

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

**İN VİTRO FERTİLİZASYONDA İNTRAVENÖZ GENEL
ANESTEZİNİN TRANSVAJİNAL POKSİYONLA ALINAN OOSİTLER
ÜZERİNE ETKİLERİNİN PARASERVİKAL LOKAL ANESTEZİK
BLOKLA (VAKA KONTROLLÜ) KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevil BÜMEN

Tez Danışmanı

Prof. Dr.VİCDAN FIRAT

BORNOVA- 2009

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	5
MATERYAL VE METOD.....	24
BULGULAR	31
TARTIŞMA	35
SONUÇ	41
ÖZET	43
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	49

GİRİŞ

İnfertilite belirgin fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik etkileri olan global bir sağlık sorunudur. Dünya sağlık örgütü; infertiliteyi 'bir yıl süre ile korunmaksızın gebe kalamama' olarak tanımlamıştır. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık % 85-90'ında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir (1). Dolayısıyla infertilite genç çiftlerin % 10-15'ini ilgilendiren bir sorundur (2). İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdaki diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin % 30-40'ında erkek, % 40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. %10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile açıklanamayan infertilite mevcuttur (1,2).

Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Çocuk sahibi olamayan çiftlerin birçoğu bu sorunu hormon tedavisi, ameliyat ya da yapay dölleme gibi yöntemlerle giderirken bazılarında yumurta ve/veya sperm sayısının artırılması ya da yumurtalarla spermin bir araya getirilmesi için düzenlenen daha ileri, özel tıbbi tekniklere başvurulması gerekir. Bunların başında in vitro fertilizasyon (IVF) ve diğer üremeye yardımcı tekniklerin gelişmesi yer almaktadır (3). Aşılama (spermilerin doğrudan fallop kanallarına yerleştirilmesi), IVF (In vitro fertilizasyon), ICSI (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu), GIFT (gametlerin fallop tüplerine transferi), ZIFT (Zigotların fallop tüplerine transferi), TET (Tubal embriyo transfer) belli başlı asiste yardımcı üreme teknikleridir. GIFT ve ZIFT pelvik laparaskopi ile gerçekleştirilir. Laparaskopiyle ilişkili gastrik veya intestinal perforasyon, hemoraji, pnömotoraks, pnömoperikardiyum, mediastinal amfizem, gaz embolisi ve kardiyak arrest gibi komplikasyonlar görülebilir. (4)

Günümüzde çoğu programda IVF tercih edilmektedir. IVF, ICSI ve embriyo transferini içeren yaygın bir infertilite tedavi yöntemidir. IVF yumurta ve spermin vücut dışında, kültür ortamlarında yan yana koyularak döllemesidir. En önemli basamaklarından biri de yumurtaların toplanma (oocyte pick up-OPU) dönemi olup anestezi gereksiniminin olduğu

dönemdir. Başlangıçtan günümüze dek OPU işlemi değişik yaklaşımlar ve dolayısıyla değişik anestezi teknikleri ile gerçekleştirilmiştir. 1978 ile 1983 yılları arasında genel anestezi altında laparoskopik girişimler uygulanmıştır. Ancak yüksek oranda gözlenen ciddi komplikasyonlar (pelvik adezyonlar) ve düşük gebelik oranları en büyük problemler olarak karşılaşılmıştır. (5,6). 1982 ile 1985 yılları arasında ise lokal anestezi altında abdominal ultrasonografi yardımıyla perkütan girişimler yapılmıştır. Ancak bu teknik ile foliküllerin tamamına değil ancak bir kısmına ulaşılabilmiştir. Buna alternatif olarak geliştirilmeye çalışılan, lokal anestezi ile uygulanan transvezikal yaklaşım ise mesane yaralanmaları ve ciddi hematüriler nedeni ile kısa sürede terk edilmiştir (6,7). 1985 yılından sonra ise günümüzün uygulaması olan transvajinal girişimler yapılmaya başlanmıştır.

Ultrason eşliğinde transvajinal oosit toplanması işlemi (TVUSFP), kısa fakat oldukça ağrılı bir işlem olup çoğu merkezde rutin uygulamalarda paraservikal lokal anestetik blok uygulanmakta ancak genel anestezi gerektiren vakalar da olmaktadır. Kısa süreli bir işlem olması nedeni ile çoğu merkezde gününbirlik uygulanır. Bu girişimin ilk yıllarındaki anestezisiz veya lokal anestezi altında yapılan uygulamalarda hastaların yetersiz analjeziye bağlı olarak ağrı duyması ve kooperasyonlarının kaybolması nedeniyle foliküllerin tamamına ulaşılammış, bu da düşük gebelik oranlarına neden olmuştur (8). Bu nedenlerden dolayı 1987’li yıllarda anestezi uygulaması tekrar IVF ile bütünleşmiştir (9). Anestezi uygulanmayan hastalarda görülen rahatsızlık hissi yetersiz sayıda oosit toplanmasına ve stres yanıt ile prolaktin ve kortizolün serum seviyelerinin yükselmesine neden olur (10,11). Prolaktin ve kortizolün serum düzeylerinin yükselmesi ise T-lenfosit ve natural killer (NK) aktivasyonunun değişmesine yol açar. TH-1 yüksekliği gebeliğin kaybı (12,13,14,15); TH-2 (14,15,16,17) ve TH-3 (15) seviye artışının gebelik devamında etkin olduğu; ve her iki sitokin arasındaki dengeye IL-12’nin mediatörlük yaptığı bilinmektedir. NK ise sitolitik aktivitesi

nedeniyle erken gebelik kaybında önemlidir (18). Dolayısıyla tüm vücutta olduğu gibi endometriyumda da proinflatuar ve antienflatuar denge bozulmaktadır (19).

IVF, pahalı ve hasta ve hekim açısından zahmetli bir yöntem olmasından dolayı, başarı oranı yani her girişimin canlı bebekle sonlanması önemlidir. Bu nedenle anestezi altında uygulanacak IVF girişimlerinde gamet ve embriyoya toksisite potansiyeli olan anestezi ajanlarının seçilmemesi önem kazanmaktadır.

Propofol, genel anestezide kullanılan intravenöz anestezi ilaçtır. Kısa etki süreli olup kontrollü bir anestezi sağlamaktadır. Antiemetik etkisi mevcuttur ve sedasyon riski minimaldir. Yapılan çalışmalarda propofol'ün OPU işleminde ideal bir anestezi olduğu ileri sürülmektedir. Çünkü etki başlama süresi hızlı olup, operasyon sırasında stabilite ve hızlı derlenme sağlamaktadır. Propofol'ün OPU işlemi sırasında kullanımının herhangi bir yan etki oluşturmadığını gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır (20,21). Propofol'ün analjezik etkisi yoktur, bu nedenle bir opioid analjezikle beraber uygulanması gerekir (22). Opioidler, gerekli analjeziyi sağlayarak, somatik ve otonom sinir sistemi yanıtlarını bloke eder ve kardiyovasküler stabilitenin sürdürülmesine yardımcı olurlar (23).

Remifentanil, çok kısa etkili opioid analjezik olup nonspesifik esterazlarla kanda ve dokuda hızla metabolize olur. Remifentanil analjezi gereken durumlarda çok kısa bir dönem için veya uzun bir dönem boyunca intraoperatif derin bir analjezi sağlayarak uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek merkezinde rutin uygulamalarda paraservikal blok kullanılmakla birlikte genel anestezi uygulanması gereken olgular da olmaktadır. Yumurta toplanması ile iyi sonuç elde edilmesinde, yumurtaların normal gelişimi ve olgunlaşmasının gözlenmesi ve yumurtalıkların cevabının tam olması tartışmasız çok önemlidir. Ancak genel anestezi ilaçlarının oosit sayısı, fertilizasyonu, embriyo gelişimi ve başarılı gebelik oranları üzerine etkileri olabileceği ileri sürülmektedir.

Biz bu alışmamızda TVUSFP (Transvajinal Ultrasonografi eşliğinde folikül ponksiyonu) sırasında propofol ve remifentanil ile uygulanan intravenöz genel anestezinin oosit sayısı, fertilizasyonu ve embriyo gelişimine olan etkilerinin yanısıra peroperatif dönemdeki hemodinamik parametreler, SpO₂, cerrahi memnuniyet, Aldrete derlenme skoru ve yan etkileri yönünden araştırmayı ve sonuçları rutinde uygulanan paraservikal lokal anestezi blokla karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

IVF İlk olarak 1959 yılında gerçekleştirilmiştir. 1978 yılında Patrick C. Steptoe ve Robert G. Edwards tarafından genel anestezi altında laparoskopik cerrahi tekniğiyle alınan tek oositin dölleni ile dünyaya gelen Louise Brown ilk tüp bebektir (24). Gelişmiş ülkelerde yaklaşık olarak doğan 100-150 bebekten birinin IVF sonucu dünyaya geldiği tahmin edilmektedir. Ülkemizde ilk invitro fertilizasyon merkezi Ege Üniversitesi'nde 1988 yılında çalışmalarına başlamıştır.

Ülkemizde son yıllarda yaklaşık olarak yıllık 35.000 civarında yardımcı üreme siklusu uygulandığı bildirilmektedir (25).

İn vitro fertilizasyon yöntemlerinin çiftlere yönelik kullanılma nedenleri :

- Tubal faktör (%30-35) :Batılı ülkelerde tubal faktör en sık IVF gerekçelerinden birini oluşturmaktadır. Tubaların distal ve proksimal obstrüksiyonlarında IVF endikasyonu bulunmaktadır.
- Erkek infertilitesi (%35) :Yeterli sayıda İÜİ (intrauterin inseminasyon) tedavileri ile yanıt alınamamış çiftlerde ve sperm hazırlığı sonrası total motil sperm sayısının < 1 milyon olan vakalarda IVF önerilmektedir. Özellikle yıkama sonrası <500.000 sperm sayısı olan çiftlerde ICSI önerilmektedir.
- Anovulasyon (%15) :Kronik anovulasyonun en sık nedeni olan FSH düzeyleri normal ve anovulatuvar grup olan Polikistik over sendromu da klasik ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamamış vakalarda IVF bir seçenektir.
- Endometriozis: Tuba over ilişkisinin bozulduğu ileri evre endometriozis ve daha erken evrede fakat klasik tedavilerine yanıt alınamamış çiftler de IVF adaydır.
- Açıklanamayan infertilite (%20)

- Ovaryan yaşlanma: Primordial follikül havuzunun sayısı ve kalitesi ilerleyen yaşla birlikte giderek azalmaktadır. Yaş IVF sonuçlarını öngören en önemli parametrelerden biridir.
- Preimplantasyon genetik tanı, genetik hastalık riskine sahip ve/veya tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan çiftler için kromozomal anomalilerin invitro tanısında
- Ender görülen nedenler (%5)

IVF (İn vitro fertilizasyon)

Son birkaç yıldır erkek infertilitesi tedavisinde de IVF gibi yardımcı üreme teknikleri kullanılmaktadır. Aşılamada olduğu gibi IVF ve benzer tekniklerde sperm, laboratuvar koşullarında uygun şekilde hazırlanarak, yumurtalar en yüksek kalitede hareketli spermle karşılaştırılır. IVF yalnızca kalitesi nispeten iyi ve yeterince hareketli sperm olduğunda uygulanabilir. Klasik IVF uygulamasında her bir oosit yaklaşık 10.000-100.000 spermle insemine edilir (25).

Mikroenjeksiyon teknikleri

ICSI

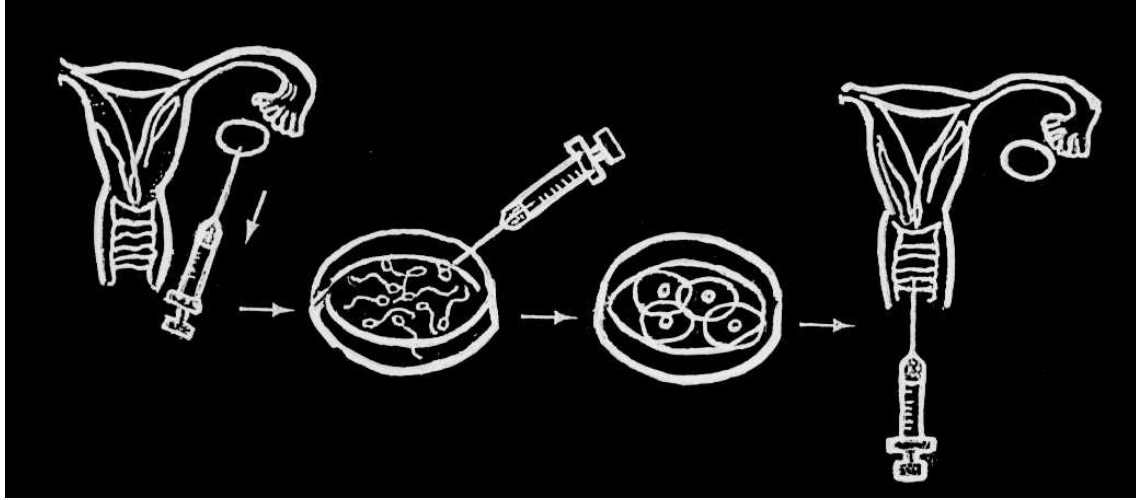
ICSI (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) , embriyologlarca şekli ve hareketine bakılarak seçilen tek bir spermatozoanın yumurtanın merkezine enjekte edilmesidir. Bu, erkek faktör infertilite tedavisi ve daha önceki IVF teşebbüslerinde döllenememe başarısızlığıyla karşılaşan çiftler için en başarılı yardımcı döllenme tekniği ve tedavisidir. Oligoastenospermi ve teratospermide tercih edilen yöntem ICSI'dir.

IVF -ICSI programı basamakları: 4 basamaktan oluşmaktadır.(Şekil 1)

1. Overlerin uyarılması-Kontrollü overyan hiperstimülasyon(KOH)
2. Follikül aspirasyonu

3. IVF-ICSI

4. Embriyo transferi



Şekil 1:IVF-ICSI yöntemi basamakları (26).

1.Kontrollü overyan hiperstimülasyon:

Yumurtalıklardaki yumurtaların gelişimi için GnRH agonistleri(gonodotropin releasing hormon; buserelin (supracur - suprafact - lucrin), klomifen sitrat, insan menopozal gonodotropini (humegon - pergonal), saf FSH (metrodin - follegon), recombinant gonodotropinler, koryonik gonodropinler gibi hormon preparatları tek veya kombine şekilde kullanılır. IVF`de bu ilaçların kullanılmasının nedeni daha çok yumurta ve embriyo elde ederek gebelik şansını arttırmaktır.

Antagonistler klinik pratikte son 10 yıldır kullanılmaya başlanmıştır. Hipofizer gonodotropin salınımını, herhangi bir intrensek etki göstermeden hızlıca inhibe ederler. 1999`dan beri iki molekül IVF pratiğinde kullanılmaya başlamıştır; bunlar cetorelix ve ganirelix`dir. Antagonistlere gonodotroplarla ovulasyon indüksiyonu yaptıktan sonra geçilir(25).

Yumurtalıklarda yumurta büyümesini izlemek için ultrasonografik görüntüleme (USG) kullanılır.

2. Follikül aspirasyonu(yumurta toplama işlemi):

İntravenöz sedasyon, paraservikal blok veya intravenöz genel anestezi altında transvajinal ultrasonografi eşliğinde uygulanan basit, invaziv bir girişimdir. Genellikle 10-25 dakika süren bu işlemde 16-17 G iğne kullanılarak folliküller ultrasonografik gözlem altında aspire edilir. Komplikasyon oranı çok düşük olmakla birlikte intraabdominal kanama, komşu organ yaralanmaları, pelvik infeksiyonlar işleme bağlı olarak gelişebilir(25).

3. IVF-ICSI(Yumurta kültürü ve döllenme) :

Toplanan yumurtalar, özel besi yerleri içine yerleştirilir ve yaklaşık 2 -3 saat burada bekletilir. Aynı gün elde edilen spermier steril kaba konup laboratuara taşınır, yıkanır ve inkübe edilerek döllenme sonucu embriyolar oluşur.

4. Embriyo Transferi:

Embriyo transferi gelişimin iki ile beşinci günleri arasında yapılır. Genellikle oosit aspirasyonundan 48-72 saat sonra embriyo 6-8 hücreli aşamada iken uterusu transferi uygulanır. Çoğul gebelik oranlarını azaltmak için transfer edilen embriyo sayısı genellikle iki ile sınırlandırılır. Embriyo transferi özel kateterler yardımı ile transservikal yolla dolu mesane varlığında ve USG gözlemi altında uygulanmaktadır.

Transvajinal ultrasonografi eşliğinde oosit toplanması genellikle 10-20 dakika süren kısa bir girişimdir. Bu minimal invaziv girişimde litotomi pozisyonu verilen hastada önce vajinal yol uygun antiseptikle temizlenir. İntravenöz sedasyon, paraservikal blok, intravenöz genel anestezi veya nöroaksiyal blok ile yeterli analjezi sağlanmasını takiben transvajinal

ultrasonografi probuna bağlı bir ataman yardımıyla bu işlem için özel olarak dizayn edilmiş teflon kaplı 16-17 gauge iğne kullanılarak overler içindeki folliküllere transvajinal yolla ulaşılır ve her bir follikül içindeki sıvı negatif basınçla aspire edilir. Aynı zamanda embriyoloji laboratuvarına iletilen sıvı içindeki oositler ayrıştırılarak fertilizasyon için ayrı kültür ortamında takibe alınırlar. Follikül aspirasyonu sonucu toplanan sıvıdaki oositler içinde metafaz-II (polar cisimciği atılmış) olanlar fertilizasyon işlemi için yeterli olgunlukta olanlardır. Follikül aspirasyonu işleminin komplikasyon oranı çok düşük olmakla beraber intraabdominal kanama, komşu organ yaralanmaları ve pelvik enfeksiyonlar gelişebilir. Over korteksine mümkün olduğunca tek bir giriş ile folliküllerin toplanması önerilmektedir. Işlemi takiben hasta 2-3 saatlik gözlem sonrası evine gönderilir. Girişim sırasında yeterli analjezi sağlanması işlemi kolaylaştırdığı ve hastanın tedaviye uyumunda oldukça etkili olduğu bilinmektedir. IVF bütünüyle bir dizi aşamalardan oluşan bir tedavi yöntemidir. Öncelikle hastaların tedavi öncesi tetkikleri, IVF endikasyonu konması, tedaviye başlandığında yeterli yumurta gelişimi için ekzojen yolla verilen gonadotropik hormonlarla kontrollü over stimülasyonu ile çoklu follikül gelişimi, bu sırada hastanın kan ve ultrasonografi ile sık aralıklarla izlenmesi, ardından yeterli follikül boyutlarına ulaşıldığında oosit final matürasyonu için planlanan follikül aspirasyonu işleminde 34-36 saat önce HCG hormonu uygulanması yolları izlenir. Follikül aspirasyonu ile olgun yumurtalara ulaşılmasını takiben laboratuvarında sperm ile fertilizasyonunun sağlanması ve 3-5 günlük inkübasyonun ardından embriyonun uterusu tranferi ve yaklaşık 2 haftalık hormonal destekle birlikte gebelik sonucunun alınması tüp bebek uygulamalarının sonraki aşamalarını oluşturur. Bu tedavi bütününü oluşturan tüm basamaklar oldukça özellikli ve dikkat gerektiren uygulamalardır. Amacı, infertil çift için eve sağlıklı bir bebek götürme olan IVF, tüm dünyada pahalı bir tedavi bütünüdür. Bu bütünün her aşamasında hasta dostu yaklaşımlar hem hastanın tedaviye uyumu, hem de bu zor süreçte psikolojik durumunu olumlu etkileyerek gebelik başarısına

katkıda bulunacaktır. Olumsuz sonuç alındığında hastanın yeni bir tedavi siklusuna karar vermesi önceki deneyimlerinde olumsuz bir anı yaşamaması ile de bağlantılıdır. Günümüzde modern tıpta invaziv girişimlerde hasta için yeterli analjezinin sağlanması çok önemlidir. Follikül aspirasyonu IVF uygulamaları içinde hasta için en ağırlı olan aşamadır. Follikül aspirasyonunda hastada analjezi sağlamak amacı ile intravenöz sedasyon, genel anestezi, paraservikal blok uygulamaları yapılmaktadır. Uygulamalar sonucunda oosit kalitesi ve fertilizasyon kapasitesi ile ilgili yapılmış çok çeşitli çalışmalar mevcuttur (27). Paraservikal blok ve IV sedasyon uygulanımı merkezimizde genellikle kullanılan yöntemdir. %90 hastada paraservikal blok ile uygulama rahat tolere edilebilmektedir. Nadir hastada işlem öncesi genel anestezi istemi olmaktadır. Her iki yöntemin de rahat uygulanabilirliği, hasta derlenmesinin süratli olması dünyada tercih edilen yöntemler olmasına neden olmuştur.

Günümüzde infertilite alanında immun faktörler en çok araştırılan konuların başında gelmektedir (28). Yapılan araştırmalar Leptin, Interlökin (IL-2,IL-4,IL-6,IL-10), Transforming Growth Factor-beta-1, interferon (IFN-1, IFN-gamma), Tümör necrosis factor-alpha (TNF-alpha), Interferon-gamma (IFN- gamma), Natural killer (NK), T-helper sitokinler (TH-1,TH-2) ve ekstrasellüler süperoksid dismutaz (EC SOD) seviyelerin kayıp gebeliklerde ve infertilitede önemi olduğunu ortaya çıkarmaktadır (29).

T-Helper sitokinler (TH) periferik kan monositler tarafından sentez edilmektedir (30). TH-1 yüksekliği gebeliğin kaybı (12,13,14,15); TH-2 (14,15,16,17) ve TH-3 (14) seviye artışının gebelik devamında etkin olduğu; ve her iki sitokin arasındaki dengeye IL-12'nin mediatörlük yaptığı bilinmektedir (16,17). NK ise sitolitik aktivitesi nedeniyle erken gebelik kaybında önemlidir(31). TNF-alpha ve IL-1 arşidonik asidi stimule etmesiyle fosfolipid metabolizmasında önemlidir (32), yine placent al apopitoziste majör faktördür (33). Fornari ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada lökosit formülündeki değişimler ve T-helper cell-1 (TH-1) sitokinlerdeki artışların infertilite ile birlikte olduğu ifade edilmektedir (34,35). Yine NK

fonksiyon ve potansiyelinin göstergesi olan IFN-gamma ve IL-2' nin azaldığını, diğer faktörlerin değişmediğini göstermiştir (34,35). Buna karşın Matsubayashi ve ark.'ları ise artmış NK aktivitesinin infertilitede tek başına bağımsız bir faktör olabileceğini iddia etmektedir. T-helper cell-2 düzeyinin yine infertilite üzerine etkin olduğu, azalmasının özellikle nedeni açıklanamayan infertilitede (unexplained infertility) önemli olduğu bildirilmektedir (36). Laird ve ark.'ları yapmış oldukları çalışmada IL-6' nın infertilitede en az IL-1 ve IL-2 kadar etkin olduğu bildirilmektedir (37). Buna karşın Deher ve ark.'ları IL-6 eksikliğinin tekrarlayan gebelik kayıpları ile bir ilgisi olmadığını, TNF-alpha (apoptozis) ve IL-10'un (gebelik devamında) çok daha etkin olduğu iddia edilmektedir (38). IL-4 üzerine araştırmalarını gerçekleştiren Bonney bu sitokinin infertilite ve erken gebelik kayıplarında herhangi bir ilgisinin olmadığını iddia etmektedir (39).

Gogacz ve ark. 31 hasta üzerinde gerçekleştirmiş oldukları çalışmalarında peritoneal sıvıdaki ve plazmadaki leptin düzeyleri ile infertilite arasında herhangi bir korelasyon olmadığını ifade etmektedir (40). Polak ve ark. ise çalışmalarında ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD) seviyesinin infertilite ile bir ilişkisinin mevcut olmadığını ifade etmektedirler (41).

İnfertilitede sorumluluğu düşünülen ve halen araştırmaları yapılan immun faktörler:

1. T-helper sitokinler (TH-1,TH-2,TH-3)
2. Natural killer (NK)
3. Tümör nekrotizan faktör (TNF-alpha)
4. İnterlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10,IL-12)
5. İnterferon (IFN-gamma)
6. Leptin
7. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD)

Erkekler üzerinde yapılan araştırmalarda bu faktörlerin birçoğunun male faktör infertilitede etkisinin olabileceği bildirilmektedir (42,43,44).

Propofol, midazolam, alfentanil ve fentanil OPU işleminde önerilen alternatiflerdendir (45).

Propofol'un kontrollü bir anestezi ve antiemetik etkisi mevcuttur. Propofol kullanılarak yapılan bir çalışmada aspire edilen ilk folikül ve son folikül sıvısındaki propofol konsantrasyonlarının farklı ancak oositlerin maturasyon kapasitelerinin farklı olmadığı ileri sürülmektedir (46). Buradan, propofolün oosit matürasyonu üzerine negatif etkisinin olmadığı sonucuna varılabilir. Ancak implantasyonda asıl faktör olan endometriyal tabakaya nasıl bir etkisi olabileceği ise ayrı bir konudur. Non-IVF olgularında günümüze kadar yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde propofol'ün β -endorfin-like immunoreactivity (β -EL-I), IL-1 β (apoptoziste suçlanan faktör) ve IL-8 seviyesini değiştirmedini; prolaktin, IL-6 (gebelik devamında etkili), release lipopolysaccharide (LPS) değerlerini artırdığını; tek başına kullanıldığında ise kortizol düzeyinin artıp, opioid analjezikler ile olan kombinasyonunda ise değişime uğramadığı görülmektedir (47,48,49,50). Başka bir araştırmada ise farklı anestezi teknik ve ajanlarından çok cerrahinin tek başına bu stresi yarattığı iddia edilmektedir. Nitekim cerrahi uygulanmayan pediatrik olgularda yapılan bir çalışmada propofol uygulaması ile serum prolaktin seviyelerinde bazal değerlere oranla herhangi bir değişimin olmadığı ifade edilmektedir (51). Yine cerrahi stres altında propofolün diğer hipnotikler ve anesteziğe nazaran prolaktin seviyesini en az oranda değişime uğrattığı bildirilmektedir (52).

Tüm opioid analjezikler mü-1 ve kappa-opiyat resptörlerini stimule ederek prolaktin artışına neden olmaktadır. Bu açıdan fentanil, remifentanil ve alfentanil ile eşit potense sahiptir (50). Seratonerjik sistemi etkilemezler (53,54). Ancak bu etkileri kişisel farklılıklar gösterebilmekle birlikte depresif hastalarda prolaktin seviyesinin yüksekliği de bilinmektedir(55). Non-medike depresif hastalara fentanilin uygulama zamanları değiştirildiğinde çarpıcı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Prolaktin seviyesi gece yapılan uygulamada gündüz yapılan uygulamaya oranla çok

daha yüksek çıkmıştır (55). Yine yapılan başka bir araştırmada bu yanıtın, ovulasyon döneminde menstürasyon dönemine nazaran daha şiddetli olduğu rapor edilmiştir (56).

Fentanil; etki süresi nedeni ile IVF için ideal analjezik ajanlardan sayılmaktadır. Emetik etkisi yoktur. Gerektiğinde postoperatif analjezi için de kullanılabilir.

Alfentanil; özellikle kısa süreli olgularda propofol ile kombinasyonu tercih edilebilir. Güçlü analjezik etki, kısa etki süresi nedeni ile IVF için tercih edilebilir.

Remifentanil; en kısa etki süreli opioid analjeziktir. Etkisi hızlı başlayan, kısa etki süreli sentetik bir mü-opioid reseptör agonistidir. Kan-beyin dengesine çabuk ulaşılır ve dozdan bağımsız hızlı derlenme sağlar. Kısa etki süresi ve total klirensinin dozdan bağımsız olması remifentanilin yaygın biçimde kullanılmasını ve rutin anestezi uygulamalarında yerini almasını sağlamıştır.

Yardımcı Üreme Teknikleri kullanılan hastalarda anestezi uygulanmaması ile hastanın rahatsızlık hissetmesi sadece yetersiz oosit toplanmasına neden olmaz, aynı zamanda ortaya çıkacak stres yanıt ile prolaktin ve kortizolün serum seviyelerinin yükselmesine de neden olur (47,51). Prolaktin ve kortizolün serum düzeylerinin yükselmesi ise T-lenfosit ve natural killer (NK) aktivasyonunun değişmesine yol açar. Yani tüm vücutta olduğu gibi endometriyumda da proinflatuar ve antiinflatuar denge bozulmaktadır (57). Bu nedenlerden dolayı anestezi sadece hasta konforundan öte, oluşabilecek stres yanıtın olumsuz etkilerini önlemek açısından bir gereksinimdir. Ancak bunu gerçekleştirirken anestezi ajan seçimindeki amaç gerek işlem sırasında, gerekse işlem sonrasındaki dönemde uterin endometriyal yapıyı, endometriyal ürün dengesini (58) ve total hormon profilini değiştirmemek olmalıdır. Bu nedenle postoperatif dönemi de kapsayacak şekilde analjezi ihtiyacını minimuma indirebilecek, bulantı ve kusma yaratmayacak anestezi teknik ve ajanları tercih edilmelidir.

PROPOFOL

Fenol derivelerinin hipnotik etkileri ile yapılan çalışmaların sonucu olarak 1970'lerin ilk yarısında geliştirilmiştir. İlk klinik çalışma 1977'de 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 terk edilmiştir (59) 1984'de Glen ve Hunter tarafından günümüzde kullanılan emülsiyon formu hazırlanmıştır Propofol anestezi indüksiyon ve idamesinin yanısıra kısa veya uzun süreli sedasyon sağlamak için de kullanılmaktadır.

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kimyasal adı 2,6-diizopropilfenol olan propofol (ICI135868), hipnotik etki oluşturan alkil fenol grubundan bir ajandır. Günümüzde kullanılan formülü %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 saflaştırılmış yumurta fosfolipitleri içeren yağ emülsiyon şeklindedir. Molekül ağırlığı 178 ve pH'ı 7'dir. Hafif visköz, 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. Açılan ampül veya flakonlar açıldıktan 6 saat içinde kullanılmalıdır. İnfüzyon için %5 dekstroz ile ve en fazla 1/5 oranında karışımı uygundur (59,60-62).

Propofol yalnızca i.v. uygulanabilen bir ajandır. Yüksek yağ çözünürlüğü sayesinde kan-beyin bariyerini hızla geçer (63). Tek bir bolus enjeksiyonundan sonra yaygın distribüsyonu ve hızlı eliminasyonu nedeniyle kandaki konsantrasyonu hemen düşer. Dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır (59,64-66). Tekrarlayan bolus enjeksiyonları veya uzun süreli infüzyonunda kümülatif etkisi görülebilir.

Metabolizması ve Toksisitesi

Propofol karaciğerde konjugasyon yolu ile hızla glukoronit konjugatlarına, kinol glukronitlerine ve sulfat konjugatlarına metabolize olur. Böbrek yolu ile atılan bu metabolitlerin aktif olmadığı ve birikici etki göstermediği düşünülmektedir. %1'den az bir kısmı idrarla değişmeden ve %2'si feçesle atılır (59,60,66).

Propofolün 2-2.5mg/kg dozundaki tek bolus enjeksiyonunu takiben bir kol-beyin dolaşım süresinde (yaklaşık 1 dakika) bilinç kaybı olur. Tek enjeksiyon sonrası uyanma süresi yaklaşık 10 dakikadır. Bu sırada propofolün kan seviyesi 1µgr/ml'dir. Tam oryantasyon için 0.5µgr/ml kan konsantrasyonu gerekir. Anesteziden uyanma ve tam oryantasyon için gereken plazma düzeyi yaş, cins, cerrahi girişim süresi ve tipinden bağımsızdır (64).

Yaş, cinsiyet, kilo, yandaş hastalıklar ve kullanılan diğer ilaçlar gibi faktörler propofolün farmakokinetiğini etkileyebilir. Propofolün dağılım hacmi ve klirens hızı kadınlarda daha fazla iken, eliminasyon yarı ömrü her iki cins için de benzerdir. Karaciğer metabolizmasının azaldığı durumlarda bile plazma klirensinin değişmediği tespit edilmiştir. Renal hastalıklarda da propofol farmakokinetiği etkilenmez. Tek doz uygulama sonrasında üremik hastalar ile renal fonksiyonları normal hastalar arasında önemli farmakokinetik fark bulunamamıştır. Propofolün klirensi kan akımından fazla olduğundan ekstrahepatik metabolizması veya ekstrarenal eliminasyonu olduğu düşünülmektedir. Propofol metabolizması 60 yaş üzerinde yavaşlarken, çocuklarda hızlıdır ve doz ihtiyacı daha fazladır. Bu nedenle yaşlılarda indüksiyon ve idamede kullanılacak doz azaltılmalı, infüzyon hızı daha az olmalıdır (60,64,67,69).

Klinik Uygulama

Propofolün indüksiyon dozu 1-2.5mg/kg arasındadır. Uygulama dozuna, enjeksiyon süresine, hastanın yaşına, tıbbi durumuna ve birlikte kullanılan ilaçlara göre değişir. İndüksiyon dozu, premedikasyon yapılmamış genç erişkinlerde 2-2.5mg/kg, premedikasyon yapılanlarda 1.5-2mg/kg'dır. Yaşlı hastalarda; premedikasyon ile 1mg/kg, premedikasyon uygulanmayanlarda 1.5-1.75mg/kg dozlarla indüksiyon uygundur (60).

Propofol ideal bir indüksiyon ajanı olduğu gibi hızlı derlenme özelliği, psikomotor fonksiyonların çabuk geri dönüşü, postoperatif bulantı ve kusma insidansının düşük olması gibi nedenlerle TIVA'da en çok tercih edilen hipnotiklerden biridir. Özellikle yaşlı hastalarda indüksiyon yavaş infüzyon ile (60sn'de) yapılmalıdır. Bu şekilde doz ihtiyacı azalırken respiratuar ve kardiyovasküler komplikasyon insidansı da azalır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında propofolün sürekli infüzyonla kullanımı ideal bir uygulamadır. Bu şekilde kan beyin konsantrasyonlarındaki değişiklikler en aza indirilmiş olur (70).

Yeterli indüksiyon dozundan sonra idame için birkaç dakikalık aralıklarla 10-40mg bolus dozlarına ihtiyaç vardır. Ancak propofolün sürekli infüzyonla verilmesi daha stabil kan düzeyi sağlamak ve doz ihtiyacını ayarlamak açısından bolus şeklinde verilmesinden daha avantajlıdır. Anestezi idamesinde infüzyon şeklinde kullanılması için çeşitli protokoller mevcuttur. İnfüzyon dozu genellikle 100-200 µgr/kg/dk'dır. Daha sonra infüzyon hızı kişisel ihtiyaç ve cerrahi uyarıya göre ayarlanır. Propofolün dağılım oranı fazla olduğundan, gelişebilecek farkında olma riskini azaltmak ve daha az doz ile yeterli düzeyi sağlamak için bir benzodiazepin veya opioid ilave etmek uygundur (60).

Sedasyon amacı ile yoğun bakım ünitelerinde, tanısal girişimlerde ve rejyonal veya lokal anesteziye destek olarak kullanılmaktadır. Sedasyon dozu, genel anestezi dozunun yaklaşık yarısı kadardır (50-60µgr/kg/dk). Yaşlı, genel durumu bozuk hastalarda bu doz azaltılmalıdır.

Propofolün 30µgr/kg/dk üstündeki dozları amnestik etki yapar. Propofol, rahat ayarlanabilen infüzyon hızı ile iyi bir sedasyon düzeyi sağlar (60).

Farmakodinamik Etkileri

1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

İntravenöz indüksiyon dozunu takiben hastaların %20-30'unda 30 saniye kadar süren apneye neden olur. Apnenin insidansı ve süresi doza, injeksiyon hızına ve yapılan premedikasyona bağlıdır. Beraberinde opioidlerin birlikte kullanılması apne süresini uzatır. Ayrıca indüksiyon öncesi %100 oksijen solutulması da apne süresini uzatan faktörler arasında yer alır. Apne genellikle, tidal volümde azalma ve takipneyi izler. Propofol CO₂'e karşı oluşan respiratuvar yanıtı da azaltır, fonksiyonel rezidüel kapasite azalır ve ETCO₂ artar (59,60,65).

Propofol üst solunum yollarında refleksleri deprese eder ve kas gevşemesi olmadan entübasyon ve laringeal maske yerleştirilmesine olanak sağlar (71).

2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

En belirgin etkisi, anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncını düşürmesidir. 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. Bu etkisi doza ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Vazodilatatör etkisi sempatik aktiviteyi azaltması ve intrasellüler düz kas kalsiyumunun mobilizasyonu nedeniyledir. Arteriyel kan basıncındaki düşüşe, sistemik vasküler rezistans, kardiyak indeks ve stoke volümdeki düşmeler de eşlik eder. Endotrakeal entübasyon ile genellikle arteriyel kan basıncı başlangıç noktasına yükselir. Propofolün miyokardiyal kontraktilitede azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Kalp hızında önemli

değişikliğe yol açmaz. Bunun nedeni barorefleksi inhibe ederek hipotansiyona taşikardi yanıtını azaltmasıdır. Miyokardial kan akımında ve oksijen tüketiminde azalmaya neden olur (59,60,72,73).

Propofol ile anestezi indüksiyonunda genellikle ritm değişiklikleri görülmemekle birlikte entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopi ve nodal ritm gözlemlendiği belirtilmiştir (62).

3. Santral Sinir Sistemi Etkileri

GABA'erjik iletimi potansiyalize ederek etkisini gösterdiği düşünülmektedir. SSS fonksiyonlarında doza bağlı depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon ve amneziye neden olurken 2-2.5mg/kg dozda 10 dakika süren hipnoz gelişir. Propofol uygulamasını takiben epileptik karakterde olmayan subkortikal kaynaklı distonik hareketler, opistotonus, halüsinasyonlar görülmüştür (60,74).

Propofol indüksiyonunu takiben normal intrakraniyal basınçlı hastalarda intrakraniyal basınç %30, serebral perfüzyon basıncı %10 azalır. İntrakraniyal basıncı yüksek hastalarda ise %30-50 düşme gözlenebilir. Serebral oksijen metabolizma hızını %36 azaltır. Propofol anestezisi sırasında serebral damarlar pCO₂ değişikliklerine duyarlıdır. Propofol ile birlikte düşük doz fentanil kullanılması endotrakeal entübasyonun sebep olduğu intrakraniyal basınç artışını önler. Dirençli epileptik konvülsiyonların kontrolünde etkilidir (75,76).

4. Diğer Etkiler

Karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sistem üzerine belirgin etkisi yoktur (75,59). Propofol, depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerin oluşturduğu bloğu potansiyalize etmez(60). Malign hipertermiyi tetikleyici etkisi yoktur. Malign hipertermi gelişme riski olanlarda güvenle kullanılabilir (61).

İntraoküler basıncı %30-40 oranında azaltır ve entübasyon ve süksinilkoline bağlı gelişen intraoküler basıncı önlemede etkindir (60).

Propofol anestezi konsantrasyonlarında nötrofil polarizasyonunda %50 inhibisyona neden olur, yüksek dozlarda da tam inhibisyon gerçekleşebilir (61,62).

Plazma histamin, immünglobülin ve C₃ kompleman düzeyinde belirgin artışa neden olmaz (60).

Propofole karşı anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar lipid emülsiyonuna karşı değildir ve direk propofol ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle allerji hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (62).

Propofol subhipnotik dozlarda belirgin antiemetik ve antiprüritik etki gösterir. 10-15mg iv bolus doz ile postoperatif, 1mg/kg/saatlik infüzyonla da kemoterapi sonrası bulantı, kusma başarı ile tedavi edilebilir. Bu uygulamalar sırasında ciddi yan etki görülmemesi ve etkinin çabuk başlaması da ayrıca avantaj sağlar(77,78).

Yan Etki ve Kontrendikasyonları

Propofol kullanımı ile enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme, hıçkırık, baş ağrısı, huzursuzluk ve nadir olarak enjeksiyon uygulanan vende tromboflebit görülebilir(79).

Enjeksiyon yerinde ağrı %40 kadar görülmekte olup küçük bir ven kullanıldığında oran %58'e çıkmaktadır. Büyük venlerin kullanılması, propofolden önce 100µg fentanil veya 500µg alfentanil verilmesi veya propofol ile birlikte 0.1-0.2mg/kg lidokain kullanılması enjeksiyon ağrısını en az düzeye indirebilir(59,60).

Arteriyel kan basıncında düşme en sık ve önemli yan etkilerden olup, hastanın önceden hidrate edilmesi ve enjeksiyonun yavaş uygulanması ile önlenir(60).

Nadiren eksitasyon, yüz ve deride kızarıklık, konfüzyon, yüzeysel veya gecikmiş anestezi, taşikardi, bradikardi ve laringeal spazm da görülebilir(80).

OPIOİDLER

Opium (afyon), tam olgunlaşmamış haşhaş (papaver somniferum) kapsüllerinin çizilmesi ile elde edilen öz sudur. Afyon; morfin, kodein, noskopin, tebain ve papaverin dahil olmak üzere 20 civarında alkaloid içerir. Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidler onların yarı sentetik türevlerine opiyatlar denir. Morfin benzeri etki gösteren doğal ve sentetik ilaçlara opioid denilmektedir. Güçlü bağımlılık yapıcı potansiyelleri mevcut olduğundan kırmızı reçete ile satılırlar. Bu grup ilaçlar narkotikler olarak da adlandırılır. Endorfin, enkefalin ve dinorfin endojen opioid peptidlerdir ve opioid reseptörlerine bağlanırlar (81). Opioidler stereospesifik olarak santral sinir sisteminin belirli hücreleri, periferdeki sinir uçları ve gastrointestinal sistem hücrelerinde bulunan membran reseptörlerine bağlanırlar. Opioidlerin temel etkileri μ , κ , δ , σ gibi Yunan harfleriyle belirtilen ve bağladıkları ilaçlara karşı spesifite gösteren 4 farklı reseptör grubu tarafından iletilir. Genel olarak reseptöre bağlanma kapasitesi analjezik etkileriyle doğru orantılıdır. Opioidlerin analjezik etkileri primer olarak μ reseptörleri tarafından iletilir; ancak medulla spinalis arka boynuzundaki κ reseptörleri de katkıda bulunur. Enkefalinlerin etkisi periferdeki δ reseptörleri üzerinde daha belirgindir. Opioidlerin diğer reseptörlerinin, örneğin σ reseptörlerinin daha az seçici oldukları gösterilmiştir (82).

REMİFENTANİL

İlk kez 1990 yılında insan üzerinde denenen bu ilaç, 1996 yılında ABD’de klinik kullanıma girmiştir. Piperidinden elde edilmiş en son opioiddir. Farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Non-spesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi, remifentanil’e diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil

kazandırmaktadır. İlacın klinik üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (83,44). Non-spesifik esterazların predominant metabolizmasının avantajı ile remifentanil, 4-anilidopiperidin serisi ilaçlar içinde, esteraz-metabolize opioid grubunda ilktir. Remifentanil'in yarı ömrü 8-11dk kadardır (85). Glass ve arkadaşlarının (86) belirttikleri gibi, remifentanil'in en önemli üstünlüğü farmakokinetik değişkenliğin daha az olmasıdır. İlaç enzimatik hidrolizle atılır ve yeniden dağılım önemsiz bir rol oynar. Vücudun tümünde kan ve dokularda bulunan, çok etkili bir grup enzim olan non-spesifik esterazlarca metabolize edilir. Bu hidrolizin büyük kısmı, olasılıkla iskelet kasında gerçekleşir ve total remifentanil klirensi, kalp debisinin %30-50'sidir. Ayrıca bu metabolizmada plazma kolinesterazı gibi özgül esterazlarda görülen genetik değişkenlik tipleri ve ilaç etkileşimi de söz konusu değildir. Klirens, pek çok değişkenden (bolus yada infüzyon, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, cinsiyet, ilaç etkileşimleri) etkilenmediği için önceden kestirilebilir özelliktedir. Remifentanil klirensini ve dağılım hacmini etkilediği gösterilen az sayıdaki etmen (yaş, vücut ağırlığı), ilacın etki süresinde büyük değişikliklere yol açmamaktadır (84).

Temel Fizikokimyasal, Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Remifentanil, molekül ağırlığı 413 olan, bir 3-(4 metoksikarbonil - 4[(1-oksopropil)-fenilamin]-piperidin) propanoik asit metil ester hidroklorür tuzudur. 4-anilidopiperidinlerin analjezik olarak yapı-aktivite çalışmaları, pek çok yeni sentetik opioid geliştirilmesini sağlamıştır (15). Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülde, glisin de vardır. Uygulamadan önce 25 ya da 50 µg / ml'lik olarak sulandırılması gereken 1, 2, 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Hazırlandıktan sonra pH±3.0 ve pKa=7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte < 4 pH'da 24 saat süreyle kararlı kalır.

Lipidde çözüdür, oktanol /su partiyon katsayısı pH 7.4'de 17.9'dur (partiyon katsayısı 13.14 olan alfentanile benzer). Remifentanil proteine %92 oranında bağlanır. Yapılan çalışmalar, μ -opioid reseptörüne affinitesinin güçlü, δ ve κ reseptörlerine affinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir. Remifentanil'in ana metaboliti, karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir (86). Tüm anilidopiperidinler, μ -opioid reseptörler üzerinden etki ederler. Bu reseptör tipi diğer opioid reseptör tiplerini andırır. Transmembran alanları (7 adet), intrasellüler ve ekstrasellüler halkaları ve pek çok farklı glikozilasyon bölgesi vardır. Analjezik etki, presinaptik olarak eksitatör nörotransmitter salınımının inhibisyonu ve postsinaptik olarak cAMP'nin inhibisyonu ile görülür. Voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının baskılanması ve artmış potasyum ile postsinaptik membranın hiperpolarizasyonu ile sonuçlanan guanin nükleotid-bağlayıcı proteine (G-protein) bağlanması yoluyla olur. Piperidin halkasının N-alkil yan zinciri üzerine bir metil ester grubunun ilavesi, esteraz ile hidrolitik metabolizmasına olan artmış hassasiyetinin temelini oluşturur ve bu şekilde etkisi çabuk sona erer. Hızlı eliminasyonundan sorumlu özel plazma ve doku esterazları tümüyle bilinmemektedir. Bununla birlikte psödokolinesteraz için bir substrat değildir ve bu nedenle klirensi kolinesteraz veya antikolinerjiklerin yetersizliğinden etkilenmez (85).

Sistemlere olan Etkileri

Santral sinir sistemi: Remifentanil EEG'de doza bağlı baskılanmaya neden olur. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, remifentanil infüzyonu sırasında herhangi bir konvülzyon vakası bildirilmemiştir. Serebral kan akımı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerine olan etkileri, diğer μ -opioidlerinkine benzer. Yine kas rijiditesi insidansında ve şiddetinde, doza bağlı artışa neden olur. Remifentanil etkisi, çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanil'den daha yüksek, alfentanil ile hemen hemen eşit gibidir. Serebral perfüzyon basıncında azalma alfentanil ve remifentanil'in yüksek dozlarında görülebilir ve sistemik kan akımındaki depresyona bağlıdır (85,86).

Kardiyovasküler sistem: Remifentanil ile kan dolaşımında görülen etkiler diğer anilidopiperidinlerle olan etkilere benzer (hafif bradikardi, kan basıncında %15-20'lik azalma). Yapılan çalışmaların hemen çoğunda hemodinamik değişkenlerdeki değişikliklerin doza bağlı olduğu izlenimi edinilmiştir. 2 mg/kg kadar remifentanil dozları sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Yine 5 mg/kg ve altındaki dozlarda histamin salınımına yol açmadığı gösterilmiştir (85,86).

Solunum sistemi: Doza bağımlı olarak solunum depresyonu oluşturabilir. Bununla birlikte remifentanil'in sürekli infüzyon şeklinde uygulanması birikime neden olmadığı için infüzyonun kesilmesini takiben 10-15dk. sonra bu etkinin sona ermesi beklenir. Remifentanil'in solunumu deprese edici etkisi gerekirse naloksanla geri döndürülebilir. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesinin yalnızca doza değil, yaş genel tıbbi durum, ağrı ve başka uyarılar gibi çok sayıda etkene bağlıdır (85,86).

Hepatik ve Renal sistemler: Yapılan çalışmalarda remifentanil'in hepatik fonksiyonları etkilediğine dair herhangi bir veri elde edilememiştir. Karaciğer hastalığı olan ve olmayan kişiler arasında yapılan çalışmalarda klirenste ciddi bir fark görülmemiştir. Bunun yanında ciddi karaciğer yetersizliği olan kişiler, remifentanil'in neden olduğu solunum depresyonuna karşı daha hassastırlar. Yine remifentanil'in böbrekler üzerine ciddi yan etkisi olduğu da gösterilememiştir. Bu da böbrek hastası olan kişilerde remifentanil'e dayalı anestezinin uygun olabileceğini göstermektedir (86).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma etik kurul ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Tüp Bebek merkezinde Kontrollü ovulasyon stimülasyonu için Rekombinant FSH analogu + GnRH analogu (Antagonist protokol) kullanılan hasta grubunda gerçekleştirildi. Elektif koşullarda TVUSGFP (Transvaginal ultrasonografi eşliğinde follikül ponksiyonu) yöntemi ile oosit toplama işlemi uygulanan ASA (American Society of Anesthesiologist) I sınıfına dahil, 25-40 yaş arası, BMI (vücut kitle indeksi) 19-24 kg/m²,_menstrüasyonu düzenli ve 23-35 gün arası olan, FSH (Folikül Stimulan Hormon) <10 mIU/ml, LH (Lüteinizan Hormon)< 10 mIU/ml, E2 (Östradiol) <60 mIU/ml ve ejakulat sıvısındaki spermle fertilizasyon sağlanan 70 kişi dahil edildi. Yandaş hastalığı olan (endokrin, kardiyak, hepatik, solunumsal, renal vb), kişiler, allerji öyküsü bulunanlar, myom ve endometrioma saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kapalı zarf yöntemiyle randomize olarak Grup L (lokal anestezi) ve Grup G (genel anestezi) şeklinde iki gruba ayrılan hastaların demografik verileri (yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi) kaydedildi. Randomize olarak seçilen anestezi yöntemini istemeyen ya da diğer yöntemi tercih eden hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Sonuç olarak Grup L de: 38 hasta, Grup G de ise: 32 hasta değerlendirmeye alındı.(Tablo I-II) Premedikasyon uygulanmadan operasyon salonuna alınan hastalara 20G (gauge) branül ile intravenöz (i.v) periferik damar yolu açılarak dengeli elektrolit solüsyonu başlandı. Standart anestezi mönitörizasyonu (EKG, noninvaziv kan basıncı, puls oksimetre) uygulanan hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basıncı (SAB), diyastolik kan basıncı (DAB), ortalama arter basıncı(OAB) ve periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO₂) bazal değerleri ile operasyon sırasındaki değerleri kaydedildi. Lokal anestezi grubuna cerrahi ekip tarafından rutinde kullanılan 100mg %2 lik prilokain ile paraservikal blok ve 0.75 mg kg⁻¹ petidine HCl intramuskuler uygulandı. Genel anestezi grubuna indüksiyonda 10 µg kg⁻¹ atropin,1 µg kg⁻¹ remifentanil ve 2.5 mg kg⁻¹

propofol uygulandı. İşlem sırasında KAH ve OAB değerleri bazal değerlerin %20'nin üzerine çıktığı durumlarda yetersiz analjezi kabul edilerek 0.5 µg kg⁻¹ remifentanil ilave edildi. Postoperatif dönemde hastaların Aldrete derlenme skoru (≥9 olma süresi), cerrahi memnuniyet ve yan etkiler (solunum depresyonu, kaşıntı, bulantı-kusma vb) değerlendirildi. Cerrahi memnuniyet hastanın cerrahi sırasında hareket edip etmemesine göre değerlendirildi ve "Hasta cerrahi işlem sırasında hareket ederek follikül ponksiyonuna engel oldu mu" sorusuna yanıt arandı.

Transvajinal ultrasonografi eşliğinde follikül ponksiyonu uygulanan iki grup hastanın işlem sonrası elde edilen oosit sayısı, fertilizasyon oranları, transfer edilen embriyo sayıları, gebelik oranları, implantasyon oranları (transfer edilen embriyolardan kaç tanesinin implante olduğu) değerlendirildi.

MODİFİYE ALDRETE DERLENME SKORLAMASI:

<u>Bilinç</u>	Yanıt yok	0
	Uykulu, uyandırılabilir	1
	Uyanık, bilinçli	2
<u>Aktivite</u>	Yok	0
	İki ekstremitisini hareket ettirebilir	1
	Dört ekstremitte hareketli ve emirlere uyar	2
<u>Solunum</u>	Apneik veya mekanik ventilasyonda	0
	Dispneik, sınırlı solunum veya takipne	1
	Derin inspirasyon, öksürük	2
<u>Oksijen Satürasyonu</u>	Oksijen desteği ile SpO ₂ < %92	0
	Oksijen desteği ile SpO ₂ > %92	1
	Oda havasında SpO ₂ > %92	2
<u>Kan Basıncı</u>	Preanestezik düzeyin ± %50	0
	Preanestezik düzeyin ± %20-49	1
	Preanestezik düzeyin ± %20	2

Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 olan hastalar Derlenme odasından servise alınabilir.

Tablo 1: Grup L' deki hastaların demografik verileri

Hasta no	Grup	Protokol	Yaş	Ağırlık	Operasyonsüresi	Op.tarihi
1	L	2007085280	37	69	10 dk.	09.07.2008
2	L	2007080792	31	60	10 dk.	09.07.2008
3	L	2007028419	36	57	15 dk.	09.07.2008
4	L	2008018851	25	59	5 dk.	09.07.2008
5	L	2007119133	38	59	5 dk.	10.07.2008
6	L	2007076423	29	46	10 dk.	10.07.2008
7	L	2007049493	34	67	10 dk	10.07.2008
8	L	2007091171	37	63	5 dk	10.07.2008
9	L	1998144703	34	55	10 dk.	12.07.2008
10	L	2006058817	38	68	10.dk	12.07.2008
11	L	2007104153	35	60	10.dk	12.07.2008
12	L	1996087312	40	67	5 dk.	12.07.2008
13	L	2007047073	27	50	15 dk.	12.07.2008
14	L	2005058094	21	56	20 dk.	15.07.2008
15	L	2007084034	35	63	10 dk.	15.07.2008
16	L	2007023760	26	58	15 dk.	15.07.2008
17	L	1999059460	30	64	10 dk.	19.07.2008
18	L	2007037102	39	70	15 dk.	21.07.2008
19	L	2006068380	31	60	20 dk.	21.07.2008
20	L	1998058541	32	70	15 dk.	21.07.2008

21	L	2008005741	33	61	10 dk.	21.07.2008
22	L	2007045037	36	70	15 dk.	21.07.2008
23	L	2004047850	29	60	5 dk.	23.07.2008
24	L	2007058768	38	72	10 dk.	24.07.2008
25	L	2007089630	32	50	20 dk	24.07.2008
26	L	2007078780	25	58	15 dk.	24.07.2008
27	L	2007133997	32	74	15 dk.	25.07.2008
28	L	2007046182	38	60	10 dk.	27.07.2008
29	L	2007085332	37	65	15 dk.	28.07.2008
30	L	2008021162	26	62	5 dk.	28.07.2008
31	L	2006088619	31	76	15 dk.	28.07.2008
32	L	2002026959	30	61	10 dk.	28.07.2008
33	L	2008025099	32	70	15 dk.	28.07.2008
34	L	2007094829	31	49	5 dk.	30.07.2008
35	L	2007019090	38	58	5 dk.	30.07.2008
36	L	1991551406	40	65	15 dk.	31.07.2008
37	L	2008001948	35	72	15 dk.	31.07.2008
38	L	2002072880	25	55	5 dk	31.07.2008

Tablo 2: Grup G' deki hastaların demografik verileri

Hasta no	Grup	Protokol	Yaş	Ağırlık	Operasyonsüresi	Op.tarihi
1	G	2007097899	29	78	20 dk.	09.07.2008
2	G	2007104672	26	45	15 dk.	09.07.2008
3	G	2008015573	38	75	25 dk.	09.07.2008
4	G	2008018772	23	51	15 dk.	09.07.2008
5	G	2001033875	37	68	15 dk.	09.07.2008
6	G	2008003390	25	70	5 dk.	10.07.2008
7	G	2004077602	25	66	20 dk.	10.07.2008.
8	G	2006083813	31	60	15 dk.	10.07.2008
9	G	2006079300	39	68	20 dk.	10.07.2008
10	G	2007072588	37	74	15 dk.	10.07.2008
11	G	2007110262	28	63	10 dk.	12.07.2008
12	G	2007039291	28	52	15 dk.	13.07.2008
13	G	2003014882	29	63	15 dk.	14.07.2008
14	G	2007112010	24	60	10 dk.	14.07.2008
15	G	2007032058	34	62	25 dk.	14.07.2009
16	G	2007109075	33	65	10 dk.	23.07.2008
17	G	2007039866	33	70	15 dk.	24.07.2008
18	G	1994170285	33	58	15 dk.	24.07.2008
19	G	2007038636	32	74	20 dk.	25.07.2008
20	G	1995011571	34	56	10 dk.	25.07.2008

21	G	2007048738	25	64	30 dk.	25.07.2008
22	G	2007053263	24	70	15 dk.	25.07.2008
23	G	2008074064	33	70	20 dk.	26.07.2008
24	G	2007055415	28	62	15 dk.	26.07.2008
25	G	2007111522	28	62	15 dk.	26.07.2008
26	G	2006069177	32	55	15 dk.	26.07.2008
27	G	2007123320	30	58	10 dk.	26.07.2008
28	G	2008030438	32	57	10 dk.	30.07.2008
29	G	2007101025	26	55	10 dk.	30.07.2008
30	G	1997077723	37	66	10 dk.	30.07.2008
31	G	2007025228	32	63	15 dk	07.08.2008
32	G	2007122195	29	63	20 dk.	12.08.2008

BULGULAR

Hastaların demografik verileri (yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi), operasyon süreleri t- testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo III).

Tablo III: Hastaların demografik verileri, Ort±SD

	Grup G (n:32)	Grup L (n:38)	P değeri
Yaş (yıl)	30.6±4.6	32.4±4.6	0.104
Kilo (kg)	63.4±7.8	61.4±6.6	0.252
Boy (cm)	163.4±7.6	163.8±5.3	0.787
BMI (kg/m²)	23.6±1.3	22.8±1.9	0.060
Operasyon süresi	11.8±5.9	10.5±4.7	0.295

Hastaların peroperatif dönemdeki hemodinamik parametreleri (sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları ve kalp atım hızı) t-testi ile değerlendirildi. Grup G'de bazal ölçümlere göre de sonraki ölçümler istatistiksel olarak daha düşük saptandı(*p<0.05). Gruplar arasında bazal kalp atım hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar arası değerlendirmede induksiyon sonrası ve operasyon sırasındaki KAH, SAB, DAB ve OAB değerleri ise genel anestezi grubunda daha düşük bulundu. (Tablo IV).

Tablo IV: Hemodinamik değişimler, Ort±SD

		Bazal değerler	İndüksiyon sonrası	İntraoperatif dönem
KAH	Grup G	94.9±15.4	81.5±12*	78.7±10.3*
	Grup L	94.9±14.7	108±18.8	103.6±20.5
SAB	Grup G	111.5±16	93.2±12.6*†	96.2±11.2*†
	Grup L	114.5±14.4	117.6±16.9	114.5±16
DAB	Grup G	69.6±10.3	57.8±10.6*†	61.3±8.7*†
	Grup L	73.1±10.4	72.7±12.8	72.4±11.9
OAB	Grup G	84±11.4	69.3±10.3*†	72.3±9.3*†
	Grup L	86.6±10.9	87.1±13.2	86.1±12.8

*p<0.05 gruplar arası, †p<0.05 bazale göre grup içi değerlendirme

Genel anestezi uygulanan grupta aldrete derlenme skoru ≥ 9 olma süresi sadece 1 hastada 4 dk bulunurken, 5 hasta da 3 dk diğerlerinde ise 1-2 dk da oldu. Cerrahi memnuniyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.358).

Tablo V: Hastaların TVUSFP sonrası değerleri

	Grup G (n:32)	Grup L (n:38)	P değerleri
FSH	6.7±2.6	7.6±3.2	0.190
LH	4.8±1.8	5.5±3	0.294
E ₂	41.5±15.8	43±14.4	0.699
Oosit sayısı	11.6±8.4	8.1±7	0.065
M2 sayısı	9±6.3	6.5±5.5	0.090
M2/oosit sayısı	82±18.1	83.4±19.9	0.760
Fertilize oosit sayısı	6.4±4.7	4.7±3.9	0.101
ICSI yapılan oosit sayısı	9.3±6.3	6.7±5.6	0.080
Fertilizasyon oranı	73.7±20.1	73.4±25.3	0.967
Transver embrio sayısı	2.7±0.6	2.4±0.8	0.045*
Kese sayısı/transfer embrio sayısı	29.6±30.4	26.7±31	0.693
USG kese sayısı	0.8±0.8	0.7±0.8	0.709
IVF sayısı	1.5±0.5	1.3±0.6	0.410
Gebelik oranı (%)	%56.3	%44.7	0.236

Hastaların TVUSFP donrası değerleri Tablo V’de görülmektedir. Hastaların over rezervi hakkında fikir veren bazal hormon parametreleri (siklusun 3.günü FSH, LH, estradiol hormon seviyeleri) arasında fark yoktu. Genel anestezi grubunda ortalama toplam 11.6±8.4 oosit aspire edilirken lokal anestezi grubunda sayı 8.1±7 idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemekle birlikte genel anestezi grubunda toplam oosit sayısı ve metafaz-II (m2) oosit sayısı da toplam oosit sayısına paralel olarak genel anestezi grubunda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Fertilize olan oosit sayısı ve toplam

fertilizasyon oranı her iki grupta benzerdi. Transfer edilen embrio sayısı genel anestezi grubunda istatistiksel olarak sınırda bir anlamlılıkta fazla olmakla birlikte (2.7 ± 0.6 vs. 2.4 ± 0.8 , $p=0.045$) her iki grubun implantasyon oranları benzer saptandı ($\%29.6 \pm 30.4$ vs. $\%26.7 \pm 31$, $p= NS$). Çalışmanın sonunda genel anestezi grubunda gebelik oranı $\%56.3$ iken paraservikal blok uygulanan grupta oran $\% 44.7$ saptandı.

TARTIŞMA

IVF girişiminde anestezi tekniği veya ajanın seçimi önemlidir. Kısa bir işlem olan IVF’de ilaçlara bağlı toksik etkilerin minimal düzeyde olması önemli olduğu için günümüze dek değişik anestezi teknikleri kullanılmış ve hala bu konu araştırılmaktadır. Anesteziden hızlı derlenme ve OPU sırasında oositler üzerine minimal etki, seçilecek ilaçta aranan özelliklerdir. Daha iyi hemodinamik stabilite, daha az bulantı, kusma ve daha az psikomotor instabilite yapan ajan ve teknikler tercih edilmelidir.

Günübirlilik cerrahi girişim olan IVF de kullanılacak ideal opioid de hızlı etki göstermeli, çabuk titre edilebilmeli, derlenme süresi kısa ve yan etkisi (bulantı, kusma gibi) minimal olmalı ya da olmamalıdır. Esterazlar tarafından metabolize edilen remifentanil hidroklorür, günübirlilik anestezide tercih edilebilecek farmakokinetik özelliklere sahiptir. Remifentanil, iyi analjezi sağlayabilen, uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilen bir opioiddir. Glass PSA ve ark. (87) remifentanil’in plazma ile etkide bulunduğu kompartman arasında dengelenme yarı ömrünün 1-1.5 dakika olduğu ve bu kısa “dengelenme yarı ömrü” hızlı yeniden dağılımla birlikte, etkinin doruğa erişme süresinin 1.5 dakika olduğunu belirtmektedir. Bigat ve ark (88) OPU işleminde intraoperatif hemodinami ve postoperatif derlenme yönünden propofol/fentanil, propofol/remifentanil ve midazolam/fentanil kombinasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada gruplar arasında fark olmadığını saptamışlardır. Tüm gruplarda induksiyon sonrası kan basıncı ve kalp atım hızında bazal değerlere göre düşme görüldüğünü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada klinik olarak propofol/remifentanil grubunda kan basıncı, kalp atım hızı değişiklikleri daha belirgin, midazolam/fentanil grubunda ise daha stabil bir hemodinami görülmüştür. Bizim çalışmamızda genel anestezi ile lokal anestezi karşılaştırıldığı için beklendiği üzere induksiyon sonrası ve operasyon sırasındaki KAH, SAB,

DAB ve OAB deęerleri genel anestezi grubunda daha dūřuk bulunmuřtur. Ancak bu dūřüklük istatistiksel olarak anlamlı deęildir.

Casati ve ark.(89) OPU vakalarında propofol/fentanil ve midazolam/remifentanil kombinasyonlarını kullanarak yaptıkları çalışmalarında, midazolam/remifentanil grubunda ek ilaç gereksinimi olan olgu sayısını oldukça az gözlemişler (% 13 olgu) ve Aldrete skorunun 10'a ulaşma süresini daha kısa bulmuşlardır. Bigat ve ark.'nın (88) , intraoperatif hemodinami ve postoperatif derlenme yönünden propofol/fentanil, propofol/remifentanil ve midazolam/fentanil kombinasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; Aldrete derlenme skorları gruplar arası karşılaştırıldığında 5.dk'da midazolam/fentanil grubunda 6.3 ± 2.6 , 10.dk'da 7.8 ± 2.1 , 15.dk'da 8 ± 2.1 iken propofol/ remifentanil ve propofol/fentanil gruplarında hep 9'un üzerinde bulunmuştur. En yavaş derlenme midazolam/fentanil grubunda bulunmuş ve bu grup derlenme yönünden diğer iki grupla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş, en hızlı derlenme propofol/ remifentanil grubunda bulunmuş, fakat propofol/fentanil grubuyla arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. En hızlı derlenme propofol/ remifentanil grubunda olmasına karşın en fazla ek ilaç gereksinimi (%53) de bu grupta saptanmıştır. Biz alışmamızda lokal anestezi ile genel anestezi gruplarını karşılaştırdığımız için lokal anestezi grubunda Aldrete skoruna bakamadık. Genel anestezi alan gruptaki Aldrete derlenme skorunun ≥ 9 olma süresi ise sadece bir hastada 4 dk bulunurken, 5 hastada 3dk , diğerlerinde ise 1-2 dk idi.

Wilhelm ve ark. (90) IVF'de oosit alımı sırasında spontan solunumda $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ remifentanil infüzyonu kullandıkları çalışmalarında olguların %54'ünde kaşıntı dışında yan etki ve kas rijiditesi gözlememişlerdir. Casati ve ark.(89) OPU vakalarında sedasyon amacıyla propofol/fentanil ve midazolam/remifentanil'i karşılaştırdıklarında, cerrahi memnuniyeti propofol/fentanil grubunda daha iyi bulduklarını, midazolam/remifentanil grubunda % 20 kaşıntı, % 13 kas rijiditesi görüldüğünü bildirmişlerdir. Murthy ve ark. (91) IVF sırasında

anestezik yaklaşımla ilgili çalışmalarında TIVA uygulanan grupla inhalasyon grubu karşılaştırılmış; TIVA uygulanan grupta 2-4 mg/ kg dozunda propofol infüzyonu uygulanmış, analjezi için propofol/fentanil/pethidine /morfin kullanılmış. TIVA uygulanan 670 hastanın 14'ünde bulantı, 12'sinde nistagmus, 8'inde bulantıya eşlik eden kusma, 8'inde muskuler rijidite, 8'inde baş ağrısı, 7'sinde rijidite görülmüş. Biz çalışmamızda genel anestezi uygulanan grupta herhangi bir yan etkiye rastlamadık.

Hammadeh ve ark.'nın (92) çalışmalarında IVF için OPU işleminde genel anestezi uygulanan gruptaki 106 hasta ile sedasyon grubundaki 96 hasta karşılaştırılmıştır. Genel anestezi için remifentanil/propofol veya remifentanil/isofluran; sedasyon için ise midazolam, propofol veya diazepamı uygulamışlardır. Genel anestezi uygulanan grupta daha fazla oosit toplanmış, fakat fertilizasyon oranı ile gebelik oranını gruplar arasında farklı bulmamışlar ve OPU işleminde genel anestezi gereken durumlarda remifentanil kullanımının uygun bir alternatif olduğunu ve önerilebileceğini bildirmişlerdir. Casati ve ark.'nın(89) sedasyon amacıyla kullanılan propofol/fentanil ile midazolam/remifentanil'in karşılaştırıldığı çalışmalarında propofol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla hasta aynı yöntemi tercih etmiş,ancak daha fazla solunum depresyonu gözlenmiştir. Her iki teknikde de cerrahi başarı ve teknik açısından fark saptanmamıştır. Vincent ve ark. (93) farklı olarak ZİFT nedeniyle genel anestezi uygulanan kadınlarda propofol-N₂O anestezisi ile tiyopental - N₂O/isofluran karşılaştırıldığında propofol- N₂O grubunda %29 olarak saptanan devam eden gebelik oranı, tiyopental- N₂O/isofluran grubunda %54 olarak bulunmuştur. Beilin ve ark.(94) propofol ve GİFT sonrası doğum oranını incelemişler ve oranın hafif yükseldiğini bildirmişlerdir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Oran propofol uygulanan kadınlarda % 33, propofol uygulanmayanlarda % 30 olarak saptanmıştır. Chiristiens ve ark. (96) transvajinal oosit alınması sırasında genel anestezi uygulanan hastalarda folikül sıvısındaki propofol konsantrasyonu ile ilgili olarak yaptıkları çalışmalarında; anestezi süresi uzadıkça propofol

konsantrasyonunun yükseldiğini saptarlarken, Ben-Shlomo ve ark.(95) da propofol kullanılarak yapılan çalışmada oosit fertilizasyonu ve erken embriyo kalitesini incelemişler ve 130 infertil kadında propofole maruz kalma süresi, foliküler sıvıdaki propofol konsantrasyonu açısından ilk ve son aspire edilen oositler arasında farkın arttığını bulmuşlardır. Ancak fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi ilk, orta ve son aspire edilen folliküllerde benzer olarak saptanmıştır. Pierce ve ark.(97) GİFT’de propofol ve tiyopental’i karşılaştırmış ve gebelik oranlarında bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. Tsutsui ve ark.’nın (98) IVF işleminde oosit alımı sırasında hastanın hareketini önleyen hedef propofol konsantrasyonu ve kullanılan azot protoksit’in toplam propofol miktarındaki etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; azot protoksit kullanılan grupta propofol miktarı istatistiksel anlamı olarak daha az bulunmuş, ancak gruplar arası postoperatif analjezi, uyanma zamanı ve gebelik oranları açısından fark bulunmamıştır. Rosenblatt ve ark.’nın (99) IVF yapılan hastalarda propofol kaynaklı sedasyon tekniğinin donör oositleri, transfer edilen embriyo sayısı, implantasyon oranı ve gebelik oranlarına etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 117 hastanın 14’üne midazolam/fentanil ile sedasyon (nonpropofol grup), 103 hastaya da midazolam/fentanil/propofol (1.87-8 mg/kg doz aralığında) uygulanmış (propofol grup). İmplantasyon oranı propofol grubunda %52.7, nonpropofol grupta % 50 olarak saptanmış. % 50 ‘nin üzerindeki kümülatif embriyo skorları ise her iki grupta da benzer oranda bulunmuş(% 78.6). Gebelik oranlarına bakıldığında propofol grubunda % 42.7 saptanarak nonpropofol gruba göre %11.4 oranında daha fazla gebelik oranı bulunmuş(nonpropofol grup % 28.6). Bu sonuçlar nedeniyle IVF sırasında OPU işleminde propofol kullanımının gebelik oranları, implantasyon oranı ve kümülatif embriyo skorları üzerine negatif bulgu saptanmadığı belirtilmiştir. Wilhelm ve ark. (90) tarafından yardımcı üreme tedavisinde genel anestezi ile uygulanan hastalar ile standardize MAC (monitörize anestezi bakım) tekniği ile remifentanil infüzyonu uygulanan hastalar karşılaştırılmış. Genel anestezi uygulanan gruba propofol ve

alfentanil ile indüksiyon yapıldıktan sonra idamede isofluran veya propofol infüzyonu uygulanmış, ikinci gruba lokal anestezi uygulanmadan remifentanil infüzyonu ile standardize MAC (monitörize anestezi bakım) uygulanmış. MAC uygulanan grupta gebelik oranları IVF ile (28.2 vs. 16.3%), ICSI ile (32.2% vs. 18.8%) olarak büyük oranda yüksek olarak bulunmuş. Yardımcı üreme tekniklerinde remifentanil kaynaklı MAC tekniğinde genel anesteziye göre anlamlı olarak yüksek gebelik oranı saptanmıştır.

Lokal anesteziklerin in vitro üreme fizyolojisini etkilediğini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur(100,101). Schnell ve ark.(101) maymun ve oositler üzerine yaptıkları çalışmalarda lidokain, bupivakain ve 2-kloropropokain gibi lokal anestezi ajanlarının fertilizasyon ve embriyo gelişimini olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. Dell Vale ve ark. (101) tarafından lidokainle ilgili başka bir deneysel çalışmada lidokain'in preimplantasyon fare embriyolarının gelişimini etkilediği bildirilmiştir. Farklı olarak insanlarda lokal anestezi ajanlarının oosit alınması, GİFT, ZİFT esnasında kullanımını kısıtlayan herhangi bir veri yoktur. Wikland ve ark. (102) tarafından lidokain ile paraservikal blok yapılan kadınlarda lidokainin folliküler sıvıda tesbit edilmiş ancak bu hastalarda lidokainin oosit fertilizasyonu ve gebelik insidansını azaltmadığı bildirilmiştir. Levebvre ve ark. (103) GİFT prosedüründe genel anestezi ile epidural anestezi arasında gebelik oranları bakımından fark bulmamışlardır. Martin ve ark. (104) IVF hastalarında yaptıkları çalışmada spinal anestezide lidokaine 10 mcg fentanil eklenmesinin peroperatif ve postoperatif dönemde opioid kullanımını azaltarak hasta konforunu arttırdığını göstermişlerdir. Kim WO. ve ark.'na ait (105) IVF'de genel ve lokal anestezinin klevaj ve gebelik oranlarına etkisinin incelendiği 115 prospektif çalışmanın metaanaliz sonuçları da iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar deneysel çalışmalarla insan çalışmalarının korele olmadığını göstermektedir. Christiaens ve ark.'nın (21), yardımcı üreme tekniklerinde transvajinal oosit aspirasyonu sırasında genel anestezi (alfentanil ve propofol) ile paraservikal lokal anestezi blok (mepivakain) etkilerini

karşılaştırdıkları vaka kontrollü çalışmalarında fertilizasyon oranları, transfer edilen embriyonun implantasyona başlama zamanı, transfer edilen embriyonun implantasyona devam etme süresi ve gebelik oranlarına bakıldığında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda genel anestezi grubunda ortalama toplam 11.6 ± 8.4 oosit aspire edilirken, lokal anestezi grubunda sayı 8.1 ± 7 idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemekle birlikte genel anestezi grubunda toplam oosit sayısı daha fazla idi. Metafaz-II oosit sayısı da toplam oosit sayısına paralel olarak genel anestezi grubunda daha fazla bulundu; ancak bu parametrede de istatistiksel farklılık saptanmadı. Fertilize olan oosit sayısı ve toplam fertilizasyon oranı her iki grupta benzerdi. Fertilizasyon oranlarının benzer oluşu oositlerin genel anesteziye bağlı olumsuz bir etkilenmeye uğramadığını desteklemektedir. Transfer edilen embriyo sayısı genel anestezi grubunda istatistiksel olarak sınırda bir anlamlılıkta fazla (2.7 ± 0.6 vs. 2.4 ± 0.8 , $p=0.045$) olmakla birlikte her iki grubun implantasyon oranları ($\%29.6 \pm 30.4$ vs. $\%26.7 \pm 31$) benzer saptandı. Çalışmanın sonunda genel anestezi grubunda gebelik oranı $\%56.3$; paraservikal blok uygulanan grupta $\%44.7$ olarak saptandı. Sonuç olarak bulgularımız IVF tedavisinde oosit aspirasyonu sırasında propofol/remifentanil ile genel anestezi uygulanmasının oositler ve gebelik oranları üzerine olumsuz bir etki göstermediği yönündedir.

SONUÇ

IVF; kısa bir işlem olması, ilaçlara bağlı toksik etkilerin de minimal düzeyde tutulması önemli olduğu için değişik anestezi teknikleri kullanılmış ve hala araştırılmaktadır. Bu çalışma TVUSFP sırasında propofol ve remifentanil ile uygulanan intravenöz genel anestezinin oosit sayısı, fertilizasyonu ve embriyo gelişimine olan etkilerinin yanısıra peroperatif dönemdeki hemodinamik parametreler, SpO₂, cerrahi memnuniyet, Aldrete derlenme skoru ve yan etkileri yönünden araştırmak ve sonuçları rutinde uygulanan paraservikal lokal anestezi blokla karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirildi.

Bizim çalışmamızda genel anestezi ile lokal anestezi karşılaştırıldığı için doğal olarak induksiyon sonrası ve operasyon sırasındaki KAH, SAB, DAB ve OAB değerleri genel anestezi grubunda daha düşük bulundu. Ancak bu düşüklük klinik olarak kabul edilebilir sınırlardaydı. Lokal anestezi grubunda Aldrete skoruna bakmadık, genel anestezi alan gruptaki Aldrete derlenme skorunun ≥ 9 olma süresi ise sadece 1 hastada 4 dk bulunurken, 5 hastada 3dk diğerlerinde ise 1-2dk idi. Cerrahi memnuniyet her iki grupta da sağlandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Yan etki açısından her iki grupta da bir bulgu saptanmadı. Propofol ve remifentanil ile intra venöz genel anestezi uygulanan grupta hemodinaminin klinik olarak stabil seyretmesi, derlenme süresinin kısa olması, cerrahi memnuniyetin sağlanması, bulantı ve kusma gibi yan etkilerin görülmemesi nedeni ile genel anestezi gereken olgularda propofol/remifentanil uygulamasının iyi bir alternatif olabileceği kanısına varılmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemekle birlikte genel anestezi grubunda toplam oosit sayısı ve metafaz-II oosit sayısı toplam oosit sayısına paralel olarak daha fazla bulundu. Fertilize olan oosit sayısı ve toplam fertilizasyon oranı her iki grupta benzerdi. Fertilizasyon oranlarının benzer oluşu oositlerin genel anesteziye bağlı olumsuz bir etkilenmenin dışında olduğunu desteklemiştir. Transfer edilen embriyo sayısı genel anestezi grubunda istatistiksel

olarak sınırda bir anlamlılıkta fazla olmakla birlikte her iki grubun implantasyon oranları benzer saptandı. Çalışmanın sonunda genel anestezi grubunda gebelik oranı %56.3 iken paraservikal blok uygulanan grupta % 44.7 olarak saptandı. Sonuç olarak bulgularımız IVF tedavisinde oosit aspirasyonu sırasında genel anestezi uygulanmasının oositler ve gebelik oranları üzerine olumsuz bir etki göstermediği yönündedir. Elde edilen verilere dayanarak propofol/ remifentanil ile uygulanan intravenöz genel anestezinin IVF'de oositler ve gebelik oranları üzerinde olumsuz bir etki göstermediği; genel anestezi gereken IVF olgularında iyi bir alternatif olabileceği kanısına varılmıştır.

ÖZET

Elektif koşullarda TVUSGFP (Transvaginal ultrasonografi eşliğinde follikül ponksiyonu) yöntemi ile oosit toplama işlemi uygulanan ASA (American Society of Anesthesiologist) I sınıfına dahil, 25-40 yaş arası, BMI (vücut kitle indeksi) $19-24 \text{ kg/m}^2$, menstrüasyonu düzenli ve 23-35 gün arası olan, FSH (Folikül Stimulan Hormon) $<10 \text{ mIU/ml}$, LH (Lüteinizan Hormon) $< 10 \text{ mIU/ml}$, E2 (Östradiol) $<60 \text{ mIU/ml}$ ve ejakulat sıvısındaki spermle fertilizasyon sağlanan 70 kişi dahil edildi. Yandaş hastalığı olan (endokrin, kardiyak, hepatik, solunumsal, renal vb) kişiler, allerji öyküsü bulunanlar, myom ve endometrioma saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kapalı zarf yöntemiyle randomize olarak Grup L (lokal anestezi) ve Grup G (genel anestezi) şeklinde iki gruba ayrılan hastaların demografik verileri (yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi) kaydedildi. Randomize olarak seçilen anestezi yöntemini istemeyen ya da diğer yöntemi tercih eden hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Sonuç olarak Grup L de: 38 hasta, Grup G de ise : 32 hasta değerlendirmeye alındı. Premedikasyon uygulanmadan operasyon salonuna alınan hastalara 20 G (gauge) branül ile intravenöz periferik damar yolu açılarak dengeli elektrolit solüsyonu başlandı. Standart anestezi monitörizasyonu (EKG, noninvaziv kan basıncı, puls oksimetre) uygulanan hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basıncı (SAB), diyastolik kan basıncı (DAB), ortalama arter basıncı(OAB) ve periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO2) bazal değerleri ile operasyon sırasındaki değerleri kaydedildi. Lokal anestezi grubuna 100mg %2 lik prilokain ile paraservikal blok ve 0.75 mg kg^{-1} petidine HCl intramüsküler uygulandı. Genel anestezi grubuna indüksiyonda $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ atropin, $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ remifentanil ve 2.5 mg kg^{-1} propofol uygulandı. İşlem sırasında KAH ve OAB değerleri bazal değerinin %20'nin üzerine çıktığı durumlarda yetersiz analjezi kabul edilerek $0.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ remifentanil ilave edildi. Postoperatif dönemde hastaların Aldrete derlenme skoru (≥ 9 olma süresi), cerrahi memnuniyet ve yan etkiler (solunum depresyonu, kaşıntı, bulantı-kusma vb) değerlendirildi. Cerrahi memnuniyet

hastanın cerrahi sırasında hareket edip etmemesine göre değerlendirildi ve ‘‘Hasta cerrahi işlem sırasında hareket ederek follikül ponksiyonuna engel oldu mu’’ sorusuna yanıt arandı.

Hastaların demografik verileri (yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi), operasyon süreleri t- testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların peroperatif dönemdeki hemodinamik parametreleri (sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları ve kalp atım hızı) t-testi ile değerlendirildi. Grup G’de bazal ölçümlere göre de sonraki ölçümler istatistiksel olarak daha düşük saptandı (*p<0.05). Gruplar arasında bazal kalp atım hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar arası değerlendirmede indüksiyon sonrası ve operasyon sırasındaki KAH, SAB, DAB ve OAB değerleri ise genel anestezi grubunda daha düşük bulundu.

Genel anestezi uygulanan grupta Alderete derlenme skoru ≥ 9 olma süresi sadece 1 hastada 4 dk bulunurken, 5 hasta da 3 dk diğerlerinde ise 1-2 dk da oldu. Cerrahi memnuniyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.358). Yan etki açısından her iki grupta da bir bulgu saptanmadı. Propofol ve remifentanil ile intra venöz genel anestezi uygulanan grupta hemodinaminin klinik olarak stabil seyretmesi, derlenme süresinin kısa olması, cerrahi memnuniyetin sağlanması, bulantı ve kusma gibi yan etkilerin görülmemesi nedeni ile genel anestezi gereken olgularda propofol/remifentanil uygulamasının iyi bir alternatif olabileceği kanısına varılmıştır.

Hastaların over rezervi hakkında fikir veren bazal hormon parametreleri (siklusun 3.günü FSH, LH, estradiol hormon seviyeleri) arasında fark yoktu. Genel anestezi grubunda ortalama toplam 11.6 ± 8.4 oosit aspire edilirken lokal anestezi grubunda sayı 8.1 ± 7 idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemekle ve genel anestezi grubunda toplam oosit sayısı ve metafaz-II (m2) oosit sayısı da toplam oosit sayısına paralel olarak genel anestezi grubunda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı. Fertilize olan oosit sayısı ve toplam fertilizasyon oranı her iki grupta benzerdi. Fertilizasyon

oranlarının benzer oluşu oositlerin genel anesteziye bağlı olumsuz bir etkilenmenin dışında olduğunu desteklemiştir. Transfer edilen embrio sayısı genel anestezi grubunda istatistiksel olarak sınırda bir anlamlılıkta fazla olmakla birlikte (2.7 ± 0.6 vs. 2.4 ± 0.8 , $p=0.045$) her iki grubun implantasyon oranları benzer saptandı ($\%29.6 \pm 30.4$ vs. $\%26.7 \pm 31$, $p= NS$). Çalışmanın sonunda genel anestezi grubunda gebelik oranı $\%56.3$ iken paraservikal blok uygulanan grupta oran $\% 44.7$ olarak saptandı.

Sonuç olarak bulgularımız IVF tedavisinde oosit aspirasyonu sırasında propofol/ remifentanil ile uygulanan intravenöz genel anestezi uygulanmasının oositler ve gebelik oranları üzerine olumsuz bir etki göstermediği yönündedir. Elde edilen verilere dayanarak propofol/ remifentanil ile uygulanan intravenöz genel anestezinin IVF’de oositler ve gebelik oranları üzerinde olumsuz bir etki göstermediği; genel anestezi gereken IVF olgularında iyi bir alternatif olabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

This study included 70 patients aged 25-40 years, with ASA I score and BMI level 19-24 kg/m², who are regulary menstruating between 23-35 days with FSH level < 10 mIU/L , LH level <10 mIU/L, E2 level <60 mIU/L and fertilized with sperms in ejaculate after oocytes retrieval by means of tranvaginal ultrasound guided follicle punction under elective conditions. The patients with comorbidities (endocrine, cardiac, hepatic, pulmonary, renal, etc), allergic history and diagnosis of myoma or endometrioma were excluded from the study. By using closed envelope method, the patients were randomized into Group L (local anesthesia) and Group G (general anesthesia) and demographical data (age, weight, height, body mass index) were recorded. The patients rejecting randomized anesthesia method or requesting another method were excluded from the study. As a result, 38 patients in Group L and 32 patients in Group G were included for evaluation. The patients in operating room had 20 G intravenous access for balanced electrolyte solution without prior premedication. The patients had standart monitorization for anesthesia (ECG, noninvasive BP, pulse oxymeter) and both basal and procedural data including heart rate (HR), systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP), average BP (ABP) and SpO₂ values were recorded. Local anesthesia group received paracervical block with 100 mg prilocain 2% and intramuscular administration of petidine 0.75 mg/kg. The patients in general anesthesia group received atropin 10 µg/kg, remifentanil 1 µg/kg and propofol 2.5 mg/kg for induction. During procedure, when the HR and ABP levels exceed 20% of basal levels, analgesia was regarded as in sufficient and remifentanil 0.5 µg/kg was added. Aldrete's recovery score (time for ≥ 9 score), surgical stasfaction and adverse effects (pulmonary depression, itching, nausea-vomiting) were evaluated in postoperative period. Surgical satisfaction was evaluated by unintentional movements during procedure and question was asked as "Does the patient prevent follicle punction by movements during procedure?".

Demographical data (age, weight, height, body mass index) and operative time had shown no statistically significance with t-test. Peroperative hemodynamic parameters were also compared with t-test. The data in Group G was found to be statistically lower than basal values (* $p < 0.05$). Basal HR, systolic, diastolic and average arterial BP showed no statistical difference between groups. In general anesthesia group, HR, SBP, DBP and ABP levels were found to be lower after induction and during procedure.

The duration to achieve Alderte's recovery score over 9 was 1-2 minutes in all patients but 3 minutes in 5 patients and 4 minutes in one patient. There was no significant difference in surgical satisfaction between groups ($p > 0.358$). There was no adverse effect in both groups. Hemodynamic stability, short recovery duration, enough surgical satisfaction and no adverse effect by using intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl make this combination a favorable choice in patients requiring general anesthesia.

There was no significant difference between basal hormon levels (FSH, LH, E2 at 3rd day of menstrual cycle) indicating ovarial reserve. In average 11.6 ± 8.4 oocytes were retrieved in general anesthesia group and only 8.1 ± 7 oocytes in local anesthesia group. The total number of oocytes was higher in general anesthesia group as well as the number of oocytes at metaphase-II stage but it was found to be statistically insignificant. The number of fertilized oocytes and fertilization rate were similiar in both groups. The similar fertilization rates excluded negative effect of general anesthesia on oocytes. Although, the number of transferred embryo in general anesthesia group seemed to be significantly higher (2.7 ± 0.6 vs 2.4 ± 0.8 , $p = 0.045$), the fertilization rates in both group were similiar (29.6 ± 30.4 % vs. 26.7 ± 31 %, $p = NS$). As a result, the pregnancy rate in general anesthesia group was 56.3% whereas in local anesthesia group was it was 44.7%.

In conclusion, administration of intravenous general anesthesia with propofol/remifentanyl during oocyte aspiration in IVF treatment supported to have no negative effect on oocytes and pregnancy rates.

KAYNAKLAR

- 1) Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara: Güneş,1996.s 1119-1129,1287.
2. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial of endometrial measurements. Fertil Steril 1991; 56:836-841.
3. Rutherford AJ, Strauss JF, Steirtegham AV: Implantation and Endometrial Function: Fauser BJ (ed) Molecular Biology in Reproductive Medicine Newyork, The Parthenon Publishing Group
4. Murphy AA. Diagnostic and operative laparaskopi. In Thompson JD. Rock JA. Editors. TeLinde's Operative Gynecology. Philedelphia, JB Lippincott 1992, 361-84.
5. Wikland M, Nilsson L, Janson PO, et al. Collection of human oocytes by the use of sonography. Fertil Steril 1983 May;39(5):603-8
- 6.Honda İ, Matsuura S, Fuji A, et al. Collection of human oocytes by percutaneous aspiration using ultrasound. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1985 Jun;37
7. Lenz S. Percutaneous oocyte recovery using ultrasound. Clin Obstet Gynaecol 1985 Dec;12(4):785-98
8. Kemeter P, Feichtinger W, Janisch H, et al. Influence of laparoscopic follicular aspiration under general anaesthesia on corpus luteum progesterone secretion in clomiphene-stimulated cycles. Br J Obstet Gynaecol 1982 Nov;89(11):948-50
- 9.Tanbo T, Henriksen T, Abyholm T, et al. Oocyte retrieval in an IVF program. A comparison of laparoscopic and transvaginal ultrasound-guided follicular puncture. Acta Obstet Gynecol Scand 1988;67(3):243-6
10. del Campo-Martin MD, Garrido-Chercoles A, Pascual L. Prolactinemia in children anesthetized with propofol. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1996 Jan;43(1):7-1
- 11.Sterzik K, Nitsch CD, Traub E, et al. The effects of different anesthetic procedures on hormone levels in women. Studies during an in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) program. Anaesthesist 1994 Nov;43(11):738-42
12. Wang ZC, Yunis EJ, De los Santos MJ, Xiao L, Anderson DJ, Hill JA.T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region.

13. Hefler LA, Tempfer CB, Unfried G, Schneeberger C, Lessl K, Nagele F, Huber JC. A polymorphism of the interleukin-1beta gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2001 Aug;76(2):377-9.
14. Joachim RA, Hildebrandt M, Oder J, Klapp BF, Arck PC. Murine stress-triggered abortion is mediated by increase of CD8+ TNF-alpha+ decidual cells via substance P. *Am J Reprod Immunol.* 2001 May;45(5):303-9.
15. Reid JG, Simpson NA, Walker RG, Economidou O, Shillito J, Gooi HC, Duffy SR, Walker JJ. The carriage of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2001 Jan;45(1):35-40.
16. Zenclussen AC, Fest S, Busse P, Joachim R, Klapp BF, Arck PC. Questioning the Th1/Th2 paradigm in reproduction: peripheral levels of IL-12 are down-regulated in miscarriage patients. *Am J Reprod Immunol.* 2002 Oct;48(4):245-51.
17. Bates MD, Quenby S, Takakuwa K, Johnson PM, Vince GS. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod.* 2002 Sep;17(9): 2439-44.
18. Rezaei A, Dabbagh A. T-helper (1) cytokines increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Med Sci Monit.* 2002 Aug;8(8): CR607-10.
19. Brand JM, Schumaker P, Kirchner H, et al. Upregulation of IFN-gamma and soluble interleukin-2 receptor release and altered serum cortisol and prolactin concentration during general anaesthesia. *J Interferon Cytokine Res.* 2001 Oct;21(10):793-6
20. Rosenblatt M.A, Bradford CN, Bodian CA, Grunfeld L. The Effect of a Propofol-Based Sedation Technique on Cumulative Embryo Scores, Clinical Pregnancy Rates, and Implantation Rates in Patients Undergoing Embryo Transfers with Donor Oocytes, MD5 Department of Anesthesiology, Department of Biomathematical Sciences *Journal of Clinical Anesthesia* 9:614-617, 1997.
21. Christiaens F, Janssenswillen C, Van Steirteghem AC, et al. Comparison of assisted reproductive technology performance after oocyte retrieval under general anaesthesia (propofol) versus paracervical local anaesthetic block: a case-controlled study. *Hum Reprod* 1998; 13:2456-60
22. Nilsson A, Persson MP, Hartvig P. Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil on postoperative performance following total intravenous anesthesia with midazolam and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 441-9.
23. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, Holder K, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery *Anaesthesia* 1997; 52:307-17.
24. Edwards RG. Test tube babies, 1981. *Nature* 1981 Sep. 24;293(5830):293:253-6

25. Dr. Erol Tavmergen, Dr. Gülnaz Şahin Yardımcı üreme Teknikleri. Temel üreme endokrinolojisi ve infertilite ,Ankara Palme 2007,211-220,440.
26. Sağlık Bakanlığı, (1999), "Kısırlık Tedavisindeki Gerçekler". 1999; 335
27. Nilsson A, Persson MP, Hartvig P. Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil on postoperative performance following total intravenous anesthesia with midazolam and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:441-9.
28. Aoki K, Dudkiewicz AB, Matsuura E, Novotny M, Kaberlein G, Gleicher N. Clinical significance of beta 2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies in the reproductive autoimmune failure syndrome: correlation with conventional antiphospholipid antibody detection systems. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Mar;172(3): 926-31.
29. Babbage SJ, Arkwright PD, Vince GS, Perrey C, Pravica V, Quenby S, Bates M, Hutchinson IV. Cytokine promoter gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2001 Jul;51(1):21-7.
30. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AI, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2003 Mar-Apr;9(2):163-74.
31. Ezaei A, Dabbagh A. T-helper (1) cytokines increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Med Sci Monit*. 2002 Aug;8(8):CR607-10.
32. Molnar M, Romero R, Hertelendy F. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate arachidonic acid release and phospholipid metabolism in human myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Oct;169(4):825-9.
33. Lea RG, Riley SC, Antipatis C, Hannah L, Ashworth CJ, Clark DA, Critchley HO. Cytokines and the regulation of apoptosis in reproductive tissues: a review. *Am J Reprod Immunol*. 1999 Aug;42(2):100-9.
34. Fornari MC, Sarto A, Berardi VE, Martinez MA, Rocha MG, Pasqualini S, Diez RA. Effect of ovarian hyper-stimulation on blood lymphocyte subpopulations, cytokines, leptin and nitrite among patients with unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2002 Dec;48(6):394-403.
35. Dong RY, Kong BH, Xu YX, Jiang S. Influences of active immunotherapy on T helper cell type 1 and 2 cytokines in women with unexplained habitual abortion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2003 Jun;38(6):362-5.
36. Matsubayashi H, Hosaka T, Sugiyama Y, Suzuki T, Arai T, Kondo A, Sugi T, Izumi S, Makino T. Increased natural killer-cell activity is associated with infertile women. *Am J Reprod Immunol*. 2001 Nov;46(5):318-22

37. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AI, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2003 Mar-Apr;9(2):163-74.
38. Daher S, Shulzhenko N, Morgun A, Mattar R, Rampim GF, Camano L, DeLima MG. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2003 Feb;58(1):69-77.
39. Bonney EA. Maternal tolerance is not critically dependent on interleukin-4. *Immunology*. 2001 Jul;103(3):382-9.
40. Gogacz M, Polak G, Jakowicki J, Kotarski J. Peritoneal fluid leptin concentration in infertile patients. *J Reprod Immunol*. 2001 Aug;51(2):159-65.
41. Polak G, Koziol-Montewka M, Gogacz M, Kotarski J. Total antioxidant status and activity of an extracellular superoxide dismutase in peritoneal fluid and plasma from women with unexplained infertility. *Ginekol Pol*. 2000 Jun;71(6):571-6.
42. Estrada LS, Champion HC, Wang R, Rajasekaran M, Hellstrom WJ, Aggarwal B, Sikka SC. Effect of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interferon-gamma (IFN-gamma) on human sperm motility, viability and motion parameters. *Int J Androl*. 1997 Aug;20(4):237-
43. Paradisi R, Mancini R, Bellavia E, Beltrandi E, Pession A, Venturoli S, Flamigni C. T-helper 2 type cytokine and soluble interleukin-2 receptor levels in seminal plasma of infertile men. *Am J Reprod Immunol*. 1997 Aug;38(2):94-9.
44. Gruschwitz MS, Brezinschek R, Brezinschek HP. Cytokine levels in the seminal plasma of infertile males. *J Androl*. 1996 Mar-Apr;17(2):158-63.
45. Shapira SC, Magora F, Katzenelson R, Laufer N. Fentanil vs alfentanil for in vitro fertilization. *Harefuah* 1991;121:17-8.
46. Ben-Shlomo I, Moskovich R, Shalev E, et al. The effects of propofol anaesthesia on oocyte fertilization and early embryo quality. *Hum Reprod* 2000 Oct;15(10):2197-9
47. Sterzik K, Nitsch CD, Traub E, et al. The effects of different anesthetic procedures on hormone levels in women. Studies during an in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) program. *Anaesthesist* 1994 Nov;43(11):738-42
48. Murakawa T, Tsubo T, Matsuki A, et al. Effect of propofol as an agent for anesthetic induction on pituitary-adrenocortical function during anesthesia and surgery. *Masui* 1998 Nov;47(11):1350-7
49. Mitchell P, Smyte G, Torda T. Effect of the anesthetic agent propofol on hormonal response on ECT. *Biol Psychiatry* 1990 Aug 15;28(4):315-24
50. Crosier TA, Muller JE, Kettler D, et al. Effect anaesthesia on cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994 Mar;72(3):280-5

- 51.del Campo-Martin MD, Garrido-Chercoles A, Pascual L. Prolactinemia in children anesthetized with propofol. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996 Jan;43(1):7-1
- 52.Riverso P, Launo C, Alpa E, et al. Blood levels of cortisol and prolactin. Are they indices of the degree of protection against surgical stress? *Minerva Anesthesiol* 1992 Dec;58(12):1315-7
- 53.Pan JT, Teo KL. Fentanyl stimulates prolactin release through mu-opiate receptors, but not the serotonergic system. *Endocrinology* 1989 Oct;125(4): 1863-9.
- 54.Blackford SP, Little PJ, Kuhn CM. Mu-and kappa-opiate receptor control of prolactin secretion in rats: ontogeny and interaction with serotonin. *Endocrinology* 1992 Dec;131(6): 2891-7.
- 55.Frecska E, Arato M, Fedo MI, et al. Prolactin response to fentanyl in depression. *Biol Psychiatry* 1989 Mar 15;25(6): 692-6.
- 56.Hoehe M. Influence of menstrual cycle on neuroendocrine and behavioral responses to an opiate agonist in humans: preliminary results. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13(4): 339-44.
- 57.Brand JM, Schumaker P, Kirchner H, et al. Upregulation of IFN-gamma and soluble interleukin-2 receptor release and altered serum cortisol and prolactin concentration during general anaesthesia. *J Interferon Cytokine Res.* 2001 Oct;21(10): 793-6.
- 58.Speroff L, Glass RH, Kase NG: *The Uterus*. Eds: Charles Mitchell: *Clinical Endocrinology and Infertility*, 6 th edition, Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins, 1999, p.123-158
- 59.Morgan M, Lumley J, Whitwam JG: Etomidate, a new water-soluble non-barbiturate intravenous induction agent. *Lancet* 1975 Apr 26;1(7913):955-6
60. Reves JG, Glass PSA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RO. *Anaesthesia* (2. Ed) New York, Churchill Livingstone 2000;228-273.
- 61.Gambling DR, Sharma SK, White PF, Van Beveren T, Bala AS, Gouldson R. Use of sevoflurane during elective cesarean birth: a comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995 Jul;81(1):90-5.
- 62.Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994 Oct;81(4):1005-43.
- 63.Barash PG, Gullen BS, Stoelting RK. *Handbook of Clinical Anesthesia* (3. ed), Philadelphia, Lippincott Raven 1997;311-383.
64. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987 Dec;66(12):1256-63.
- 65.Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989 Aug;71(2): 260-77.

66. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988 Sep;69(3):348-56.
67. Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 1986 Oct;58(10):1075-9.
68. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmots JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993 Apr;78(4):657-65.
69. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992 Feb;68(2):183-6.
70. Kirvela M, Olkkola KT, Rosenberg PH, Yli-Hankala A, Salmela K, Lindgren L. Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. *Br J Anaesth* 1992 Feb;68(2):178-82.
71. Eger EI 2nd. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994 Apr;80(4):906-22.
72. Benumof J.: Laryngeal mask airway. Indications and contraindications *Anesthesiology* 1992; 77:843-46.
73. Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, Brussel T, Heinecke A, Lawin P. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. *Anesthesiology* 1988 Jan;68(1):157-63.
74. Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D. Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology* 1991 Jan;74(1):24-7.
75. Bailey PL, Egan TD, Stanley H. Intravenous opioids anesthetics. Miller RO, *Anesthesia*, New York, Churchill Livingstone 2000; 273-3.
76. Logan M, Farmer JG. Anaesthesia and the ozone layer. *Br J Anaesth* 1989 Dec;63(6):645-
77. Wilder-Smith OH, Suter PM. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 1994 Mar;80(3):642-56.
78. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG.:The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992 Jun;68(6):613-8.
79. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995 May;80(5):990-3.
80. McLeskey CH, Walawander CA, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, White PF, Apfelbaum JL, Grasela TH, Hug CC Jr. Adverse events in a multicenter phase IV

study of propofol: evaluation by anesthesiologists and postanesthesia care unit nurses. *Anesth Analg* 1993 Oct;77(4 Suppl):S3-9.

81.Kayaalp SO. Opioid Analjezikler. Rasyonel Tedavi Tıbbi Farmakoloji 2002:916-37.

82.Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Farmakoloji; Lippincott' s Illustrated Review Serisinden. Nobel Tıp Kitabevleri 1998: 133-42.

83.Calderon E, Pernia A: A Comparison of two constant-dose continuous infusions of remifentanil for severe postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2001;92 :715-9

84.Rosow Carl E: Remifentanile Genel Bakış. *Anesthesia-Analgesia* eki; Ek :4, cilt 89, Ekim 1999 (Turgut yayıncılık-İstanbul). Sayfa 1-3

85.Bürkle, Hartmut, MD: Remifentanil : A Novel, Short-Acting, μ -opioid. *Anesth. Analgesia* 1996 ; 83(3) : 646-51

86.Glass Peter S.A: Remifentanilin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri. *Anesthesia-Analgesia* eki; Ek :4, cilt 89, Ekim 1999 (Turgut yayıncılık-İstanbul). Sayfa 7-14

87. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of remifentanil *Anesth Analg* 1999; 89:7-14.

88. Bigat Z, Kayacan N, Karşlı B, Arıcı G, Erman M. ‘ Oosit pick up ‘ işleminde intraoperatif hemodinami ve postoperatif derlenme yönünden ilaç kombinasyonlarında tercihimiz ne olmalıdır? *Anestezi Dergisi* 2004; 12(1):28-31

89. Casati A, Valantini G, Zangrillo A, Senatore R, Mello A, Airaghi B, Torri G. Anaesthesia for ultrasound guided oocyte retrieval: midazolam /remifentanil versus propofol/fentanyl regimens. *European Journal of Anaesthesiology* 1999,16,773-778.

90. Wilhelm W, Hammadeh ME, White PF, et al. General anesthesia versus monitored anesthesia care with remifentanil for assisted reproductive technologies: effect on pregnancy rate. *J Clinical Anesthesia* 2002; 14:1-5,2002.

91. Murthy* Col TVSP, Gupta P, Sharma Col RK Anaesthetic Issues in In-vitro Fertilisation *MJAFI* 2008; 64 : 119-122

92. Hammadeh ME, Wilhelm W, Huppert A, et al. Effects of generalanaesthesia vs. sedation on fertilization cleavage and pregnancy rates in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263:56-9.

93. Vincent, Robert D.Jr. MD;Syrop, Craig H.MD;Chestnut,David H.MD,Sparks,Amy E. An Evaluation of the Effect of Anaesthetic Technique on Reproductive Success after Laparoskopik pronuclear stage transfer: Propofol/ Nitrous Oxide versus Isoflurane/ Nitrous Oxide. *Anaesthesiology* February 1995-Volume 82-Issue 2 pp 352-358.

94. Beilin Y, Bodian CA, Mukherjee T, et al. The use of propofol,nitrous oxide or isoflurane does not affect the reproductivesuccess rate following gamete intrafallopian transfer (GIFT): a multicenter pilot trial/survey. *Anesthesiology* 1999; 90:36-41.

95. B-Shlomo I, Moskovich R, Golan J, et al. The effect of propofol anesthesia on oocyte fertilization and early embryo quality. *Hum Reprod* 2000; 15:2197-9.
96. Christiaens F, Janssenswillen C, Verborg C. Propofol concentrations in follicular fluid during general anesthesia for transvaginal oocyte retrieval. *Hum Reprod* 199; 14:345-8.
97. Pierce ET, Smalky M, Alper MM, Hunter JA, Amrhein RL, Pierce E. Comparison of pregnancy rates following gamete intrafallopian transfer (GIFT) under general anaesthesia with thiopental sodium or propofol. *J Clin Anesth* 1992, 4(5) :394-8.
98. Tsutsui F. H, Kodaka M. Effect of nitrous oxide on propofol requirement during target-controlled infusion for oocyte retrieval. *International Journal of Obstetric Anesthesia* (2007) 16, 13-16.
99. Rosenblatt MA, Bradford CN, Bodian CA, Grunfeld L: The effect of a propofol-based sedation technique on cumulative embryo scores, clinical pregnancy rates, and implantation rates in patients undergoing embryo transfers with donor oocytes. *J Clin Anesth* 1997;9:614-7.
100. Schnell VL, Sacco AG, Savoy-Moore RT, et al. Effects of oocyte exposure to local anesthetics on in vitro fertilization and embryo development in the Mouse. *Reprod Toxicol* 1992; 10:91-6.
101. Del Valle LJ, Orihuela PA. Cleavage and development and cultured preimplantation mouse embryos exposed to lidocaine. *Reprod Toxicol* 1996; 10:491-6.
102. Wikland M, Evers H, Jakobsson AH, et al. The concentration of lidocaine in follicular fluid when used for paracervical block in a human IVF-ET programme. *Hum Reprod* 1990; 5:920-3.
103. Levebvre G, Vauthier D, Seebacher J, et al. In vitro fertilization: A comparative study of cleavage rates under epidural and general anesthesia for gamete intrafallopian transfer. *J In Vitro fertil Embryo Transf* 1988;5-305.
104. Martin R, Tsen LC, Tzeng G, Hornstein MD, Datta S. Anesthesia for in vitro fertilization: the addition of fentanyl 1.5 % lidocaine. *Anaesth Analg* 1999 ;88(3):523-6.
105. Kim WO, Kil HK, Koh SO, Kim JI. Effects of general and locoregional anesthesia on reproductive outcome for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2000; 15(1) 68-71.