

T1382



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

+

**PROPOFOL, NİDAZOLAM, KETAMİN İLE TİVA
UYGULAMASININ HEMODİNAMİ, DERLENME,
SEDASYON VE KOMPLİKASYONLAR YÖNÜNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Taner TİRYAKI

T1382/1-1

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Bilge KARSLI

“Tezinden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ

ANTALYA, 2002

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime emeği geçen tüm hocalarıma, tez hocam Sayın Doç.Dr Bilge KARSLI'ya, tez çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen Sayın Uz Dr M Arif YEĞİN'e, çalışma arkadaşlarıma ve tezimin istatistiksel değerlendirmesindeki yardımları nedeniyle Sayın Uz Dr K Hakan GÜLKESEN'e,

Ayrıca sabır ve desteğinden dolayı eşim Serap'a teőekkürlerimle

Dr.Taner TIRYAKI

Antalya, 2002

İÇİNDEKİLER

Sayfa No :

Giriş	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 18
<i>Propofol</i>	8
<i>Midazolam</i>	11
<i>Ketamin</i>	15
<i>Alfentanil</i>	17
<i>CIS-Atrakuryum</i>	18
Yöntem ve Gereçler	19 - 22
Bulgular	23 - 37
Tartışma	38 - 47
Özet	48 - 50
Kaynaklar	51 - 58

GİRİŞ

Geleneksel inhalasyon ajanlarının toksisitesi ve yeni ajanların maliyetinin yüksek olması, operasyon odasının anestezi gazlarla kirlenmesine ilişkin endişeler ve günümüzde daha etkili intravenöz ilaçların bulunması total intravenöz anesteziye (TİVA) ilgiyi arttırmıştır.

Cerrahi işlem sırasında verilme kolaylığı ve kontrol edilebilir olması nedeniyle, inhalasyon anesteziplerinin popülaritesi halen devam etmektedir. Ancak intravenöz anestezi ve analjezikler de devamlı değiştirilebilen hızda, titre edilerek verildiğinde volatil anestezipler gibi kontrol edilebilir olmakta, verilen total ilaç miktarı azalmakta ve uyanma zamanı kısalmaktadır.

Total intravenöz anestezi, inhalasyon anestezisine alternatif olarak sık kullanılan bir yöntemdir. Total intravenöz anestezi değişik hipnotik ajanların, genellikle bir opiyoid analjezikle kombinasyonu ile uygulanır.

Etki süresinin kısa olması, etkisinin çabuk başlaması, kısa eliminasyon ömrü ve suda eriyebilirlik gibi özellikleri nedeniyle midazolam total intravenöz anestezi için uygun bir benzodiazepindir. Midazolamın total intravenöz anestezide kullanımını özellikle benzodiazepin antagonisti olan flumazenilin 1979'da klinik uygulamaya girmesinden sonra gündeme gelmiştir.

Propofol kısa etkili olması, postoperatif yan etkilerinin az olması ve plazma eliminasyon yarı ömrünün kısa olması nedeniyle total intravenöz anestezide ve günübirlik olgularda en uygun ajan olarak kabul edilmektedir.

Ketamin ise subanestezik dozlarda bile güçlü bir analjezik olup geniş güvenlik aralıkları ile solunum ve dolaşım fonksiyonları üzerine negatif etki göstermemektedir. Başlıca dezavantajı, sempatik sinir sistem stimülasyonu ile hipertansiyon, deliryum, halusinasyon gibi reaksiyonlara neden olmasıdır.

Çalışmamızda propofol, midazolam ve ketamin ile farklı TIVA uygulamalarının hemodinami, uyanma özellikleri, derlenme ve komplikasyonlar açısından üstünlüklerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu nedenle artroskopik girişim geçirecek 60 olguyu üç gruba ayırarak sırasıyla propofol, midazolam, ketamin infüzyonu ile total intravenöz anestezi uyguladık.

GENEL BİLGİLER

İnhalasyon anesteziklerinin toksik etkileri, tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi sakıncaları dikkate alınarak, cerrahi girişimlerde intravenöz anestezik kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu uygulama hipnotik etkinin iv ajanın infüzyon şeklinde verilmesi ile sağlanan bir dengeli anestezi şekli sayılabilir. Bu yöntem hızlı, kolay, güvenilir bir anestezi sağlarken, genellikle daha ekonomik de olmaktadır (1, 2).

İnfüzyon şeklinde uygulanan ilacın kümülatif etkisi, üzerinde durulması gereken en önemli konudur. İlacın plazma düzeyi indüksiyon dozundan sonra hızla yükselir, daha sonra dağılım, atılım ve metabolizma sonucu giderek azalır. TIVA da hedef infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek belirli bir plazma düzeyi sağlamaktır (2).

“TIVA” tanımı inhalasyon ajanı kullanılmaksızın yapılan anestezi şeklini ifade etmektedir. Oksijen ile solutma dışında diğer bütün ajanlar intravenöz verilmektedir. TIVA uygulaması, inhalasyon ajanına gerek duyulmaksızın yüksek oksijen konsantrasyonlarına olanak sağlamakta ya da azotprotoksit kullanımının kontrendike olduğu durumlarda inhalasyon anesteziyi yöntemine alternatif sağlamaktadır.

TIVA ile ameliyathane havasının ve uyanma odasındaki havanın kontaminasyonu önlenmektedir (3).

TIVA günümüzün buluşu değildir. Nörolept anestezi şeklinde 1959'dan beri vardır. Nörolept analjezi bir analjeziğin (Fentanyl) ve nörolept ajanın (Dehydrobenzperidol) iv. uygulanmasıdır (4).

İnhalasyon anesteziklerinin tersine iv anestezikler için organ toksisitesi tanımlanmamıştır. Kronik TIVA uygulamalarından sonra da teratojen, mutajen, veya karsinojen etkiler ortaya çıkmamıştır.

Yüksek doz opioid ve benzodiazepin ile uygulanan TIVA da perioperatif stresin en iyi şekilde baskılanmasının yanında bazı olumsuzluklar da söz konusu olmaktadır.

Bu şekilde TIVA uygulamasında postoperatif dönemde solunum desteği ve yoğun bakım takibi gerekebilmektedir. Bu nedenle ancak büyük ortopedik, intraabdominal girişimlerde ve kalp ve nöroşirurji ameliyatlarında uygulanmalıdır. Fakat kısa süreli girişimlerde de kısa etkili bir hipnotik (propofol) ve opioid (alfentanil, ketamin) ile TIVA uygulanmaktadır.

Total intravenöz anesteziye bir diğer problem "farkında olma (uyanıklık)"dır. Son zamanlarda intraoperatif uyanıklık problemine ilişkin yapılan çalışmalarda intraoperatif uyanıklığın opioid ve veya benzodiazepin ağırlıklı anestezi uygulamalarında volatil anestezi kullanımına göre daha sık ortaya çıktığı gösterilmektedir. Schwender ve ark (4), akustik uyarılmış evoke potansiyelleri ile yaptıkları çalışmada isofluran, enfluran, thiopental, etomidat ve propofol uygulanan kişilerde akustik uyarıların iletimi tamamen baskılandığı halde midazolam, diazepam, flunitrazepam, fentanyl ve ketamin

ile akustik uyarılmış potansiyeller hemen hemen hiç değişmeden iletildiği bildirilmiştir. Bu durum, ajanların hepsinin santral sinir sisteminde belli yapılara (reseptör) etkili olmalarına bağlanmaktadır. Buna karşın inhalasyon ajanları, tiyopental, etomidat, propofol spesifik olmayan bir etki ile uyarıların iletimine engel olmaktadır. Bu da benzodiazepinler ile bilincin ortadan kaldırıldığı ve yüksek dozda opioid analjeziklerinin kullanıldığı durumlarda intraoperatif uyanıklıkların gözlenebildiğini açıklamaktadır. TİVA kombinasyonunda en azından bir ajanın spesifik olmayan reseptör etkisinin olmasına dikkat edilmelidir.

Son yıllarda TİVA, inhalasyon ajanlarına göre daha az toksik olduğu, cerrahi stimülasyona bağlı oluşan hemodinamik ve nöroendokrin yanıtı en aza indirgediği ve kardiyovasküler stabiliteyi daha iyi koruduğu, tam ve hızlı derlenme sağladığı ileri sürülerek yaygın olarak kullanılmaktadır (5,6,7).

İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLERİN ANESTEZİ PRATIĞİNDE KULLANIM AMAÇLARI (4)

1. Genel anestezi uygulamalarında indüksiyonu sağlamak
2. Kısa cerrahi girişimlerde tek başına anestezi olarak kullanmak
3. İnhalasyon anesteziğinin düşük dozda kullanılmasını sağlamak
4. Lokal anestezi uygulamalarında sedatif olarak kullanmak
5. SSS' nin bazı patolojik durumlarında hem beyin koruyucu olarak hem de sedasyonu sağlamak
6. Total intravenöz anestezi uygulamasında kullanmak

İV ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNUN AVANTAJLARI (4)

1. Hızlı ve hoş indüksiyon
2. Solunum yollarının irrite olmaması
3. Komplike cihazlara gereksinim olmaması
4. Recovery (uyanma) hızlı ve gürültüsüz olması

İV ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNUN DEZAVANTAJLARI (4,8,9,10)

1. Kontrolü zordur
2. Yanlışlıkla intraarteriyel ve ektravasküler uygulandıklarında irritasyon, nekroz ve tromboflebite neden olabilirler
3. İV ajanın yüksek konsantrasyonları vazomotor ve medulladaki solunum merkezlerine hızlı bir şekilde ulaşır ve böylece sistemik kan basıncında belirgin düşme ve solunum depresyonu ortaya çıkar
4. Üst hava yolu obstruksiyonu olan hastalarda apne sıklığının artmasına neden olabilirler
5. Bilincin hızla kaybolması, alt özafagial sfinkter tonusunda azalma ile laringeal ve faringeal reflekslerin hızlı kaybolduğu durumlarda kusma olmamasına karşın pasif regürjitasyon ortaya çıkabilmektedir
6. İntravenöz yoldan viral hepatit nakli mümkündür

İV. ANESTEZİKLERİN DİĞER İSTENMEYEN ETKİLERİ (4)

- 1.İnvolanter kas hareketleri, öksürük ve hıçkırık görülebilir
- 2.Küçük çaplı venler kullanıldığında enjeksiyon yerinde ağrı ortaya çıkabilir
- 3.Uyanma sırasında bulantı, kusma olabilir
- 4.Anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonlar ortaya çıkabilir

İDEAL İV. ANESTEZİK AJANIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ (4)

- 1.Suda eriyebilmeli
- 2.Plastik veya cam materyale absorbe olmamalı
- 3.Solüsyonu dengeli olmalı ve ışıpta bozulmamalı
- 4.Arter içi ve damar dışı enjeksiyonları non-irritan olmalı ve intravenöz uygulamaları ağrısız olmalıdır

İDEAL İV. ANESTEZİK AJANIN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

(1,4)

1. Uyku kol-beyin dolaşım süresinde başlamalıdır.
- 2.Hızlı metabolize olmalı ve kümülatif etkisi olmamalıdır. Ayrıca metabolitleri inaktif olmalıdır.
- 3.İndüksiyon sırasında solunumsal problemlere ve myokloni, kas tonusunda artma gibi durumlara neden olmamalıdır.
- 4.Kardiyovasküler sistemi minimal etkilemelidir.
- 5.Solunum frekansını ve derinliğini etkilememelidir.

6. Antianaljezik etkiye sahip olmamalıdır.
7. Nöromüsküler bloker ilaçlarla etkileşmemelidir.
8. Anesteziye uygulanan diğer ilaçlarla uyumlu olmalıdır.
9. Endokrin sistem üzerine etki göstermemelidir.
10. Allerjik reaksiyonlara neden olmamalıdır
11. Bulantı kusmaya neden olmamalıdır
12. Hepatotoksik etkileri olmamalıdır ve metabolitleri de non-toksik olmalıdır.

PROPOFOL

Kimyasal olarak 2-6 di-izopropyl phenol olup, ilk kez 1977'de İngiltere'de kullanılmıştır.

Yağlı bir emülsiyonda hazırlandığından oda ısısında saklanmalı ve kullanılmadan önce çalkalanmalıdır.

Propofolun genel anestezi etkisi oluşturması gamma-aminobütirik asit inhibisyonunu kolaylaştırması ile açıklanır.

Etkisinin hızlı başladığı, kısa sürede karaciğerde inaktif glukuronid ve sülfatlara metabolize olduğu, metabolitlerinin %88'nin idrarla, %2'den az bir kısmının de feçesle atıldığı, %0.3'lük kısmının ise değişmeden kaldığı ve organizmada birikmediği, redistribüsyona neden olmadığı bilinmektedir. Yağda kolay eridiğinden etkisi çok çabuk başlar. Dağılım yarı süresi 2-8 dakikadır. Klerensi hepatic kan akımından fazladır. Bu da ekstrahepatik

metabolizmasının da var olduğunu gösterir. Bu yüksek klerens değeri (tiyopentalin 10 katı) devamlı infüzyon olarak verilşinden sonra da çabuk uyanmayı açıklar. Karaciğerdeki konjugasyonu sonunda inaktif metabolitleri oluşur. Orta dereceli sirozda metabolizması değişmez. Metabolitlerinin idrarla atılmasına rağmen kronik böbrek yetmezliğinde metabolizmasında değişiklik olmaz.

Yaşlı hastalarda propofolun klerensi genç hastalara göre daha düşük olup bu da ileri yaşlarda kardiak output ve hepatik kan akımının azalmasına bağlanmıştır.

Propofol indüksiyonunu takiben kalp atım hızının anlamlı derecede değişmemesi, propofolun hipotansiyona barorefleks cevabı inhibe etmesine bağlanmaktadır. Arter basıncı düşüşü ise sempatik aktivitedeki azalma ve doğrudan vasküler düz kaslara etkisi nedeniyledir.

Propofol kardiyak output ve sistemik vasküler dirençte azalma ile kardiovasküler sisteme depresif etkisi daha çok hipotansiyon ve bradikardi şeklinde gözlenmektedir. Kan basıncındaki düşüşün nedeni sistemik vasküler dirençteki azalma ve buna bağlı vazodilatasyondur. Propofolden sonra gözlenen bradikardi, santral yolla sempatik aktiviteyi azaltıcı ve vagal aktiviteyi arttırıcı etkisine bağlı olabilir. Bu etki anestezi indüksiyonunda atropin premedikasyonu ile önlenabilir.

Propofol indüksiyonu sonrası yaklaşık 30-60 saniye süren apne gelişebilir. Laringeal refleksleri deprese eder, laringospazm, öksürük, hıçkırık

görülmez ve air-way iyi tolere edilir. Tidal volüm, dakika volümünde ve fonksiyonel reziduel kapasitede anlamlı düşüşler görülür. Karbondioksit respiratuar yanıtlar azalır. Solunum sisteminde görülen bu etkiler opioid premedikasyonu ile artmaktadır. Hepatik, renal veya hematolojik parametrelere olumsuz etkisi görülmemiştir. SSS'de intrakraniyal basıncı düşürür. Ayrıca göz içi basıncını da düşürür. İntrakraniyal basıncı artmış hastalarda, arter basıncını destekleyici önlemler alınmazsa, serebral perfüzyon basıncında kritik azalmaya neden olabilir. Fokal iskemiye karşı beyni korur. Antiemetik ve antipruritiktir. Antikonvulzan değildir. İndüksiyonda nadiren kas seğirmesi, spontan hareketler, hıçkırık gibi etkiler izlenebilir (11,12).

Propofolün histamin deşarjına neden olmadığı ve tiyopentalin aksine postoperatif dönemde az da olsa analjezik ve antiemetik etkisinin olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (1)

Yapılan çalışmalarda propofolün premedikasyon ajanlar, inhalasyon anesteziikleri ve kas gevşeticiler gibi birlikte kullanıldığı ilaçlarla herhangi bir geçimsizliği gösterilememiştir.

Günümüzde propofolün kullanımı indüksiyon ajanı olarak 2-2.5 mg /kg dozda olup genellikle indüksiyon zamanının 25-125 saniyede olduğu, ayrıca anestezi idamesinde 25-50 mg 'lık i.v bolus tarzında gerektikçe ve TİVA yönteminde infüzyon şeklinde kullanılmaktadır.

Propofol ile TİVA, özellikle gününbirlik cerrahilerde olmak üzere 3-15 mg/kg/saat dozunda kullanılmaktadır.

Propofolun solusyonunun bakterisid olmaması nedeni ile hazırlanan infüzyonların 8 saatten fazla bekletilmemesi gerekmektedir.

Propofolun dezavantajlarından biri, enjeksiyon yerinde ağrıdır. Enjeksiyon için geniş bir venin seçilmesi, enjeksiyon öncesi lidokain, opioid, metoklopramid gibi ajanların uygulanması ve soğutulmuş propofolun kullanımı veya enjeksiyon sırasında kısa süreli turnike ve ilacın yavaş infüzyonu gibi yöntemlerle bu ağrı azaltılmaya çalışılmaktadır.

Hızlı uyanma ve sedasyonun uzaması gibi üstünlüklerin yanısıra anestezi idamesinde bireysel farklılıklar nedeniyle doz ihtiyacının ayarlanması bir dezavantaj oluşturmaktadır.

Yan etkilerinin azlığı, hastaların anesteziden hızlı uyanabilmeleri ve vücutta birikmemesi nedeniyle propofol gününbirlik anestezide tercih edilen bir ilaçtır (13).

MIDAZOLAM

Diğer benzodiazepinler gibi, anksiyolitik ve sedatif - hipnotik özelliklerini, MSS'nin bir major inhibitör nörotransmitteri olan, GABA'nın etkilerini arttırmak suretiyle ortaya koyar.

Midazolam diğer benzodiazepinlerden, etkisinin çabuk başlaması ve etki süresinin kısa olması ile ayrılabilir.

Midazolam çözünür bir imidazobenzodiazepin olup, fizyolojik pH'da lipofilik olduğundan kan-beyin engelini kolayca geçebilir.

Midazolam İV, İM veya rektal yoldan uygulanabilir. İntravenöz uygulama etkinin çabuk ortaya çıkmasını sağlar. İM uygulama sonrasında emilim hızlı ve yüksek oranda olup, pik plazma düzeylerine 20 dakika içinde ulaşılır. Rektal uygulamada emilim daha yavaştır. Midazolam hızla ve yüksek oranda bir inaktif metabolite yıkılır ve vücuttan hızla atılır. Eliminasyon hızı, uygulama yoluna bağlı değildir, ancak kişisel farklılıklar gözlenmektedir. Eliminasyon çocuklarda daha hızlı, hepatik veya renal disfonksiyonu olan hastalarda daha yavaştır. Anesteziye midazolamla birlikte kullanılan opioidler, midazolam ile sinerjik etkileşimler gösterirler. Birlikte kullanıldıklarında aşırı sedasyondan kaçınmak için, verilen midazolam dozu azaltılmalıdır (11).

Midazolam doza bağlı olarak uyuklama halinden derin hipnoza dek değişen sedasyon oluşturur. İV midazolam enjeksiyonu sonrasında sedasyonun ortaya çıkışı hızlı olup, sağlıklı yetişkinlerde en az 2.5mg'lık bir doz gerektirir. İM enjeksiyon sonrasında da sedasyonun ortaya çıkışı hızlı olup, maksimal etkiye enjeksiyondan sonra 45 dakika içinde ulaşılır. Sedasyona ek olarak midazolam doza bağlı olarak amnezi de oluşturur. Klinik dozlarda kardiyovasküler ve respiratuar fonksiyonlar üzerine olan etkiler minimaldir. Diazepamın aksine, midazolam lokal olarak daha iyi tolere edilir.

Sağlıklı yetişkinlerde premedikasyon için, anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce 0.07-0.1 mg/kg im. Midazolam verilmesi önerilmektedir. Yaşlı

veya özürlü hastalarda daha düşük dozlar kullanılmalıdır. Çocuklarda, yine anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce verilecek olan, 0.15-0.2 mg/kg im midazolam uygulanması ya da rektal yoldan 0.35-0.45mg/kg verilmesi, premedikasyon için uygundur.

İV midazolam hızlı ve rahat bir anestezi indüksiyonu sağlar. Aşırı sedasyon görülmezsizin, yeterli anesteziye ulaşmak için dozlar titre edilmelidir. Premedikasyon uygulanmamış olan yetişkinlerde 0.3-0.35 mg/kg'lık başlangıç midazolam enjeksiyonu tavsiye edilmekte olup, gereği halinde ek küçük dozlar verilebilir. Premedikasyon uygulanmış olan hastalarda daha küçük dozlar kullanılmalıdır.

Midazolam, kalbin kontraktilesini etkilemeksizin, kalp yükünü azalttığından ve entübasyon gibi olaylara karşı stres yanıtını inhibe edebildiğinden dolayı, kardiyak hastalar için özellikle avantajlı olabilir.

Çocuklarda ketamin ile birlikte midazolam enjeksiyonu önerilmektedir.

Midazolam yüksek oranda metabolize edilmesi ve vücuttan hızlı atılmasıyla, kısa bir eliminasyon süresine sahip olup TIVA'da kullanılabilir. Opioidler haricindeki diğer kısa etkili iv ajanlara göre, spesifik benzodiazepin antagonisti flumazenilin kullanılmasıyla etkilerinin hızla ortadan kaldırılabilmesi avantajına sahiptir. TIVA'da ketamin veya diğer narkotik analjeziklerle birlikte kullanıldığında tavsiye edilen midazolam dozu 0.03mg/kg/saat ile 0.1mg/kg/saat arasındadır.

Propofol ve midazolam benzer sedatif etkilere sahiptir. Ancak midazolamdaki amnezik etki propofoldan daha güçlüdür. Midazolam, propofole göre daha yavaş indüksiyon ve daha uzun uyanma ile derlenme süresine sahiptir. Midazolamın eliminasyonu fentanil tarafından inhibe edilir ve etki süresi uzar (14). Suda çözünen bir imidazobenzodiazepin türevi olan midazolam yüksek düzeyde amnezi oluşturabilme özelliği ile birlikte, etkisinin çabuk başlaması kısa yarı ömrü ve kısa etki süresi nedeniyle erken uyanmanın arzu edildiği durumlarda ilk tercih edilen benzodiazepindir.

Anestezi indüksiyonunda midazolam ve tiyopentonun kombine kullanımları araştırılmış ve iki ajan arasında sinerjistik etkileşim olduğu saptanmıştır Her iki ajanda inhibitör nörotransmitter olan GABA'yı potansiyalize etmektedirler Barbituratlar, benzodiazepinlerin reseptörlere bağlanmasını da hızlandırır (15,16).

İdeal olarak, TİVA uygulaması ilacın plazma konsantrasyonlarının yada bazı serebral fonksiyon ölçümlerinin sabit kalmasını temin edebilmelidir. Uzun süren girişimlerde, midazolamın sürekli infüzyon ile uygulanması gerekir. Arzulanan plazma konsantrasyonlarına hızla ulaşabilmek için, genellikle anestezi bir bolus midazolam dozu ile indüklenir ve ardından girişimin sonlarına dek plazma konsantrasyonları sürekli infüzyon ile idame ettirilir (17). Midazolam TİVA'da alfentanil ve propofol ile kombine kullanıldığında amnezi yapma özelliğinden faydalanılır. Propofolun etkisi

çabuk sonlandığından anesteziyi uzatmak için midazolam kombinasyona eklenebilir (18,19,20,21).

KETAMİN

Ketamin bir fensiklidin analogudur. İlk önce talamo-neokortikal, daha sonra retikuler ve limbik sistemde depresyon sağlayarak "Dissosiyatif anestezi" oluşturur. Duyusal uyarılar görünürde hissedilir, fakat bilinçli bir şekilde algılanmaz. Hasta kataleptik duruma benzer bir halde, belli bir vücut pozisyonunda kalır, aynı zamanda belirgin analjezi ve amnezi vardır. Refleksler ve spontan solunum neredeyse hiç etkilenmez. Ancak intravenöz yolla hızlı verilirse veya daha önceden opioidler verilmişse bazen apne ortaya çıkabilir. Ketamin güçlü bir bronkodilatördür, astımlı hastalarda bu özelliğinden yararlanır. Ancak üst solunum yolu refleksleri aktif kalır.

İndüksiyon için iv olarak %1'lik solüsyondan, erişkinde 1.5-2mg/kg. yenidoğan ve bebeklerde 0.5-1mg/kg verilir. Etkisi 30-60sn içinde başlar, 5-10 dak sürer. Analjezik etkisi 40dak. Amnezik etkisi ise 2 saat sürer. Kas içi uygulamada %5'lik solüsyondan, 8-12mg/kg verilir. Etki 3-5 dak sonra başlar, 10-20 dak sürer. Gerektiğinde başlangıç dozunun 1/3-1/2'si kadar tekrarlanabilir. İnfüzyon şeklinde 0.5-4mg/kg/saat hızla verilebilir.

Ketaminin yan etkileri, katekolamin salgılanması ve kan basıncı yükselmesi, taşikardi, kardiyak O₂ tüketiminin artması, bronkodilatasyon,

uterus kontraksiyonu, intrakranial ve intraoküler basınç artışı, hipersalivasyon, kas tonusunun artması ve diskineziler, uyanma fazında rahatsız edici veya tehlike endişesi veren halüsinasyonlar ve ajitasyon durumları ,aşırı hızlı enjeksiyonda apneye kadar varan solunum depresyonudur.

Kontrendikasyonları ise, dekompanse kalp yetmezliği, aort stenozu, mitral stenoz, arteriyel hipertansiyon, hipertiroidi, feokromasitoma, yüksek intrakraniyal basınç, intrakraniyal tümör, perfore göz yaralanması, psikiyatrik hastalıklar, preklampsi, eklampsidir.

Psikomimetik etkilerinden dolayı ketaminin tek başına uygulanması önerilmemektedir. Bunun yerine benzodiazepinler ile kombinasyon şeklinde uygulanması tercih edilmektedir.

TİVA'da ketamin propofolle kombine edilerek kullanılabilir. Ketaminin olumsuz etkilerini önlemek için çeşitli kombinasyonlar önerilmiştir. Ketamin'in benzodiazepinlerle kombinasyonu yan etki insidansını azaltmakta ve ketamin-midazolam infüzyonu bu amaçla tavsiye edilmektedir. Propofol-ketamin kombinasyonu hemodinamik stabilite nedeniyle daha avantajlıdır. Ketaminin kardiyak stimülan etkisi propofolun depresan etkisini azaltabilmektedir. Ayrıca propofol hipnotik dozlarda, ketaminin neden olduğu hallusasyonları da önleyebilmektedir (19,20,21,22,23,24)

ALFENTANİL

Anestezi uygulamalarının her alanında, opioidler önemli bir rol oynamayı sürdürmektedir. Bu ilaçlar hızla vücudun tümüne dağılmakta ve ardından daha yavaş şekilde hepatik biyotransformasyonla inaktive edilmektedir. Plazma konsantrasyonu kesinlikle bilinse bile, belli bir hastadaki opioid duyarlılığının önceden tahmin edilmesi olanaksızdır. Opioid duyarlı bir hastada etki daha güçlü olacağı gibi, etki süresi de daha uzun olur.

Opioidlerin etkileri spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Alfentanilin etkisi iv uygulamadan 30 sn sonra başlar ve etki süresi 15-20 dakikadır. Alfentanilin etkisinin kısa süreli olması dağılım volümünün küçük olmasına bağlıdır (12). Plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'dır. Karaciğerde inaktive edildikten sonra böbrek yoluyla elimine edilir. Alfentanilin infuzyon şeklinde verilmesinin daha iyi hemodinamik stabilite sağladığı bilinmektedir (25). Opioidler amnezi yapmaz en önemli etkileri analjezidir. Epidural ve subaraknoidyal uygulamaları da ağrı tedavisinde yarar sağlamaktadır.

Alfentanil, anestezi indüksiyonunda 15 µg/kg (1mg/70kg), idamede ise 7-15 µg/kg (0.5-1 mg/70 kg) dozunda uygulanmaktadır (24).

Opioidlerin yan etkileri, solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, toraks sertliği (santral etkiye bağlı bu kas sertliği yüksek dozların hızlı olarak

intravenöz verilmelerinde izlenebilir ve kas gevşeticilerle antagonize edilir), bronkospazm, bulantı, kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu, myozisdir.

Opioidlerin kontrendike olduğu durumlar ise, gebelik ve laktasyon dönemidir, çünkü plasentayı geçebilir.

Alfentanilin etki süresi fentanilden daha kısadır. Fentanilin ancak 1/3 – 1/4 analjezik gücüne sahiptir. Toraks sertleşmesi yavaş iv enjeksiyonla önlenemez veya azaltılabilir. Opioidlerin antidotu Naloksan'dır. (1) 1amp.(1ml)= 0.4mg s.c.; i.m.; i.v kullanılabilir (26,27).

CIS-ATRAKURYUM

Atrakuryumun kimyasal izomeridir. Atrakuryumdan 3-4 kez daha güçlüdür. Otonomik etkileri ise daha zayıftır. Histamin salınımına neden olmaz. Hofmann eliminasyonu ile yıkıldığı düşünülmektedir. Etki süresi orta derecede uzundur. Eliminasyonu karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına bağımlı değildir. 0.15-0.2 mg/kg/iv entübasyon dozunda kullanılır.

İdamede ise ; 0.03mg/kg bolus veya 0.5-10.2 µg/kg/dakika infüzyon şeklinde uygulanabilir (26,27).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, Tıp Fakültesi Etik Kurul ve hastaların onayı alındıktan sonra ASA I ve II grubunda yer alan, artroskopi girişimi uygulanan, 20 - 65 yaş arasındaki toplam 60 olgu üzerinde gerçekleştirildi.

Herhangi bir sistemik hastalığı olan, hipertiroidi, diyabet gibi endokrin bozukluğu olan, ilaç kullanan, ilaç alerjisi öyküsü olan ve daha önce operasyon geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Operasyon sırasında anestezi ya da cerrahi komplikasyon gelişen hastalarla, operasyon süresi ortalama değerlerin üzerinde olan hastalar çalışmadan çıkarıldılar.

Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Tüm olgularda EKG, noninvaziv sistolik ve diastolik kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu (Sony, Mennen Medical Inc. Horizon 1000), end-tidal CO₂ monitörizasyonları yapıldı.

Hastalar rastgele yöntemle 20'şer kişilik üç gruba ayrıldı. Birinci grup : Propofol grubu, İkinci grup : Midazolam grubu, Üçüncü grup : Ketamin grubu olarak belirlendi.

Operasyona alınacak bütün hastalara periferik büyük venlerden birine 18G kanül yerleştirilerek damar yolu açıldı. 2-3 ml/kg/saat %0.9 NaCl solüsyonu infüzyona başlandı. Üç gruptaki tüm hastalarda anestezi induksiyonunda 2mg/kg propofol, 0.025 mg/kg alfentanil uygulandı. Cisatracurium 0.2 mg/kg ile entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi, propofol grubunda 2mg/kg/saat propofol ile, midazolam grubunda 0.125mg/kg/saat midazolam ile, üçüncü grup olan ketamin grubunda ise 1mg/kg/saat ketamin ile sağlandı. Kalp hızı ve kan basıncı ölçümlerinde giriş değerlerine göre % 25 artış ortaya çıktığında ek doz iv 1ml alfentanil uygulandı. Tüm olgulara yarı kapalı sistem ile 8-10 ml/kg tidal volümle % 50 oksijen +%50 N₂O ile kontrollü ventilasyon uygulandı. Anestezi ve operasyon başlangıç ve bitiş zamanları kaydedildi.

Operasyonun bitiminde, anestezi maddeler kesildikten sonra 5 dakika süre ile % 100 O₂ solutuldu. Hastalar kas tonusu ve solunumları yeterli hale geldikten sonra ekstübe edildiler. Solunumu yeterli olmayan hastalar toplam 1mg neostigmin + 0.5 mg atropin ile dekürrarize edildiler.

Postoperatif dönemde 15, 30 ve 60 dakikalardaki derlenme skoru (Tablo 1) ve sedasyon skoru (Tablo 2) değerleri belirlenerek kaydedildi. Bu süre içinde postoperatif komplikasyonlar yönünden hastalar izlendiler ve ortaya çıkan komplikasyonlar kaydedildi.

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında yapıldı. İstatistiksel analizler için

SPSS 10.0 yazılımı kullanıldı. Üç grup arasındaki karşılaştırmalar için, normal dağılıma uyan ölçümlerde ANOVA (varyans analizi), normal dağılıma uymayan ölçümlerde Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Post hoc ve LSD yöntemi, normal dağılıma uymayan parametrelerde ise Mann-Whitey U testi uygulandı. Ek doz gereksinimini değerlendirmek için Fisher'in ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 1: Derlenme skoru (Aldrete skorlama sistemi)

Aktivite (istemli ve emirle hareket edebilme)	
4 Ekstremitte	2
2 Ekstremitte	1
0 Ekstremitte	0

Solunum	
Derin soluk alabilme ve öksürme	2
Dispne, yüzeysel ve sınırlı solunum	1
Apneik	0

Dolaşım	
Kan basıncı \pm 20 mmHg (preanestezik değerlere göre)	2
Kan basıncı \pm 20 - 50 mmHg	1
Kan basıncı \pm 50 mmHg	0

Oksijen satürasyonu	
Oda havasında %90 ve \uparrow oksijen satürasyonu	2
Oksijen inhalasyonu ile %90 ve \uparrow oksijen satürasyonu	1
Oksijene rağmen %90 ve altında oksijen satürasyonu	0

Tablo 2: Sedasyon skoru (Ramsey skorlama sistemi)

Sedasyon skoru	
Uyanık	0
Sözlü uyararla uyanıyor	1
Dokunmakla uyanıyor	2
Ağrılı uyararla uyanıyor	3
Ağrılı uyarana yanıt yok	4

BULGULAR

Farklı TİVA uygulamalarını hemodinami, derlenme ve komplikasyonlar yönünden karşılaştırmak amacıyla 1 gruba propofol+alfentanil, 2 gruba midazolam+alfentanil, 3 gruba ise ketamin+alfentanil ile TİVA uygulandı.

Tablo 3 : 1. Gruba (propofol) ait demografik veriler

No	Cinsiyet K/E	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Operasyonun Türü
1	K	49	72	Artroskopi
2	K	22	43	Artroskopi
3	K	35	50	Artroskopi
4	E	18	40	Artroskopi
5	K	18	50	Artroskopi
6	E	34	60	Artroskopi
7	E	42	52	Artroskopi
8	E	25	75	Artroskopi
9	E	32	85	Artroskopi
10	E	30	62	Artroskopi
11	E	42	55	Artroskopi
12	K	45	56	Artroskopi
13	E	33	80	Artroskopi
14	E	26	72	Artroskopi
15	E	29	63	Artroskopi
16	E	38	59	Artroskopi
17	E	37	61	Artroskopi
18	K	24	68	Artroskopi
19	E	48	81	Artroskopi
20	K	29	53	Artroskopi

Tablo 4 : 2. Gruba ait (Midazolam) demografik veriler

No	Cinsiyet K/E	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Operasyonun Türü
1	E	62	90	Artroskopi
2	E	35	68	Artroskopi
3	E	50	75	Artroskopi
4	E	55	74	Artroskopi
5	E	30	80	Artroskopi
6	K	38	80	Artroskopi
7	E	46	90	Artroskopi
8	E	32	86	Artroskopi
9	K	55	73	Artroskopi
10	K	58	65	Artroskopi
11	E	34	86	Artroskopi
12	E	30	75	Artroskopi
13	E	29	72	Artroskopi
14	E	46	62	Artroskopi
15	K	60	74	Artroskopi
16	E	42	100	Artroskopi
17	K	55	70	Artroskopi
18	E	38	84	Artroskopi
19	E	29	49	Artroskopi
20	E	33	63	Artroskopi

Tablo 5 : 3. Gruba ait (Ketamin) demografik veriler

No	Cinsiyet K/E	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Operasyonun Türü
1	E	20	65	Artroskopi
2	E	54	83	Artroskopi
3	E	31	104	Artroskopi
4	E	20	60	Artroskopi
5	E	18	70	Artroskopi
6	K	53	61	Artroskopi
7	E	39	83	Artroskopi
8	K	60	63	Artroskopi
9	E	37	65	Artroskopi
10	E	25	60	Artroskopi
11	E	30	65	Artroskopi
12	E	28	72	Artroskopi
13	E	38	80	Artroskopi
14	E	37	90	Artroskopi
15	E	30	70	Artroskopi
16	E	30	63	Artroskopi
17	E	28	68	Artroskopi
18	E	45	70	Artroskopi
19	E	40	80	Artroskopi
20	K	32	56	Artroskopi

Olgularımıza ait cins, ağırlık, boy, anestezi ve operasyon süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

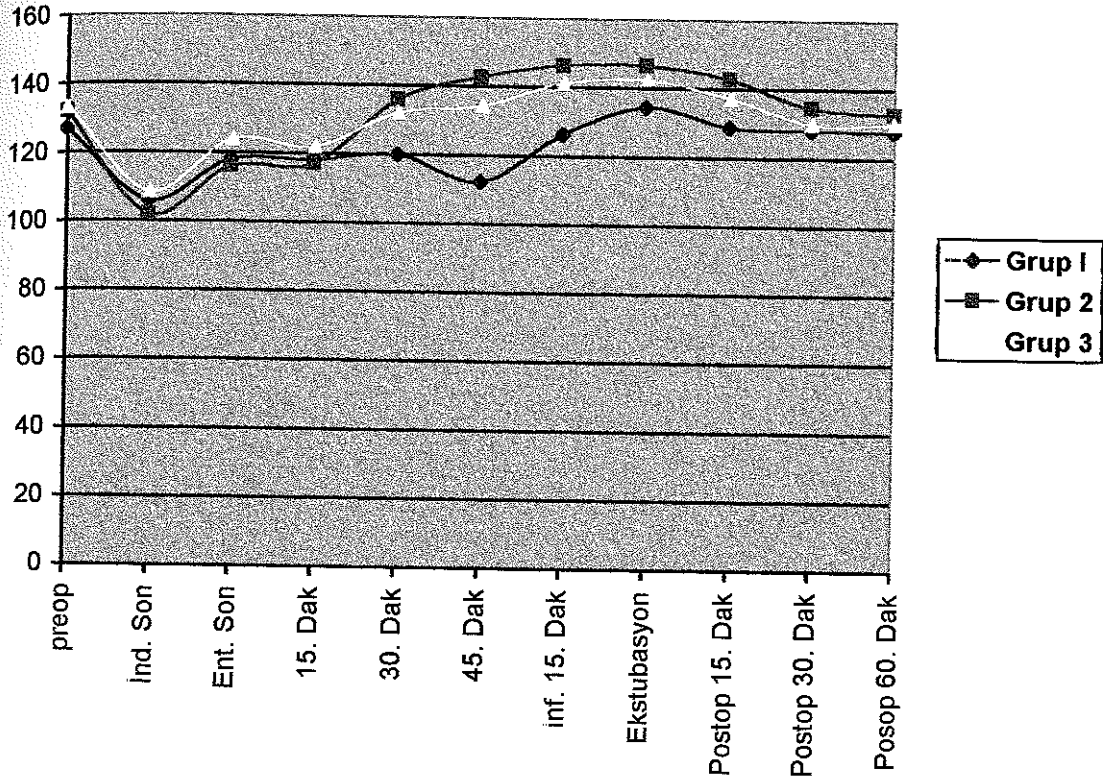
Gruplardaki hastaları yaş ortalamaları ise Grup I'de 32 ± 9.8 yıl, Grup II'de 41 ± 10 yıl, Grup III'de 34.8 ± 10.3 yıl idi; gruplar karşılaştırıldığında (grup I ile grup II ($p:0.004$) ve grup II ile grup III ($p:0.034$)), gruplar arasında anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). Bu, grupların rastgele yöntemle seçilmesine bağlandı. Grup I ile grup III arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 6 : Olgularımıza ait sistolik kan basıncı değerleri (mmHg).

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III
Preop.	126,8±9,6	132,3±17,4	133,2±9,6
İndük.sonra	106,3±13,4	102±22,3	108,6±15,7
Entb.sonra	118,4±15,7	116,1±15,1	124,1±17,4
İnfüz.15.dak	118±11,05	116,8±14,3	122,05±13,4
İnfüz.30.dak	120,2±13,1	136,05±14,3	132,2±19,4
İnfüz.45.dak	112,3±40,9	141,7±15,6	134,5±19,4
İnfüz.son.15.dak	126,2±13,5	146,4±20,0	141,4±17,9
Ekstubasyon	134,4±10,2	146,5±16,2	142,4±12,2
Postop. 15.dak	128,8±10,6	142,8±12,6	137,5±16,2
Postop. 30.dak	128,2±8,07	134,6±13,07	130,01±9,9
Postop. 60.dak	127,8±8,4	133±10,5	130,1±10,3

Sistolik kan basıncı hem üç grup arasında, hem de grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gösterdi ($p < 0.05$). Olgulara ait preoperatif sistolik kan basıncı değerleri gruplar arasında anlamsızdı ($p > 0.05$). İndüksiyon sonrasında bu değerler her üç grupta preoperatif değerlere göre düşüş gösterdi, bu değişiklikler gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). İnfüzyonun 30. dakikasında propofol grubu ile midazolam grubu ve propofol grubu ile ketamin grubu arasında, infüzyonun 45.dakikasında propofol grubu ile midazolam grubu arasında, ekstubasyonda propofol grubu ile midazolam grubu arasında, infüzyon sonlandırıldıktan sonraki 15. dakikada propofol grubu ile midazolam grubu ve propofol grubu ile ketamin grubu arasında anlamlı farklılıklar vardır ($p < 0.05$). Birinci grup olan propofol grubunda istatistiksel anlamlı olarak sistolik kan basıncı daha düşük seyretmiştir ($p < 0.05$).

Şekil 1: Sistolik kan basıncı değişiklikleri



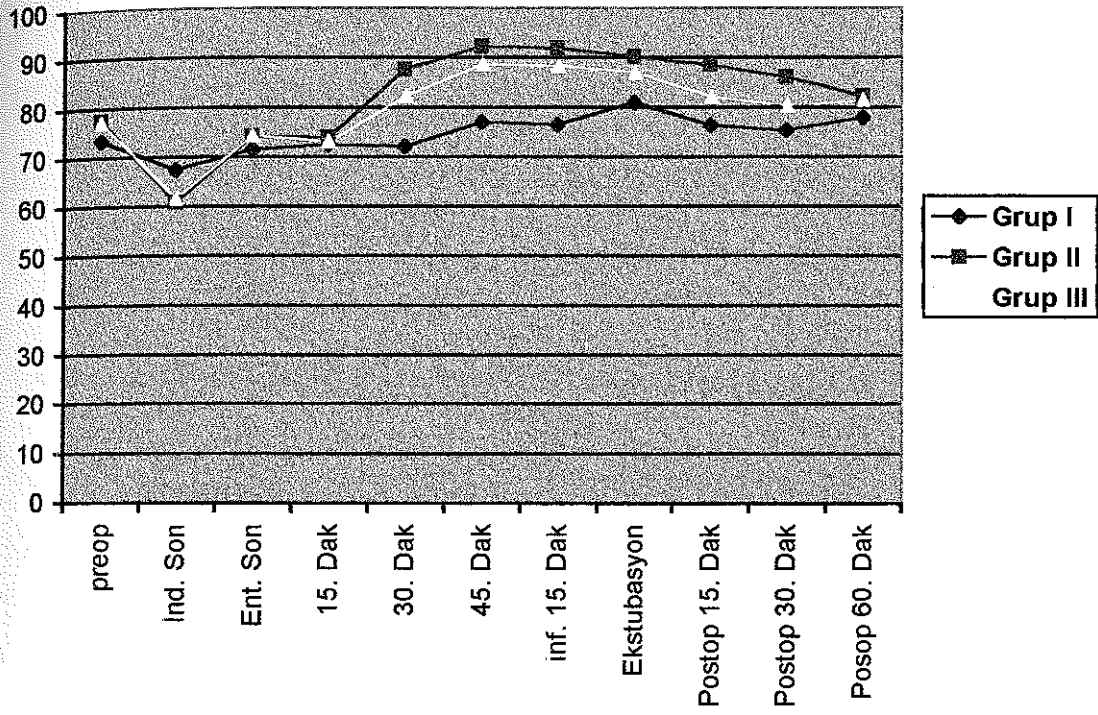
İnfüzyonun 30. dakikasında Grup I ile II (p:0.003) ve I ile III (p: 0.022) arasında, infüzyonun 45. dakikasında Grup I ile II (p: 0.02) arasında, ekstübasyondan sonra Grup I ile II (p: 0.005) arasında, infüzyon sonlandırıldıktan sonraki 15 dakikada Grup I ile II (p: 0.001) ve I ile III (p: 0.008) arasında anlamlı fark vardır. Postoperatif 15 dakikada grup I ile II arasında (p:0.002) ve grup I ile III arasında (p:0.044) anlamlı fark vardır (p<0.05)

Tablo 7 : Olgularımıza ait diastolik kan basıncı değerleri (mmHg)

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III
Preop.	73,3±5,3	77,5±8,6	77.1±10
İndük.sonra	67,4±6,9	60,8±13,6	61.6±9.4
Entb.sonra	71,4±10,01	74,1±8,8	74.3±10.1
İnfüz.15.dak	72,5±8,1	73,9±11,6	73.05±7.5
İnfüz 30.dak	72±10,5	87,6±10,9	82.3±12
İnfüz.45.dak	77±12,9	92,3±2,8	88.8±14.4
İnfüz.son.15.dak	76,4±5,5	91,8±14,2	88.4±18.6
Ekstübasyon	81±4,2	90,2±13,6	87±14.6
Postop. 15.dak	76,3±8,3	88,5±7,9	82.2±10.8
Postop. 30.dak	75,3±6,03	86±8,5	80.4±8.08
Postop. 60.dak	77,9±9,1	82,1±7,8	81.4±6.5

Diastolik kan basıncı değerleri, grup içi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gösterdi (p<0.05). Her üç grupta görülen bu değişiklikler sistolik arter basıncında saptanan anlamlı değişiklikler ile uyumluydu. Diastolik kan basıncı, propofol grubunda diğer gruplara göre daha düşük seyretti.

Şekil 2: Diastolik kan basıncı değişiklikleri



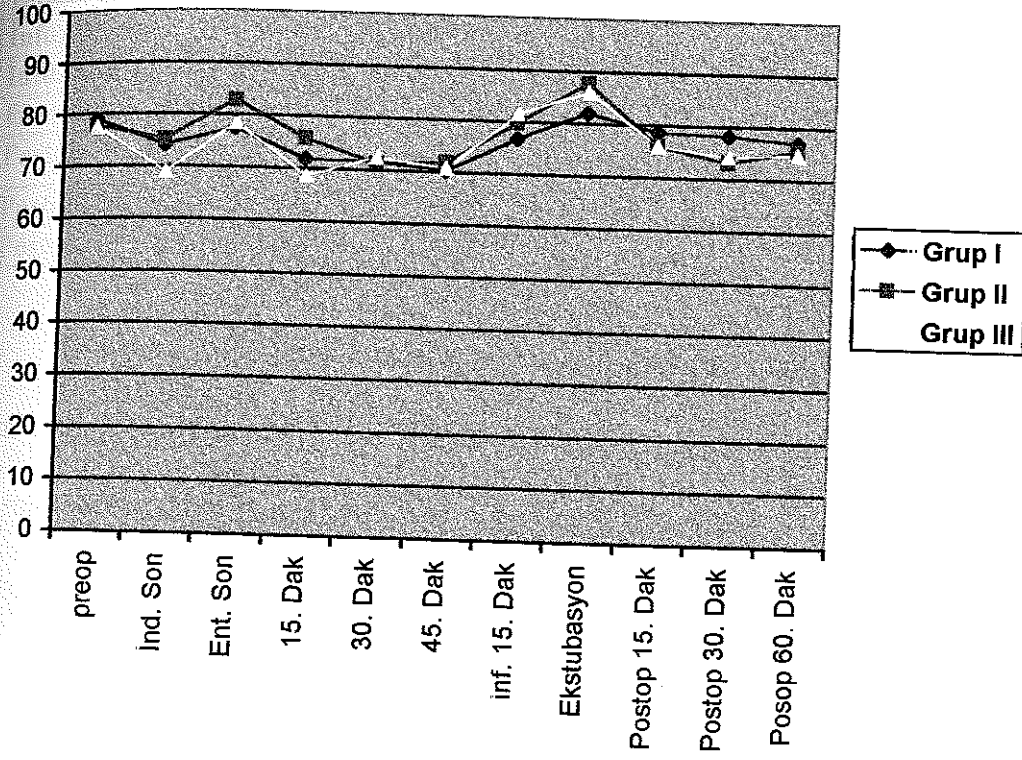
Diastolik kan basıncı ölçümlerinde, infüzyonun 30. dakikasında Grup I ile II (p: 0.001) ve I ile III (p: 0.006) arasında, infüzyonun 45. dakikasında Grup I ile II (p: 0.005) arasında, infüzyon sonlandırıldıktan sonraki 15. dakikada Grup I ile II (p: 0.001) ve I ile III (p: 0.008) arasında, postoperatif 15. dakikada Grup I ile II (p: 0.001), I ile III (p: 0.044) ve II ile III (p: 0.034) arasında postoperatif 30. dakikada Grup I ile II (p: 0.001), I ile III (p: 0.037) ve II ile III (p: 0.025) arasında anlamlı değişiklikler gösterdi (p<0.05).

Tablo 8 : Olgulara ait kalp hızı değerleri (atım/dakika)

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III
Preop.	79±8,8	77,9±11,03	77,5±8,7
İndük.sonra	74±10,1	75,1±14,1	69,05±7,2
Entb.sonra	77,5±9,9	82,9±13,7	78,5±11,7
İnfüz.15.dak	71,9±7,3	75,8±11,4	68,7±7,7
İnfüz.30.dak	71,6±9,8	71,4±11,3	72,4±9,2
İnfüz.45.dak	70,2±14,8	71,9±20,7	70,7±7,1
İnfüz.son.15.dak	76,7±9,8	79,8±11,9	81,6±8,3
Ekstübasyon	82±7,7	87,7±7,5	86,05±10,8
Postop. 15.dak	78,7±15,5	76,1±10,3	76±11,8
Postop. 30.dak	78,2±9,5	73,1±8,2	74,3±12,2
Postop. 60.dak	77,1±11,4	75,7±8,3	74,9±10,4

Kalp atım hızının gruplar arası karşılaştırmalarında; ölçümler arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (p>0.05)

Şekil 3 : Kalp atım hızı değişiklikleri

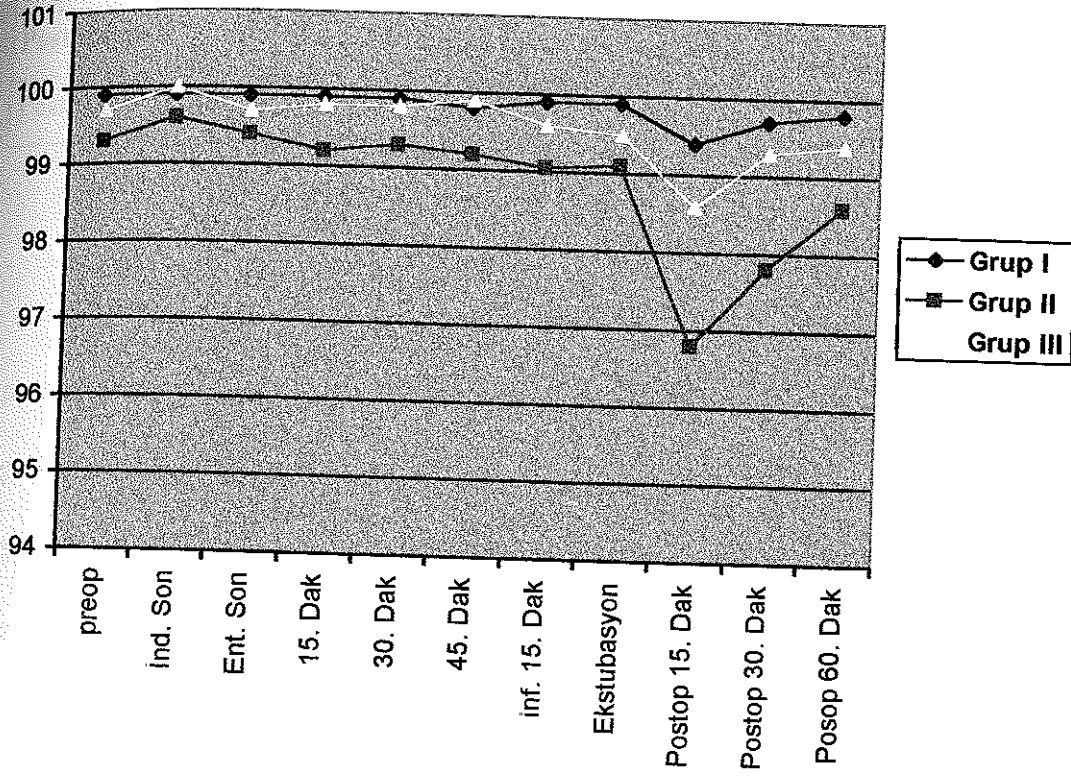


Tablo 9 : Olgulara ait periferik oksijen saturasyonu değerleri (%)

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III
Preop.	99,9±0,3	99,3±0,8	99,7±0,7
İndük.sonra	99,9±0,3	99,6±0,8	100±0,0
Entb.sonra	99,9±0,3	99,4±0,7	99,7±0,5
İnfüz.15.dak	99,9±0,3	99,2±0,9	99,8±0,5
İnfüz.30.dak	99,9±0,3	99,3±0,9	99,8±0,3
İnfüz.45.dak	99,8±0,3	99,2±1,0	99,9±0,2
İnfüz.son.15.dak	99,9±0,3	99,05±1,1	99,6±0,8
Ekstubasyon	99,9±0,3	99,1±1,07	99,5±1,1
Postop. 15.dak	99,4±0,9	96,8±1,5	98,6±1,7
Postop. 30.dak	99,7±0,4	97,8±1,3	99,3±1,08
Postop. 60.dak	99,8±0,6	98,6±0,8	99,4±0,9

Gruplararası karşılaştırmalarda periferik oksijen saturasyonu değerlerinde anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Ekstubasyonda propofol grubu ile midazolam grubu arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Periferik oksijen saturasyonu propofol grubunda 99.9 ± 0.3 , midazolam grubunda 99.1 ± 1.07 idi. Postoperatif 15., 30., 60. dakikalarda da propofol grubu ile midazolam grubu ve midazolam grubuyla ketamin grubu arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Postoperatif 15 dakikada propofol grubunda oksijen saturasyonu değeri 99.4 ± 0.9 , ketamin grubunda 98.6 ± 1.7 iken midazolam grubunda 96.8 ± 1.5 idi; postoperatif 30. dakikada ise oksijen saturasyonu değerleri propofol grubunda 99.7 ± 0.4 , ketamin grubunda 99.3 ± 1.08 iken midazolam grubunda 97.8 ± 1.3 idi; postoperatif 60. dakikada ise propofol grubunda 99.8 ± 0.6 , ketamin grubunda 99.4 ± 0.9 iken midazolam grubunda 98.6 ± 0.8 bulundu. Midazolam grubu diğer iki çalışma grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Şekil 4: Periferik oksijen saturasyonu değerleri

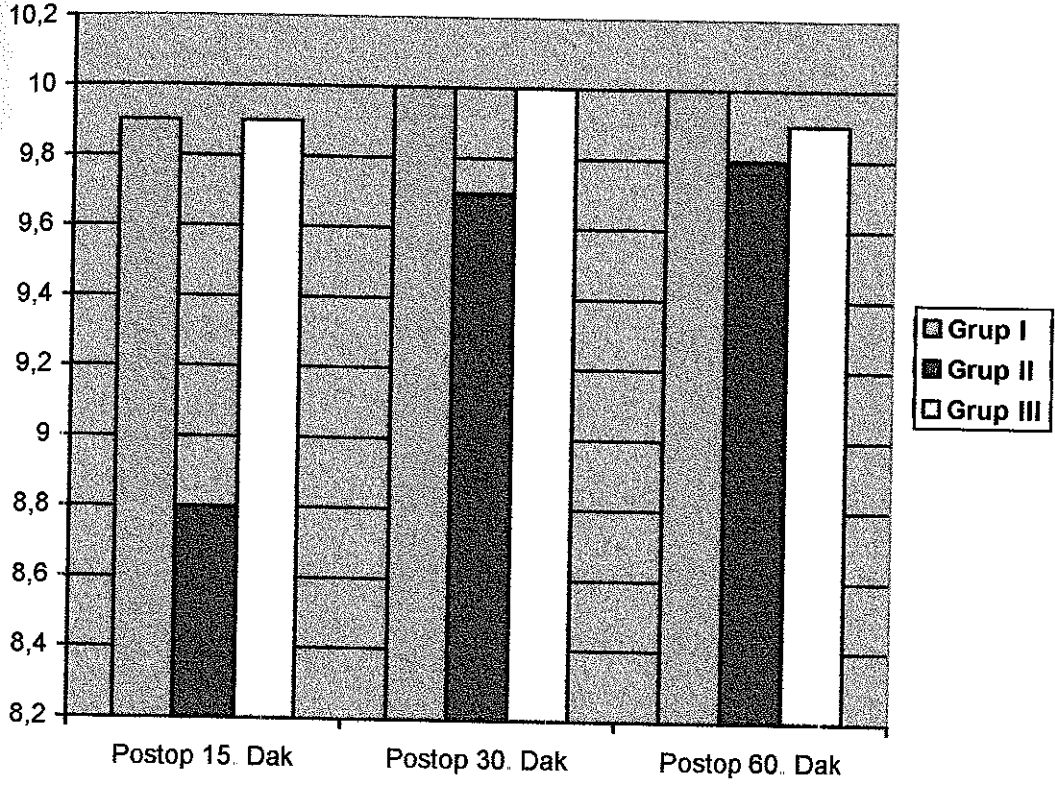


Tablo 10 : Olgulara ait derlenme skoru ortalama değerleri

Ölçümler	Grup I	Grup II	GrupIII
Postoperatif 15.dak.	9,9±0,3	8,8±1,3	9,9±0,3
Postoperatif 30.dak	10,0±0,0	9,7±0,4	10,0±0,0
Postoperatif 60.dak	10,0±0,0	9,8±0,4	9,9±0,2

Derlenme skorlarında gruplar arasında yapılan değerlendirmelerde, postoperatif 15.dakika, 30. dakika, 60.dakikalarda propofol grubu ile ketamin grubu arasında anlamlı bir fark görülmezken ($p>0.05$); propofol ve ketamin grubuyla midazolam grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$) Midazolam grubundaki hastaların uyanmaları ve postoperatif derlenmeleri daha uzun sürmüştür.

Şekil 5: Derlenme skorunun gruplara göre değerlendirilmesi

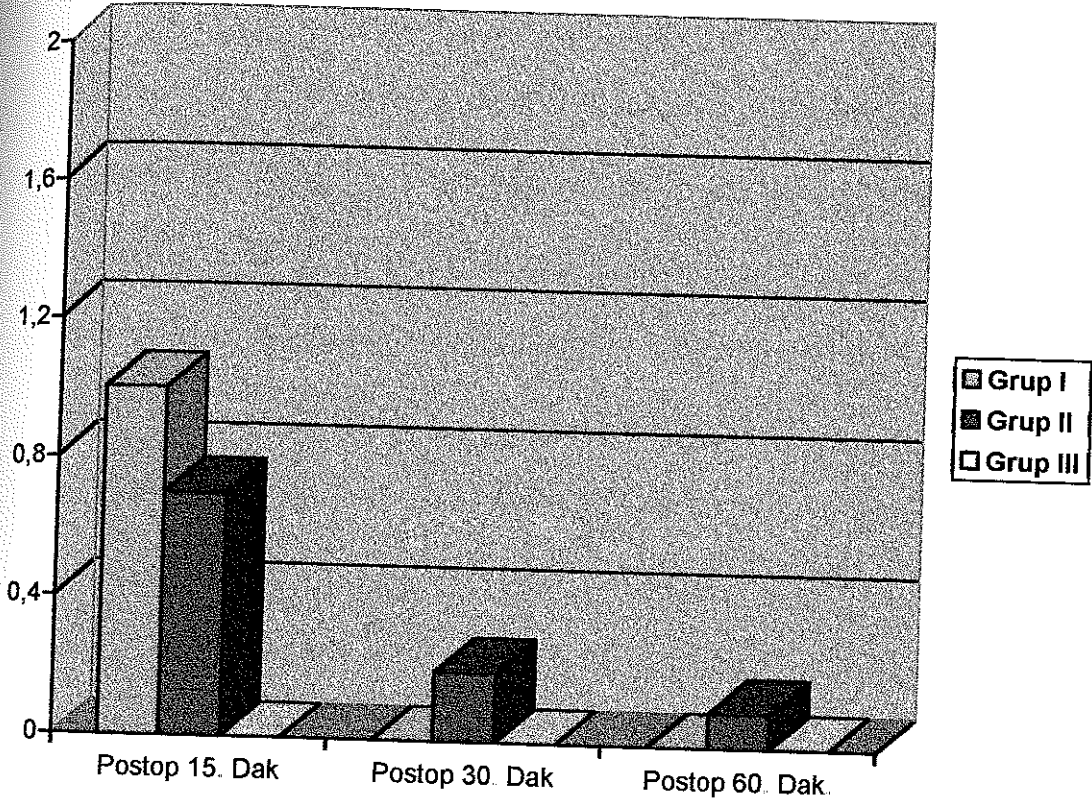


Tablo 11 : Olgulara ait sedasyon skoru ortalama değerleri

Ölçümler	Grup I	Grup II	GrupIII
Postoperatif 15.dak.	1,0±0,3	0,7±0,6	0,0±0,0
Postoperatif 30.dak	0,0±0,0	0,2±0,4	0,0±0,0
Postoperatif 60.dak	0,0±0,0	0,1±0,3	0,0±0,0

Gruplar arasında yapılan postoperatif 15. dakikada, 30. dakikada, 60dakikalarda yapılan ölçümlerde postoperatif 15.dakikada bütün gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$) Propofol grubunda postoperatif 15. dakikada sedasyon skoru en yüksek, ketamin grubunda ise en düşük bulunmuştur. Postoperatif 30.dakikada ve 60.dakikada midazolam grubuyla diğer gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$). Postoperatif 15 dakikadan sonra midazolam grubunda, diğer gruplara göre sedasyonun daha uzun sürdüğü görülmüştür.

Şekil 6: Sedasyon skorlarının gruplara göre değerlendirilmesi



TARTIŞMA

Çalışmamızda cerrahi müdahale geçirecek ASA I ve ASA II grubunda yer alan toplam 60 olguda propofol, midazolam ve ketamin ile üç farklı TIVA yöntemi uyguladık ve hemodinami, derlenme skoru, sedasyon skoru ve komplikasyonlar açısından üstünlüklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Özkan ve arkadaşlarının (28) 40 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada total intravenöz anestezi ve sevofluran uygulamışlar ve hemodinamik ölçümleri karşılaştırmışlardır. TIVA grubunda propofol ve alfentanil kullanmışlardır. TIVA grubunda sistolik ve diastolik kan basınçlarında anestezi uygulaması süresince istatistiksel olarak anlamlı düşme izlendiğini ($p<0.01$) ve kalp hızının da başlangıç değerlerinin altında seyrettiğini ($p<0.01$) bildirmişlerdir.

Bir grup araştırmacının TIVA ile inhalasyon ajanlarının hemodinamik yanıt etkilerini araştırdıkları çalışmalarda, operasyon süresince ortalama KAH değerlerinin TIVA grubunda daha düşük seyrettiğini bildirilmiştir (7,29,30).

Adams ve ark (5) TIVA ve inhalasyon anesteziyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, TIVA grubunda peroperatif ortalama sistolik kan basıncının 125 mmHg, inhalasyon grubunda ise 131 mmHg olduğunu saptamışlardır.

TİVA'da kullanılan propofol ve midazolamın hemodinamik etkilerini karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Atanassoff ve ark. (31) propofol ve midazolam infüzyonuyla sedasyon uygulamışlar ve her iki grupta hemodinamik stabilite sağlandığını açıklamışlardır. Cellano ve ark. (32) endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonundan sonra sistolik arter basıncı ve kalp atım hızının midazolam grubunda yükseldiğini propofol grubunda ise düştüğünü bildirmişlerdir. Jones ve ark. (13) ortalama arter basıncında propofol grubunda midazolama göre daha fazla düşme, kalp atım hızında ise midazolam grubunda daha fazla düşme gözlemişler, bununla birlikte bu iki ajan arasında hemodinamik açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadıklarını açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da, kan basıncı değişiklikleri ortaya çıkmış olsa da üç grupta da hemodinamik stabilite sağlandığı gözlemlendi.

Propofol, midazolam, alfentanil'in ikili üçlü kombinasyonlar şeklinde kullanıldığı çalışmalarda, alfentanilin anljezik etkisinden, propofolün hipnotik etkisinden ve midazolamın ise amnezik etkisinden yararlandığı bildirilmiştir (33,34,35,36).

Karabıyık ve ark. (37) propofol-alfentanil ile total intravenöz anestezi ve genel anestezi uygulamasının hemodinamik parametreler ve uyanma özellikleri üzerine etkileri ile yan etkilerini araştırmışlar. Kalp hızındaki artışın genel anestezi grubunda, TİVA grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Emirle gözlerini açma zamanı ve oryantasyon

zamanı TİVA grubunda, genel anestezi grubuna göre çok daha kısa bulunduğu açıklanmıştır ($P < 0.001$). Daha az hemodinamik değişiklikler, daha çabuk ve iyi uyanma ve çok daha az yan etkileri gözlemlendiği için TİVA'nın genel anesteziye iyi bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada TİVA için, bizim çalışmamızda olduğu gibi propofol ve alfentanil kullanılmıştır.

Tür ve ark. ise (38) total intravenöz anesteziye propofol ve alfentanil uygulamasının induksiyon, anestezi idamesi ve postoperatif derlenme zamanına etkilerini araştırmışlardır. Uyuma, anestezi, uyanma, oryantasyon ve kuvvetin geri gelme süreleri değerlendirilmiş. Uyuma süresi ve anestezi süresi her iki grupta anlamlı fark göstermezken uyanma, oryantasyon ve el sıkma süreleri kontrol grubuna göre TİVA grubunda çok anlamlı olarak kısa bulunmuş ($p < 0.01$). Sonuçta derlenme süresini çok kısalttığı için propofol ve alfentanil ile TİVA uygulamasının tercih edilebilir bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

Anesteziye kullanılan inhalasyon ajanlarının hastayı etkilemesinin yanısıra ameliyathane ortamına yayılarak çalışanları da olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle son yıllarda intravenöz anestezi güncellik kazanmış ve bu konuda değişik teknik ve ajanlar uygulama alanına girmiştir. Propofol ve beraberinde alfentanilin TİVA için kullanımı ise çok yaygındır (39,40).

Propofol, hazır solusyon halinde oluşu, vücutta hızla metabolize olup dokularda birikmeyişi, histamin salınımına yol açmayışi, anesteziye sonra derlenmenin çabuk olması, emezise neden olmaması, hastanın zinde uyanması

gibi çok olumlu özellikleri nedeniyle anestezi indüksiyonunda ve idamesinde tercih edilmektedir (41,42,43,44,45). Alfentanil ise narkotik analjezikler içinde hızlı etkili ve vücuttan en hızlı elimine olanlardan birisidir. Bizde çalışmamızda propofol ve alfentanili indüksiyon ve anestezi idamesinde infuzyon yoluyla uygulayarak hemodinami, derlenme ve sedasyon skorlarını yönünden izledik.

Anestezinin başarısı, operasyon sırasında vital bulgularda fazla değişikliğe sebep olmadan yeterli bir anestezi sağlanması yanında postoperatif derlenmenin hızlı ve kaliteli olmasıyla da ölçülür. Bu özellikler, son yıllardaki yeni inhalasyon anestezikleri ile sağlanabildiği gibi, değişik ajanlarla uygulanabilen TİVA ile de sağlanmaktadır.

Cooper ve ark. (46), TİVA'da propofol ve alfentanil uygulanan olgularda özellikle derlenmenin hızı ve kalitesinin çok mükemmel olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, derlenme hızı ve kalitesinin propofol+alfentanil grubunda en iyi değerlerde olduğu gözlenmiştir.

Oba ve ark. (47) midazolam ve alfentanil ile total intravenöz anestezi uygulamışlar, flumazenil kullanarak derlenme zamanı ve kalitesini karşılaştırmışlar. Sonuç olarak midazolam ve alfentanille oluşan TİVA da genel anesteziye göre derlenme zamanının uzun olduğunu görülmüş ve postoperatif takibinin iyi yapılabileceği ünitelerde uygulanmasının uygun olduğu bildirilmiştir.

Midazolamın hipnotik ve sedatif etkisinin flumazenil ile antagonize edebilme imkanı total intravenöz anesteziye yeni bir boyut kazandırmıştır. Bu teknikte entübasyona kardiyovasküler yanıtın daha az olduğu, yumuşak bir indüksiyon ve stabil bir hemodinami ile anestezi idamesi sağlandığı bildirilmiştir. En önemli dezavantajı ise midazolamın plazma eliminasyon zamanına bağlı olarak uzayan postoperatif sedasyondur (47,48). Çabuk uyanma istendiğinde, midazolamın sedatif- hipnotik etkisinin antagonize edilebilmesi önemli bir avantajdır. Bir imidazobenzodiazepin olan flumazenil, kompetitif benzodiazepin antagonistidir (48). Çalışmalarda midazolam ile TİVA da derlenme zamanının daha uzun olduğu bildirilmiştir. Flumazenil, midazolam etkisini antagonize ederek derlenmeyi çabuklaştırmaktaysa da bu ancak kısa bir süre için olabilmektedir. Bu nedenle, midazolam ile uygulanan TİVA'nın postoperatif uzun bir sedasyon istenebilecek olgular için ve ancak postoperatif uyanma takibinin iyi yapılabileceği ünitelerde kullanılmasının uygun olacağı açıklanmıştır (47,48). Bizim çalışmamızda da, midazolam ile TİVA uyguladığımız hastalarda diğer gruplara göre derlenme zamanı daha uzun bulunmuştur.

Kurşun ve ark (49) midazolam ve alfentanil ile total intravenöz anestezinin (TİVA) strese endokrin ve metabolik yanıt üzerine etkilerini araştırmışlar. Bu çalışmayı 30 hasta üzerinde 2 gruba ayırarak yapmışlar. TİVA ve inhalasyon anestezisini karşılaştırmışlardır. Midazolam-alfentanil

grubunda endokrin ve metabolik yanıtın belirgin olarak baskılandığını bildirmişlerdir

Nishiyama ve ark. (50) kardiyovasküler stabilite ve iyi bir anestezi sağlanmasına karşın midazolam-fentanil anestezisinin katekolamin artışını engellemediğini ileri sürmüşlerdir. Midazolam-fentanil ile TIVA uygulanan bir başka çalışmada, hemodinamik dengenin stabil halde korunamadığı bildirilmiştir. Özellikle induksiyonu takiben cerrahi insizyondan sonra da bir süre devam eden belirgin kan basıncı düşüşü ve bradikardi görülmüş. Bunu sebebini ise alfentanil ile vekuronyumun birlikte kullanımıyla gelişebilen bradikardi ve midazolamın bunu arttırıcı etkisiyle açıklamışlardır (49). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında kalp atım hızında anlamlı bir fark bulunamamıştır, kan basıncı ölçümleri ise, üç TIVA grubu arasında en yüksek midazolam- alfentanil grubunda gözlenmiştir.

Günübirlik girişimlerde midazolamın induksiyon ajanı olarak kullanılması, derlenme döneminde uzamaya neden olması nedeniyle tartışmalıdır (51,52). Son yıllarda midazolamın düşük dozlarının, diğer bir hipnotik ajanın düşük dozlarıyla kombine edilmesiyle oluşan koindüksiyon yöntemleri günübirlik girişimlerde denenmektedir. Genellikle bu çalışmalarda midazolam-propofol koindüksiyonu propofol induksiyonu ile karşılaştırılmaktadır. Midazolamla propofolun anestezi induksiyonunda birlikte kullanımları, anestezi süresince farkında olma insidansını ve anestezi süresince kullanılan total propofol dozunu azaltmaktadır. Daha düşük dozda

propofol kullanımı bir yandan hemodinamik stabiliteyi artırmakta diğer yandan da daha ekonomik bir anestezi uygulamasına olanak sağlamaktadır. Düşük midazolam dozlarıyla uygulanan koindüksiyonun anestezinin derlenme dönemini uzatıp uzatmadığı konusu ise tartışmalıdır (51,52,53).

Keleş S. ve ark. (54) propofol infuzyonu-N₂O-fentanil anestezisinde hemodinamik etki ve derlenmeyi genç ve yaşlı hastalarda karşılaştırmışlar. Ortalama arter basıncı her iki grupta da azalma göstermiş fakat bu azalma yaşlı hastalarda daha belirgin bulunmuş. Derlenmenin yaşlı hastalarda daha uzun olmasına rağmen komplikasyon gözlenmediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da genel olarak bütün gruplarda kan basıncının da azalma görüldü. Derlenmenin ise midazolam grubunda daha uzun sürdüğü gözlendi, fakat postoperatif bir komplikasyon gelişmedi (55).

Baykara Nur ve ark. (56) ise ASA I grubundan toplam 40 hasta üzerinde gününbirlik ameliyatlarda propofol ve sevofluran anestezilerini uyanma süresi ve postoperatif kusma yönünden karşılaştırmışlardır. Propofolle TIVA uygulamasının sevofluran anestezisine göre kusma insidansının daha düşük olması, analjezik ihtiyacının azalması, taburcu olma süresinin kısalması nedeniyle üstünlükler taşıdığı sonucuna varılmıştır.

Romic ve ark. (57) ise propofol – midazolam kullanarak hastalara TIVA uygulamışlar, 80 hastanın %5'inde kusma görüldüğünü ve katarakt cerrahisinde iyi bir seçim olduğu sonucunu bildirmişlerdir.

Ahonen ve ark. (58) koroner bypass cerrahisi uygulanan hastaları üç gruba ayırmışlar bu gruplarda sırasıyla propofolle birlikte alfentanil, sufentanil, fentanyl uygulamışlar, postoperatif ekstübasyon zamanının alfentanil grubunda en kısa olduğunu ve diğer gruplardaki hastaların postoperatif mekanik ventilatör desteğine daha çok ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir

Öztekin ve ark.'nın (59) yapmış oldukları çalışma ise total intravenöz anestezi (TİVA) amacıyla uygulanan propofol - ketamin kombinasyonu, propofol - fentanil kombinasyonu ile hemodinamik parametreler ve postoperatif derlenme üzerine etkilerini yönünden karşılaştırılmış Propofol grubunda sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, kalp atım hızında değerlerinde anlamlı düşüş olduğu ($p < 0.05$), ketamin ile daha uzun bir uyanma süresi kaydedildiği ($p < 0.01$) bildirilmiştir. Yer ve zaman oryantasyon süreleri karşılaştırıldığında da fark anlamlıydı ($p < 0.01$). Her iki gruptaki olguların hiçbirinde "farkında olma" hali tespit edilmediği açıklanmıştır.

Total intravenöz anestezide analjezik olarak subanestezik dozlarda ketamin kullanımı günümüzde giderek artmaktadır. Ketaminin, myokardiyal ve solunumsal depresyon yapmaksızın güçlü analjezik olmasına karşın kardiyovasküler stimülasyon ile kalp hızında, kardiak indeksde ve arter basıncında artışlara, santral sinir sistemi stimülasyonu ile deliryum,

hallusinyasyon gibi uyanma reaksiyonlarına neden olması kullanımını sınırlamaktadır (19).

Ketamin'in bu etkilerini önlemek için çeşitli kombinasyonlar önerilmiştir. Ketamin'in benzodiazepinlerle kombinasyonu yan etki insidansını azaltmakta ve ketamin-midazolam infüzyonu bu amaçla tavsiye edilmektedir (20). Propofol-ketamin anestezisinden uyanmanın da kaliteli, rahat ve çabuk olduğu bildirilmektedir (60).

Guit ve ark. (19), propofol-ketamin kombinasyonunun, propofol-fentanil kombinasyonuna göre stabil hemodinamik parametreler sağladığını bildirmişlerdir. Hui T.W ve ark. da (61) propofol-ketamin ile arter basıncındaki değişikliklerin minimal olduğunu, kalp hızında anlamlı değişme olmadığını ve kombinasyonun etkisi ile ketaminin kardiyostimulan etkisinin ve propofolün de kardiyodepresan etkisinin giderildiğini ifade etmişlerdir.

Meyer ve ark. da (62) propofol-ketamin kombinasyonunu daha iyi bir hemodinamik stabilite nedeniyle daha avantajlı bulmuşlardır. Ökten ve ark. (63) ise, her iki grup arasında hemodinamik parametreler yönünden major bir farklılık bulamadıklarını, ketamin grubunda sözlü uyarana motor yanıt süresinin daha kısa olduğunu, ancak istatistiksel yönden fark olmadığını bildirmişlerdir. Guit ve ark. İse (19) uyanma ve bilinçli cevap verme zamanının, propofol-ketamin grubunda anlamlı olarak uzadığını ve rüya gören olgu olmadığını bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda, ağrılı uyarana motor yanıt ve bilinçli cevap verme sürelerini, yer ve zaman oryantasyonunun tamamlanma süresini ketamin grubunda anlamlı olarak uzun bulduk ($p < 0.01$).

Intravenöz ketamin anestezisinde fentanil uygulandığında postoperatif bulantı-kusma insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir (64,65,66,67,68,69). Çalışmamızda ise, postoperatif dönemde olguların hiçbirinde bulantı-kusmaya gözlenmedi. Postoperatif dönemde olgularımızda komplikasyon gelişmedi.

ÖZET

Çalışmamızı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda; genel anestezi ile elektif operasyon geçirecek ASAI ve ASA II gruplarında yer alan ,20-65 yaş arasındaki toplam 60 olgu üzerinde gerçekleştirdik.

Çalışmamıza aldığımız 60 olguyu 20'şer kişilik üç gruba ayırdık. Birinci grup : Propofol grubu, İkinci grup : Midazolam grubu, Üçüncü grup : Ketamin grubu olarak belirlendi. Operasyona alınacak bütün hastalara, ortak olarak induksiyonda 2mg/kg propofol, 0.025mg/kg alfentanil uygulandı 0 2mg/kg cis-atrakuryum ile entubasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi birinci grup olan propofol grubunda 2mg/kg/st propofol ile , ikinci grup olan midazolam grubunda 0.125 mg/kg/st midazolam ile, üçüncü grup olan ketamin grubunda ise 1mg/kg/st ketamin ile idame ettirildi. Gerektiğinde her üç gruba da ek doz alfentanil yapıldı.

Her üç gruptaki olguların induksiyondan önce ve induksiyondan sonra, entubasyondan sonra, infuzyonun 15.,30.,45.,60.,75.,90., dakikalarında sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp atım hızları, SpO2 değerleri kaydedildi. Operasyon bitimini takiben uyanma odasına alınan hastaların 15.,30.,60.

dakikalardaki derlenme ve sedasyon skorları, postoperatif komplikasyonları izlendi.

Çalışmamızda, gruplar arasında sistolik arter basınçları arasında infüzyonun 30. dakikasında grup I ile II ve grup I ile III arasında, infüzyonun 45. dakikasında grup I ile II arasında, ekstübasyonda grup I ile II arasında, infüzyon sonlandırıldıktan sonraki 15. Dakikada grup I ve II ve I ve III arasında anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Diastolik kan basıncına göre ise ; infüzyonun 30. dakikasında grup I ile II ve I ile III , infüzyonun 45. Dakikasında grup I ile II arasında, infüzyon sonlandırıldıktan sonraki 15 Dakikada grup I ile II ve I ile III arasında, postoperatif 15. dakikada grup I ile II, I ile III ve II ile III arasında, postoperatif 30. dakikada grup I ile II ve I ile III ve II ile III arasında anlamlı fark vardır($p<0.05$)

Kalp hızının gruplara göre zaman içinde yapılan ölçümlerinde anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Arteriel oksijen saturasyonu ise; ekstübasyonda grup I ile II arasında, postoperatif 15, 30, 60. dakikalarda grup I ile II arasında ve II ile III arasında anlamlı fark vardır ($p<0.05$)

Derlenme skorunda ise grup I ile II ve II ile III arasında anlamlı fark vardır ($p<0.05$) Sedasyon skorunda ise postoperatif 15. dakikada grup I ile II, I ile III, II ile III arasında ve 30. dakikada grup I ile II ve II ile III arasında anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Araştırmamızın bulgularına dayanarak, propofol-midazolam ile propofol-ketamin kombinasyonunun uyanma zamanını geciktireceği dikkate alınarak postoperatif uzun süreli takip gerektiren vakalarda ve propofol-ketamin kombinasyonunun da hipotansif olgularda tavsiye edilebileceği kanısındayız. Sonuçta uyanma, oryantasyon ve kuvvet kazanma sürelerini çok kısalttığı, hızlı ve rahat bir derlenme sağladığı için ve hemodinaminin de stabil olması nedeniyle propofol ve alfentanil ile TİVA uygulamasının tercih edilmesi gerektiği ve daha yaygın uygulanabileceği düşüncesindeyiz.

Sonuçta önemli olan hangi ajanların kullanıldığı değil, anestezinin çeşitli olanakları göz önünde bulundurması ve çeşitli kombinasyonlara klinik rutinde kullanabilecek kadar hakim olmasıdır. Çünkü TİVA inhalasyon anestezisine gerçek bir alternatif oluşturmaktadır ve inhalasyon anesteziğinin kontrendike olduğu veya tercih edilmediği durumlarda uygulanabilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Esener Z, Klinik Anestezi; Logos Yayıncılık, İstanbul, 1991: 68-84
2. Sourgiadaki E, Konstantopoulos K, Raggou D, Moretis K :A comparative study of conventional inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia (TIVA) performed with midazolam and alfentanil. *Minerva Anesthesiol* 1994 Dec; 60(12): 715-8
3. Onaka M, Yamamoto H, Akatsuha M, Mori H: A new method of continous propofol infusion for total intravenous anesthesia: *Masui* 1999 Oct; 48(10): 1126-31
4. Arkan A. Tark'95 Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana 1995, 7-20
5. Adams HA, Schmitz CS, Baltes Goetz B: Propofol vs. isoflurane; endocrine stress response haemodynamic reaction, and recovery after total intravenous and inhalation anaesthesia. *Anaesthesia. Anaesthesist* 43(11):730 1994
6. Callappi E, Parma A, Massei R: Evaluation of plazma levels of catecholamines, prolactin and cortisol during total intravenous anesthesia with propofol in the surgery of the lumbar spine : *Agressologie* 34:43 1994
7. Reid CW, Slinger PD, Lenis S: A comparison of the effects of propofol-alfentanil versus isoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10(7):860 1996
8. Saissy JM :Simplified use of mixed propofol and alfentanil for anesthesiol in remote locations: *Mil Med* 2000 Mar; 165(3):195-9
9. Adams HA, Vonderheit G, Schmitz CS, Hecker H : Sympathoadrenerjic, hemodynamic and stress response during coinduction with propofol and

- midazolam. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000 May; 35(5): 293-9
10. Konrad F., Schraag S., Marx T., Kilian J: The effect of total intravenous anesthesia with propofol, alfentanil and vecuronium (TIVA) on bronchial mucosal transport *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998 Mar; 33(3): 171-6
 11. G. Edward Morgan Jr. Maged S. Mikhail: *Klinik Anesteziyoloji* 128-147; 2002
 12. Moss., Price D.J.: Effects of propofol on brain retraction pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth* 65: 823-25, 1990
 13. Jones RD, Visram AR, Chan MM: A comparison of three induction agents in pediatric anaesthesia cardiovascular effects and recovery, *Anaesthesia Intensive Care* 22(5): 545 1994
 14. Hase I, Oda Y., Tanaka K., Mizutani K., Nakamoto T. and Asada A: IV fentanyl decreases the clearance of midazolam. *Br J Anaesth* 79: 740, 1997
 15. Tverskoy M., Grigory F., Bradley E., Kissin I: Midazolam thiopentone anesthetic interaction in patients. *Anesth-Analg* 67: 342 1988
 16. Short TG., Galletly DC., Plummer JL: Hypnotic and anaesthetic action of thiopentone and midazolam alone and in combination. *Br J Anaesth* 66: 13, 1991
 17. Tuman KJ, Anesthesia by continuous infusion for cardiac patients. In: Reves JG, Sladen RN, eds. *Anesthesia and sedation by continuous infusion* New York: Excerpta Medica, 1991: 8-12
 18. H.R. Vinik, M.D. E.L. Bradley Jr, Ph.D. and I. Kissin, M.D., Ph.D.: Triple anesthetic combination: Propofol-midazolam-alfentanil, *Anest Analg* 1994: 78: 354-8

19. Guit JBM, Koning HM, Coster ML : Ketamine as analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 46: 24. 1991
20. Restall J., Tully AM., Ward PS., Hidd AG: Total intravenous anaesthesia for military surgery. A technique using ketamine, midazolam and vecuronium. *Anaesthesia* 43: 46, 1988
21. Reves JG , Glass PSA: Nonbarbiturate intravenous anesthetics, *Anesthesia* (Ed, Miller DR) Churchill Livingstone New York 1994 p,243
22. Spear RM., Yaster M., Desphande JK., Wetzel RC., Nichols DG: Rectally administered midazolam for preinduction sedation and induction of general anaesthesia in small children. *Anesthesiology* 69 (3A): A742. 1988
23. Wersky RS , Hartung J., Berger BJ., Mc Clain J., Beaton C: Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 78: 51. 1993
24. Reinhard M., Schafer R : Klinik uygulama teknikleri anestezi yöntemleri:1995-148
25. Roekaerts PM, Gerrits HJ, Timmerman BE, de Lange S.: Continuous infusions of alfentanil and propofol for coronary artery surgery *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995 Aug 9
26. Carl E.Rossow: Remifentanil genel bakış. *Anaesthesia and Analgesia* cilt 89, ek 4 Ekim 1999
27. Güler T. : Nörömskuler blokerler. Çukurova Üniversitesi Basımevi 1998-18

28. Özkan S., Merih G., Uslu S., Levent M: TIVA ve sevoflurane anestezisinde izlenen hemodinamik ve nöroendokrin değişikliklerin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 1999 cilt 27 sayı 8, sayfa 449
29. Tandonnat F., Bourggin JL., Mc Gee K., Comay E: Hemodynamic and catecholamin response to isoflurane versus droperidol in complement to fentanyl anaesthesia. Acta Anaesthesiol 35(2): 123,1991
30. Bostec C., Fiducia DA., Klotz RW: Total intravenous anesthesia with a continuous propofol-alfentanil infusion CRNA 3(3): 124,1992
31. Atanassoff PG., Pasch T: Recovery after propofol, midazolam and methohexitone as an adjunct to epidural anaesthesia for lower abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol 10(4):313,1993
32. Cellane D., Capogna G., Emanuelli M, Vaiessi G: Which induction drug for cesarean section? A comparison of thiopental sodium, propofol and midazolam. J Clin Anesth 5(4): 284,1993
33. Kelly JS, Ray RC. Intraoperative awareness with propofol-oxygen total intravenous anesthesia for microlaryngeal surgery. Anaesthesiology 1992;77:207-9
34. Short TG, Chui PT, Propofol and midazolam act synergistically in combination Br J Anaesth 1991; 67: 539-45
35. Mc Clune S, McKay AC, Wright PMC. et al Synergistic interaction between midazolam and propofol. Br J Anaesthesia 1992; 69: 240-5
36. Polster R., Gray PA., O'Sullivan G, Mc Carthy RA and Park GR : Comparison of the sedative and amnestic effects of midazolam and propofol. Br J Anaesth 70: 612,1993

37. Karabıyık L., Bozkırlı F., Çelebi H.: Propofol-alfentanil ile total intravenöz anestezi. : Genel cerrahi ile karşılaştırmalı çalışma. Türk Anest Rean Cem Mecmuası; 22: 97-102, 1994
38. Tür A., Üstün E., Esener Z., Oflluoğlu S., Demircan B.; Total intravenöz anestezi (TİVA) propofol ve alfentanil uygulaması. Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası 22: 103-105, 1994
39. Raftery S., Sherry E: Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting. Can J Anaesth 39 (1): 37, 1991
40. White PF: Review article. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. Anest Analg 68:161,1989
41. Galletly DC, Short TG: Total intravenous anaesthesia using propofol infusion-50 Consecutive Cases. Anaesth Intens Care, 16: 150, 1988
42. Langley MS, Heel RC: Propofol-A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. Drug 35:334 1988
43. Runcie CJ, Mackenzie SJ, Arthur DS, Morton NS: Comparison of recovery from anaesthesia induced in children with either propofol or thiopentone. Br J Anaesth 70: 192, 1993
44. Vuy J, Hennis PJ, Burn AGL, Voogt JWH, Spierdijk J: Comparison of midazolam and propofol in combination with alfentanil for total intravenous anaesthesia. Anest Analg 71: 645, 1990
45. Nightingale JJ and Lewis IH : Recovery from day-case anaesthesia: Comparison of total iv anaesthesia using propofol with an inhalation technique. British Journal of Anaesthesia 1992; 68: 356-359

46. Cooper G.: Recovery from total intravenous anaesthesia. In: Total intravenous anaesthesia. B Kay (ed). Elsevier Science Publishers BV Amsterdam 175, 1995
47. Oba S., Hergünel O., Yalçın B., Yılancı Y., Torun R.: Midazolam ve alfentanil ile total intravenous anestezi sonrası uygulanan flumazenil'in derlenme zaman ve kalitesi üzerine etkileri : Türk Anest Rean Cem Mecmuası 23:439-442,1995
48. Crozier IA, Sydow M., Müller J., Langenbeck M., Radke J., Kettler D.: Hamodynamische effekte des benzodiazepin antagonisten flumazenil nach laparotomien unter einer totalen intravenösen anaesthesie mit midazolam. Anaesthesist 38:193,1989
49. Kurşun S., Çelebi H., Bozkırlı F., Elbek Ş.: Midazolam-alfentanil ile TİVA ve halotan ile inhalasyon anestezi stresle oluşan endokrin ve metabolik yanıt üzerine etkileri, Türk Anest Rean Cem Mecmuası 27:164-170. 1999
50. Nishiyama I., Hirasaki A., Seto K: Total intravenous anaesthesia midazolam-fentanyl vs enflurane-nitrous oxide. Middle East J Anesthesiol, 12(5): 457, 1994
51. Baykara N., Aydemir E., Baykara A.: Minor cerrahide midazolam-tiopentone koindüksiyonunun anestezi derlenme dönemi ve psikomotor performans üzerine etkileri: Türk Anest Rean Cem Mec 28: 255-259, 2000
52. Brogden RN., Goa KL: Flumazenil A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as benzodiazepine antagonist. Drugs 42(6): 1061, 1991
53. Kakodkar P.S.: Coinduction for ambulatory surgery. Anaesthesia 54:809 1999

54. Keleş S., Canoler Ö., Kadioğulları N., Ertunç N.: Propofol infuzyonu-N₂O - fentanil anestezisinde hemodinami, derlenme ve doz ihtiyacına yaşın etkisi, Türk Anest Rean Mecmuası 25: 165-168, 1997
55. O.Nordström, A.M., Engström S., Persson and R.Sandin: Incidence of awareness in total i.v anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade; Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 978-984
56. Baykara N., Kılıçtan L., Indelen S., Karabey F.: Günübirlük ameliyatlarda propofol ve sevoflurane anestezilerinin uyanma süresi ve portoperatif kusma insidansı yönünden karşılaştırılması Türk Anest Rean Cem Mecmuası 26: 387-391, 1998
57. Romic P.: Total intravenous anesthesia with midazolam coinduction-the anesthesia of choice in cataract surgery, Vojnosanit Pregl in Mar-Apr; 57(2): 175-86, 2000
58. Ahonen J., Olkkola K.T., Hynynen M., Seppala T., Ikavalko H., Remmerie B. and Salmenpera M.: Comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anaesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery: British Journal of Anaesthesia 85(4): 533-40, 2000
59. Öztekin S., Erhan E. Mert S., Çertuğ A.: Propofol ile yapılan total intravenöz anestezide analjezik olarak ketaminin yeri. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 25: 34-37, 1997
60. Barry L: Hypnotic doses of propofol block ketamine induced hallucinations. Plastic and Reconstructive Surgery January 196,1993
61. Hui T.W, Short TG, Hong W, Suen T.: Additive interactions between propofol and ketamine when used for anaesthesia induction in female patients. Anaesthesiology 82: 641, 1995

62. Meyer M, Ochmann O, Doeniche A, Angster R, Suttmen H: Influence of propofol-ketamine v s. propofol fentanyl anesthesia on hemodynamics and analgesia. *Anaesthesist* 39: 609, 1990
63. Ökten F, İnan S, Kurtipek Ö, Çakmaklı S, Ketere A: Total intravenöz anestezi (TIVA) propofol-ketamin kombinasyonlarının değerlendirilmesi. *Anestezi Dergisi* 2(3): 135, 1994
64. Hollister GR, Burn JMB: Side effects of ketamine in pediatric anaesthesia with etomidate-fentanyl. *Anaesthesia* 38: 29,1983
65. Adams HA, Beigl B, Schmitz CS, Baltes-Gotz B.: Total intravenous anesthesia (TIVA) in geriatric surgery. S(+)-ketamine versus alfentanil *Anaesthesist* 1995 Dec; 44 suppl 3: s.540-8
66. Cheng KI, Chu KS, Fang YR, Su KC, Lai TW: Total intravenöz anesthesia using propofol and ketamine for ambulatory gynecologic laparaskopy. *J Med Sci* 1999 Sep; 15(9): 536-41
67. Galletly DC, Short IG: Total intravenous anaesthesia using propofol infusion-50 consecutive cases. *Anaesth Inten Care* 16: 150, 1988
68. Sebel P.S, Lowdon J.D: Propofol: A new intravenous anaesthetic. *Anesthesiology* 71: 260-277, 1989
69. Özcengiz D., Özbek H.: *Anestezi El Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevi 1998-113-139