T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

İN VİTRO FERTİLİZASYON UYGULAMASI SIRASINDA SEDOANALJEZİDE KULLANILAN İKİ FARKLI REMİFENTANİL İNFÜZYON DOZUNUN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. HURİYE BEGBURS SARIKAYA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

İN VİTRO FERTİLİZASYON UYGULAMASI SIRASINDA SEDOANALJEZİDE KULLANILAN İKİ FARKLI REMİFENTANİL İNFÜZYON DOZUNUN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. HURİYE BEGBURS SARIKAYA

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Leyla İyilikçi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR..... *ii*

TABLO LİSTESİ..... *iii*

GRAFİK LİSTESİ..... *iv*

KISALTMALAR..... *v*

ÖZET..... **1**

SUMMARY..... **3**

GİRİŞ..... **5**

AMAÇ..... **7**

GENEL BİLGİLER..... **8**

I. İN VİTRO FERTİLİZASYON..... **8**

II. AMELİYATHANE DIŞI ANESTEZİ UYGULAMASI..... **10**

III. PROPOFOL..... **14**

IV. REMİFENTANİL..... **16**

GEREÇ VE YÖNTEM..... **19**

BULGULAR..... **24**

TARTIŞMA..... **37**

SONUÇ VE ÖNERİLER..... **43**

KAYNAKLAR..... **44**

EKLER..... **50**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Emel Sağıroğlu'na, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof.Dr. Erol Gökel'e,

Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Leyla İyilikçi'ye,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüz tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarıma,

Tez araştırmam için uygun ortam sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Bülent Gülekli'ye, Sayın Prof. Dr. Cemal Posacı'ya, Doç. Dr. Ö. Erbil Doğan'a ve ayrıca tüm İn Vitro Fertilizasyon Ünitesi çalışanlarına,

Tez araştırmamın istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Kendilerini tanıdığım ilk günden beri her anımda yanımda olan sevgili dostlarım Dr. Tülay Ölmez, Dr. Ayşegül Aykaç İbişoğlu'na,

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Başta Tekniker Semra Demir'e, Tekniker Derya Bozat'a ve Tekniker Suzan Göçeren'e olmak üzere tüm anestezi teknikeri arkadaşlarıma,

Ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personeli ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Varlığıyla her zaman hayatıma ışık tutan sevgili eşim ve bana yaşam enerjisi veren minik kızıma,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

DR. HURİYE BEGBURS SARIKAYA

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Amerikan Anesteziyolojistleri Derneği'nin Sedasyon Analjezi ve Genel Anestezi Tanımı……..... *11*

TABLO 2: Postanestezik Modifiye *Aldrete* Derlenme Skorlaması…….. *22*

TABLO 3: Grupların demografik özellikleri ve ortalama işlem süresi…….. *24*

GRAFİK LİSTESİ

GRAFİK 1: Grupların infertilite nedenlerine göre dağılımı …….. *24*

GRAFİK 2: Grupların sedasyon sürecindeki memnuniyet düzeyleri ..……. *25*

GRAFİK 3: Grupların işlem sırasındaki ortalama arteriyel basınç ölçümlerinin ortalama değerleri ……...…. *26*

GRAFİK 4: Grupların işlem sonrası ortalama arteriyel basınç ölçümlerinin ortalama değerleri ……. *26*

GRAFİK 5: Grupların işlem sırasında ölçülen kalp atım hızlarının ortalamaları.. *27*

GRAFİK 6: Grupların işlem sonrasında ölçülen kalp atım hızlarının ortalamaları……. *27*

GRAFİK 7: Grupların işlem sırasında ölçülen ortalama periferik oksijen satürasyonu değerleri ……. *28*

GRAFİK 8: Grupların işlem sonrasında ölçülen ortalama periferik oksijen satürasyonu değerleri ……. *28*

GRAFİK 9: Grupların işlem sırasında ölçülen solunum sayılarının ortalamaları *29*

GRAFİK 10: Grupların işlem sonrasında ölçülen solunum sayılarının ortalamaları ……. *30*

GRAFİK 11: Grupların işlem sırasında belirlenen ortalama *Ramsay* Sedasyon Skorlarının ortalamaları ……. *30*

GRAFİK 12: Grupların işlem sonrasında belirlenen *Ramsay* Sedasyon Skorlarının ortalamaları ……. *31*

GRAFİK 13: Grupların işlem sonrasında belirlenen Modifiye *Aldrete* Skorlarının ortalamaları …… *31*

GRAFİK 14: Yan etkilerin gruplara göre dağılımı ……..…….... *32*

GRAFİK 15: Sedasyon sırasında hastalarda gelişen solunumsal komplikasyonlara yönelik yapılan müdahalelerin gruplara göre dağılımı ……. *33*

GRAFİK 16: Gruplarda işlem boyunca kullanılan ortalama remifentanil ve propofol miktarları ……. *34*

GRAFİK 17: Grupların Fertilizasyon ve *Cleavage* oranları……... *35*

GRAFİK 18: Grupların IVF uygulaması sonrası gebelik sonuçları ……. *36*

KISALTMALAR:

IVF:	**İn vitro fertilizasyon**
R:	**Remifentanil**
KAH:	**Kalp atım hızı**
SS:	**Solunum sayısı**
RSS:	***Ramsay* sedasyon skoru**
SAB:	**Sistolik arteriyel basınç**
DAB:	**Diyastolik arteriyel basınç**
OAB:	**Ortalama arteriyel basınç**
SPO_2 :	**Periferik oksijen saturasyonu**
PMAS:	**Postanestezik Modifiye *Alderete* Skorlaması**
ET:	**Embriyo Transferi**
ART:	***Assisted Reproductive Techniques***
YÜT:	**Yardımla Üreme Teknikleri**
GIFT:	***Gamete intra-fallopian transfer***
OAASS:	***Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (Gözlemci değerlendirme uyanıklılık /sedasyon skalası)***
VAS:	***Vizüel Analog* Skala**
BIS:	***Bispectral* İndeks**
ASA:	***American Society of Anesthesiologists***
MAB:	**Monitörize Anestezi Bakımı**
IV:	**İntravenöz**
N_2O:	**Azot protoksit**
FEN:	**Fentanil**
MOR:	**Morfin**

ÖZET

İn Vitro Fertilizasyon Uygulaması Sırasında Sedoanaljezide Kullanılan İki Farklı Remifentanil İnfüzyon Dozunun Etkilerinin Karşılaştırılması

Huriye Begburs Sarıkaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Giriş İn vitro fertilizasyon (IVF) rahatsızlık verici ve ağrılı bir işlem olup, sedasyon ve analjezi gerektirir.

Amaç: Bu çalışmada IVF uygulanacak olgularda; iki farklı infüzyon dozunda remifentanil (R) uygulaması ile sağlanan sedasyonun, hemodinamik etkilerinin, sedasyon düzeyinin, hasta ve hekim memnuniyetinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Yerel Etik Kurulun izniyle, sedasyon altında IVF uygulanan ASA I-II, 18-40 yaş arası 86 bayan hasta ile prospektif, randomize ve çift kör olarak gerçekleştirildi. Olgular, Grup R_1 ve R_2 olarak iki gruba ayrıldı. Bazal ölçüm değerleri kalp atım hızı (KAH), ortalama arteriyel basınç (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO_2), solunum sayısı (SS) ve *Ramsay* Sedasyon Skoru (RSS) kaydedildi. Grup R_1'e 0.1 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$, Grup R_2'ye 0.15 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ dozunda remifentanil infüzyonu uygulandı. Remifentanil infüzyonunun 2. dakikasında 1 mg/kg propofol intravenöz (IV) yoldan bolus verildi. Olguların RSS'u 3-4 olacak şekilde sedasyona devam edildi. Remifentanil infüzyonunun başlanmasından IVF işleminin sonuna kadar KAH, SAB, DAB, OAB, SpO2, SS uygulanan remifentanil ve propofol dozları, yan etkiler, RSS'u ilk 10 dakika 2 dakika aralıklarla, daha sonra 5 dakika aralıklarla kaydedildi. Postoperatif izlemde, Postanestezik Modifiye *Alderete* Skorlamasına (PMAS) göre derlenme skorları kaydedildi. Fertilizasyon, *cleavage* (yumurta çatlaması) ve gebelik oranları ile gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Bu çalışmada, gruplar arasında hemodinamik parametrelerden OAB ve KAH' larında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$). Desaturasyon ve hipopne istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da sayısal olarak Grup R_2'de daha yüksek oranda gözlendi($p>0.05$). Apne ise Grup R_2'de anlamlı derecede daha yüksek oranda gözlendi($p<0.05$) . Grup R_2 'de solunum desteği daha fazla uygulandı

(p<0.05). Gruplar arasında PMAS'na göre taburculuk skorları açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların derlenme skorları, yaklaşık 8. dakikada taburculuğa uygun olarak belirlendi. Gruplar memnuniyet düzeyleri açısından değerlendirildiğinde; anestezist memnuniyeti grup R_1'de (p<0.05), cerrah memnuniyeti ise grup R_2'de daha iyiydi (p<0.05). Hasta memnuniyeti her iki grupta iyi olarak değerlendirildi (p>0.05). Remifentanil kullanımının grup R_2'de daha yüksek oranda olduğu gözlendi(p<0,05). Propofol kullanımının ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da sayısal olarak grup R_1'de daha yüksek oranda olduğu gözlendi (p>0.05). Fertilizasyon, *cleavage,* klinik gebelik oranları ve gebelik sonuçları açısından farklılık yoktu (p>0.05).

Tartışma: In vitro fertilizasyon işleminde kullandığımız 0.1µg.kg^{-1}.dk^{-1} infüzyon dozunda remifentanil ile sağlanan sedasyon uygulaması, daha satbil solunumsal bulgular sağladı. Kullandığımız her iki remifentanil infüzyonu dozu, hemodinamik olarak stabil bulgular sağlamasının yanında hızlı, sorunsuz derlenme sağladı. **Sonuç:** In vitro fertilizasyon işlemlerinde remifentanilin propofol ile kombinasyonu günübirlik olarak güvenle kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: İn vitro fertilizasyon, sedasyon, propofol, remifentanil

SUMMARY

Comparison of the Effects of Two Different Remifentanil Infusion Dosage Used In Sedation during In-Vitro Fertilization Procedure

Huriye Begburs Sarikaya, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation Department

Introduction: In vitro fertilization (IVF) is an uncomfortable, painful procedure which requires analgesia and anesthesia.

Aim: The aim of the study is to compare the level and hemodynamic effects of sedation, patient and physician satisfactions following sedation induction via two different infusion dosages of remifentanil (R) and additional bolus propofol infusions.

Methods: Approval of the Local Ethical Committee was obtained and a double blind prospective randomized study is performed on ASA I-II 86 female patients aged between 18 and 40 years that undergo IVF. Patients were divided into two groups as R_1 and R_2. Basal measures, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), arterial oxygen saturation (SpO2), respiration rate (RR) and Ramsay sedation scores (RSS) are noted. Group R_1 received 0.1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ while Group R_2 received 0.15 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ remifentanil infusion. 1 mg/kg propofol bolus infusion is administered intravenously at second minute of remifentanil infusions. Sedation was maintained for subjects to have a RSS of 3 to 4. HR, MAP, SpO2, RR, RSS, SAP, DAP, side effects, applied remifentanil and propofol doses, SAB, DAB values were recorded from the beginning of remifentanil infusion to the end of IVF procedure at every two minutes for first 10 minutes and every five minutes there after. Postanesthesic Awakening Scores according to Postanesthetic Modified Alderete Scores (PMAS) were noted in postoperative period. Fertilization, cleavage and pregnancy rates together with pregnancy prognoses were compared.

Results: There were no statistically significant differences in HR and MAP as hemodynamic parameters among groups ($p>0.05$). Desaturation and hypopnea were

found to be more often in R_2, which is not statistically significant ($p>0.05$). Whereas apnea ($p<0.05$) was observed more often in R_2. Respiratory support need was observed more in R_2 ($p<0.05$). There was not statistically significant difference among groups in discharge scores according to PMAS. Mean awakening scores of the patients yielded that patients were ready for discharge after 8-minutes. When satisfaction levels were compared among groups, it was observed that anesthesiologist's satisfaction was superior in R_1 ($p>0.05$) where as surgeon's satisfaction was superior in R_2 ($p<0.05$). Both patient groups revealed good satisfaction levels ($p>0.05$). Total remifentanil dose was higher in R_2 ($p<0.05$) where as propofol dose used was higher in R_1 , which is not statistically significant ($p>0.05$). There were no differences among groups in fertilization, cleavage and pregnancy rates together with pregnancy prognoses ($p>0.05$).

Discussion: $0.1\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ infusion dose of remifentanil for sedation produced better respiratory results. Both remifentanil doses maintained stabile hemodynamics and enabled fast, uncomplicated recovery.

Conclusion: We believe that remifentanil propofol combination can be safely used in day care procedures.

Keywords: In vitro fertilization, sedation, propofol, remifentanil

GİRİŞ

İn vitro fertilizasyon (IVF), infertilite tedavisi için geliştirilmiş bir yardımla üreme tekniğidir. Yardımla üreme teknikleri; hasta yönünden fizyolojik ve psikolojik etkileri olan, hekim açısından başarı oranı yönüyle riskli olan, pahalı yöntemlerdir.

İn vitro fertilizasyon rahatsızlık verici ve ağrılı bir işlem olup anestezi ve analjezi gerektirir (1). *İn vitro fertilizasyon* işlemi sırasında kullanılan anestezi yöntemleri; genel anestezi, rejyonal anestezi, lokal anestezi, sedasyon ve akupunkturdur(1, 2, 3).

İn vitro fertilizasyonda seçilen anestezi yönteminde kullanılan ajanların; *gamet* veya embriyoya toksisite potansiyeli olmayan, hastada işlem sırasında solunumsal ve hemodinamik stabilite sağlayan, işlem sonrası kısa sürede derlenmeye olanak tanıyan etkileri olmalıdır (4). İdeal olarak kullanılan anestezik ajanlar ve teknikler oosit fertilizasyonunu veya embriyonun preimplantasyon gelişimini etkilememelidir. Çeşitli çalışmalar pek çok anestezik ajanın üreme fizyolojisini etkilediğini göstermiştir (5, 6, 7).

Lokal anesteziklerin in vitro üreme fizyolojisini etkilediğini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda kullanılan lokal anesteziklerin fertilizasyon ve embriyo gelişimi üzerine olan olumsuz etkilerinin bupivakainle yüksek dozlarda, lidokain ve klorprokainle düşük dozlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir (6).

İn vitro fertilizasyon işlemi sırasında; inhalasyon ajanları, nitröz oksit, intravenöz ajanlar (özellikle propofol) ve opioid analjezikler kullanılarak uygulanan genel anestezinin, fertilizasyonu azaltıcı etkileri nedeniyle kullanımı tartışmalıdır (1). Çeşitli klinik çalışmalarda genel anestezi, lokal anestezi ve sedasyon amacıyla kullanılan anestezik ajanların (lidokain, propofol, tiyopental, midazolam, fentanil, alfentanil) foliküler sıvıya geçtiği saptanmış ve bu ilaçların IVF'in başarısını etkileyebileceği, ancak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (8, 9, 10). Kullanımı sınırlı olmakla birlikte akupunktur tekniğinin, yapılan çeşitli çalışmalarda IVF sonuçlarını olumlu yönde etkilediği belirtilmektedir (3).

İnsanlarda opioidlerin fertilizasyon ve embriyo gelişimi üzerine etkileri değişkendir (11). Fentanil, alfentanil ve remifentanil gibi lipitte eriyebilen opioidler, oosit toplanması sırasında sıklıkla kullanılan ajanlardır. Deniz kestanesi (*Lytechinus variegatus*) yumurtalarının kullanılarak yapıldığı deneysel çalışmada fentanilin

fertilizasyon ve hücre bölünmesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ancak klinik kullanıma uygunluğunun belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (11).

Propofol IVF işlemi sırasında sık kullanılan bir ajandır. Klinik çalışmalarda propofolün oosit alınması işlemi sırasında embriyo skorları, doğurganlık ve implantasyon oranlarını üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (12). Christiaens ve ark (13) anestezi süresi uzadıkça, foliküler sıvıdaki propofol konsantrasyonunun yükseldiği sonucuna varırken, Ben-Shloma ve ark (14); oosit fertilizasyonu ve erken embriyo kalitesini inceledikleri 130 infertil kadında, propofola maruz kalma süresi ve foliküler sıvıdaki propofol konsantrasyonu açısından ilk ve son aspire edilen oositler arasında fark bulamamışlardır. Fertilizasyon oranı, *cleavage* ve embriyo kalitesi ilk, orta ve son aspire edilen foliküllerde benzer olarak saptanmıştır. Çalışmaların sonuçlarında ortaya çıkan farklılıkların; denek sayısı, uygulamalar arasındaki süre farkı ve kullanılan değişik propofol dozlarından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (14).

Pubmed'de (Eylül 2008) yapmış olduğumuz literatür araştırmamızda, IVF işleminde sedasyon amacıyla, iki farklı infüzyon dozunda remifentanil uygulamasının kullanımına ilişkin bilgi bulunamadı.

AMAÇ

Bu prospektif, randomize, çift kör klinik çalışmada IVF uygulanacak olgularda; iki farklı infüzyon dozunda remifentanil uygulaması ile sağlanan sedasyon uygulamalarının hemodinamik etkilerinin, sedasyon düzeyinin, hasta ve hekim memnuniyetinin ve IVF sonuçlarının karşılaştırılmasıamaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

İN VİTRO FERTİLİZASYON

1978 yılında *in vitro fertilizasyon*-embriyo transferi (ET) tekniği kullanılarak meydana gelen ilk başarılı gebelikten sonra, IVF ve embriyo transferi uygulamaları, her geçen gün giderek artan bir kullanım alanı bulmakta ve infertilite tedavisi içerisinde "*Assisted Reproductive* Techniques" (ART) veya "Yardımla Üreme Teknikleri" (YÜT) adı altında giderek yaygınlaşmaktadır (15, 16).

İnfertilite Nedenleri (17, 18):

1) Kadına ait nedenler (%40-45)

- Ovulatuvar Bozukluklar (%30-40)
- Tubal/Peritoneal Faktör (%20-40)
- Servikal ve İmmünolojik Faktörler (%1-2)
- Diğer (Uterin anomaliler, endometriyal fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defekti)

2) Erkeğe ait nedenler (%30-40)

- Seksüel /Ejekulatuvar disfonksiyon
- İmmünolojik nedenler
- Nedeni belirlenememiş grup
- İzole seminal plazma anormallikleri
- İyatrojenik nedenler
- Sistemik nedenler
- Konjenital anomaliler
- Akkiz testiküler hasar
- Varikosel
- Aksesuar bezlerin enfeksiyonu
- Endokrin nedenler
- İdiyopatik oligozoospermi

- İdiyopatik astenozoospermi
- Obstrüktif kriptozoospermi
- Obstrüktif azoospermi
- İdiyopatik azoospermi

3) Açıklanamayan olası infertilite etiyolojileri (% 10-15)

- Antagonist servikal sekresyonlar
- Erken embriyonal implantasyonda defektif endometriyal reseptivite
- Anormal tubal siliyal aktivite
- Defektif ovum *pick-up* mekanizması
- Lüteinize rüptüre olmayan follikül sendromu
- Ek hormonal anormallikler
- Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
- Minimal veya orta düzeyde endometriyozis
- İmmünolojik faktörler
- Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
- Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

İn vitro fertilizasyon*:* Oositin spermatozoa ile kültüre edilip, oluşan embriyonun tekrar fallop tüpüne veya uterin kaviteye transfer edilmesidir. IVF'in avantajı fertilizasyonun gözlenebilmesi, sperm hareket ve penetrasyonunu geliştiren tekniklerin kullanılmasına olanak sağlamasıdır (4) .

Üreme teknikleri içerisinde, en yaygın olarak kullanılan teknik IVF'tir. Transvajinal ultrasonografi (USG) eşliğinde folliküler ponksiyon tekniği, pek çok merkezde yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

Çeşitli çalışmalarda IVF sonuçları değerlendirilirken *cleavage* oranı, fertilizasyon oranı, klinik gebelik gibi kavramlar kullanılmıştır (1, 8). *Cleavage* oranı, iki veya daha fazla oositi içeren başarıyla insemine olmuş, oosit yüzde oranı olarak tanımlanmıştır (1). Fertilizasyon ilk önce iki pronükleus ve inseminasyondan 16-20 saat sonra iki polar cisimin varlığı ile doğrulanır (8). Klinik gebelik, transferden yaklaşık 5-6 hafta sonra amenore ile birlikte bir veya daha fazla gestasyonel kesenin yerleşiminin ultrasonografik muayenede gözlenmesi olarak tanımlanmıştır (1, 8).

İn vitro fertilizasyonda başarı oranı yapılan yoğun çalışmalara rağmen %10-%25 arasında değişmektedir. İVF'da başarıyı etkileyen birçok faktör vardır; hasta seçiminde kullanılan değişken kriterler, infertil kadının yaşı, ovulasyon uygulamasında kullanılan protokoller, ovum toplama ve embriyo kültür yöntemleri, transfer edilen embriyoların sayısı ve kalitesi, erkeğe bağlı nedenlerin sıklığı, kullanılan anestezik ajan ve anestezik teknik, merkezin olanakları ve deneyimi olarak sayılabilir (5-7, 19-21).

Yardımla üreme tekniklerinde başarı oranı, çeşitli şekillerde değerlendirilir. Folikül ponksiyonu/gebelik, embriyo transferi/gebelik, embriyo transferi/klinik gebelik gibi oranlardan bahsedilmekle birlikte asıl başarı oranı 'Eve Bebek Götürme' olarak değerlendirilmelidir. Yardımla üreme tekniklerinin sonuçları sadece hasta faktörüne bağlı kalmayıp bu sistem içerisinde görev alan hekimler, hemşireler, biyologlar, sağlık teknisyenleri ve yardımcı personelin de konu ile ilgili bilgi ve becerileri ile ilgilidir (15).

AMELİYATHANE DIŞI ANESTEZİ UYGULAMASI

Günümüzde, teknolojik ve farmakolojik gelişmeler sonucunda, ameliyathane dışı ortamlarda tanı ve tedavi amacıyla çeşitli girişimler uygulanmaktadır. İnvaziv olmayan girişimlerin yanı sıra, daha invaziv ve karmaşık girişimler daha ağır hastalarda uygulanmaya başlanmıştır. Bu durum özel sorunlar ve potansiyel komplikasyonlar içermektedir. Bunun yanında sağlık harcamalarını azaltmak amacıyla da, invaziv olmayan cerrahi girişimler için ameliyathane dışı uygulamalar tercih nedenidir (22).

Ameliyathane dışı girişimlerde hasta bakım standartları, ameliyathanedeki anestezi bakım standartlarından farklı değildir (22, 23, 25, 28).Ameliyathane dışı girişimlerde, güvenliği göz ardı etmeden, uygun monitorizasyon ve ekipman konusunda temel standartları sağlamakta çaba harcanmalıdır (24).

Hastanın ve yapılacak işlemin özelliklerine göre anestezi uygulamaları; monitörize anestezi bakımı (MAB) temelinde sedasyon analjezi ya da genel anestezi şeklindedir (22). Sedasyon analjezi terimi, hastaların uygun solunum ve dolaşım fonksiyonlarını ve minimal bilinç azalması hallerini korurken, onların hoşa gitmeyecek kimi işlemleri tolere edebilmeleri halini tanımlar (25).Sedasyon analjezi teknikleri ile

hastanın anksiyetesi, huzursuzluğu ve ağrısı azaltılabilir veya tamamen yok edilebilir. Ayrıca, hareketsizlik gerektiren girişimlerde, küçük çocuk (23) ve kooperasyon kurulamayan erişkin hastaların hareket etmesi önlenerek girişimin başarısı artırılır (22, 24).

Sedasyon-analjezi düzeylerinin tanımı Amerikan Anesteziyolojistleri Derneği (ASA) tarafından "*continum of depth in sedation*" başlığı altında 1999 yılında yayınlanmıştır (22, 24).

TABLO 1: Amerikan Anesteziyolojistleri Derneği'nin Sedasyon Analjezi ve Genel Anestezi Tanımı (22).

	Minimal sedasyon (anksiyoliz)	**Orta derecede sedasyon/analjezi (bilinçli sedasyon)**	**Derin sedasyon/ analjezi**	**Genel anestezi**
Yanıt verme	Sözlü uyaranlara normal yanıt	sözlü ve taktil uyaranlara maksatlı* yanıt	Tekrarlayan veya ağrılı uyaranlara maksatlı* yanıt	Ağrılı uyaranlarla bile uyandırılamama
Havayolu	Etkilenmemiş	Müdahale gerektirmiyor	Müdahale gerekebilir	Sıklıkla müdahale gerekir
Spontan solunum	Etkilenmemiş	Yeterli	Yetersiz olabilir	Sıklıkla yetersiz
Kardiyovasküler fonksiyon	Etkilenmemiş	Genellikle korunuyor	Genellikle korunuyor	Bozulmuş olabilir

*: Ağrılı uyarana refleks geri çekme maksatlı yanıt kabul edilmemektedir.

Sedasyon analjezi uygulamaları sırasında ciddi kardiyak ve solunumsal depresyon gelişebilir. Hipoksik beyin hasarı, kardiyak arrest gibi risklerden kaçınabilmek için bu komplikasyonlar hemen tanınıp uygun tedavisi gerekir. Yetersiz sedasyon analjezi hastanın huzursuz olmasına hatta fizyolojik ve psikolojik yönden zarar görmesine yol açabilir (22, 24).

Hastaya ait bazı faktörler sedasyona bağlı komplikasyon riskini artırabilir. Yüksek sedasyon riskinin belirlenmesinde sedasyon risk değerlendirme kriterleri kullanılabilir (22).

Sedasyon risk faktörleri *(22):*

1) Horlama, stridor veya uyku apnesi
2) Kraniyofasiyal malformasyonlar
3) Güç havayolu öyküsü ve/veya bulguları
4) Kusma, barsak obstrüksiyonu
5) Gastro-özofagiyal reflü
6) Restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıkları
7) Reaktif havayolu hastalığı
8) Hipovolemi, kardiyak hastalık
9) Mental durum değişikliği
10) Yetersiz sedasyon öyküsü
11) Uygun olmayan açlık süresi
12) Bilinmeyen risk faktörleri

Sedasyon analjezi sırasında hedeflenen sedasyon düzeyinin ötesinde derin sedasyon hatta genel anesteziye geçiş olabilir; solunumsal ve kardiyak depresyon gelişebilir. Bu nedenle girişim süresince ve sonrasında sedasyon düzeyleri arasındaki sınırın belirlenmesi için kantitatif sedasyon skorunun kullanılması yararlı olacaktır. Sedasyon düzeyini belirlemede kullanılan objektif klinik skorlama sistemleri vardır (26):

1- ***Ramsay Sedasyon Skalası:*** İlaçlara bağlı sedasyonu değerlendirmek için, yoğun bakım hastalarında sıklıkla kullanılan objektif bir sedasyon skalasıdır. Bu skalayı kullanarak ajitasyon ve artmış sedasyonun derecesini ölçmek zordur.

2- Gözlemci değerlendirme uyanıklılık /sedasyon skalası *(Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale'* -OAASS): Bu skala santral sinir sistemi üzerine benzodiazepinlerin etkilerini ölçmek için geliştirilmiştir. Bu metodun majör dezavantajı hasta kooperasyonu ve bu test işleminin yapılabilmesi için hastanın uyarılmasının gerekmesidir.

3- ***Vizüel Analog* Skala (VAS):** Monitorize anestezi bakımında sedasyon derecesini ölçmek için kullanılmaktadır. Hasta uyarılarak sedasyon seviyesini temsil eden 100 mm çizgi üzerine bir nokta koyması istenir. Bu yöntem hasta stimülasyonu ve hasta kooperasyonu gerektirir.

4- ***Bispectral İndeks* (BIS):** Bispektral analiz elektroensefalografi tarafından oluşturulan verileri toplayarak anestezi derinliği ile uyumlu tek bir sayı hesaplar. *Bispectral indeks* değerinin sedasyon seviyeleriyle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Sedasyon derinliği arttıkça BIS değeri de düşer. Bu metod hasta kooperasyonuna ihtiyaç duymaz ve sedasyon seviyesini sorgulamak için hastaları uyandırma ihtiyacını önler. Monitörize anestezi bakımında BIS monitörü kullanılarak, sedatif ilaçların titrasyonu düzenlenebilir (26).

Sedasyon/analjezi için ilaç ve yöntem seçimi, anestezistin deneyimine, hastanın tıbbi öyküsüne, sağlık durumuna (ASA fizik durumu) ve planlanan girişimin özelliğine bağlıdır. Anestezist, sedasyon tekniğini, ilaçları ve uygulama yollarını hastaya, girişimin koşullarına göre uyarlamakta serbesttir (22).

Derlenme Ünitesi ve Taburcu Etme Kriterleri

Ameliyat odası dışında genel anestezi, bölgesel anestezi ve MAB alan hasta girişim odasında yeterli derlenme kriterlerine sahip değilse, güvenli şartlarda derlenme ünitesine taşınarak standartlara uygun bir bakım almalıdır (27).

Girişim tamamlandıktan sonra da hastalar komplikasyonlar açısından risk altında olabilir. Bu nedenle hastalar, kardiyorespiratuvar depresyon tehlikesi ortadan kalkıncaya, sedasyon öncesi bilinç düzeyine ulaşıncaya kadar derlenme odasında izlenmelidir (22, 28). Hipoksinin önlenmesi için oksijen verilmelidir. Endikasyonu varsa, bulantı/kusmayı önleyici ilaçlar uygulanmalıdır (22). Hastanın taburcu olmasına anestezist veya ilaçları uygulayan kalifiye personel karar vermelidir (28).

Günübirlik Hastalar Taburcu Edilmeden Önce

1. Tamamen uyanık ve oryante olmalıdır.
2. Bebekler ve mental durumu başlangıçta bozuk olan hastaların motor, mental ve fiziksel durumlarının preoperatif düzeye dönmeleri beklenmelidir.
3. Vital bulgular stabil ve kabul edilebilir sınırlar içerisinde olmalıdır.
4. Antagonist ilaç (flumazenil, naloksan) verilen hastalarda yeniden sedasyon gelişmeyeceğinden emin olmak için yeterli süre (2 saate kadar) beklenmelidir.
5. Kantitatif sedasyon skorunun kullanılması hastanın taburcu edilebilmesine yardımcı olabilir.
6. Taburcu edilirken, yanlarında sorumlu bir erişkin bulunmalıdır.
7. Hastaya girişim sonrası uygulanması gereken diyet, ilaç ve aktivite ile ilgili (varsa) yazılı bilgi verilmelidir (27).

PROPOFOL

Propofol bugün en sık kullanılan intravenöz anesteziktir (29, 30). Propofol bilinç düzeyinde hızla ve güvenle azalmaya yol açarak intravenöz sedasyon ve hipnoz sağlayan bir ajandır. Ayrıca hızlı ve sakin bir şekilde uyanmayı sağlamasıyla da geleneksel anestezik yaklaşımların çoğundan farklıdır. Kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine depresan etkileri ile diğer intravenöz ajanlara benzer. Propofol ile anaflaksi nadirdir. Ek olarak antiemetik, antiepileptik ve antipriüritik etkileri, bu ajanı cazip kılan diğer özellikleridir (31).

Propofol, anestezi indüksiyonu ve idamesinde olduğu kadar, ameliyathane ve ameliyathane dışında sedasyon uygulamak amacıyla da kullanılmaktadır (29, 30).

Kullanım Alanları

Anestezi indüksiyonu ve idamesi

Propofol, hem anestezi indüksiyonu hem de idamesinde kullanılabilir. İndüksiyon dozu 1-2,5 mg/kg arasında değişir. İndüksiyon dozunu belirleyen fizyolojik karakteristikler yaş, vücut ağırlığı ve santral kan hacmidir. Opioid, benzodiyazepin ya da her ikisiyle birden premedikasyon uygulanması indüksiyon dozunu anlamlı olarak azaltır (29).

Propofol anestezi idamesinde aralıklı bolus dozlarda ya da sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Propofolle birlikte uygulandıklarında midazolam, klonidin, morfin, fentanil, sufentanil, alfentanil ve remifentanil gerekli propofol konsantrasyonunu ve infüzyon hızını azaltırlar (29).

Sedasyon

Propofol sedasyon amacıyla ilk olarak 1987 yılında *Mackenzie* ve *Grant* tarafından kullanılmıştır (32). Araştırmacılar propofolü spinal anestezi altında alt ekstremite cerrahisi uygulanan hastada sedasyon amacıyla değişken infüzyon hızında (ortalama 63 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$) uygulamışlardır (32). Propofol hem yalnız başına hem de diğer anestezik ajanlarla kombine olarak günübirlik uygulamalarda yaygın olarak kullanılır (33).

Hızlı başlangıçlı olması, işlem için uygun çalışma koşulları sağlaması, antiemetik özelliği olması ve uygulama bittikten sonra, hızlı uyanma ve derlenme sağlaması açısından oosit toplanması gibi günübirlik cerrahi prosedürlerde kullanılabilecek ideal bir anestezik ajandır (12, 31, 34). Son bilgiler, yardımla üreme prosedüründe belki de en güvenli alternatif olarak propofolü önermektedir(14, 33). Klinik çalışmalarda propofolün oosit alınması işlemi sırasında embriyo skorları, doğurganlık ve implantasyon oranlarını üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (12).

Propofol ile sedasyona opioid analjezikler eklendiği zaman lokal anestezi olmadan çeşitli girişimlerde sedasyon sağlar (34). Transvajinal oosit toplanması

işlemi sırasında, propofol ve alfentanil kombinasyonunun yeterli sedasyon ve analjezi, hemodinamik stabilite ve hızlı uyanma sağladığı gözlenmiştir (35).

Yan etkiler ve Kontrendikasyonlar

Propofolün yan etkisi enjeksiyon sırasında ağrı, myoklonus, apne, arteriyel kan basıncında azalma ve nadiren enjekte edilen vende tromboflebittir (29). Daha geniş venlerin kullanımı, enjeksiyona lidokain eklenmesi, opioilerin kullanılması (36, 37) ve el sırtındaki venlerin kullanılmaması gibi önlemlerle ağrı azaltılabilir (29). Propofolün apne oluşturma sıklığı fazladır, opioid eklenmesi, apne sıklığını arttırır (29). İndüksiyondaki en önemli yan etkisi, sistemik kan basıncında azalmadır. İndüksiyondan hemen önce opioid eklenmesi, arter kan basıncındaki azalmayı arttırır (30).

REMİFENTANİL

Bugün dünyanın birçok ülkesinde rutin olarak kullanılan remifentanil, 1996'da Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulamaya sunulmuştur (38, 39). Fentanil ve derivelerine benzer farmakodinamik özellikleri olan tipik bir μ opioid reseptör agonistidir, σ ve κ reseptörlerine de düşük afinitesi vardır (38). μ opioid reseptör agonistlerinin primer klinik yararı doz bağımlı analjezidir (38, 40).

İçerdiği ester bağı sayesinde, kan ve diğer dokuların nonspesifik esterazları ile metabolize olması nedeniyle diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetiğe sahiptir. Remifentanilin klinik avantajı oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşen klirensine ve böylece organ fonksiyonlarından bağımsız olarak etkisinin sonlanmasına dayandırılmaktadır. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, ester hidrolizi ile son eliminasyon yarı ömrü 3.8-8.3 dakika olduğu ve plazma kolinesterazının inhibisyonu ya da değişen enzim düzeyi ile metabolizmasının değişmediği gösterilmiştir (38, 41).

Çocuklarda (2-12 yaş arasında) farmakokinetik etki erişkinlerle benzerdir (38). Geriyatrik hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda tüm opioidlere benzer şekilde remifentanilin etki başlama zamanının yavaşladığı ve daha duyarlı olduğuna dikkat çekilerek, artan yaşla birlikte dozun azaltılması önerilmektedir (38, 42).

Klirens; verilme şekli, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarından, cinsiyet, ilaç etkileşimi gibi değişkenlerden etkilenmez. Remifentanil klirensini etkileyen yaş, dağılım hacmi de ilaç etki süresinde büyük değişiklikler oluşturmaz. Bu da remifentanil ile daha stabil bir kan düzeyi sağlanabileceğini gösterir (38, 40).

Hızlı etkisi plazma ve etki kompartmanındaki dengenin hızlı olmasına bağlıdır. Bolus dozdan sonra ilaç *pik* etkisine 1.5 dakikada ulaşır (38, 43).

Context-sensitive half-time, santral kompartmandaki ilaç konsantrasyonunun % 50 oranında azalması için gereken süre, fentanil ve alfentanil gibi diğer opioid ajanlarda uygulanan süreden etkilenirken, remifentanil için bu süre infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-5 dakikadır. Bu mekanizma nedeniyle analjezik etkinliği hızlıca sona ermektedir (38, 44, 45).

Solunum depresyonu, kas rijiditesi, bradikardi ve bulantı-kusma gibi doz bağımlı yan etkileri vardır. Bu yan etkiler analjezik etkisindekine benzer şekilde naloksan gibi selektif opioid reseptör antagonistleriyle geri döndürülebilir (38, 40).

Diğer opioidler gibi remifentanilin de ılımlı bradikardi ve kan basıncında %15-20 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (46). Yüksek dozlarda, propofol gibi bir ajanla birlikte uygulandığında veya hipovolemik hastalarda bolus uygulamalarında bradikardi ve hipotansiyon gözlenmektedir (43). Kardiyovasküler depresyon, glikopirolat premedikasyonu ile önlenebilir (46).

Remifentanil ağrılı girişim uygulanacak hastalarda, spontan solunum korunarak sedasyon ve analjezi sağlanmasında kullanılabilir (44, 47, 48). Remifentanilin farmakolojik özellikleri, memnuniyet verici ve iyi kontrol edilebilir bir intraoperatif analjeziyi mümkün kılar (49). Bunun yanında çok az hipnotik özelliği vardır ve yalnız kullanımında bilinç kaybına neden olmaz (50).

Monitörize anestezi bakımı eşliğinde alt ekstremite ve üst ekstremite cerrahisi uygulanan hastalardaki doz ayarlama çalışmalarının sonuçlarına göre, maksimum doz 0.1$\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ olarak alınmıştır (40, 51). Lokal ve rejyonal anestezi uygulamaları sırasında 0.1 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ intravenöz infüzyon remifentanil ile hastalarda spontan solunum korunarak %90'ın üzerinde yeterli analjezi sağlanmıştır (40, 46, 51, 53). Tek başına remifentanil ile infüzyon analjezisi altında transvajinal folikül ponksiyonu ile oosit toplanması işlemi uygulanan çalışmada remifentanil infüzyonuna 0.25 $\mu g.kg^{-}$

$^{1}dk^{-1}$ dozunda başlanmış, klinik yanıta göre, infüzyon dozu 0.2-0.4 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ arasında uygulanmıştır (54).

Doza bağlı solunum depresyonu yapan remifentanilin, ağrılı uyaran olmadığı durumlarda; 0.05-0.1 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ intravenöz infüzyon hızı ile dakika ventilasyonunu %50 oranında deprese ettiği bildirilmektedir (38).

Remifentanilin solunum depresyonu yapıcı etkisi bolus uygulamaları ile direkt ilişkilidir. Bu yan etkiyi azaltmak için 30-60 sn üzerinde yavaş infüzyon önerilmektedir (40, 43, 51, 53). Lokal ve rejyonal anestezi uygulamaları sırasında, remifentanil infüzyonuna bağlı gelişen solunum depresyonu, remifentanil infüzyonu azaltılarak ya da durdurularak yaklaşık 3 dakika içinde kontrol altına alınabilir (51).

Remifentanil uygulaması süresince ya da erken postoperatif dönemde %10 sıklıkta bulantı kusma gözlenmektedir (51). Sedasyon uygulamalarında yalnız remifentanil alanlarda, remifentanille birlikte propofol ya da midazolam alanlara göre daha sık anksiyete gözlenmektedir. Remifentanile bağlı püriritis gözlenmemiştir (51).

Remifentanilin farmakokinetik özellikleri nedeniyle günübirlik anestezide kullanıma uygundur (53). Pediyatrik yaş grubunda (2-12 yaş) remifentanil kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kemik iliği aspirasyonu gibi kısa süreli ağrılı girişimlerde sedasyon analjezi uygulamalarında midazolamla birlikte, bronkoskopi uygulamalarında propofol ile birlikte pediyatrik yaş grubunda başarıyla kullanılmaktadır (41).

İnvitro fertilizasyon uygulamalarında remifentanil analjezik amacıyla kullanılmaktadır (54). Opioidler ve özellikle remifentanilin, üreme başarısı üzerine etkileri gözlenmemiştir (55). Yapılan çeşitli çalışmalarda IVF işleminde remifentanil-propofol ile derin sedasyon uygulamalarının güvenli ve etkili olabileceği bildirilmiştir (2, 56). Oral benzodiyazepin ile remifentanil/propofol verilen hastalar karşılaştırıldığında, oosit fertilizasyon oranı veya takip eden, başarılı gebelik sonuçları arasında farklılık saptanmamıştır (2).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun onayı (Ek 1) ve hastaların bilgilendirilmiş onamlarının (Ek 2) alınmasından sonra, Amerikan Anestezistler Cemiyeti Fiziksel durum Sınıflandırmasına göre (A*merican Society of Anesthesiologists*–ASA **)** I-II risk grubundan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi IVF ünitesinde elektif şartlarda sedasyon altında IVF uygulanan 18-40 yaş arası 86 bayan hasta ile prospektif, randomize ve çift kör olarak gerçekleştirildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1- Santral sinir sistemini etkiyen ilaç kullanımı
2- Çalışma ilaçlarına alerjik reaksiyon öyküsü
3- Sedatif, opioid analjezik kronik kullanımı
4- Psikiyatrik bozukluğu olanlar

İn Vitro Fertilizasyon ünitesinde IVF uygulanacak günübirlik hastalar salona alınarak non-invaziv kan basıncı, elektrokardiyogram (derivasyon II), *pulse oksimetre,* solunum sayısı monitörizasyonu uygulandı. Tüm hastalara el sırtından 20 *Gauge* intravenöz (IV) kanül ile damar yolu açılıp %0.9 serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Remifentanil (*Ultiva® GlaxoSmithKline, Belçika*) 40µ/ml olacak şekilde hazırlandı

Olgular kapalı zarf yöntemiyle randomize Grup R_1 ve Grup R_2 olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların ilk üç giriş değerinin (OAB, KAH, SS, SpO_2) ortalaması alınıp, bazal değer kabul edildikten sonra IV yoldan 20 µg/kg midazolam (*Dormicum* ampul*, Roche* müstehzarları Sanayi*, İstanbul*) verildi.

Grup R_1 içinde yer alan olgulara işlem süresince 0.1 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ remifentanil infüzyonu uygulandı.

Grup R_2 içinde yer alan olgulara işlem süresince 0.15 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ remifentanil infüzyonu uygulandı.

Her iki grupta, remifentanil infüzyonunun 2. dakikasında 1 mg/kg propofol (*Propofol % 1 Fresenius® Fresenius Kabi, İsveç*) IV yoldan bolus verildi, olguların sedasyon düzeyi RSS ile değerlendirildi. Olguların sedasyon skoru 3-4 olacak şekilde, gerekli ise 0.5 mg/kg ek bolus propofol dozları yapıldı ve cerrahi işleme başlandı. Anestezi idamesi, hastanın sedasyon skoru 3-4 olacak şekilde, belirlenen remifentanil infüzyon dozuna ilave olarak 0.5 mg/kg ek bolus propofol dozları ile sağlandı. Oosit aspirasyonu tamamlandıktan sonra kanama kontrolüne geçildiğinde remifentanil infüzyonu ve propofol bolus dozları durdurularak sedasyon skoru 2 olan hastalar derlenme ünitesine çıkarıldı.

İn vitro fertilizasyon girişimi süresince hastalara yüz maskesi ile 6 L/dk oksijen uygulandı. Bazal ölçüm değerleri kalp atım hızı (KAH), sistolik arteriyel basınç (SAB), diastolik arteriyel basınç (DAB), ortalama arteriyel basınç (OAB), periferik oksijen satürasyonu (SpO_2), solunum sayısı (SS) kaydedildi. Remifentanil infüzyonunun başlanmasından sonra ilk 10 dakika 2 dakika aralıkla, daha sonra 5 dakika aralıkla IVF girişimi sonuna kadar ölçümlere devam edildi.

Enjeksiyon ağrısını elimine etmek için her 1 mg propofol için 0.04 mg lidokain (*Aritmal % 2* ampul*, Biosel* İlaç Sanayi*, İstanbul*) enjektöre eklendi (57).

Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) *(26)* ***:***

1- Hasta sinirli, ajite veya huzursuz
2- Hasta koopere oryante
3- Hasta sedatize fakat sözel uyarılara yanıt veriyor
4- Hasta uyuyor, glabellaya vurulduğunda veya yüksek sese yanıt veriyor
5- Hasta uyuyor, tırnak yatağına bastığında yanıt veriyor
6- Hasta uyuyor, tırnak yatağına bastığında yanıt vermiyor

İn vitro fertilizasyon süresince uygulanan, remifentanil ve propofol dozları kaydedildi. Ayrıca bu süre içinde oluşan hipoventilasyon (<8 solunum/dk), apne (20 saniye süreyle solunum olmaması), havayolu obstrüksiyonu, hipotansiyon (bazal değerlere göre OAB > %30 azalma, OAB < 60 mmHg), hipertansiyon (bazal değerlere göre OAB > %30 artma), aritmi, bradikardi (<50 atım/dk), SpO_2<%95 gibi diğer yan etkiler kaydedildi ve gerekli müdahale yapıldı.

Hipoventilasyon (<8 solunum/dakika) ve SpO_2<%95 olması durumunda oksijen desteği 8 L/dk'ya çıkarıldı ve hasta uyarılarak derin nefes alması istendi. Hipoksemi (SpO_2<%90) ve apne (20 saniye süreyle solunum olmaması) varlığında remifentanil infüzyonu ve propofol bolus dozları durduruldu, *Jaw Thrust* manevrası uygulandı, gerekirse asiste ventilasyon uygulandı.

Hipotansiyon (bazal değerlere göre OAB > %30 azalma, OAB < 60 mmHg) durumunda, remifentanil infüzyonu yarı doza düşürülüp ve 100 mL sıvı uygulaması planlandı. Bu dönemde 1 dk aralarla sistemik arter basıncı ölçüldü, hipotansiyon atağının devam etmesi durumunda (>3 dk) remifentanil infüzyonu durdurulması ve OAB > 60 mmHg olduğunda remifentanil infüzyonuna ve propofol IV bolus dozlarına tekrar başlanması planlandı.

Girişim sırasında bradikardi (<50 atım/dk) gelişmesi durumunda, 0.5 mg atropin (*Atropin* ampul*, Biosel* İlaç Sanayi, İstanbul) IV yoldan uygulanması planlandı.

Her iki gruptaki hasta, anestezist ve cerrah memnuniyeti sorgulandı ve kaydedildi.

Ramsay Sedasyon Skoru 2 olan hastalar IVF salonundan derlenme ünitesine alınarak PMAS (Tablo-2) ile ilk 30 dakika 5 dakika aralarla, ikinci 30 dakikada 15 dakika aralarla takip edildi. Postanestezik Modifiye *Alderete* Skorlamasına göre skoru 9 ve üzeri olan olguların refakatçi eşliğinde eve gidebilecekleri belirtildi ve 24 saat süreyle araba kullanmamaları önerildi.

Ayrıca IVF laboratuvarında Kadın Hastalıkları ve Doğum ekibi tarafından kaydedilen ve değerlendirilen fertilizasyon oranı, *cleavage* oranı ve gebelik oranının her iki gruptaki değerleri kaydedilerek karşılaştırıldı.

TABLO 2: Postanestezik Modifiye *Aldrete* Derlenme Skorlaması (58)

Orjinal kriterler	**Modifiye kriterler**	**Puan değeri**
RENK	**OKSİJENASYON**	
Pembe	Oda havasında SpO_2 > %92	**2**
Solukluk veya koyuluk	Oksijen destekli SpO_2 > %90	**1**
Siyanotik	Oksijen destekli SpO_2 < %90	**0**
SOLUNUM		
Derin nefes alabiliyor ve öksürebiliyor	Derin nefes alıyor ve serbestçe öksürüyor	**2**
Yüzeyel fakat yeterli değişim	Dispneik, yüzeyel veya sınırlı solunum	**1**
Apne ve tıkanıklık	Apne	**0**
DOLAŞIM		
Kan basıncı normalin % 20'si içinde	Kan basıncı normalin ± 20 mmHg	**2**
Kan basıncı normalin % 20-50'si içinde	Kan basıncı normalin ± 20-50 mmHg	**1**
Kan basıncı normalden > % 50	Kan basıncı normalin ± 50 mmHg	**0**
BİLİNÇ		
Uyanık, alert ve oryante	Tam uyanmış	**2**
Uyandırılabiliyor fakat hızla tekrar uyuyor	Sözel uyarılarla uyandırılabiliyor	**1**
Tepkisiz	Yanıtsız	**0**
AKTİVİTE		
Tüm ekstremitelerini hareket ettiriyor	Aynı	**2**
İki ekstremitesini hareket ettiriyor	Aynı	**1**
Hareket yok	Aynı	**0**

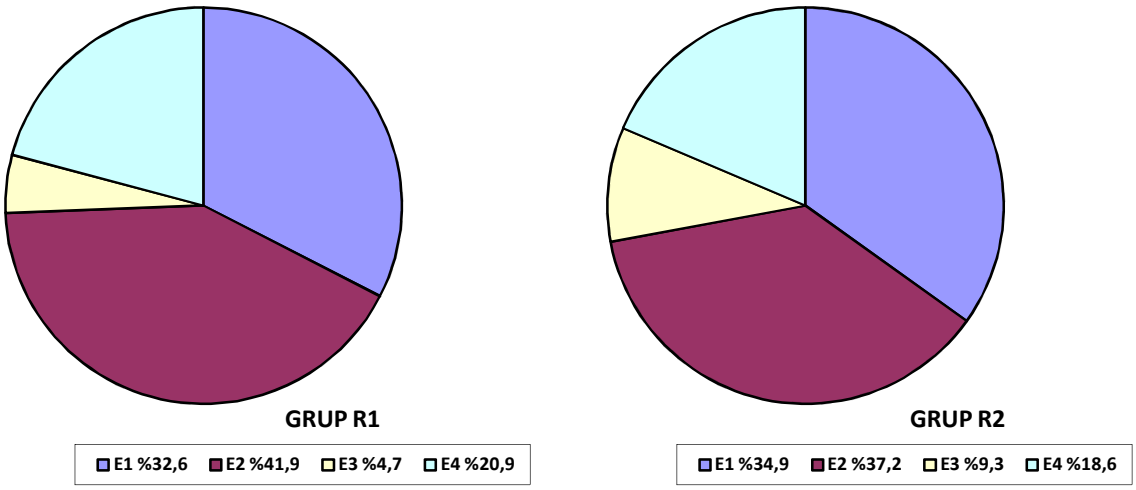
İdeal koşullarda hasta toplam skoru 10 olduğu zaman taburcu edilebilir, fakat 9 da yeterlidir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kullanılan propofol dozunun ortalamaları arasındaki fark 0.75 mg olarak düşünüldüğünde ve α=0,05 *power* %90 olarak hesaplandığında toplam olgu sayısı en az 64 (n=32) olarak bulundu. İstatistiksel analiz, *SPSS for Windows* programının 11.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ± standart sapma (Ort.± SD) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmada *Student T* testi, *Chi-square* testi ve *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında etiyolojik dağılım, yaş ortalamaları, ağırlık ortalamaları, ASA fiziksel durum sınıflaması ve ortalama işlem süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). (Grafik 1)(Tablo 3)



GRAFİK 1: Grupların infertilite nedenlerine göre dağılımı

***E1**: Kadına bağlı infertilite nedenleri*

***E2**: Erkeğe bağlı infertilite nedenleri*

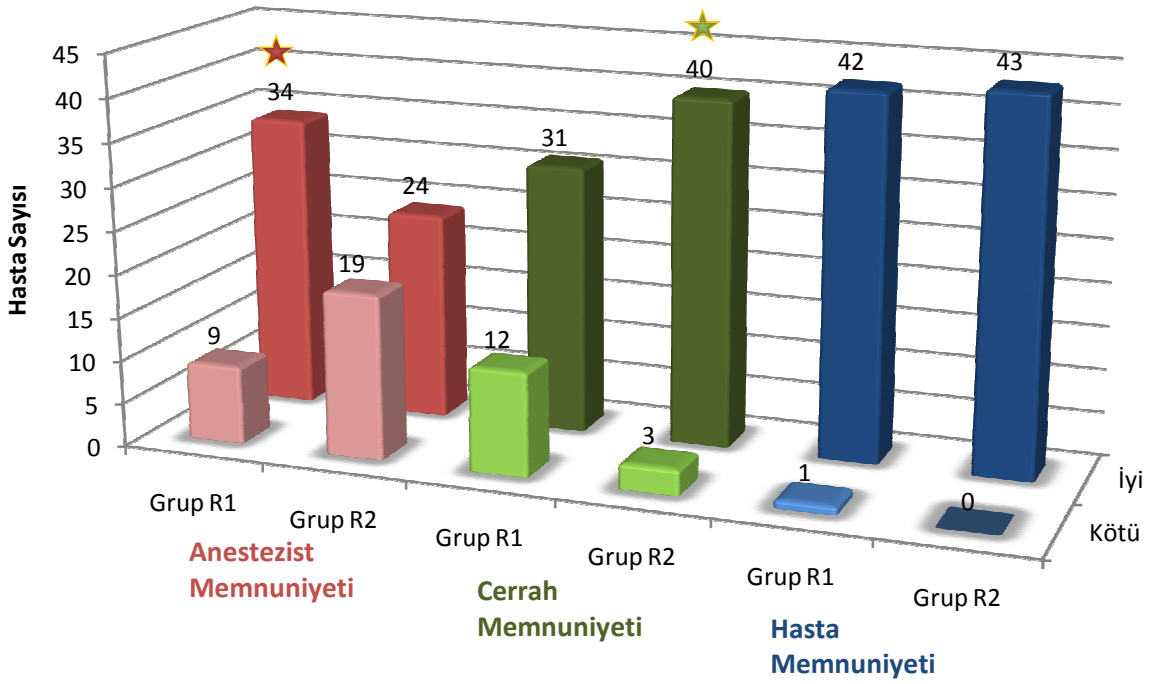
***E3**: Kadın ve erkeğe bağlı infertilite nedenleri*

***E4**: Açıklanamayan infertilite nedenleri*

TABLO 3: Grupların demografik özellikleri ve ortalama işlem süresi

	Grup R_1 (n=43)	**Grup R_2 (n=43)**
YAŞ (YIL)	31± 5	32± 4
ASA (I/II)	36/7	37/6
İŞLEM SÜRESİ (DK)	16±6	17±5
AĞIRLIK (KG)	66±12	62±8

Anestezist ve cerrah memnuniyeti gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). Anestezist memnuniyeti, grup R_1'de "iyi" iken, cerrah memnuniyeti grup R_2'de "iyi" olarak değerlendirildi. Hasta memnuniyeti her iki grupta da "iyi" olarak değerlendirildi ($p>0.05$). (Grafik 2)

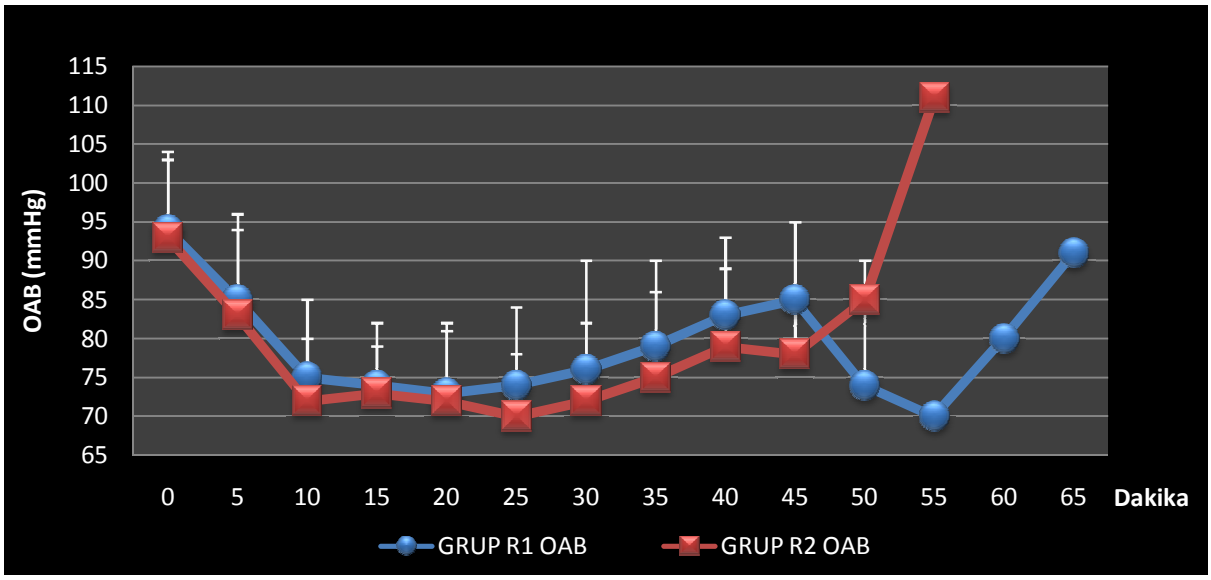


GRAFİK 2: Grupların sedasyon sürecindeki memnuniyet düzeyleri.

★ *p<0,05 Anestezist memnuniyeti, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.*

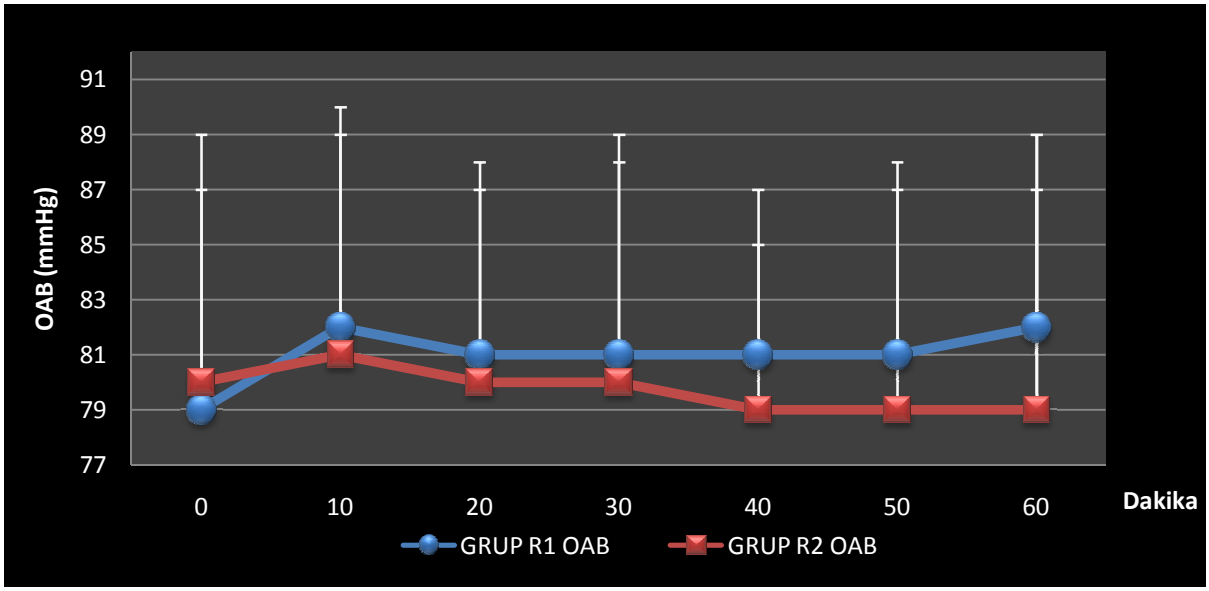
★ *p<0,05 Cerrah memnuniyeti, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.*

Grupların işlem sırasında ölçülen, ortalama arteriyel basınç ölçümlerinin ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).(Grafik 3)



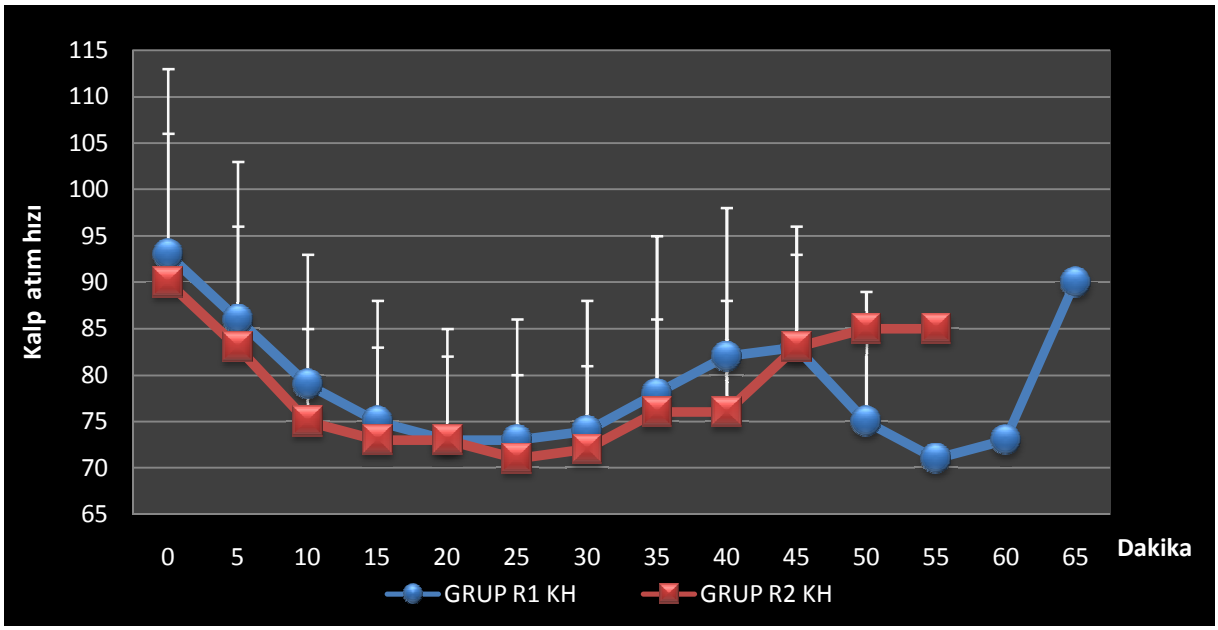
GRAFİK 3: Grupların işlem sırasındaki ortalama arteriyel basınç ölçümlerinin ortalama değerleri

Grupların işlem sonrasında ölçülen, ortalama arteriyel basınç ölçümlerinin ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Grafik 4)



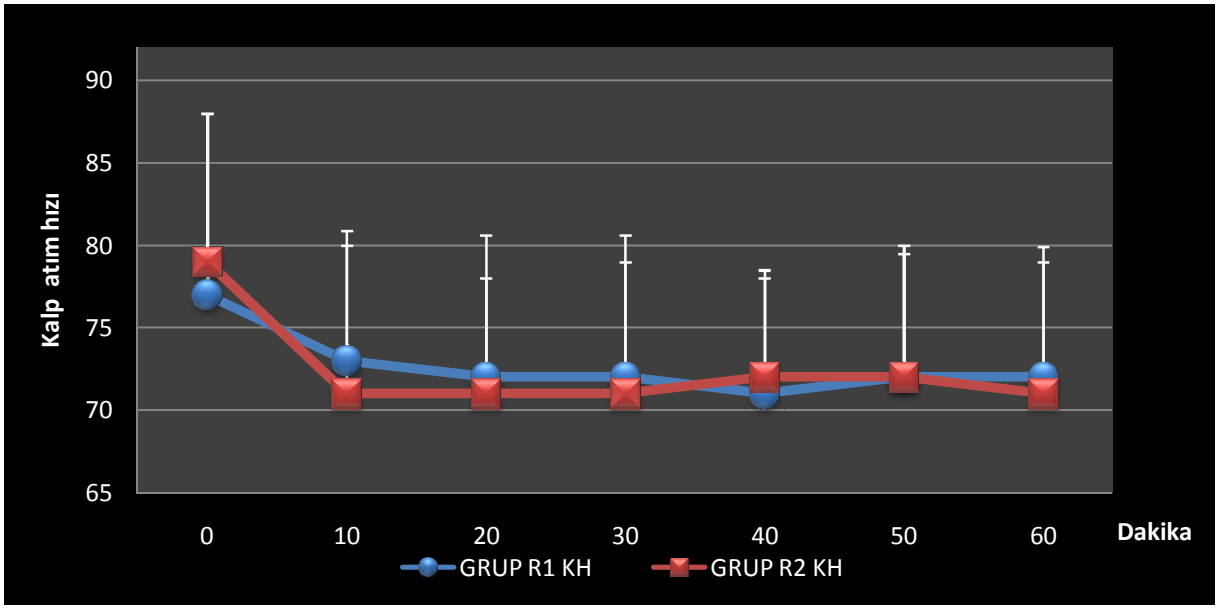
GRAFİK 4: Grupların işlem sonrası ortalama arteriyel basınç ölçümlerinin ortalama değerleri.

Grupların işlem sırasında ölçülen, kalp atım hızlarının ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Grafik 5)



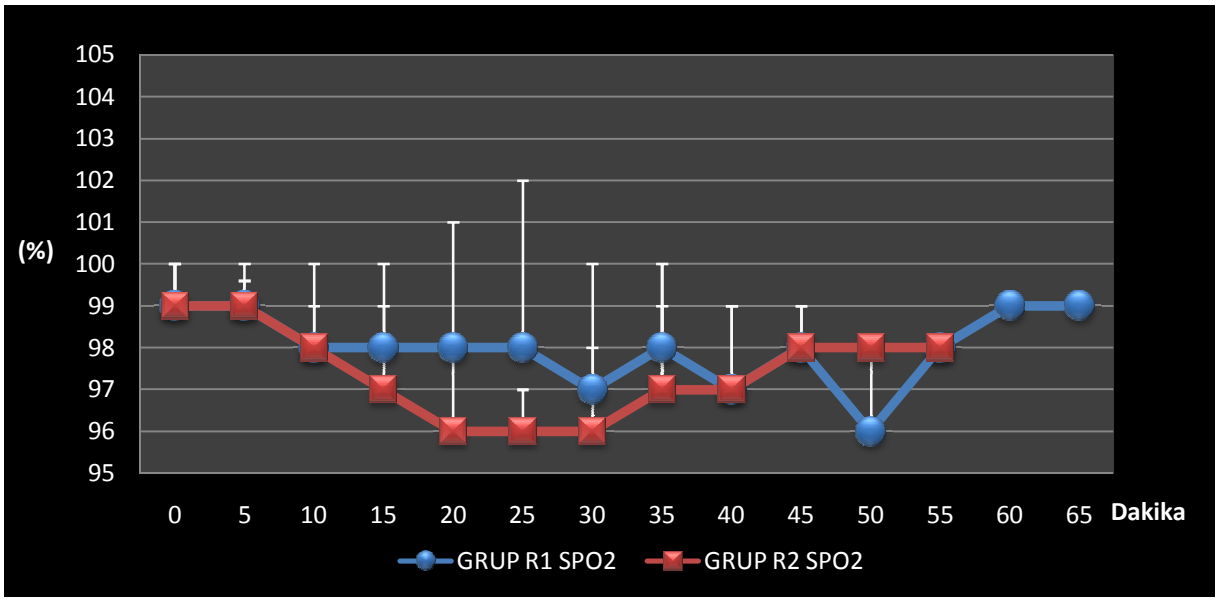
GRAFİK 5: Grupların işlem sırasında ölçülen kalp atım hızlarının ortalamaları

Grupların işlem sonrasında ölçülen, kalp atım hızlarının ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Grafik 6)



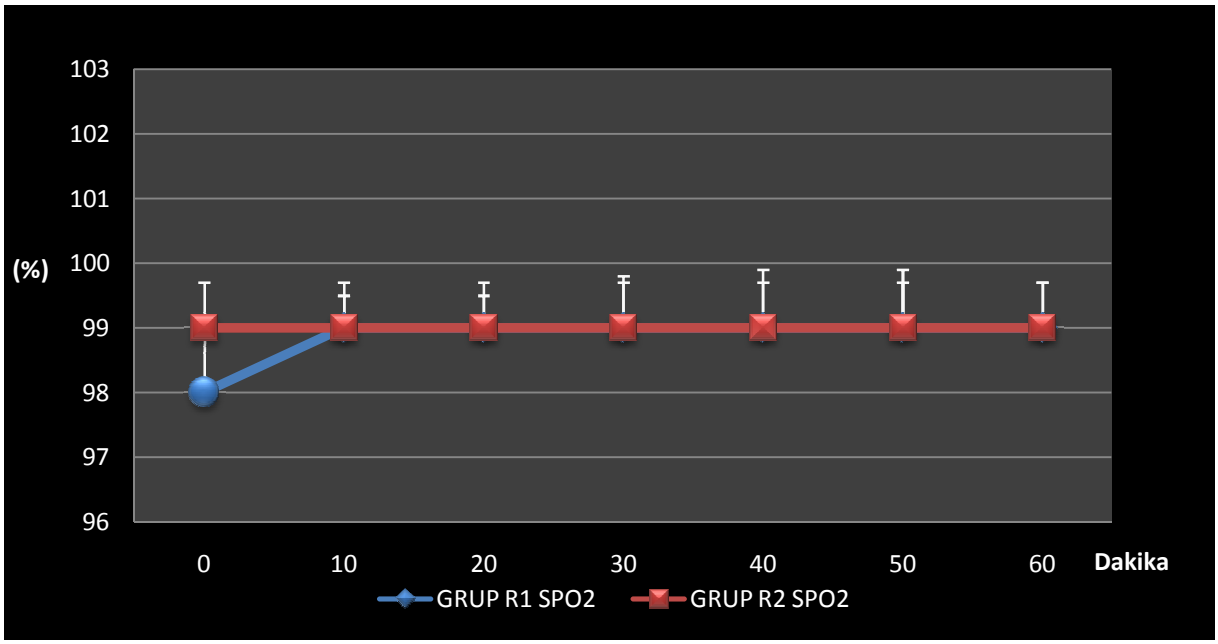
GRAFİK 6: Grupların işlem sonrasında ölçülen kalp atım hızlarının ortalamaları

Grupların işlem sırasında ölçülen, periferik oksijen saturasyonu ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Grafik 7)



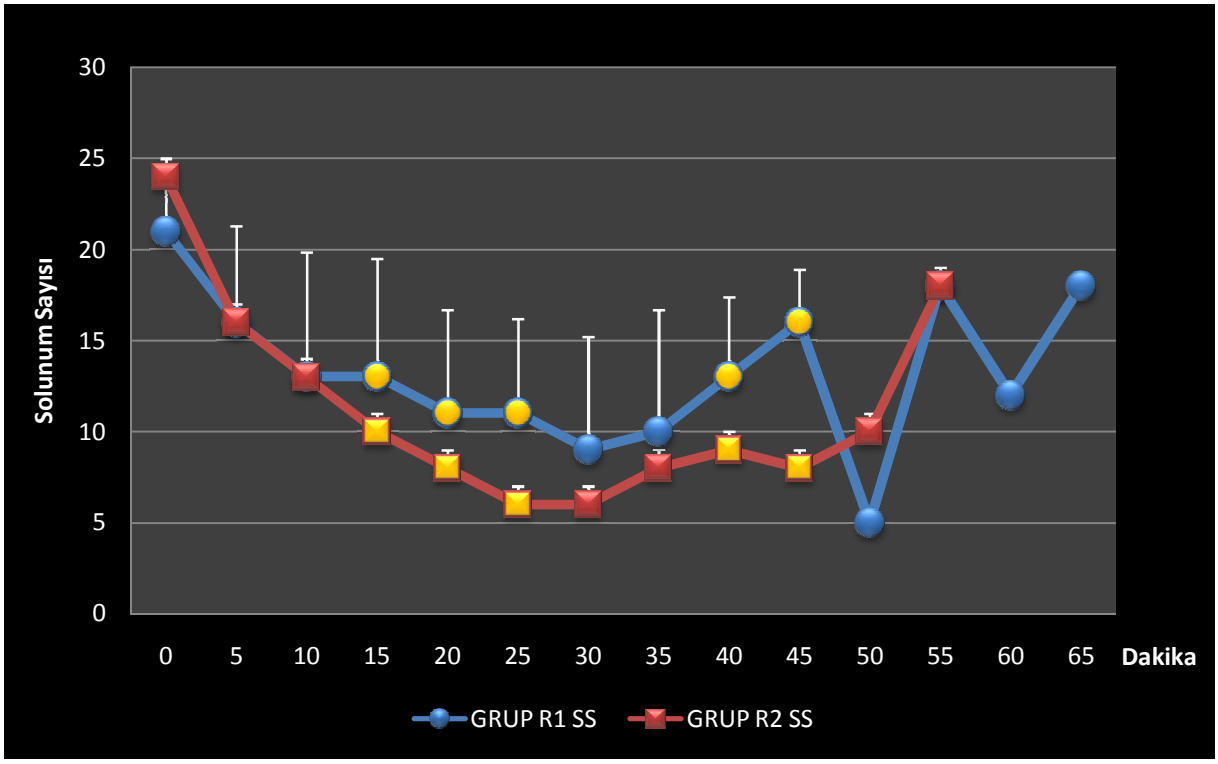
GRAFİK 7: Grupların işlem sırasında ölçülen ortalama periferik oksijen satürasyonu değerleri

Grupların işlem sonrasında ölçülen, periferik oksijen saturasyonu ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).(Grafik 8)



GRAFİK 8: Grupların işlem sonrasında ölçülen ortalama periferik oksijen satürasyonu değerleri

Grupların işlem sırasında, 0., 5., 10., 30., 35., 50., 55., 60. ve 65. dakikalarda ölçülen solunum sayılarının ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Ancak *15., 20., 25., 40., 45. dakikalarda ölçülen solunum sayılarının ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (p<0.05).* (Grafik 9)

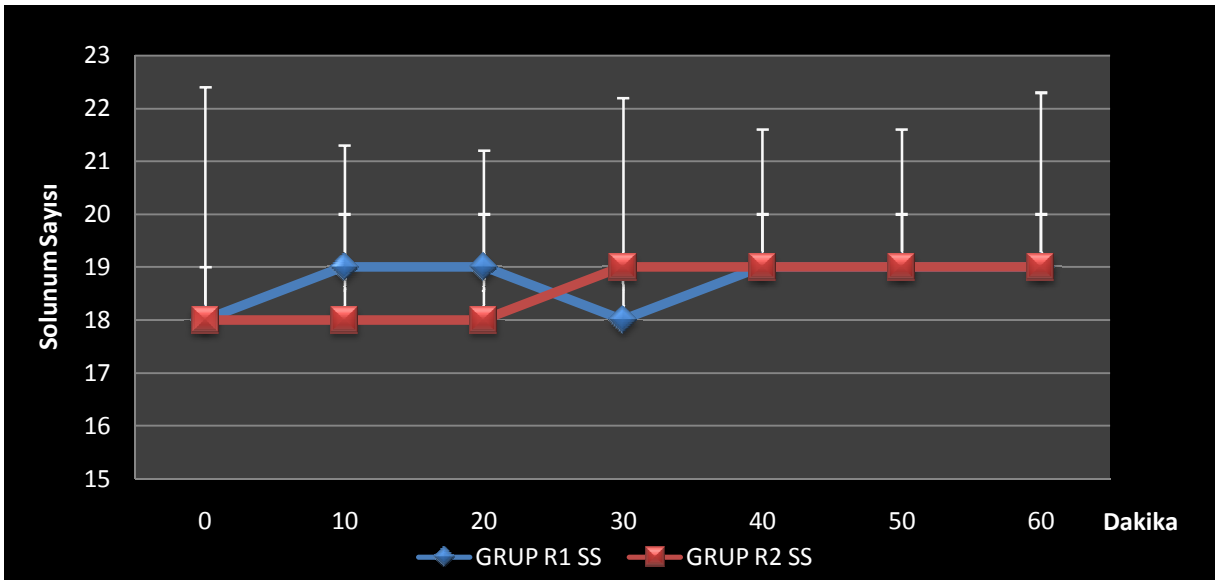


GRAFİK 9: Grupların işlem sırasında ölçülen solunum sayılarının ortalamaları

: *Grup R_1'de 15., 20., 25., 40., 45. dakikalarda ortalama solunum sayıları anlamlı derecede farklı bulunmuştur (p<0.05).*

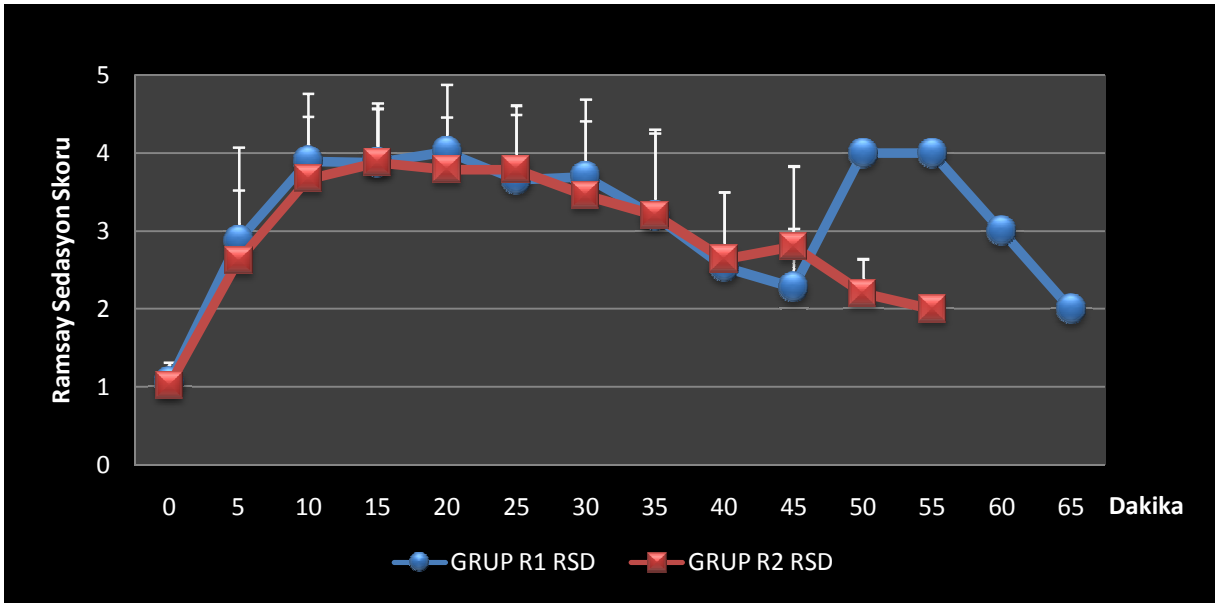
: *Grup R_2'de 15., 20., 25., 40., 45. dakikalarda ortalama solunum sayıları anlamlı derecede farklı bulunmuştur (p<0.05).*

Grupların işlem sonrasında ölçülen, solunum sayılarının ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Grafik 10)



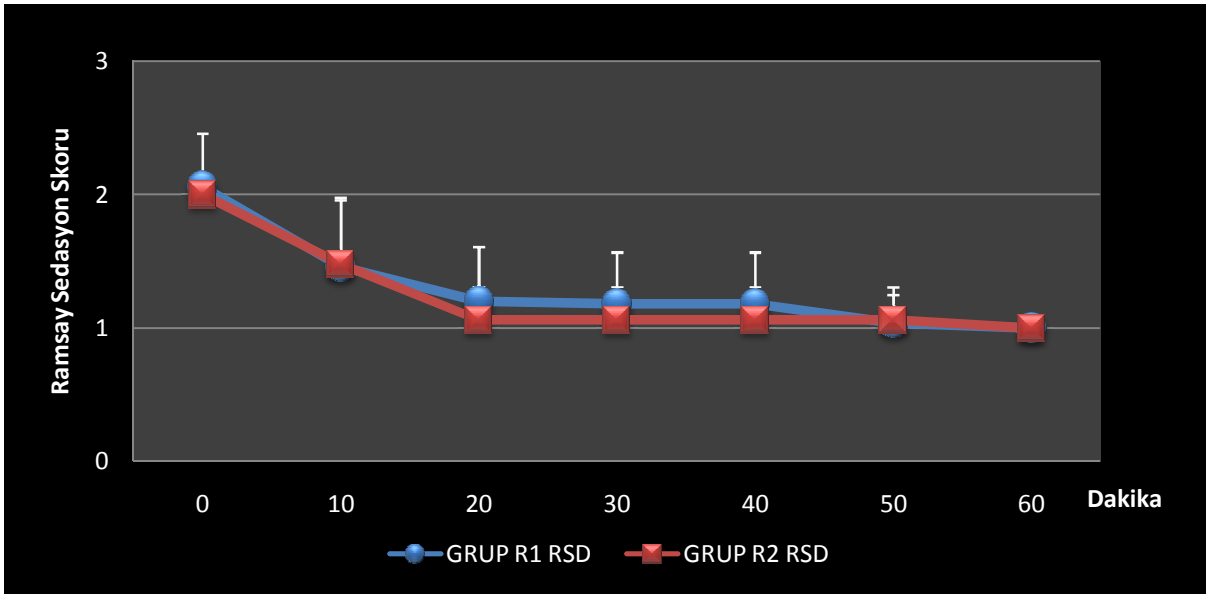
GRAFİK 10: Grupların işlem sonrasında ölçülen solunum sayılarının ortalamaları

Grupların işlem sırasında belirlenen, *Ramsay* Sedasyon skorlarının ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Grafik 11)



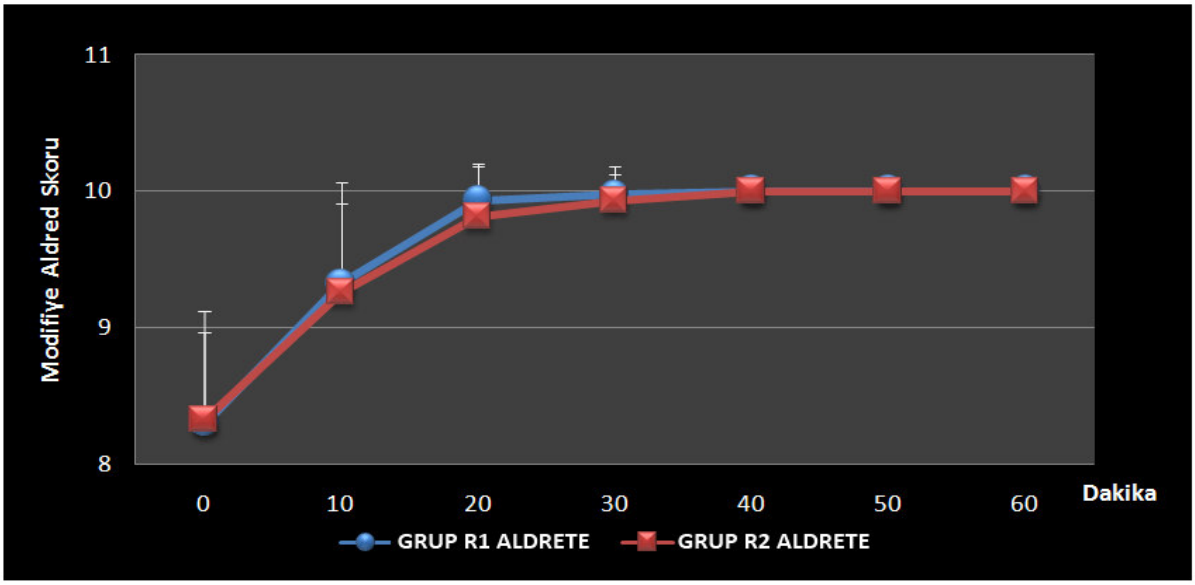
GRAFİK 11: Grupların işlem sırasında belirlenen ortalama *Ramsay* Sedasyon Skorlarının ortalamaları

Grupların işlem sonrasında belirlenen, *Ramsay* Sedasyon skorlarının ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Grafik 12)



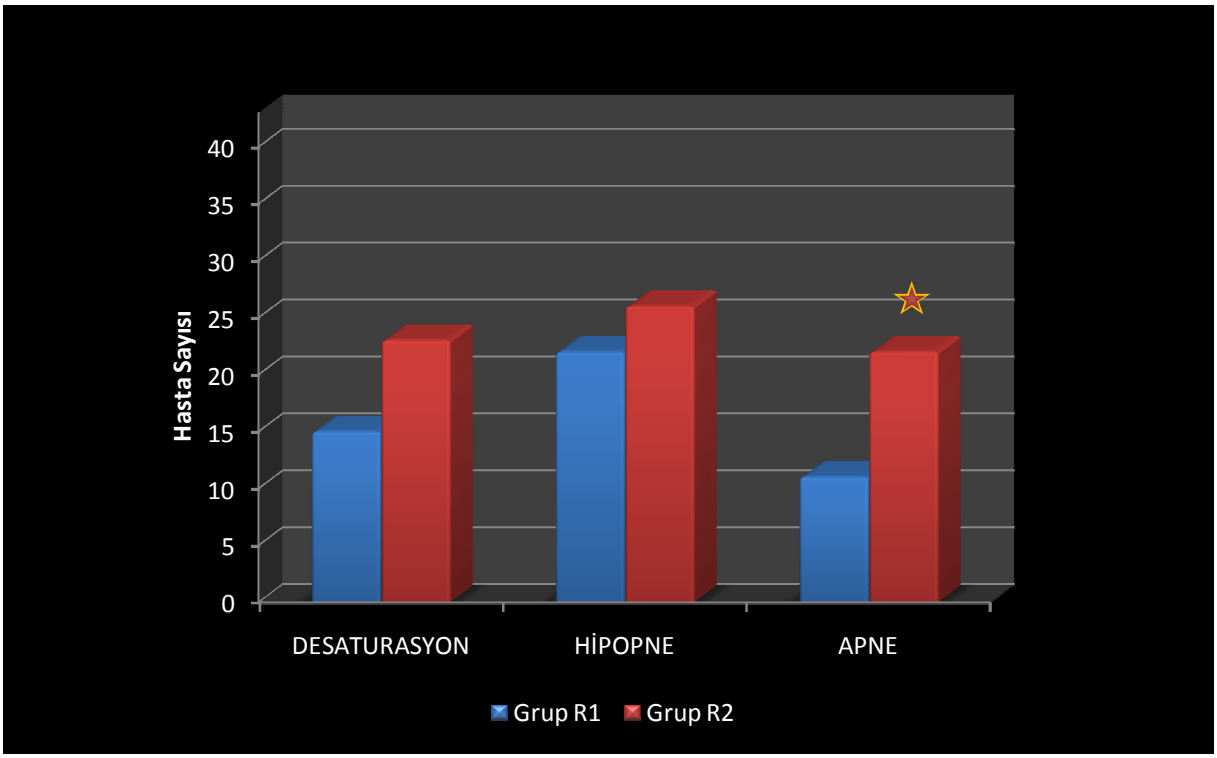
GRAFİK 12: Grupların işlem sonrasında belirlenen Ramsay Sedasyon Skorlarının ortalamaları

Grupların işlem sonrasında belirlenen, Postanestezik Modifiye Aldrete Skorlarının ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Grafik 13)



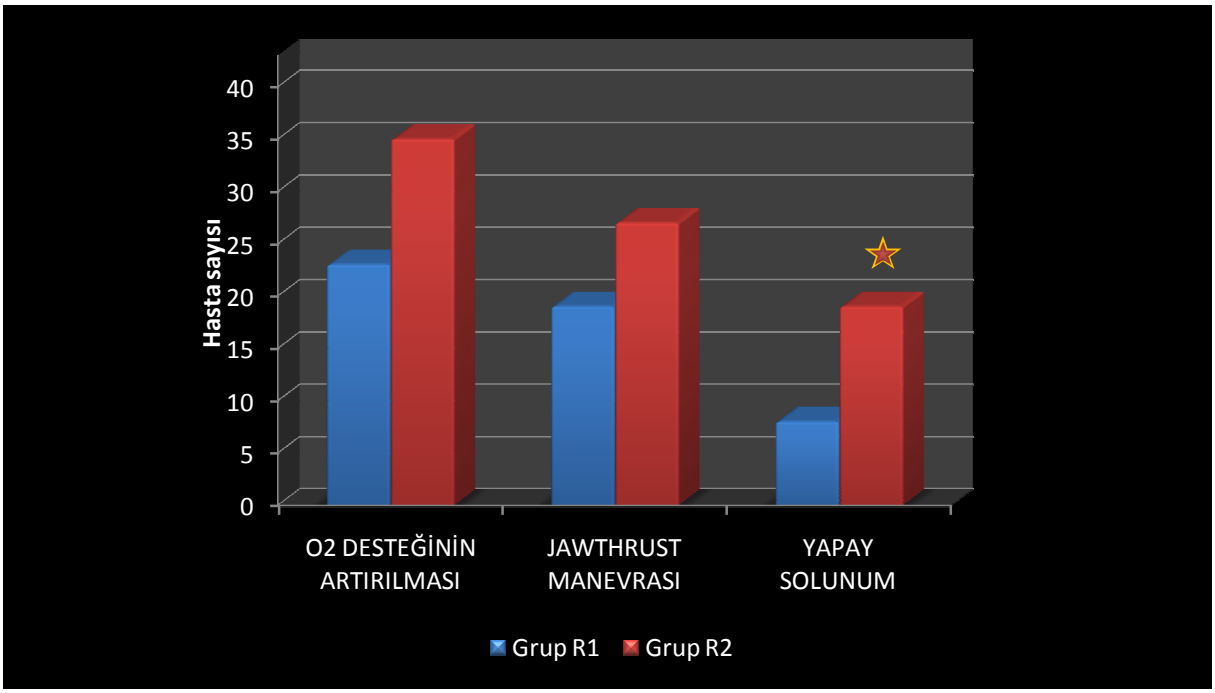
GRAFİK 13: Grupların işlem sonrasında belirlenen Postanestezik Modifiye Aldrete Skorlarının ortalamaları

Hastalarda anestezi altında meydana gelen solunumsal yan etkiler istatistiksel olarak değerlendirildi. Grup R_1'de desatürasyon ve hipopne, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha az oranda gözlendi ($p>0.05$). Apne ise grup R_2'de anlamlı derecede yüksek oranda saptandı ($p<0.05$). Dolayısıyla grup R_2'deki hastalara solunum depresyonuna yönelik olarak daha çok müdahale edildi. Bu gruptaki hastalarda oksijen desteğinin artırılmasına ve *Jaw thrust* manevrasının kullanılmasına istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha çok ihtiyaç duyuldu ($p>0.05$). Grup R_2'deki hastalarda yapay solunuma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha çok ihtiyaç duyuldu ($p<0.05$). (Grafik 14-15)



GRAFİK 14: Yan etkilerin gruplara göre dağılımı

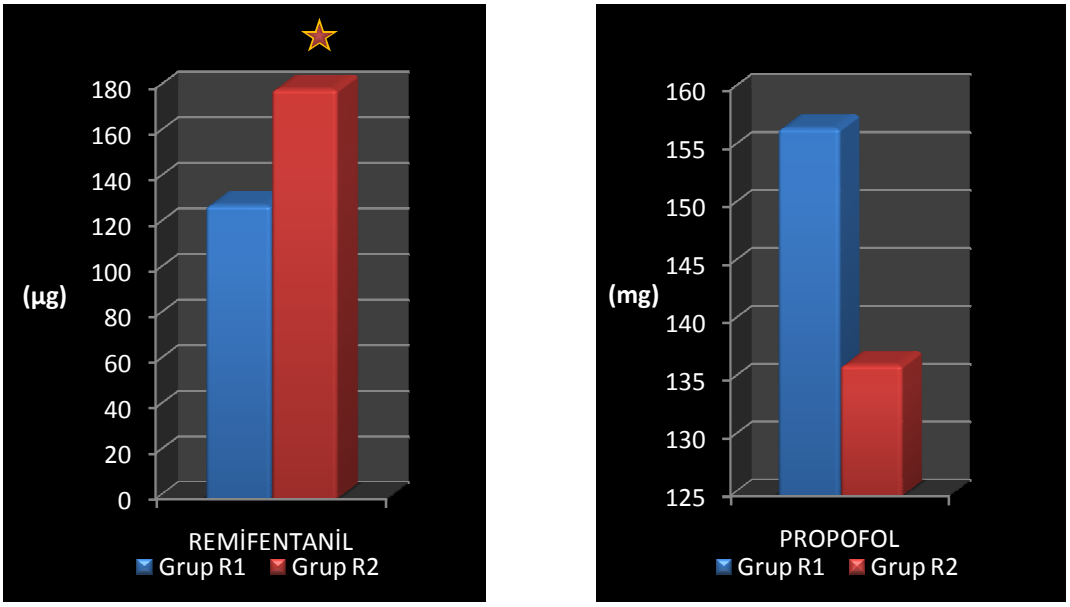
★ : Grup R_2'de apne, anlamlı derecede daha yüksek oranda görüldü ($p<0.05$).



GRAFİK 15: Sedasyon sırasında hastalarda gelişen solunumsal komplikasyonlara yönelik yapılan müdahalelerin gruplara göre dağılımı

★ : *Grup R_2'deki hastalar, anlamlı dercede daha yüksek oranda yapay solunuma ihtiyaç duydu* ($p<0.05$).

Gruplar arasında propofol kullanımı açısından anlamlı fark saptanmazken (p>0,05), remifentanil kullanımı grup R_2'de anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). (Grafik 16)

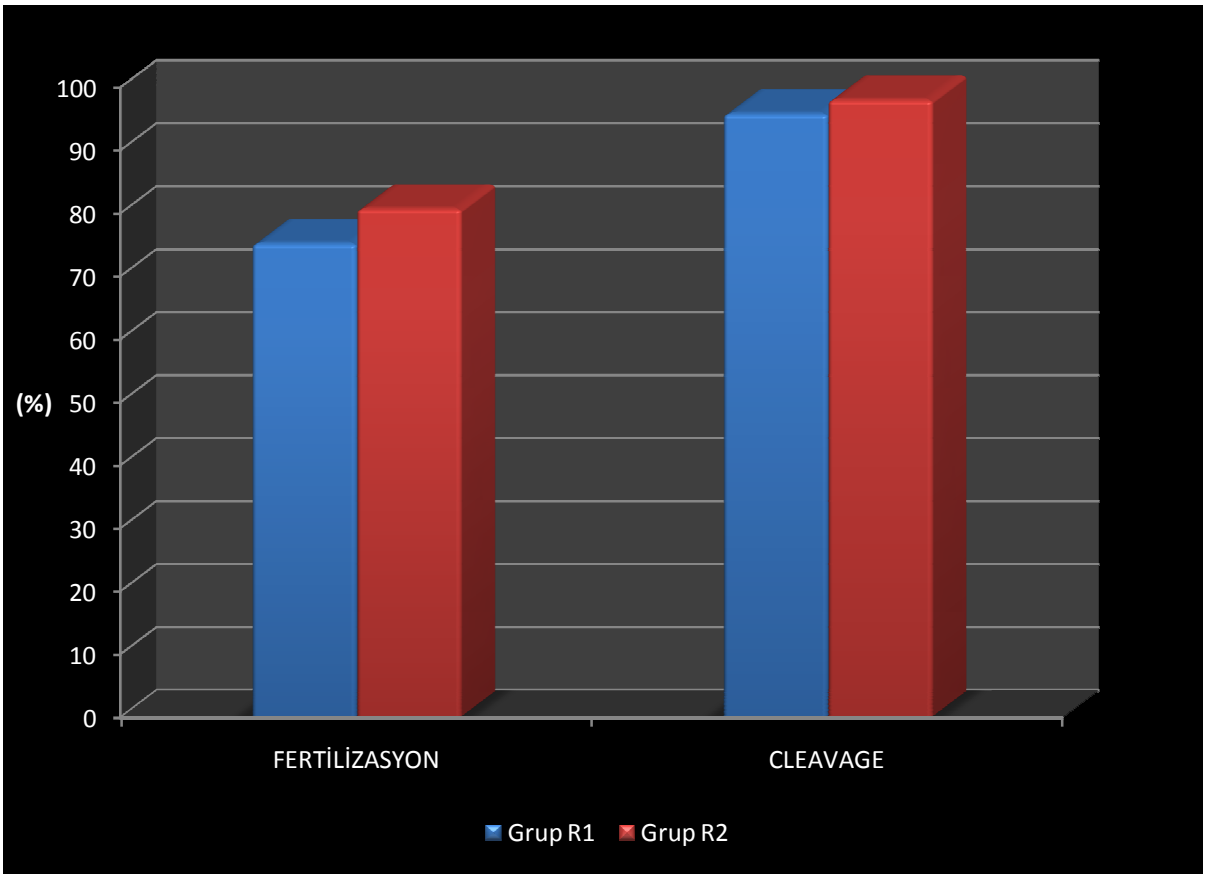


GRAFİK 16: Gruplarda işlem boyunca kullanılan ortalama remifentanil ve propofol miktarları

★: Grup R2'de ortalama remifentanil kullanımı anlamlı dercede daha yüksek oranda saptandı (p<0.05).

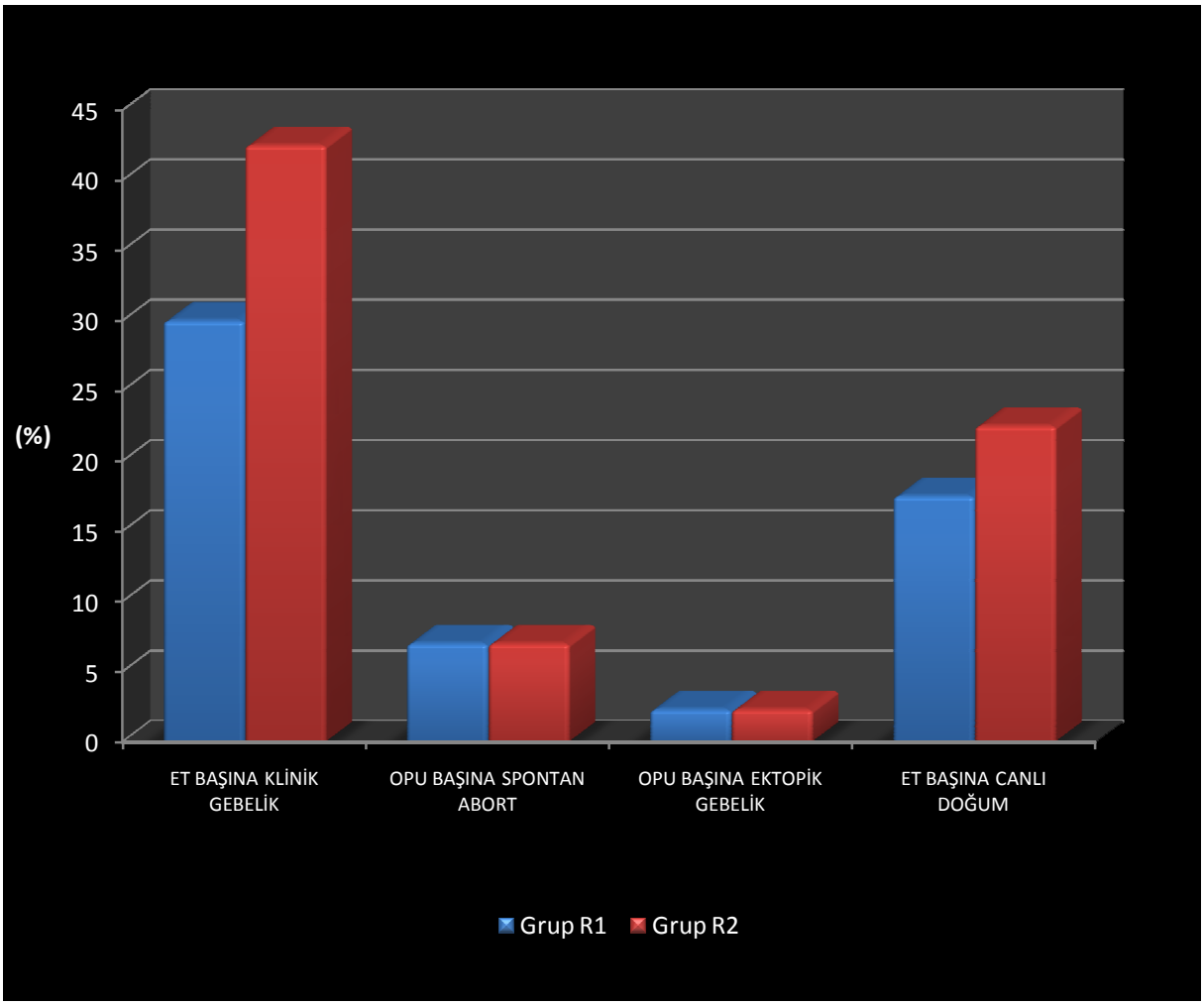
IVF SONUÇLARI

Gruplar arasında fertilizasyon ve *cleavage* oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). *(Grafik 17)*



GRAFİK 17: Grupların Fertilizasyon ve *Cleavage* oranları

IVF sonuçları değerlendirildiğinde klinik gebelik/embriyo transferi (ET) oranı grup R_1 de % 30, grup R_2 de % 42,5 olarak belirlendi (p>0.05). Gebelik sonuçları açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0.05). Spontan düşük, ektopik gebelik ve canlı doğum oranları açısından gruplar benzer özellikteydi. *(Grafik 18)*



GRAFİK 18: Grupların IVF uygulaması sonrası gebelik sonuçları

TARTIŞMA

İn vitro fertilizasyon işlemi sırasında sedasyon ve diğer anestezi yöntemlerinin uygulanması cerrah ve hasta açısından rahatlık sağlamaktadır (56). Günümüzde halen yardımla üreme tekniklerinde kullanılabilecek ideal anestezi yöntemi bilinmemektedir (59).

Anestezi yönteminin ve seçilen anesteziklerin IVF başarı oranına etkilerinin olabileceği göz ardı edilmemelidir. Yapılan çalışmalarda IVF işleminin başarısını arttırmada kısa etkili anestezik maddelerin seçilip, daha az sayıda ve daha düşük dozlarının kullanılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (9, 54). Biz de çalışmamızda sedasyon amacıyla kısa etkili bir ajan olan remifentanili seçerek, bu ajanın iki farklı infüzyon dozunu propofol ile kombine ettik.

Propofolün farklı tekniklerle kombinasyonları (paraservikal blok- propofol veya paraservikal blok – propofol- genel anestezi) karşılaştırıldığında, yardımla üreme teknikleri üzerine herhangi bir yan etkisinin olmadığı saptanmıştır (12, 33). Diğer bir çalışmada Hein ve ark (60) propofol ve metoheksital kullanarak iki farklı MAB tekniğini karşılaştırmışlardır. Propofol kullanılan grupta, metoheksital grubuna kıyasla, gebelik ve doğum oranları daha yüksek iken; bulantı, kusma ve hoş olmayan yan etkilerin belirgin olarak daha az olduğu görülmüştür. Yapılan çeşitli araştırmalarda yardımla üreme prosedüründe en güvenli alternatif ajan olarak propofol önerilmiştir (14, 61).

Propofolün sedatif dozlarının tidal volum, dakika ventilasyonu, *end tidal* karbon dioksit ($etCO_2$) ve arteriyal kan gazları üzerine herhangi bir yan etkisi gözlenmemiştir (62).

Amin ve ark (63) sağlıklı, stimülasyon yapılmamış, cerrahi uyarı almayan gönüllülerde remifentanilin 0.025 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$'lık infüzyon dozlarında spontan solunum aktivitesinin etkilendiğini bulmuşlar. 0.1 $\mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ gibi daha yüksek dozlarda, bu etkinin daha belirgin olduğu saptamışlardır (63).

Wilhelm ve ark.'nın yaptığı (54), USG eşliğinde transvajinal folikül aspirasyonu sırasında tek başına remifentanil infüzyon analjezisi yönteminin kullanıldığı çalışmada, solunum aktivitesinin çok dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu çalışmada solunum depresyonu olan olgularda infüzyon dozu

azaltılmıştır. Sağlıklı, cerrahi uyarı verilmeyen gönüllülere remifentanil infüzyonu uygulayan Amin ve ark (63); kritik bir solunum depresyonu durumunda infüzyonunun durdurulması gerektiği veya naloksan ile antagonizasyon uygulamasını önermişlerdir. Naloksan ile çok daha hızlı ve güvenli bir şekilde solunum aktivitesinin geri döndüğünü belirtmişlerdir. Bu uygulamaların tek başına yetersiz kaldığı durumda ise her iki uygulamanın kombinasyonunu önermişlerdir.

Sadece remifentanil infüzyon analjezisinin kullanıldığı Wilhelm ark.'nın(54) çalışmasında da benzer olarak kan basıncı, KAH, spontan solunum sayısı ortalamalarının değişmediği bildirilmiştir. Bu sonuç, remifentanilin analjezi ihtiyacına uygun olarak ayarlanabilmesi ve yeterli analjezinin sağlanması şeklinde değerlendirilmiştir. Bu nedenle bir IVF programı çerçevesinde, USG eşliğinde transvajinal folikül ponksiyonunda ağrının kesilmesi amacı ile tek başına remifentanil infüzyonun kullanılmasının, bugüne kadar kullanılmış olan diğer anestezi veya analjezi yöntemlerine alternatif olabileceği bildirilmiştir (54).

Bizim çalışmamızda, gruplar arasında, işlem süresince ve derlenme aşamasında hemodinamik parametrelerde OAB ve KAH açısından önemli bir farklılık görülmedi. Bu sonuç, kullanılan propofol miktarları arasında anlamlı fark olmaması, her iki grubun homojen olması nedeniyle anestezi ihtiyacının benzer olması, uygulayıcıların ve kullanılan tekniğin aynı olması ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda, hastalarda anestezi altında meydana gelen yan etkiler değerlendirildiğinde grup R_2'de desatürasyon ve hipopne, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da rakamsal olarak daha çok gözlendi. Apne ise grup R_2'de, anlamlı düzeyde daha yüksek orandaydı. Ortaya çıkan bu sonuç grup R_2'de remifentanil infüzyon dozunun daha yüksek olmasına bağlandı. Dolayısıyla grupta balon-valf maske sistemi aracılığıyla yapay solunuma daha çok ihtiyaç duyuldu. Oksijen desteğinin arttırılmasına ve *jaw thrust* manevrasının kullanılmasına istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da, grup R_2'de daha çok ihtiyaç duyuldu. Yapılan bu müdahalelerle desatürasyon ortadan kalktığı için, remifentanil infüzyonunun durdurulmasına ya da naloksan ile antagonizasyona ihtiyaç olmadı.

Çalışmamızda, kullanılan ilaçlardan propfolün total dozuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç, sabit propofol dozlarının kullanılmasına ve doz belirlemede kulanılan değişken olan kilo ortalamaları açısından

gruplar arasında farklılık olmamasına bağlandı. Kullanılan ortalama remifentanil miktarının Grup R_2'de daha yüksek infüzyon dozunda kullanılmasına bağlandı. Sonuçta Grup R_2'de remifentanilin daha yüksek infüzyon dozunun kullanılmasının, bu grupta propofol ihtiyacını azalttığı gözlendi.

Çalışmamızda gruplar arasındaki anestezist ve cerrah memnuniyetleri arasında belirgin farklılık olduğu gözlendi. Anestezist memnuniyeti grup R1'de 'iyi' olarak değerlendirildi. İntraoperatif olarak yaşanan solunumsal komplikasyonların anestezistin memnuniyet düzeyini etkilediği düşünüldü. Grup R1'de bu komplikasyon oranının daha düşük bulunmasının anestezist memnuniyetini arttırdığı düşünüldü. Buna karşın, hastaların dahil oldukları çalışma gruplarını bilmeyen uygulayıcılar, işlem esnasında hipopneik veya apneik periyotta abdomen hareketinin azalmasıyla birlikte işlem kolaylığının sağlandığını ve bu açıdan memnun kaldıklarını belirttiler. Dolayısıyla, solunumsal komplikasyonların daha çok görüldüğü ve kontrollü solunumun daha çok kullanıldığı grup R2'de cerrah memnuniyetinin daha yüksek olduğu gözlendi. Aynı anestezik ilaç kombinasyonun kullanıldığı ve aynı sedasyon skorlarının sağlandığı iki grupta da hasta memnuniyeti 'iyi' olarak değerlendirildi. Hastalar, 'hiçbir rahatsızlık duymadıkları ve çok rahat uyudukları' için memnun kaldıklarını belirttiler.

Bizim çalışmamızda, hastaların postoperatif hemodinamik değerleri stabil seyretti ve yan etki gözlenmedi. Hastaların derlenme periyodunun yaklaşık 8. dakikasında Modifiye Aldrete Derlenme Skorları 9 ve üstü değerlere ulaştı. Bu sonuçlar, literatür ile uyumlu (63) olarak remifentanilin güvenli, hızlı ve önceden tahmin edilebilir bir postoperatif derlenme sağlayabileceğini göstermektedir.

Genel anestezi altında folikül ponksiyonları sonrasında preempitif postoperatif ağrı tedavisine gerekli olmadığı literatürde belirtilmektedir (54). Bizim çalışmamızda da postoperatif izlem sürecinde hastaların ağrı takipleri yapılmadı.

Laparoskopik olarak oosit toplanması işlemi sırasında, İsofluran/N_2 O (İSO/N_2O) ve Fentanil/Morfin/N_2O (FEN/MOR/N_2O) ile genel anestezi uygulanan hastaların serumları alınmış ve in vitro olarak farelere bu serumlar uygulanarak, embriyo gelişimine ve preimplantasyon aşamasına etkileri araştırılmıştır. Anestezi indüksiyonundan bir saat sonra alınan serumlar İSO/N_2O grubunda blastosit gelişimini, 2 hücreli fare embriyolarının sayısını önemli derecede azaltmıştır. Buna

karşın FEN/MOR/N_2O verilen hastaların serumlarıyla zararlı bir etki gözlenmemiştir. İSO/N_2O rejiminin toplanan matür oositlerde fertilizasyon oranını önemli derecede azalttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte aynı grupta IVF gebelik oranlarında önemli bir etki ve farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışma ISO/N_2O verilen hastalardan alınan serumun embriyo üzerine toksik etkili olduğunu ve bu anesteziklerin in vitro fertilizasyon ve embriyo transferinin başarısını olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir (64).

İmoedemhe ve ark (8) intravenöz olarak verilen ve folikül sıvısına geçen propofolün üreme sonuçları üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada fertilize ve fertilize olmayan oositler karşılaştırıldığında foliküller sıvıdaki propofol konsantrasyonunda anlamlı bir fark saptanmamış. Operasyon sırasında ilk ve son olarak aspire edilen oositlerin foliküler sıvılarındaki propofol konsantrasyonları arasında da anlamlı fark bulunmamıştır. Bu ajanın foliküler sıvıda bulunmasının IVF sonuçları ve embriyo transferini etkilemediği görülmüştür (8). Soussis ve ark.'ı (9) ultrason eşliğinde oosit toplanması işlemi yapılacak hastalarda midazolam, fentanil ve alfentanil verildikten sonra geçen süre ve foliküler sıvıdaki konsantrasyonlarını araştırmışlardır. İlaçlar uygulandıktan sonra 5. dakikaya göre 25. ve 30. dakikalarda fentanil ve alfentanilin foliküler sıvı konsantrasyonları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Midazolam konsantrasyonu ise bolus doz sonrası sürekli yüksek kalmıştır. Gruplar arasında toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve gebelik sonuçları arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bu çalışmada kullanılan ilaçların oosit için toksik foliküler sıvı konsantrasyonlarının bilinmediği ve bu belirleninceye kadar oosit toplanması işlemi süresince ilaçlara, minimum süre maruz kalınması ve potansiyel etkilerinden kaçınılması gerektiğini belirtmişlerdir .

İn vitro fertilizasyon esnasında uygulanan genel anestezi ve rejyonal anestezinin üreme sonuçları üzerine etkisini araştıran bir meta analizde ise, *cleavage* ve gebelik oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (1). İn vitro fertilizasyon uygulamasında *cleavage* ve gebelik oranları üzerine genel anestezi ve sedasyonun etkilerinin karşılaştırıldığı bir diğer klinik çalışmada anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada, IVF için azot protoksit kullanılmadan remifentanilin kullanıldığı genel anestezi yöntemi, sedasyon uygulamalarına alternatif olarak uygun bir anestezi yöntemi olarak önerilmiştir (2). Azot protoksit, hayvanlarda ve insanlarda DNA

sentezi üzerine metiyonin sentetaz aktivitesini azaltarak etki ettiği için, bu konuda herhangi bir çalışma yapılmasa da 'gametin fallop tüpüne yerleştirilmesi' işlemi (*GIFT- Gamete İntrafallopian Transfer*) sırasında kullanımı önerilmemiştir (65).

Bu işlemlerde kullanılan anestezik ajanlar, insan oosit fertilizasyonu ya da embriyo implantasyonuna engel olabilir. Ayrıca, peritonemuma karbondioksit uygulanması, işlem süresi, solunum depresyonunun süresi, ilaç dozu veya farklı kombinasyonunun kullanılması, anne yaşı veya daha pek çok neden IVF başarısını etkileyebilir (56).

Bizim çalışmamızda gruplar arasında fertilizasyon, *cleavage* ve klinik gebelik oranları ile gebelik sonuçları arasında fark saptanmadı. IVF sonuçlarını etkileyen parametreler olan yaş, etiyolojik dağılım, kullanılan sedatif ilaçlar ve maruziyet süresinin benzer olmasının IVF sonuçlarının benzerliğine katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Nitekim yapılan çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlara uygulanan teknik, hasta karakteristikleri ve farklı stres yanıtlar gibi faktörlerin etken olduğu düşünülmüştür (1).

Transvajinal folikül ponksiyonunda propofol- fentanil ve propofol- remifentanil ile yapılan bir uygulamada, işlem sonunda folikül sıvısına opioid difüzyonunun, remifentanil uygulamasında fentanil uygulamasına göre belirgin olarak daha az olduğu belirtilmiştir (66). Ancak, bizim çalışmamızda folikül sıvısındaki remifentanil ve propofol konsantrasyonlarına bakılamadı.

İn vitro olarak yapılan başka bir çalışmada ise, fentanil kullanımının denizkestanesi yumurtalarının fertilizasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır (11). İnsan fertilizasyonuna benzer olarak, bir ovum bir spermatosit ile fertilize olur, çok sayıda sperm girişi (polispermi) anormaldir. Yapılan çalışmada fentanilin fertilize membran formasyonunu geciktirdiği, engellediği ve sonuçta polispermiye yol açtığı gözlenmiştir. Bu olumsuz etkileri nedeniyle fentanil kullanımının klinik pratikte uygun olmadığı belirtilmiştir (11).

Hammadeh ve ark (2) ultrason eşliğinde oosit aspirasyonu yapılan 202 kadın hastada, propofolün kullanıldığı sedasyon yöntemi ile propofol ve remifentanil kombinasyonunun kullanıldığı genel anestezi uygulamasını karşılaştırmışlardır. Genel anestezi uygulanan grupta toplanan oosit sayısının daha yüksek olduğunu, fertilizasyon oranının ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Toplanan oosit

oranının yüksek olmasının nedenini, genel anestezinin hasta ve jinekoloğa sağladığı konfora bağlanırken; fertilizasyon oranları arasındaki farklılığın pek çok faktöre (hastanın yaşı, IVF endikasyonu, ovaryan stimülasyon protokolü, östrodiol yanıtı, kullanılan iğnenin kalınlığı, kullanılan aspirasyon basıncı, kullanılan kültür ortamı) bağlı ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmaya göre IVF uygulamalarında remifentanil–propofol kombinasyonun kullanıldığı genel anestezi yönteminin, sedasyona alternatif bir yöntem olabileceği bildirilmiştir (2).

Wilhelm ve ark'nın (59) yaptığı çalışmaya göre, ultrason eşliğinde transvajinal oosit toplanması işlemi uygulanacak kadınlarda 'balans' genel anestezi tekniğine kıyasla remifentanil baz alınarak uygulanan MAB tekniğinde gebelik başarısının daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada gruplar arasındaki gebelik sonuçları açısından gözlenen farklılıkların, tamamen anestezik ilaçlarla ilişkilendirilmemesi gerektiği bildirilmiştir.

İn vitro fertilizasyon işlemlerinde uygulanacak anestezi tekniğinde en önemli iki özellik IVF başarı oranını artıracak ve günübirlik anestezi uygulamasına imkân sağlayacak ajan seçimi olmalıdır. Remifentanil iki özelliği ile IVF sırasında folikül ponksiyonu uygulanacak hastalarda "uygun anestezi yönteminde" kullanılabilecek ajanlardan biridir (54).

Optimum sedasyon tekniklerinde, seçilen ilaç veya ilaç kombinasyonları sedatif-hipnotik, anksiyolitik, amnestik özelliklere ve düşük perioperatif yan etki insidansına sahip olmalı ; kolaylıkla titre edilerek istenilen sedasyon düzeyi sağlarken, hızla uyanma sağlamalıdır (34). İdeal sedasyon uygulamalarında aranılan bu özelliklerin, çalışmamızda kullandığımız $0.1 \mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ dozunda remifentanil infüzyonu ile daha iyi sağlandığı kanaatindeyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kullandığımız her iki remifentanil infüzyon dozu ile sağlanan sedasyon uygulaması stabil hemodinamik bulgular, hızlı ve sorunsuz derlenme sağlarken; IVF sonuçları üzerinde minimal etki gösterdi. Ancak IVF işlemlerinde stabil solunumsal bulgular sağlaması nedeniyle $0.1 \mu g.kg^{-1}.dk^{-1}$ dozunda remifentanil infüzyonunun daha güvenle kullanılabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR:

1- Kim WO, Kil HK, Koh SO, Kim J. Effects of general and locoregional anesthesia on reproductive outcome for in vitro fertilization: A Meta-analysis. J Korean Med Sci 2000; 15: 68-72.

2- Hammadeh ME, Wilhelm W, Huppert A, Rosenbaum P et al. Effect of general anaesthesia vs. sedation on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an ıvf program. Arch Gynecol Obstet 1999; 263: 56-59.

3- Anderson BJ, Hamovici F, Ginsburg ES, Schust DJ et al.In vitro fertilization and acupuncture: clinical efficacy and mechanistic basis. Altern Ther Health Med 2007; 13: 38-48.

4- Ongun B, Özörnek MH. Yardımla üreme tekniklerinde anestezi uygulamaları. T Klin Jynecol Obst 2003; 13: 266-270.

5- Boyer SP, Lavy G, Russell JB, DeCherney AH. A paired analysis of in vitro fertilization of and cleavage rates of first –versus last-recovered preovulatory human oocytes exposed to varying intervals of % 100 CO_2 pneumoperitoneum and general anesthesia. Fertil Steril 1987; 48: 969-974.

6- Schnell VL, Sacco AG, Savoy-Moore RT, Ataya KM et al. Effect of oocyte exposure to local anesthetics on in vitro fertilization and embryo development in the mouse. Reprod Toxicol. 1992; 6: 323-7.

7- Del Valle LJ, Orihuela PA. Cleavage and development in cultured preimplantation mouse embryos exposed the lidocaine. Reprod Toxicol 1996; 10: 491-6.

8- İmoedemhe DAG, Sigue AB, Abdul Ghani I, Abozeid MA et al. An evaluation of the effect of the anesthetic agent propofol (diprivan) on the outcome of human in vitro fertilization. J Asist Reprod Genet 1992; 9: 488-491.

9- Soussis I, Boyd O, Paraschos T, Duffy S et al. Folliculer fluid levels of midazolam, fentanyl and alfentanil during transvaginal oocyte retrieval. Fertil Steril 1995; 64: 1003-1007.

10- Wikland M, Evers H, Jacobsson AH, Sandqvist U et al. The concentration of lidocaine in follikuler fluid when used for paracervical block in a human IVF-ET programme. Hum Reprod 1990; 5: 920-923.

11- Bruce DL, Hinkley R, Norman PF. Fentanyl does not inhibit fertilization or early development of sea urchin eggs. Anesth Analg 1985; 64: 498-500.

12- Rosenblatt MA, Bradfort CN, Bodian CA, Grunfelt L. The effect of propofol-based sedation technique on cumulative embryo scores, clinical pregnancy rates and implantation rates in patients undergoing embryo transvers with donor oocytes. J Clint Anesth 1997; 9: 614-617.

13- Christiaens F, Janssenswillen C, Verborgh C, Moerman I et al. Propofol concentrations in follicular fluid during general anaesthesia for transvaginal oocyte retrieval. Hum Reprod 1999; 14; 345-8.

14- Ben-Shlomo I, Moscovich R, Golan J, Eyali V et al. The effect of propofol anaesthesia on oocyte fertilization and early embryo qualty. Hum Reprod 2000; 15: 2197-99.

15- Tavmergen E, Tavmergen Göker EN. Yardımla üreme tekniklerinde başarıyı etkileyen faktörler. www. google.com

16- Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo [letter]. Lancet 1978; 2: 366.

17- Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA et al. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 952-7.

18- Tıraş MB, Aybar F. İnvitro fertilizasyon (IVF)-intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) endikasyonları. Turkiye Klinikleri, J Surg Med Sci 2006; 2:37.

19- Nayudu PL, Gook DA, Hepworth G, Lopata A, et al. Prediction of outcome in human in vitro fertilization based on follicular and simulation response variables. Fertil Steril 1989; 51: 117-125.

20- Puissant F, Van Rysselberge M, BarloWP, Deweze J et al. Embryo scoring as a prognostic tool in ıvf treatment. Hum Reprod 1987; 2: 705-8.

21- Mahadevan MM, Trounson AO. The influence of seminal characteristics on the success rate of human in vitro fertilization. Fertil Steril 1984; 42: 400-5.

22- Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) anestezi uygulama klavuzları ameliyathane dışı anestezi uygulamaları 2005;1-20.

23- Bell C, Sequeira PM. Nonoperating room anesthesia for children. Curr Opin in Anaesthesiol 2005;18:271-276.

24- Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology 2002; 96; 1004-1017.

25- Akçaboy EY, Akçaboy ZN. Anestezist olmayan klinisyenler tarafından uygulanacak sedasyon/analjezi. Güncel Gastroenteroloji 2002;6:47-57.

26- Glinkin J, Watcha MF. Role of sedation techniques ambulatory anesthesia. Problems in Anesthesia 1999; 11:83-94.

27- Practice guidelines for postanesthetic care: a report by the american society of anesthesiologists task force on postanesthetic care. Anesthesiology 2002;96: 742-752.

28- Guidelines on conscious sedation for diagnostic interventional medical and surgical prosedures. Australian and New Zealand College of Anesthetics 2001;1-20.

29- Reeves JG, Glass PS, Lumbarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: R.D. Miller, Editor, Anesthesia(5 th ed.), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 245-249(40).

30- Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. Curr Pharm Des 2004; 10:3639-3649(69).

31- Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. Drugs 1995; 50: 513-59.

32- Mackenzie N, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. Anaesthesia 1987; 42: 3-6.

33- Christiaens F, Janssenswillen C, Van Steirteghem AC, Devroey P et al. Comparison of assisted reproductive tecnology performance after oocyte retrieval under general anaesthesia (propofol) versus paraservical local anaesthetic block : a case-controlled study. Hum Reprod 1998; 13: 2456-60.

34- Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol an update on its clinical use. Anesthesiology 1994; 81: 1005-43.

35- Sherry E. Admixture of propofol and alfentanil. Use for intravenous sedation and analgesia during transvaginal oocyte retrieval . Anaesthesia 1992; 47:477-479.

36- Picard P, Trame'r MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. Anesth Analg 2000;90:963-969.

37- İyilikci L, Balkan BK, Gökel E, Günerli A. The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. J Clinl Anesth 2004; 16: 499-502.

38- Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesth Analg 1999; 89: 7-14.

39- Rosow CE. An Overview of remifentanil. Anesthesia 1999; 89: 1-3.

40- Reves JG. Educational considerations for the clinical ıntroduction and use of remifentanil. Anesth Analg 1999; 89: 4-6.

41- Talmage D.Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: An update in the year 2000. Curr Opin Anaesthesiol. 2000; 13: 449-455.

42- Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E et al. İnfluence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: 1. Model development. Anesthesiology 1997; 86: 10-23.

43- Cohen J, Royston D. Remifentanil. Curent Opinion in Critcal Care 2001; 7: 227-231.

44- Beers R, Comporesi E. Remifentanil update:clinical science and utility. CNS Drugs 2004; 18: 1085-1104.

45- Michelsen LG, Hug CC. The pharmacokinetics of remifentanil. J Clin Anesthesia 1996; 8: 679-82

46- Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short-acting, µ-opioid Anesth Analg 1996; 83: 646-651.

47- Harper N, Dunkley C, Hume D. Sedation using remifentanil. Anaesthesia 2003; 58: 197-198.

48- Akçaboy ZN, Akçaboy EY, Albayrak D, Altınören B et al. Can remifentanil be a better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 736-741.

49- Hänel F,Werner C. Remifentanil. Anaesthesist 1997; 46: 897–908.

50- Jhaveri R, Joshi P,Batenhorst R,Baughman V et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. Anesthesiology 1997; 87: 253–259.

51- Servin F, Demonts JM, Watkins WD. Remifentanil as an analgesic adjunct in local/regional anesthesia and in monitored anesthesia care. Anesth Analg. 1999; 89: 28-32.

52- Lauwers M, Camu F, Breivik H, Hagelberg A et al. The safety and effectiveness of remifentanil as an adjunct sedative for regional anesthesia Anesth Analg. 1999; 88: 134-40.

53- Peacock JE, Philip BK. Ambulatory anesthesia experience with remifentanil. Anesth Analg. 1999; 89: 22-7.

54- Wilhelm W, Biedler A, Hammadeh ME, Fleser R et al. Remifentanil for oocyte retrieval: a new single-agent monitored anaesthesia care technique. Anaesthesist 1999; 48: 698–704.

55- Wilhelm W, Hammadeh ME, White PF, Georg T et al. General anesthesia versus monitored anesthesia care with remifentanil for assisted reproductive technologies: effect on pregnancy rate. J Clin Anest 2002: 14; 1-5.

56- Van de Velde M. Anesthesia for in vitro ferlization. Curr Opin Anaesthesiol. 2005 Aug; 18(4):428-30.

57- Morgan GE, Maged S, Michael SM, Murray et al. Clinical Anesthesiology 2004.

58- Blanshard HJ, Chung F. Postanesthesia care unit assessment and discharge. Problems in Anesthesia by Lippincot Williams, Wilkins, Inc., Philadelphia. 1999; 11: 110-118

59- Wilhelm W, Hammadeh ME,White PF, Georg T et al.General anesthesia versus monitored anesthesia care with remifentanil for assisted reproductive technologies: effect on pregnancy rate . J Clin Anesth. 2002; 14:1-5.

60- Hein HAT, Suit CT, Douning LK. et al. Effect of intravenous sedation on the outcome of transvaginal oocyte retrieval: a comparative study of propofol and methohexital-based techniques. 1997; 9: 617-617(1).

61- Tomioka S, Nakajo N. No genotoxic effect of propofol in chinese hamster ovary cells: analysis by sister chromatid exchanges. Acta Anaesthesiol Scand. 2000; 44: 2161–2165.

62- Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD, Conrad PF et al. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. Anesthesiology 1993; 79: 1177-1182.

63- Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal or depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continous infusion of remifentanil or alfentanil. J Pharmacol Exp Ther. 1995; 274: 34-39.

64- Matt DW, Steingold KA, Dastvan CM, James CA et al Effects of sera from patients given various anesthetics on preimplantation mouse embryo development in vitro. J in vitro fertl embryo transfer 199; 8: 191-197.

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

66- Achwal M, Abuzeid M, Bovenschen JL, Lawrence KA et al. Remifentanil and fentanyl concentrations in follicular fluid during transvaginal oocyte retrieval. Abstracts of scientific papers presented at the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology 31st Annual Meeting, Denver, Colorado. Anesthesiology 1999; 90 [Suppl]:A 16.

EKLER:

EK 1: Etik Kurul Onayı

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

EK 3: Hasta Takip Formu

EK 1

SAĞLIK BAKANLIĞI
Genel Müdürlüğü
Sıhhiye/ANKARA

YENİŞEHİR-ANKARA 1-12.06 3191

TÜRKİYE CUMHURİYETİ POSTA 060 YKT

Prt 933

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

29/14
29 KASIM 2006

Sayı : B.10.0.İEG.0.11.00.01
Konu : Klinik Araştırma

060580

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
(Etik Kurul Başkanlığına)
İZMİR

İLGİ:20/09/2006 tarih ve 12827 sayılı yazınız

Fakülteniz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Leyla İYİLİKÇİ'nin sorumlu araştırıcısı olduğu **"İn vitro fertilizasyon uygulaması sırasında sedoanaljezide kullanılan iki farklı remifentanil infüzyon dozunun etkilerinin karşılaştırılması"**konulu çalışmaya ait ilgi yazı ekinde gönderilen çalışma dosyası 07/11/2006 tarihli Merkezi Etik Kurul Toplantısında görüşülerek, uygun bulunmuştur.

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 8. maddesinin (f) bendine göre araştırmanin tüm mali ve hukuki sorumluluğunun destekleyici, destekleyici yoksa destekleyici araştırmacının sorumluluğunda olduğu göz önüne alınarak, sorumluluğu yerel etik kurulunuza ait olmak üzere durumun tarafınızca değerlendirilmesi gerekmektedir.Çalışmada kullanılacak tüm ilaç ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa destekleyici araştırmacı tarafından karşılanması gerekmektedir.

Çalışma ilaçlarının sorumlu araştırıcılara teslim edildiğine dair tutanakların saklanması,

İleride yapılması gerekebilecek analizler için imal tarihi, son kullanma tarihi, seri no ve varsa analiz sertifikasının saklanması,

Araştırmadan elde edilen bulgu ve sonuçlar ile özellikle advers etkilerin altı aylık bildirim formu doğrultusunda her altı ayda bir Bakanlığımıza gönderilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin diğer merkezlere ve varsa destekleyiciye iletilmesi hususunda gereğini rica ederim.

Dr. Halil AKAR
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı

T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
11.12.06
12456

Etik kurul gelsin
11.12.2006

Cankırı Cad. 57 Dışkapı - Ulus 06060 ANKARA Telefon: (0312) 309 11 41 - 309 70 94

EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

İn vitro fertilizasyon(IVF) girişimi hastalar için ağrılı ve rahatsızlık verici bir işlemdir. Geçireceğiniz IVF girişimi sırasında sizi sakinleştirecek ve ağrınızı kesecek anestezik ajanlar uygulanacaktır. Remifentanil, propofol ve midazolam günümüzde bu amaçla sıklıkla kullanılan ajanlardır. Girişim sırasında size remifentanille birlikte propofol ve midazolam uygulanacaktır. IVF girişimi süresince kalp hızı, tansiyon, solunum sayısı, satürasyon, IVF sonuçları gibi değerleriniz kaydedilecektir.

Sizden elde edeceğimiz tansiyon, kalp hızı, solunum sayısı, satürasyon, derlenme süresi gibi verileri isminizi kullanmaksızın bilimsel araştırmalarda değerlendirebilmemiz için onayınız gerekmektedir.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz, katılmamanız halinde tedaviniz benzer şekilde yapılacak fakat uygulamadan elde edilen veriler bilimsel çalışmada kullanılmayacaktır. Bu çalışmada yer aldığınız sürece kayıtlarınız kesinlikle gizli tutulacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ya da raporda kullanılırken bu yayınlarda isminiz yer almayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik komitesine ve sağlık bakanlığına açık olacaktır. Araştırmanın herhangi bir aşamasında ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılıp katılmamanız veya araştırma başladıktan sonra herhangi bir dönemde çalışmadan ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir.

Bu uygulama ile ilgili olarak herhangi bir konuda danışmak istediğinizde; mesai saatleri içinde merkezi ameliyathaneden Dr. Huriye B. Sarıkaya (2832), Doç. Dr. Leyla İyilikçi'yi (2849) arayabilir, mesai saatleri dışında da nöbetçi anestezi doktorlarından (2832-2843) bilgi alabilirsiniz. Bu metnin bir örneği size teslim edilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bunlar hakkında yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu olan klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih ve saat:

Hasta adı soyadı	Tel no-Adres-İmza
Açıklamaları yapan araştırmacı	Tel no-İmza
Rıza alınma işlemine tanıklık eden kişi	Tel no-İmza

EK 3: Hasta Takip Formu

Hasta Adı Soyadı :	Tarih :
Protokol No :	İnfertilite Etiyolojisi:
Yaş :	Toplam Remifentanil dozu:
ASA Sınıfı :	Toplam Propofol dozu :
Yandaş Hastalık:	Çalışma Grubu :
Kullandığı İlaçlar :	İşlem Süresi :

İşlem Sırasında :

	0	2	4	6	8	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
SAB																
DAB																
OAB																
KH																
SS																
SPO2																
RSD																

İşlem Sonrasında :

	0	5	10	15	20	30	40	50	60
SAB									
DAB									
OAB									
KH									
SS									
SPO2									
RSD									
MODİFİYE ALDRETE SKORU									

HASTA MEMNUNİYETİ ANKETİ

A) İşlem sırasında konforunuz ve ağrı kontrolü açısından görüşünüz nedir? 1- İYİ 2- KÖTÜ
B) Aynı işlem size tekrar uygulanması gerekirse, aynı yöntemin uygulanmasını tercih edermisiniz? 1- EVET 2- HAYIR
C) Uygulayıcı memnuniyeti? 1- İYİ 2- KÖTÜ