0,781
Entübasyon	74,6±11,9 ††	75,0±14,6 †	0,917
Cerrahi başlangıcı	71,2±15,5 ††	66,2±14,4 ††	0,280
3 dk	76,4±15,1	73,7±12,9††	0,527
6 dk	77,3±14,7	73,3±14,8 ††	0,391
9.dk	75,6±11,7 †	76,5±14,5 ††	0,844
12.dk	73,3±14,0 †	74,8±11,9 ††	0,731
15.dk	73,1±16,1 †	76,0±13,8 ††	0,560
18.dk	74,1±17,1 †	77,6±12,5 †	0,517
Cerrahi sonu	71,5±12,8 ††	70,7±18,7 ††	0,877
Ekstübasyon	84,8±11,7	83,1±11,3	0,632

• : Student t test

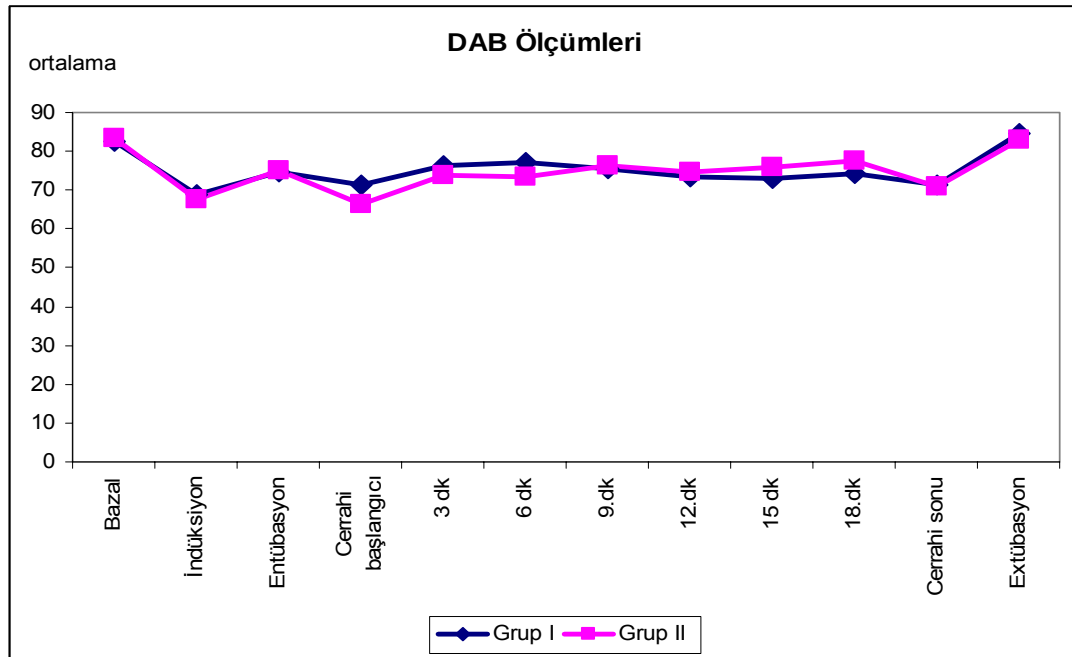
† : Grup içi bazal ölçümlere göre değerlendirmeler; $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

†† : Grup içi bazal ölçümlere göre değerlendirmeler; $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı

Bazal, indüksiyon, entübasyon, cerrahi başlangıcı, 3.dk, 6.dk, 9.dk, 12.dk, 15.dk, 18.dk DAB ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Cerrahi sonu ve ekstübasyon zamanı DAB ölçümleri de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Grup I'de bazal ölçümlere göre indüksiyon, entübasyon ve cerrahi başlangıcında DAB ölçümlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). 3.dk ve 6.dk DAB ölçümleri bazale göre anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); 9.dk, 12.dk, 15.dk ve, 18.dk düşüşler de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Cerrahi sonunda alınan DAB ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Ekstübasyonda DAB değerleri yükselmiş ve başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Grup II'de bazal ölçümlere göre indüksiyon zamanında $p<0,01$ düzeyinde, entübasyon sırasında bir miktar artış görülmüş $p<0,05$ düzeyinde; cerrahi başlangıcı, 3.dk, 6.dk, 9.dk, 12.dk, 15.dk kadar $p<0,01$ düzeyinde, 18.dk düşüklük $p<0,05$ düzeyinde ve cerrahi sonunda alınan DAB ölçümlerinde düşme $p<0,01$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Ekstübasyonda DAB değerleri yükselmiş ve başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).



Şekil 3: Grupların DAB ölçümlerine göre dağılımı

Tablo 5: KH ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

	Grup I	Grup II	p
	Ort±SD	Ort±SD	
Bazal	79,0±14,6	85,0±15,8	0,206
İndüksiyon	73,9±14,9	75,9±8,7 ††	0,599
Entübasyon	77,8±12,2	78,4±10,3 †	0,882
Cerrahi başlangıcı	66,5±10,4 ††	63,5±9,2 ††	0,330
3 dk	60,7±9,2 ††	63,3±15,2 ††	0,503
6 dk	59,3±10,1 ††	64,9±11,8 ††	0,107
9.dk	63,4±11,7 ††	65,3±13,2 ††	0,633
12.dk	64,4±13,5††	67,5±13,2 ††	0,465
18.dk	65,7±11,9 ††	67,8±13,9 ††	0,621
15.dk	67,3±14,3 ††	67,5±10,5 ††	0,964
Cerrahi sonu	63,6±10,9 ††	67,3±11,0 ††	0,273
Ekstübasyon	78,4±9,3	79,7±12,5	0,708

• : Student t test

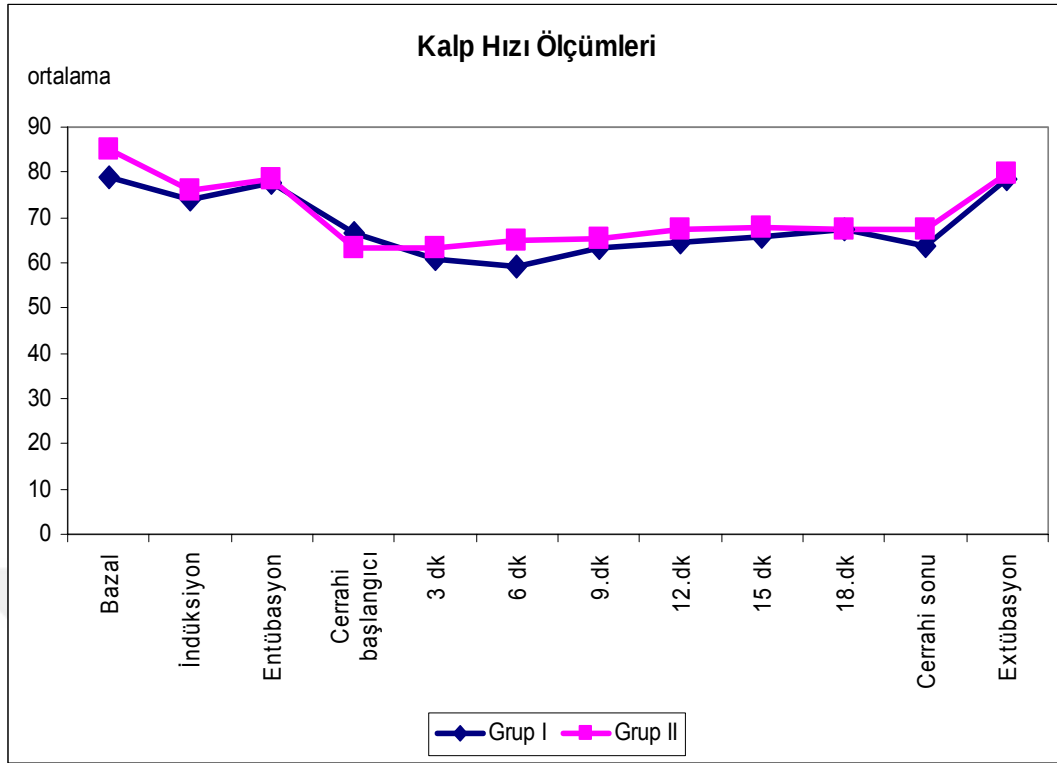
† :Grup içi bazal ölçümlere göre değerlendirmeler; $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

†† :Grup içi bazal ölçümlere göre değerlendirmeler; $p<0,01$ düzeyinde anlamlı

Bazal, indüksiyon, entübasyon, cerrahi başlangıcı, 3.dk, 6.dk, 9.dk, 12.dk, 15.dk, 18.dk kalp hızı ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Cerrahi sonu ve ekstübasyon zamanı kalp hızı ölçümleri de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Grup I'de bazal ölçümlere göre indüksiyon ve entübasyon sırasında alınan kalp hızı ölçümlerinde anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0,05$); bazale göre cerrahi başlangıcı, 3.dk, 6.dk, 9.dk, 12.dk, 15.dk, 18.dk ve cerrahi sonunda alınan SAB ölçümlerinde düşme yönünde görülen değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Ekstübasyonda kalp hızı değerleri yükselmiş ve başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Grup II'de bazal ölçümlere göre indüksiyon, entübasyon, cerrahi başlangıcı, 3.dk, 6.dk, 9.dk, 12.dk, 15.dk, 18.dk ve cerrahi sonunda alınan kalp hızı ölçümlerinde düşme yönünde görülen değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Ekstübasyonda kalp hızı değerleri yükselmiş ve başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).



Şekil 4: Kalp hızı ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 6: Perioperatif stres yanıtlarına göre grupların değerlendirmesi

		Grup I	Grup II	p
		n (%)	n (%)	
Perioperatif stres yanıtları	Hipertansiyon	-	-	-
	Taşikardi	-	-	-
	Hareket	12 (%57,1)	7 (%33,3)	0,121
	Yutkunma	0 (%0,0)	1 (%4,8)	1,000
	Yüz buruşturma	-	-	-
	Terleme	-	-	-
Perioperatif Remifentanil ek doz uygulaması	1. Bolus Doz	7	5	
	2. Bolus Doz	4	1	
	3. Bolus Doz+infüzyon hızı %50 artırılması	1	2	

♦ : Ki kare test veya Fisher's exact test

Grupların perioperatif stres yanıtlarına göre değerlendirmelerinde; hipertansiyon, taşikardi, yüz buruşturma ve terleme her iki grupta da

görülmemektedir. Hareket Grup I olgularda %57,1 oranında Grup II olgularda ise % 33,3 oranındadır. Grup I olguların hareket oranları yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Yutkunma ise sadece bir olguda görülmüş olup o da Grup II'dedir ve istatistik olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Perioperatif remifentanil ek doz uygulamasına göre dağılımlara bakıldığında; Grup I olgularda 7 kişiye bir bolus doz; 4 kişiye iki bolus doz verildi. Bir kişide ise üçüncü bolustan sonra remifentanil infüzyon hızının %50 artırıldığı görüldü; toplamda Grup I 12 olguya 18 ek doz uygulandı.

Grup II olgularda ise 5 kişiye bir bolus doz; 1 kişiye iki bolus doz verildi. 2 kişide üçüncü bolustan sonra remifentanil infüzyon hızının %50 artırıldığı görüldü; toplamda Grup II'deki 8 olguya 13 ek doz uygulandığı görüldü.

Tablo 7: Yan etkilere göre grupların değerlendirilmesi

		Grup I	Grup II	χ^2
		n (%)	n (%)	
Yan etkiler	Bradikardi	5 (%23,8)	7 (%33,3)	0,495
	Hipotansiyon	-	-	-
	Kas rijiditesi	-	-	-
	Uyanıklık	-	-	-
Uygulanan atropin dozu	1 doz	5	6	1,000
	2 doz	0	1	

♦ : Ki kare test veya Fisher's exact test

Grupların yan etki durumuna göre değerlendirmelerinde; hipotansiyon, kas rijiditesi ve uyanıklık her iki grupta da görülmemektedir. Bradikardi Grup I olgularda %23,8 oranında Grup II olgularda ise % 33,3 oranındadır; grupların bradikardi oranları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Uygulanan atropin dozu, Grup I olgularda 5 kişide bir doz uygulanmış olup toplam 5 doz atropin uygulaması yapılmıştır. Grup II olgularda ise 6 kişi 1 doz, 1 kişide iki doz uygulanmış olup toplam 8 doz atropin uygulaması yapılmıştır.

Olguların postoperatif takiplerinde bulantı ve kusmaya rastlanmamıştır.

Hasta memnuniyeti değerlendirildiğinde mükemmele yakın olduğu görülmüştür.

Tablo 8: Derlenme kriterlerine göre grupların değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	p
	Ort±SD	Ort±SD	
Spontan solunum zamanı	4,4±1,7	4,4±2,1	1,000
Yeterli solunum zamanı	5,4±1,8	5,5±2,1	0,876
Ekstübasyon zamanı	5,6±1,8	5,8±2,1	0,696
Sözlü emirlere yanıt zamanı	5,4±1,8	5,6±2,1	0,702
Aldrete skoru 5.dk	9,7±0,4 (10)	9,7±0,7 (10)	†0,778
Aldrete skoru 10.dk	10,0±0,0 (10)	9,9±0,2 (10)	†0,317
Aldrete skoru 15.dk	10,0 (10)	10,0 (10)	†1,000

• : student t test

†Mann Whitney U test

Spontan solunum zamanı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Her iki grupta da ortalama 4,42 dk olarak saptanmıştır. Yeterli solunum zamanı da gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Her iki grupta da ortalama 5,5 dk olarak saptanmıştır. Ekstübasyon zamanı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplarda da ortalama 5,6 ile 5,8 dk olarak saptanmıştır. Sözlü emirlere yanıt verme zamanı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplarda da ortalama 5,4 ile 5,7 dk olarak saptanmıştır.

Aldrete skorları ise 5.dk, 10.dk ve 15.dk larda gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Aldrete skorları ilk 5 dak. içinde her iki grupta da 9'un üzerine çıkmıştır.



TARTIŞMA

Direkt laringoskopi cerrahisi entübasyon ve işlem sırasında laringeal yapıların sürekli uyarılmasına bağlı olarak sempatik aktivite artışına yol açar. Hemodinamik kontrolün ve erken derlenmenin önemli olduğu direkt laringoskopide anestezi yöntemi olarak TİVA seçimi iyi bir tercih olmaktadır.

Opioidler, TİVA tekniklerinde cerrahi uyarıların olumsuz somatik yanıtları ve otonom sinir sisteminin etkilerini bloke etmede gerekli analjeziyi sağlarlar. Böylece, girişim sırasında cerrahi stresi azaltarak hemodinamik durumun stabil kalmasına yardımcı olurlar. Remifentanil, nonspesifik doku ve plazma esterazlarınca hızla metabolize edilen, birikici etkisi olmayan, güçlü analjezik etkisi hızlı yarılanma ömrü ile kısa süreli cerrahi işlemler için uygun farmakodinamiğe sahip yeni bir mü opioid agonistidir.

Bu çalışmada, TİVA uygulanan direkt laringoskopi cerrahisinde, remifentanil infüzyon şemasını test etmek istedik.İki farklı dozda uyguladığımız remifentanilin intraoperatif hemodinami, perioperatif stres yanıtları ve derlenme üzerine olan etkileri karşılaştırıldı.

Çalışmamızda, her iki grupta, indüksiyonda 1mcg/kg bolus remifentanil, 2mg/kg propofol ve kas gevşetici olarak 1mg/kg dozunda süksinilkolin kullandık. Uyguladığımız dozlar, literatürlerde kullanılan etkin dozlardı. Operasyon süresi ortalama 15 dak. olan vakalarda, en kısa vaka 6 dak. en uzun vaka 30 dak. sürdü. Cerrahi işlemin kısa olmasından dolayı indüksiyonda kas gevşetici olarak süksinilkolini tercih ettik. Süksinilkolini kullanmak entübasyonu kolaylaştırdığı gibi, etki süresi kısa olduğundan anestezi sonrası derlenmenin hızlı olmasına katkıda bulunmuştur. Olgulara, perioperatif olarak ek süksinilkolin uygulamadık. Hedefimiz, kullandığımız ilaç dozlarıyla yeterli düzeyde analjezi derinliği sağlayarak ek nöromusküler bloker gereksinimi olmadan operasyonu sonlandırabilmektir. İndüksiyon ve entübasyonda, hemodinamik değerlerde, bazal değerlere göre düşme yönünde görülen değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu.

Olgularda hipertansiyon, taşikardi ve hareket gözlenmedi, entübasyon kalitesi tüm olgularda mükemmel-iyi düzeyde idi.

Bir çok çalışmada, indüksiyonda standart bolus dozu olarak kullanılan remifentanilin 1mcg/kg dozunun laringoskopi ve entübasyona akut hemodinamik yanıtın kontrolünde yeterli olduğunu bildirilmiştir (55-56-57). Biz de bu bulgularla paralel olarak indüksiyon/entübasyonda iyi hemodinamik kontrol sağladık.

Çalışmamızda, remifentanili bolus-infüzyon şeklinde kullandık. Bolus-infüzyon tekniğinin kullanılması, remifentanilin hızlı stabil konsantrasyonu ile sonuçlanır ve operasyon boyunca remifentanilin infüzyonunun devamı ile anlamlıdır. Bolus remifentanilin yarı ömrü 3.2 dak.dır; hemen ardından başlanan infüzyon ile etkisinin aralıksız sürdürülmesi amaçlanmaktadır. Çalışmada bolus remifentanilin ardından 1.5 dak. içinde infüzyona geçilmiş ve stabilizasyon sağlanmıştır.

Perioperatif dönemde hemodinamik değerler oldukça stabil seyretmiştir. Her iki grupta bazal SAB ve DAB ölçümlerinde indüksiyon ve entübasyonda düşme yönünde görülen değişim, cerrahi başlangıcı, 3.dak., 6.dak., 9.dak., 12.dak., 15.dak., 18.dak. ve cerrahi sonunda alınan ölçümlerde de, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ancak klinik anlamda hipotansiyon ($SAB < 70$ mmHg) olarak kabul edilebilecek bir düşme olmamıştır. Bolus dozunun 60 sn içinde yapılması ve düşük infüzyon hızlarının kullanımının bu konuda etkili olduğunu düşünüyoruz. Ekstübasyonda SAB ve DAB değerleri yükselmeye başlamış ancak bazale göre düşme eğilimini sürdürmüştür. Bu değerler, gruplar arası değerlendirmelerde de klinik ve istatistiksel anlamda farklılık göstermemektedir. KAH ölçümleri de benzer şekilde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. İndüksiyon, entübasyon, 3.dak., 6.dak., 9.dak., 12.dak., 15.dak., 18.dak. ve cerrahi sonu ölçümlerinde düşme yönünde görülen değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur, ancak bu düşme, çoğu hastada klinik olarak kabul edilebilir düzeyde kalmıştır. Tedavi gerektiren bradikardi ($KAH < 50$ /dak. 1 dak. süreyle) Grup I'de %23.8, Grup II'de %33.3 oranında izlenmiştir. Remifentanilin bradikardik etkilerinin dozla değişkenliğini izleyebilmek amacıyla, çalışmamızda premedikasyon olarak antikolinergik ilaç kullanılmadı. Remifentanilin bradikardi ve hipotansiyon

yapıcı etkisinin minimize edilmesi istendiğinde vagolitik bir ajanla premedikasyon yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (58).

Houge ve ark. (59), 161 elektif cerrahi (vertebra, intraabdominal, torasik) olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada, 75 mcg/kg/dak. propofol infüzyonu ile remifentanili 0.5 mcg/kg/dak. ve 1.0 mcg/kg/dak. olarak iki farklı infüzyon hızında kullanmışlar, trakeal entübasyon sonrası remifentanil infüzyon hızlarını %50 oranında azaltmışlar, 1.0 mcg/kg/dak. dozundaki remifentanilin entübasyona oluşan hemodinamik yanıtları daha iyi baskıladığını göstermişlerdir. Cerrahi prosedürün uzun olmasından (ort. 146 dak.) ve cerrahi uyaranların sıklığından dolayı, anestezi düzeyinin yüzeyelleşmesine göre infüzyon aralığının 0.25-4.0mcg/kg/dak. tutulduğu çalışmada, intraoperatif yanıtlara efektif kontrolün sağlandığı ve anestezi sonrası iyileşmenin hızlı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada intraoperatif dönemde cerrahi uyaranlara karşı oluşan hipertansiyon, taşikardi ile hipotansiyon ve bradikardi her iki grupta benzer bulunmuştur.

Bir başka çalışmada ise Kallar ve ark (60) remifentanilin 0.1 mcg/kg/dak. ve 0.4 mcg/kg/dak. hızda iki farklı dozunu karşılaştırdıkları çalışmada, propofol dozunu şuur kayboluncaya kadar 40 mg olacak şekilde azar azar artırarak vermişler, idamede %34 O₂ -%66 N₂O ile ventile etmişler, nöromusküler bloker olarak mivakuryum kullanmışlar.0.4 mcg/kg/dak. hızda uygulanan remifentanilin entübasyon ve cilt insizyonuna yanıtı daha iyi baskılamakla beraber daha fazla hipotansiyon ve bradikardiye neden olduğunu gözlemişlerdir.

Hadimioğlu ve ark (61), batin cerrahisi vakalarında üç farklı dozda remifentanili karşılaştırdıkları çalışmada, 0.1 mcg/kg/dak., 0.25 mcg/kg/dak., 0.5 mcg/kg/dak. remifentanil ile birlikte 100 mcg/kg/dak. infüzyon hızında propofol uygulamışlar, hastalar, %50 O₂--N₂O ile ventile edilmişlerdir. Nöromusküler bloker olarak sisatrakuryum kullanılmış, sonuçta 0.1 mcg/kg/dak. infüzyon hızında uygulanan remifentanilin cerrahi uyaranlara yanıtı baskılamada yetersiz kaldığı, 0.5 mcg/kg/dak. infüzyon hızında yüksek oranda hipotansiyona neden olduğunu ve derlenme süresini uzattığını gözlemlemişlerdir. Yeterli ve stabil hemodinami ile hızlı derlenme sağlayan remifentanil infüzyon dozunu 0.25 mcg/kg/dak. olarak bulmuşlardır. İndüksiyon ve idamede kullanılan propofolun kan basıncı düşmesinde

muhtemelen etkisi vardır. Ancak, gruplar arasında aynı doz propofol kullanılmıştır. Bu nedenle hipotansiyon eğiliminin her iki grupta fark göstermemesinin remifentanilin farklı dozlarının hipotansiyon yapıcı etkilerinin benzer olduğuna işaret edebilir.

Twresky ve ark. (62) nın 2438 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, remifentanil ve fentanilin cerrahi strese karşı oluşan hemodinamik yanıtlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. İndüksiyon ve entübasyondan sonra remifentanil ile daha düşük kan basınçları ve daha düşük kalp atım hızlarına ulaşılmıştır. Remifentanilin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin doz titrasyonu ile uygun analjezi derinliği sağlayabilmesi diğer opioid ilaçlara göre bu ilaca üstünlük kazandırmaktadır. Bu çalışma remifentanilin daha önce bildirilmiş olan hemodinamik yanıtlarını daha belirgin olarak vurgulamaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz hemodinamik değerler literatür sonuçlarıyla uyumlu çıkmıştır. Remifentanilin hem 0.2mcg/kg/dak. hem de 0.3mcg/kg/dak. dozlarında yeterli hemodinamik stabilitenin sağlandığı, cerrahi manipulasyonun bu stabiliteyi değiştirmediğini gördük.

Çalışma sırasında iki ayrı deneyimli cerrah ile çalışıldı. İndüksiyonun hemen ardından remifentanil ve propofol infüzyonları başlatıldı. Entübasyondan sonra cerrahi başlamasına kadar geçen süre ortalama her iki grupta 6 dak. idi. Operasyon laringoskopunun yerleştirilmesi sırasında ve perioperatif dönemde SAB, DAB, KAH değerleri stabil olmakla beraber bazı olgularda hareketlenme izlendi. Bu hareketler, hafif ekstremita hareketleri ve batin hareketleri şeklinde idi. Terleme, yüz buruşturma şeklindeki yanıtlara rastlanmazken 0.3 mcg/kg/dak. grubunda bir hastada yutkunma görüldü.

0.2 mcg/kg/dak. remifentanil infüzyonu alan Grup I 'de perioperatif hareket görülme sıklığı %57.1 olup toplam 12 olguya, 0.3 mcg/kg/dak. remifentanil infüzyonu alan Grup II 'de bu oran %33.3 olup toplam 8 olguya ek remifentanil dozu (1 mcg/kg) uygulandı. Grup I'de 4 hastada ikinci bolus doz yapıldı ve 1 hastada üçüncü bolus dozdan sonra infüzyon hızı %50 artırıldı. Grup II 'de 1 hastada ikinci bolus doz yapıldı 2 hastada üçüncü bolus doz ve ardından infüzyon hızı %50 artırıldı.

Bu farkın istatistiksel olmasa da klinik olarak anlamlı olabileceğini düşündük. Ek kas gevşetici ilaç kullanılmadı, propofol dozu sabit tutuldu. Çalışma gruplarımızda ek doz remifentanil gereksiniminin fazla olmasının nedenini kullandığımız propofol infüzyon dozuna ve ek kas gevşetici ilaç kullanmamamıza bağladık. Literatürlere bakıldığında gününbirlik, kısa süren işlemlerde TİVA uygulandığında hipnotik ajan olarak seçilen propofolun derlenme açısından diğer ajanlara üstün olduğu görülmektedir. Propofolün lipofilik özelliği, artan infüzyon dozlarıyla ve cerrahi sürenin uzunluğuna bağlı olarak birikici etkilerinin ortaya çıkmasına bu da uyanmanın gecikmesine neden olabilir (48-63). Biz anestezi derinliğini daha kolay titre edilebilir bir ajan olan remifentanil ile sağlamayı planlayarak propofol dozunu düşük tuttuk (50 mcg/kg/dak.). Bu doz aralığının avantajını derlenme sırasında gördük.

Nilsson ve ark (64) 29 hastada yaptıkları direkt laringoskopi vakalarında, 0.5 mcg/kg/dak. remifentanil ve 100 mcg/kg/dak propofol kullanmışlar, anestezi boyunca sistolik kan basıncının bazal değerlere göre düşük seyrettiğini, olgularda perioperatif stres yanıtları izlenmeyip, müdahale gerektiren hipotansiyonun 5 ve bradikardinin 3 olguda görüldüğünü bildirmişlerdir. Propofol ve remifentanil ek doz yapılmamış, 4 olguya toplam 7 defa kas gevşetici (mivakuryum) uygulamışlardır. Bu çalışmada remifentanilin yüksek infüzyon dozunun yanı sıra propofol dozu yüksek tutulmuş (100mcg/kg/dak) ve ek kas gevşetici uygulanmıştır.

Rijit bronkoskopi girişimi sırasında remifentanili 0.5 mcg/kg/dak. dozunda infüzyon uygulayan iki çalışmanın sonuçlarına göre bu infüzyon dozu hemodinamik yanıtlarda iyi bir baskılanma sağlarken her iki çalışmada da %36 ve %26 oranlarında hipotansiyon, %9 ve %6.6 oranlarında bradikardi görüldüğü vurgulanmaktadır (65,66). Remifentanilin bu etkilerinin azaltılması için infüzyon dozlarında daha hassas bir titrasyon yapılması gereği açıktır.

Çalışmamızda, spontan solunum başlama zamanı ve yeterli solunum zamanı gruplara göre istatistiksel anlamda farklılık göstermedi. Her iki grupta bu süreler ortalama olarak sırayla 4.2 dak. ve 5.5 dak. olarak bulundu. Ekstübasyon zamanları (5.6 dak.-5.8 dak.) ve özlü emirlere yanıt verme zamanları (5.4 dak.-5.7 dak) gruplara göre istatistiksel anlamda farklılık göstermedi. Aldrete derlenme skorları,

postoperatif ilk 5.dak., 10.dak., 15.dak. kaydedildi. Sonuçlar, gruplara göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Aldrete skorları ilk 5 dak. içinde her iki grupta da 9'un üzerinde idi.

Larsen ve ark (67) nın remifentanil ve propofol anestezisini inhalasyon anestezisi ile karşılaştırdıkları çalışmada TİVA grubunda spontan solunum başlama süresini 5.5 dak., ekstübasyon süresini 6 dak., Aldrete skoru > 9 olma süresini 7.2 dak. olarak bulmuşlardır. Grundman ve ark (68) TİVA ve inhalasyon anestezisinde remifentanilin karşılaştırıldığı çalışmalarında, TİVA grubunda spontan solunum başlama süresini 5.2 dak., ekstübasyon süresini 5.5 dak. olarak tespit etmişlerdir. Bu iki çalışmada, remifentanil 0.5 mcg/kg/dak. infüzyon dozuyla başlanıp, entübasyondan sonra 0.25 mcg/kg/dak. infüzyon dozu uygulanırken, propofol infüzyonu sırayla 3-4 mg/kg/sa. (50 mcg/kg/dak.- 65 mcg/kg/dak.) olarak uygulanmıştır. Bizim çalışmamızla benzer dozların kullanıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar paralellik göstermektedir.

Philip ve ark (69) nın laparoskopik cerrahide propofol remifentanil kombinasyonu kullanarak yaptıkları çalışmada, 150 mcg/kg/dak. propofol 0.5mcg/kg/dak. remifentanil infüzyonunu takiben, trokar yerleştirilmesinden sonra propofol infüzyon hızı 75 mcg/kg/dak. remifentanil infüzyon hızı 0.25 mcg/kg/dak.ya düşürülmüş, bu dozlarda uygulanan propofol remifentanil ile ekstübasyon zamanı 4 dak. sözlü emirlere uyma zamanı 6 dak. olarak belirtilmiştir.

TİVA ve inhalasyon anestezisinde remifentanilin karşılaştırıldığı Rowbatham ve ark (70) na ait çalışmada, TİVA grubunda 1 mcg/kg remifentanil, 2 mg/kg propofol indüksiyonunu takiben idamede 0.25mcg/kg/dak. remifentanil ve 6mg/kg/sa. (100mcg/kg/dak.) propofol infüzyonu protokolü uygulanmış ve infüzyon hızları cerrahi bitiminde sonlandırılmıştır. Bu çalışmada spontan solunum başlama süresi 7.6 dak. yeterli solunum ve ekstübasyon süreleri ise 9.3 dak. ve 9.5 dak. olarak bulunmuştur. Çalışmada remifentanil infüzyonu düşük tutulurken propofol dozları yükseltilmiştir. Uyanma sürelerinin uzaması dikkat çekicidir.

Hadimioğlu ve ark (61) nın çalışmasında 100mcg/kg/dak propofol infüzyonuna ek olarak remifentanil 0.1- 0.25- 0.5 mcg/kg/dak. infüzyon hızlarında kullanılmıştır.

0.5 mcg/kg/dak. grubunda anlamlı olarak derlenme kriterlerinin uzun olduğu (spontan solunum başlama hızı 11.4 dak., ekstübasyon zamanı 12.6 dak.) saptanmıştır. 0.1- 0.25 mcg/kg/dak. grubunda ise (spontan solunum başlama zamanı sırasıyla 7.9 dak.-7.4 dak., ekstübasyon zamanı 9.1 dak.-8.5 dak.) derlenme kriterlerinin bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında gecikmiş olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızdaki kısa derlenme kriterlerinde etkili faktörün, kısa anestezi süreleri ve propofolün düşük infüzyon dozu olduğunu düşünmekteyiz.

Uyanma sürelerinin remifentanile bağlı değişkenlik gösterebileceğini öne süren bir çalışma Gündüz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (71). Bu çalışmada 4-5 mg/kg/sa. (65-80 mcg/kg/dak.) propofol infüzyonu ile farklı infüzyon hızlarında (0.2 mcg/kg/dak. - 0.25 mcg/kg/dak. - 0.3 mcg/kg/dak) remifentanil kullanılmıştır. Düşük doz remifentanil uygulamasının diğer gruplara göre daha kısa sürede derlenme sağladığı söylenmektedir. Çalışmada göz açma süresi sırasıyla 4.4 dak. - 5.4 dak. - 6.1 dak, sözlü emirlere uyma zamanı sırasıyla 5.7 dak. -5.5 dak. -7.3 dak. olarak bulunmuştur.

Dershwitz ve ark (72) premedikasyonsuz 51 hastada yaptıkları çalışmada, 0.025–2 mcg/kg/dak. arasındaki remifentanilin farklı dozlarının derlenme özelliklerini karşılaştırmışlar ve spontan solunum zamanını 3.0 - 4.2 dak., ekstübasyon zamanını 4.2 - 7.0 dak., sözlü emirlere yanıt zamanını 3.0 – 4.6 dak. bulmuşlar. 2 mcg/kg/dak. infüzyon hızında bile remifentanil alan hastaların derlenme sürelerinin kısa olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, diğer opioidlerin tersine remifentanil güçlü bir intraoperatif analjezi sağlamak için göreceli yüksek dozlarda kullanılsa bile derlenme zamanını uzatmadığını, infüzyon hızlarının 80 kat aralığında (0.025 - 2 mcg/kg/dak.) bile hastaların infüzyon kesilmesinden birkaç dakika sonra yeterli solunum yaptığını vurgulamaktadırlar.

Çalışmamızda cerrahi sütür işlemi olmadığından dolayı remifentanil ve propofol infüzyonları operasyon laringoskopunun çıkarılması ile sonlandırıldı. Remifentanilin kullanımında birikim söz konusu olmadığından cerrahi bitimiyle beraber infüzyonun sonlandırılması derlenme süresini etkilemediği gibi analjezinin de ameliyat sonuna kadar güvenle devamını sağlamaktadır. Propofolü ise 50

mcg/kg/dak. infüzyon dozunda kullanarak derlenmenin üzerine etkisini minimuma indirmeyi amaçladık. Bu dozla optimum anestezi etkinliği sağlanmıştır.

Remifentanil, doza ve verilme hızına bağlı olarak, diğer opioidlerde olduğu gibi kas rijiditesi ve solunum depresyonu insidansı ve şiddetinde artışa neden olur (59). Çalışmamızda, çoğu literatürde olduğu gibi remifentanil bolus dozu 30-60 sn içinde verilmiştir. Hiçbir olguda kas rijiditesi ve solunum depresyonuna rastlanmamıştır.

Postoperatif bulantı kusma görülme sıklığı remifentanil kullanımında artar. Bununla birlikte remifentanil ile birlikte kullanılan propofolün bulantı - kusma yapma insidansını azaltıcı etkileri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da hiç bir olguda bulantı-kusma izlenmedi.

SONUÇ

Direk laringoskopi cerrahisinde, iki farklı remifentanil dozunu karşılaştırdığımız çalışmamızda; 0.2 mcg/kg/dak. ve 0.3 mcg/kg/dak. infüzyon hızında verilen remifentanil dozlarının akut hemodinamik yanıtı baskıladığını, derlenmenin kısa sürede ve hızlı bir şekilde sağlandığını tespit ettik. 0.2 mcg/kg/dak. infüzyon uyguladığımız grupta, perioperatif stres yanıtlarının fazla olması nedeniyle 0.3 mcg/kg/dak. infüzyon grubuna göre daha fazla ek doz remifentanil uygulamak zorunda kaldık. İstenilen anestezi düzeyinin sağlanmasında 0.3 mcg/kg/dak. infüzyon hızının daha etkin olduğu sonucuna vardık. Propofol dozu sabit kalmak koşuluyla remifentanilin daha yüksek infüzyon dozları çalıştığımız hasta grubunda denenebilir. Ancak uyguladığımız dozlarda fazla görmediğimiz hipotansiyon ve bradikardi insidansının bu durumda artacağı göz önüne alınmalıdır.

ÖZET

Direkt laringoskopi, tanısal ve tedavi amaçlı yapılan otolaringolojik bir prosedürdür. Direkt laringoskopi cerrahisinde anestezinin hedefi; hava yolunun müdahale sırasında yeterli oksijenasyonunun ve ventilasyonunun, kardiovasküler stabilitenin sağlanmasıdır. Çoğunlukla gününbirlik bir işlem olduğundan dolayı anestezi sonu derlenmenin hızlı olması istenir. Bu çalışmada, direkt laringoskopi cerrahisi planlanan ASA I-II 18- 70 yaş arası 42 olgu, rasgele 2 grup oluşturularak çalışmaya alınıp, TIVA yöntemi kullanılarak remifentanilin iki farklı dozunun, hemodinamik parametreler, perioperatif stres yanıtları, derlenme üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Anestezi indüksiyonunda 1mcg/kg bolus remifentanil, 2mg/kg propofol ve 1mg/kg süksinilkolin verildi.İdamede Grup I 'e 0.2 mcg/kg/dak. remifentanil +50 mg/kg/dak. propofol infüzyonu, Grup II 'e 0.3 mcg/kg/dak. remifentanil +50mg/kg/dak. propofol infüzyonu başlandı. Olgular %50 O₂-N₂O ile solutuldu. Olguların indüksiyon öncesi kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basınçları (SAB), diastolik arter basınçları (DAB), ortalama arter basınçları (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) kaydedilip bazal değer olarak belirlendi. Bu hemodinamik değerler indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, cerrahi başlangıcı ve cerrahi sonu, ekstübasyon ve perioperatif üç dakikada bir ölçülüp kaydedildi. Postoperatif spontan solunum, yeterli solunum, ekstübasyon, sözlü emirlere yanıt verme süreleri, Aldrete derlenme skorunun 5 dak., 10 dak., 15. dak. değerleri kaydedildi. Bulantı, kusma, kas rijitidesi, kaşıntı, titreme, bradikardi, hipotansiyon gibi yan etkiler kaydedildi.

Çalışmamızda; remifentanilin her iki infüzyon dozunda da akut hemodinamik ve stres yanıtlarını baskıladığını, derlenmenin kısa sürede ve hızlı bir şekilde sağlandığını tespit ettik.0.2 mcg/kg/dak. infüzyon uyguladığımız grupta, perioperatif stres yanıtlarının daha fazla olması nedeniyle 0.3 mcg/kg/dak. infüzyon grubuna göre daha yüksek sayıda ek doz remifentanil uygulamak zorunda kaldık. İstenilen anestezi düzeyinin sağlanmasında 0.3 mcg/kg/dak. infüzyon hızının daha etkin olduğu sonucuna vardık. Propofol dozu sabit kalmak koşuluyla remifentanilin daha yüksek

infüzyon dozları çalıştığımız hasta grubunda denenebilir. Ancak uyguladığımız dozlarda fazla görmediğimiz hipotansiyon ve bradikardi insidansının bu durumda artacağı göz önüne alınmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Byron J. Bailey, Amy R. Caffey, J. Gail Neely. Direct Laryngoscopy. Atlas of Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 1996;297:370
2. Morgan GE, Mikhail GS, Murray MJ. Nonvolatile anesthetic agents. In: Clinical Anesthesiology, third edition. Appleton & Lange 2002;151-177
3. Spelina KR, Coates DP, Mark CR, et al. Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anesthetic in man. I: Patients premedicated by morphine sulfate. Br J Anaesth 1986;58:1080-1084
4. Van Vlymen IM, White PF. Outpatients anesthesia. In: Miller RD, ed. Anesthesia 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;2213-40
5. Tom Doherty, Alex Valverde. Manual of Equine Anaesthesia and Analgesia, chapter 15:212
6. N.J.H. Dawies, J.N. Cashman. Lee Synopsis of Anaesthesia 2008; TIVA:253-256
7. Kayhan Z; Klinik Anestezi, İntravenöz Anestezi;1997:84
8. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous Opioid Anaesthetics. In: Miller RD. ed. Anaesthesia. 5th: Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;273-376
9. Gustorff B, Felleiter P, Nahlik G, et al.. The effect of remifentanyl on the heat pain threshold in volunteers. Anaesth Analgesia 2001;Feb; 92(2):369-74
10. Curatolo M, Petersen Felix S, Gerber A, et al. Remifentanyl inhibits muscular more than cutaneous pain in humans. Br J Anaesth 2000 Oct; 85(4):529-32

11. Glass PS, Hartman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl. *Anesth Analg* 1993 Nov; 77(5):1031-40
12. Babenco HD, Conard PF, Gross JB. The pharmacodynamic effect of a remifentanyl bolus on ventilatory control. *Anaesthesiology* 2000 Feb; 92(2):393-8
13. Shinohara K, Aono H, Unruh GK, et al. Suppressive effects of remifentanyl on hemodynamics in baro-denervated rabbits. *Can J Anaesth* 2000 Apr; 47(4):361-6
14. James MK, Vuong A, Grizzle MK, et al. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short-acting mu opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263(1):84-91
15. Egan TD, Lemmens HJM, et al. The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanyl in healthy adult male volunteers. *Anaesthesiology* 1993;79:881-92
16. James MK, Feldman PL, Schuster SV, et al. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259(2):712-8
17. Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet* 1995 Aug; 29 (2): 80-94
18. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, et al. Effects of remifentanyl, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993 Jul; 79 (1):107-13:discussion 29A
19. Engelhard K, Reeker W, Kochs E, et al. Effect of remifentanyl on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 Apr;48(4):396-9

20. Baker KZ, Ostapkovich N, Sisti MB, et al. Intact cerebral blood flow reactivity during remifentanyl/nitrous oxide anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997 Apr;9(2):134-40
21. Rosow CE. An overview of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999;89:1-3
22. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993 Nov;79(5):893-903
23. Lauwers M, Camu F, Vanlersberghe C. Remifentanyl an esterase metabolised opioid: What advantages does it offer in analgesia and anesthesia ? *CNS Drugs* 1997;8(3):189-98
24. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, et al. Intravenous remifentanyl placental transfer maternal and neonatal effects. *Anaesthesiology* 1998 Jun;88(6):1467-74
25. Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet* 1995 Aug;29(2):80-94
26. Navapurkar VU, Archer S, Gupta SK, et al. Metabolism of remifentanyl during liver transplantation. *Br J Anaesth* 1998 Dec;81(6):881-6
27. Dahaba AA, Oettl K, Von Klobucar F, et al. End stage renal failure reduces central clearance and prolongs the elimination half life of remifentanyl. *Can J Anaesth* 2002 Apr;49(4):369-74
28. Dershwitz M, Hoke JF; Rosow CE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996 apr;84(4):812-20
29. Russell D, Royston D, Rees PH, et al. Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanyl. *Br J Anaesth* 1997 Oct;79(4):456-9

30. Ross AK, Davis PJ, Dear GD, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anaesth Analg* 2001 Dec;93(6):1393-401
31. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesthesiology* 1997 Jan;86(1):10-23
32. Song D, Whitten CW, et al. Remifentanil infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anaesth Analg* 2000 May;90(5):1111-3
33. Klemola UM, Mennander S, Saarnivaara L. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol. *Acta Anaesth Scand* 2000 Apr;44(4):465-9
34. Stevens JB, Wheatley L. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg* 1998 Jan;86(1):45-9
35. Grewall K, Samsoon G. Facilitation of laryngeal mask airway insertion: effects of remifentanil administered before induction with target controlled propofol infusion. *Anaesthesia* 2001 Sep;56(9):897-901
36. Salihoğlu Z, Demiroglu S, Denirkıran O, et al. Comparison of effects of remifentanil alfentanil and fentanyl on cardiovascular responses to tracheal intubation in morbidly obese patients. *Eur J Anaesthesiol* 2002 Feb;19(2):125-8
37. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, et al. A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997 Apr;52(4):307-17
38. Balakrishnan G, Raudzens P, Sarma SK, et al. A comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesion. *Anaesth Analg* 2000 Jul;91(1):163-9

39. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanil ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia. *Anesthesiology* 1996 Sep;85 Suppl.
40. Geisler FE, de Lange S, Royston D, et al. Efficacy and safety of remifentanil in coronary arter bypass graft surgery: a randomized double blind dose comparison study. *J Cardiothorax Vasc Anesth* 2003 Feb;17(1):60-8
41. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anaesth Analg* 1995 May;80(5):990-3
42. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intavenous anesthetic. *Anaesthesiology* 1989;71:260-277
43. While PF. Role of rapid short-acting anesthetics, analgesics and muscle relaxants in ambulatory anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1997;41:223-226
44. Simons PJ, Cochshott ID, Douglas EJ, et al. Blood concentration, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenoua dose of Diprivan to male volunteers. *Postgrad Med J* 1985;61:64-9
45. Kay NH, Sear JW, Upington J, et al. Disposition of propofol in patients undergoing surgery: A comparison in man and women. *Br J Anaesth* 1986;58:1075-9
46. Marsh B, White M, Martin N, Kerry GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67:41-8
47. J.Gerard Revers, Peter SA, David A. Nonbarbitürate intravenous anesthetics. In *Miller Anesthesia* 4th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000;228-272
48. Smith I, White PF, Gouldson R. Propofol, an update on its clinical use *Anaesthesiology* 1994 Oct;81(4):1005-43

49. Cullen PM, Turte M, Prys-Roberts C. Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* 1987;66:1115-20
50. Skues MA, Richards MS. Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanil. *Anesth Analg* 1989;69:386-90
51. Servin F, Haberer JP. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrosis. *Anaesthesiology* 1986;65:A554
52. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C. Hemodynamic effects of infusion of the emulsion formulation propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987;66:64-70
53. Prys-Roberts (ed). Focus on infusion intravenous anesthesia. *Current Medical Literature*, London.1991;112-119
54. Collins JV. Nonbarbiturats-nonnarcotics. In:Principles of Anesthesiology. 3rd ed. Lea and Febiger Philadelphis:1993:734-86
55. Mc Atamney D, O'Hare R, Hughes D, Mirakhur R. Evalution of remifentanil for control of hemodynamic response to tracheal intubation. *Anesthesia* 1998;53:1223-7
56. Şener E, Barış S, Kocamanoğlu S. Remifentanil ve alfentanilin direk endoskopik laringoskopiye refleks hemodinamik yanıt, uyanma, komplikasyonlar ve maliyet açısından karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2003;11(1):23-27
57. Song D, Whitten CW, White PF. Use of remifentanil during anesthetic induction. A comparison with fentanyl in the ambulatory setting. *Anaesth Analg* 1999;88:734-36
58. Hall AP, Thompson JP, et al. Comparison of different doses remifentanil on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2000;84:100-2

59. Hogue CW, Bowdle A, O'Leary C, et al. A multicenter evaluation of TIVA with remifentanyl and propofol for elective inpatients surgery. *Anesth Analg* 1996;83:279-85
60. Kallar SK, Hurt TV, Wetcler BW. A single blind comparative study safety efficiency of remifentanyl and alfentanil for outpatients anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:A32
61. Hadimioğlu N, Sanlı S, Özgürel Ö. Laparatomilerde farklı remifentanyl dozlarının hemodinami ve derlenme üzerine etkileri. *Anestezi Dergisi* 2006; 14(1):48-52
62. Twresky R, Jamerson B, Warner DS. Hemodynamics and emergence profile of remifentanyl versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *J Clin Anesth* 2001;13:407-416
63. Shafer A, Done VA, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusion during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988 Sep; 69(3):348-56
64. Nilsson LB, Viby Mogensen J, Moller J, et al. Remifentanyl vs. alfentanil for direct laryngoscopy: a randomized study comparing two total intravenous anaesthesia techniques. *Acta Anaesth Belg.* 2002;53:213-19
65. Prakash N, McLeod T, Gao Smith F. The effect of remifentanyl on hemodynamic stability during rigid bronchoscopy. *Anaesthesia* 2001;56:576-580
66. Göktaş U, Şavkılıoğlu E, Sazak H. Rijit bronkoskopide kullanılan remifentanyl propofol ile alfentanil propofolün hemodinami ve derlenme açısından karşılaştırılması. *Solunum hastalıkları* 2007;18:7-13
67. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanyl propofol anesthesia: A comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000;90:168-174

68. Grundmann U, Silomon M, Bach F, et al. Recovery profile and side effect of remifentanyl based anaesthesia with desflurane or propofol for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:320-326
69. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, et al. Remifentanyl compare with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anaesth Analg* 1997; 84:515-21
70. Rowbotham DJ, Peacock JE, Jones RM, et al. Comparison of remifentanyl in combination with isoflurane or propofol for short stay surgical procedures. *Br J Anesth* 1998; 80:752-55
71. Gündüz M, Güneş Y, Özbek H. Artroskopik cerrahi uygulanan hastalarda remifentanyl propofol anestezisinin postoperatif derlenme kriterleri üzerine etkisi: Farklı remifentanyl dozlarının karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Dergisi* 2004;32:373-78
72. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al. Initial clinical experience with remifentanyl a new opioid metabolized by esterases. *Anaesth Analg* 1995;81:619-23
73. Borgeat A, Wilder S, Saiah M, Rıfat K. Subhipnotic doses of propofol passes direct antiemetic properties. *Anaesth Analg* 1992;74:539-541