

# Propofoli ja inhaloitavat kaasuanesteetit yleisanestesiassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Petri Kevarinmäki

Anestesiologia ja tehohoito

Turun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

Syksy 2022

Ohjaaja: Teijo Saari

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

## Sisällysluettelo

1. Johdanto .....	3
2. Hypnoottien farmakologiaa .....	3
2.1 Propofoli .....	3
2.2 Kaasuanesteetit .....	4
3. Nykyaikainen yleisanestesia.....	6
3.1 Hypnoottien synergismi .....	6
3.2 Propofoli .....	7
3.3 Kaasuanesteetit .....	8
4. Hypnoottien vaikutukset postoperatiiviseen kipuun.....	9
5. Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu: hypnoottien vaikutus .....	12
6. Postoperatiivinen kognitiivinen dysfunktio .....	13
7. Hypnootit ja syövän ennuste .....	14
8. Kaasuanesteetit ja ilmasto.....	15
9. Yhteenveto.....	17
Lähteet .....	18

# 1. Johdanto

Opinnäytetyönä tehdyssä syventävien opintojen kirjallisessa työssä käsittelen propofolin ja inhaloitavien kaasuanesteettien käyttöä yleisanestesiassa. Inhaloitavilla kaasuanesteeteilla tarkoitetaan tässä työssä desfluraania, isofluraania ja sevofluraania. Typpioksiduulia (NO) ei käsitellä.

Työn alussa käyn läpi kunkin hypnootin farmakologiaa. Tämän jälkeen kuvataan näiden aineiden käyttöä nykyaikaisessa yleisanestesiassa. Huomioita kiinnitetään erityisesti hypnoottien annostelumenetelmiin ja lääkeaineiden väliseen synergismiin. Seuraavissa kappaleissa vertaillaan propofolin ja inhaloitavien kaasuanesteettien vaikutusta postoperatiiviseen kipuun, postoperatiiviseen kognitiiviseen dysfunkioon ja postoperatiiviseen pahoinvointiin. Lisäksi tarkastellaan, onko hypnootin valinnalla merkitystä syövän ennusteeseen onkologisessa kirurgiassa. Ennen yhteenvetoa perehdytään vielä inhaloitavien kaasuanesteettien ilmastovaikutuksiin.

Lääketieteen opintojeni yhteydessä olen huomannut vaihtelua hypnoottien käytössä. Huomioideni mukaan anestesiologeilla on erilaisia perusteita hypnootin valinnassa. Opinnäytetyössä on tarkoitus saada käsitys eri hypnoottien hyödyistä ja haitoista.

## 2. Hypnoottien farmakologiaa

### 2.1 Propofoli

Propofolia eli 2,6-di-isopropyylifenolia käytetään laskimoanesteettina yleisanestesian aloitukseen ja ylläpitoon sekä tilapäisiin sedaatioihin. Propofoli on huoneenlämmössä öljymäistä ja siksi laskimoon annettava valmiste on sekoitettu 10-prosenttiseen rasvaemulsioon. [1]

Propofolin vaikutusmekanismi välittyy GABA<sub>A</sub>-reseptorikompleksin kautta. Propofolilla on myös vaikutusta endokannabinoidijärjestelmään. Tarkkaa sitoutumispaikkaa ei ole kyetty

selvittämään. Joissain tutkimuksissa on havaittu myös, että propofoli saattaa estää GABA<sub>A</sub>-reseptorin toimintaa. [1], [2] Propofolin analgeettinen teho on huono [2].

Kerta-annoksen jälkeen vaikutuksen alku ja loppu määräytyvät jakautumisen perusteella, sillä propofoli uudelleenjakautuu nopeasti. Näin ollen pitoisuus plasmassa laskee nopeasti ja kerta-annoksen jälkeen potilas herää 5-10 minuutissa. Propofolin puhdistuma kokoverestä on 22-30 ml/min/kg. Suuren puhdistuman vuoksi merkittävä osa propofolista metaboloituu jo distribuutiovaiheessa, joten terminaalisella puoliintumisajalla ei juuri ole merkitystä. Rasvasta hitaasti vapautuvalla propofolilla ei kerta-annoksen jälkeen ole myöskään kliinistä merkitystä. [2]

Propofoli metaboloituu maksassa pääasiassa inaktiivisiksi glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi. Koska puhdistuma on suurempi kuin maksan verenvirtaus, eliminaatiota tapahtunee myös maksan ulkopuolella. [3]

## 2.2 Kaasuanesteetit

Nykyiset höyrystettävät inhalaatioanestesia-aineet ovat fluoriatomeja sisältäviä pieniä hiilivetymolekyylejä [2]. Inhalaatioanesteettien tarkkaa vaikutuspaikkaa keskushermostossa ei ole selvitetty. Kuitenkin talamuksen alueen hermosoluilla vaikuttaa olevan suuri merkitys inhalaatioanesteettien sedatiivisille ominaisuuksille. Reseptoritasolla inhalaatioanesteeteilla näyttää olevan vaikutuksia ligandisäätöisiin ionikanaviin. [3] Ne voimistavat pre- ja postsynaptisilla mekanismeilla sellaisten ionikanavien toimintaa, joiden välittäjäaineina ovat gamma-aminovoihappo (GABA) tai glysiini. Lisäksi ne vähentävät eksitatoristen, glutamaattia välittäjäaineena käyttävien synapsien toimintaa vaikuttamalla glutamaatin vapautumiseen sekä inhiboimalla suoraan postsynaptisen kalvon reseptoreita, kuten NMDA-reseptoreita. [1] Aksonien johtumiseen kaasuanesteeteilla ei ole vaikutusta [2].

Inhalaatioanesteetin siirtyminen keuhkoista verenkiertoon riippuu aineen veriliukoisuudesta. Veri-kaasujakautumisvakio kuvastaa, missä suhteessa aine jakautuu vereen ja kaasutilaan. Mitä suurempi on veri-kaasujakautumisvakio, sitä hitaampi on alveolaarisen pitoisuuden kasvu yhtä suureksi kuin sisään hengitetyn kaasun pitoisuus. Esimerkiksi desfluraanin (veri-

kaasujakautumisvakio 0,42) pitoisuus alveoleissa suurenee nopeammin kuin isofluraanilla (veri-kaasujakautumisvakio 1,4). [2]

Inhalaatioanesteetin otto kudoksiin on nopeaa ensimmäisen 10–15 minuutin aikana. Tällöin anesteettia kulkeutuu runsaasti suonitettuihin elimiin, kuten aivoihin, munuaisiin, suolistoon ja endokriinisiin rauhasiin. Näihin elimiin ohjautuu noin 75 % sydämen minuuttitulavuudesta. 10-15 minuutin kuluttua anesteetin osapaine verta em. elimiin tuovissa ja verta niistä vievissä suonissa on sama eli on saavutettu tasapainotila. Kun runsaasti suonitettujen elinten anestesia-aineen otto tämän seurauksena lakkaa, on sisään hengitetyn anestesia-aineen pitoisuutta pienennettävä, jotta alveolaarinen pitoisuus pysyy vakiona eikä lähde nousemaan. Anestesia-aineen otto vähenee edelleen, kun niukemmin suonitetut elimet (lihakset ja rasva) saavuttavat tasapainon. Tämä vie kuitenkin useamman tunnin. [1], [2]

Samat periaatteet pätevät alveolaarisen anestesia-ainepitoisuuden muutokseen sekä anestesian lopetuksessa että induktiossa, mutta järjestys on päinvastainen. Eroavaisuutena se, että alveolaaripitoisuuteen ei voida vaikuttaa poistumista nopeuttavasti (pitoisuus ei voi olla alle 0). Toisena erona se, että anestesiaa lopetettaessa eri kudoksien anestesia-aineen osapaineet eroavat toisistaan, kun taas induktiossa ne ovat kaikki aluksi 0. [2]

Inhalaatioanesteettien yhteydessä käytetään MAC-käsitettä (inhalaatioanestesia-aineen alveolaarinen vähimmäispitoisuus, minimal alveolar concentration) kuvaamaan anesteetin annoksesta riippuvaa tehoa populaatiotasolla. Tällä alveolipitoisuudella aikaansaadaan sellainen anestesia, että 50 % potilaista ei reagoi ihoviiltoon tai muuhun vakioituun kipuärsykkeeseen. [3]

Isofluraani (1-kloori-2,2,2-trifluorietyylidifluorimetyylieetteri) on syttymätön höyrystyvä neste. Anesteetti metaboloituu hyvin vähän, vain 0,2 %. Kaasu on pistävän hajuista, joten se soveltuu huonosti naamarin kautta aloitettavaan yleisanestesiaan. [1] Isofluraanianestesiasta herääminen on hieman hitaampaa kuin sevofluraani- tai desfluraanianestesiasta. [4]

Myös sevofluraani (fluorimetyyli-1,1,1,3,3,3-heksafluori-2-propyyliieetteri) on syttymätön höyrystyvä neste. Sevofluraani metaboloituu isofluraania enemmän, kuitenkin vain noin 2 %. Virtsaan erittyvät päämetaboliitit ovat heksafluori-isopropanoli ja epäorgaaninen fluoridi.

Fluoridi voi aiheuttaa ohimenevää munuaisten toiminnan vajausta, esimerkiksi jos potilaalla on munuaisten toimintaa heikentävä lääkitys. Isofluraanista ja desfluraanista poiketen sevofluraani on miellyttävän hajuista, joten sitä voidaan käyttää myös yleisnestesian induktiossa etenkin lapsilla. [1], [2]

Desfluraani (1-fluori-2,2,2-trifluorietyylidifluorimetyylieetteri) on uusin kliiniseen käyttöön tullut inhalaatioanestesia-aine [1]. Se on käytössä olevista höyrystettävistä inhalaatioanesteeteista lyhyt- ja nopeavaikutteisoin [3]. Desfluraanin metabolia on hyvin vähäistä, eikä se käytännössä metaboloidu ollenkaan ( $< 0,1\%$ ) [1], [3].

### 3. Nykyaikainen yleisanestesia

#### 3.1 Hypnoottien synergismi

Synergismillä tarkoitetaan, että kahden lääkeaineen vaikutus on samansuuntainen (vrt. antagonistinen, jolloin kahden lääkeaineen vaikutus on vastakkainen). Additiivinen vaikutus on kyseessä, jos kokonaisvaikutus voidaan ennustaa osa-annosten summan perusteella ( $1 + 1 = 2$ ). Potensoiva (supra-additiivinen) synergismi taas on kyseessä, kun kokonaisvaikutus on suurempi kuin osa-annosten summan perusteella voisi olettaa ( $1 + 1 > 2$ ). Termien käytössä on kirjallisuudessa vaihtelua. [3] Synergismi ja erityisesti potensoiva vaikutus mahdollistavat sen, että yksittäisten lääkkeiden annoksia voidaan pienentää ja näin myös lääkkeiden ei-toivottuja sivuvaikutuksia voidaan välttää [5].

Isofluraanilla on supra-additiivinen vaikutus fentanyyliin, alfentaniiliin, sufentaniiliin ja remifentaniiliin kanssa. Opioideista fentanyylillä on todettu supra-additiivinen vaikutus myös sevofluraanin ja desfluraanin kanssa. Em. yhdistelmiä käytettäessä inhalaatioanesteetin MAC-arvo on pienempi kuin pelkkää anesteettia käytettäessä. [5] Inhalaatioanesteetit voimistavat myös lihasrelaksanttien vaikutusta [2].

Propofolilla ja midatsolaamilla on yhdessä annosteltuna supra-additiivinen hypnoottinen vaikutus. Immobilisoiva vaikutus näillä kahdella on niin ikään supra-additiivinen. Myös opioidit (fentanyyli, alfentaniili ja remifentaniili) tehostavat propofolin hypnoottista vaikutusta,

joten yhteisvaikutus on supra-additiivinen. Käytännön kliinisessä työssä havaintoa hyödynnetään annostelemalla remifentaniilia yleisanestesian induktiosta alkaen, koska propofolin tarve pienenee. [5], [6] Jälkimmäisessä tutkimuksessa havaittiin propofolin tarpeen vähenevän, kun se kombinoitiin remifentaniiliin, mutta propofolin yleisesti tunnettu haitta, verenpaineen lasku, ei vähentynyt näillä potilailla remifentaniilia käytettäessä [6].

### 3.2 Propofoli

Kun anestesian induktioon ja ylläpitoon käytetään ainoastaan laskimon kautta annettavia lääkeaineita, puhutaan laskimoanestesiasta (total intravenous anaesthesia, TIVA). Tällöin potilas saa naamarin kautta vain ilmahappi-seosta. Propofolin rinnalle tarvitaan aina analgeetti, joka leikkaussalianestesiassa on käytännössä aina opioidi-ryhmään kuuluva vahva opioidi. Opioidin valintaan vaikuttaa esimerkiksi tehtävä kirurgia. Opioidia annetaan koko anestesian ajan boluksina tai tasaisena infuusiona. Propofoli relaksoi lihaksia vain vähän, joten edellisten lääkkeiden lisäksi tarvitaan myös lihasrelaksantti. Myös tätä voidaan annostella boluksina tai jatkuvana infuusiona. [2]

Anestesian ylläpidossa käytetään jatkuvaa propofoli-infuusiota. Tavanomainen infuusionopeus on 4–8 mg/kg/h, mutta yksilöllistä vaihtelua esiintyy paljon. Joillakin potilailla riittävän tiedottomuuden takaamiseksi tarvitaan jopa infuusionopeus 15 mg/kg/h. [2]

Nykyaikaisin menetelmä infuusion toteuttamiseksi on ruiskupumppujen hyödyntäminen. Ruiskupumppuun on ohjelmoitu tutkimusten avulla selvitetty propofolin farmakodynaamiset ja farmakokineettiset ominaisuudet. Lisäksi laitteeseen syötetään potilaan sukupuoli, ikä, paino ja pituus. [2] Laite voi huomioida tavoitepitoisuutta laskiessaan myös joitakin sairauksia, esimerkiksi munuaisten vajaatoiminnan [7]. Näiden parametrien avulla laitteen on mahdollista annostella propofoli yksilöllisemmin siten, että laskennallinen pitoisuus plasmassa tai kohde-elimessä (aivot) pysyy vakiona. Laite laskee myös induktiossa tarvittavan boluksen suuruuden. [2]

Ruiskupumppuun ei siis aseteta infuusionopeutta, vaan haluttu propofolipitoisuus plasmassa tai aivoissa. Tällaista annostelumuotoa kutsutaan tavoiteohjatuksi infuusioksi

(target controlled infusion eli TCI). Anestesian edetessä elimistön kohdekudokset kyllästyvät propofolilla, joten aivojen vakiopitoisuuden säilyttämiseksi tarvitaan jatkuvasti pienempää infuusionopeutta. Laitteeseen ohjelmoitujen laskentakaavojen ja asetettujen parametrien mukaan infuusionopeus pienenee kullakin potilaalla yksilöllisesti. Pitkässä infuusiossa ylläpitoannos lähenee eliminaationopeutta. [2]

Edellä mainittujen parametrien lisäksi ruiskupumpun ohjelmisto voi seurata vastetta potilaasta, esimerkiksi BIS-indeksiä (bispectral index), joka kertoo potilaan tajunnan tasosta. Tällöin kyseessä on ns. closed loop -systeemi. Cotoian tutkimusryhmä totesi satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessaan, että closed-loop -systeemillä BIS-indeksi pysyi tilastollisesti merkitsevästi pidempään halutulla alueella (40-60) kuin manuaalisesti propofolia annostellen (closed loop -systeemillä 78 % ajasta ja manuaalisesti annosteltuna 39 %,  $p < 0,001$ ). [8]

Propofolin absoluuttista pitoisuutta plasmassa ei voida nyky menetelmin mitata reaaliajassa. Pitoisuudesta ei siis ole yhtä tarkkaa tietoa kuin kaasuanesteettien tapauksessa. [2] Vaikka pitoisuus pystyttäisiinkin mittaamaan, sen kliinistä merkitystä ei täysin ymmärretä [7]. Tutkimusten mukaan plasmapitoisuudet pysyvät yleensä noin 20 %:n sisällä laskennallisesta pitoisuudesta. Tällä vaihteluvälillä ei ole kliinistä merkitystä. [2]

### 3.3 Kaasuanesteetit

Oleellinen kehitys nykyaikaisen inhalaatioanestesian suuntaan sai alkunsa 1950-luvun puolivälissä, kun halotaani (1-bromi-1-kloori-2,2,2-trifluorietaani) tuli markkinoille. Se oli Suomessakin runsaassa käytössä 25 vuoden ajan ja sitä käytetään yhä kehitysmaissa. [2]

Jatkokehityksessä tavoitteena oli inhalaatioanestesia-aine, joka olisi eetteripohjainen ja vähemmän rasvaliukoinen kuin halotaani. Näin anestesian alku- ja loppuvaiheita saataisiin lyhennettyä. Haluttiin myös, että inhalaatioanestesia-aine metaboloituisi mahdollisimman vähän ja näin metaboliittien toksisuusriski pienenesi. Kehitystyön tuloksena saatiin enfluraani ja isofluraani, joista jälkimmäinen on edelleen Suomessa käytössä. Viimeisimmät, ainoastaan fluoriatomeilla halogenoidut eetterit ovat 1990-luvulla käyttöön otetut desfluraani



ja sevofluraani. Nämä kaksi ovat nykyään isofluraanin ohella suosituimmat inhalaatioanestesia-aineet. [2]

Inhaloitavan kaasuanesteetin tarve on yleisanestesian alussa suurempi, kuten kappaleessa 2.2 on kuvattu. Nämä anestesia-aineen ottoa kuvaavat mallit edellyttävät antomenetelmää ilman takaisinhengitystä. Nykyaikaisessa kliinisessä käytössä on kuitenkin hengityskoneet, joissa on osittainen takaisinhengitys. Tällöin jo keuhkoissa ollutta kaasuseosta ohjataan uudelleen keuhkoihin. Moderneimmat matalavirtauskoneet eivät hukkaa inhalaatioanesteettia lainkaan, vaan kiertoon lisättävä tuoreen anesteetin määrä on sama kuin potilaaseen alveoleista otettu määrä. Tästä on sekä taloudellista, että ekologista etua. [2]

Inhaloitavien kaasuanesteettien suuri etu propofoliin verrattuna on se, että anesteetin pitoisuus plasmassa tiedetään tarkasti. Hengityskoneeseen voidaan asettaa suurin sallittu sisäänhengitysilman anesteettiosapaine, jolloin myöskään potilaan plasman osapaine ei voi nousta tätä asetusta suuremmaksi. Lisäksi myös potilaan uloshengittämän ilman anesteettipitoisuutta voidaan mitata, jolloin saadaan hyvin tarkka kuva plasman anesteettipitoisuudesta. [7]

#### 4. Hypnoottien vaikutukset postoperatiiviseen kipuun

Postoperatiivisella kivulla tarkoitetaan leikkauksesta aiheutuvaa kipua, jonka potilas aistii leikkauksen jälkeen. Tärkein kivun voimakkuuteen vaikuttava tekijä on leikkausviillon paikka: rintaontelo-, ylävatsa- ja munuaisleikkaukset ovat kivuliaimpia. [2] Esimerkiksi mediaalinen rintalastan avaus aiheuttaa 27-66 %:lle potilaista intensiivistä ja jatkuvaa kipua, joka voi jatkua yli kolme kuukautta [9].

Vuonna 2016 julkaistussa systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä [10] tarkasteltiin tutkimuksia, jotka vertailivat postoperatiivisen kivun ilmentymistä riippuen, oliko anestesian ylläpidossa käytetty propofolia vai inhaloitavia anesteetteja. Katsauksessa ei huomioitu eroavaisuuksia muissa yleisanestesiaan liittyvissä lääkaineissa. Esimerkiksi eroista opioidien käytössä ryhmien välillä ei ole mainintaa. Mukaan otettiin tutkimukset,

joiden tuloksissa tarkasteltiin kipua kahden ja 24 tunnin kuluttua leikkauksesta. Kipua näissä arvioitiin visual analogue scale (VAS) tai numeric rating scale (NRS) -asteikoilla (0 = ei kipua lainkaan, 10 = pahin mahdollinen kuviteltavissa oleva kipu). Yhteensä 14 tutkimusta otettiin mukaan meta-analyysiin. Katsauksessa tarkasteltiin sivutuloksena myös opioidien kulutusta mofiniekvivalentteina 24 tunnin kuluessa leikkauksesta. Katsauksessa todettiin, että kahden tunnin kohdalla eri ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa kivussa ( $p = 0,425$ ), mutta 24 tunnin kohdalla potilaat antoivat pienemmät pisteet VAS- ja NRS-asteikoilla propofolia saaneessa ryhmässä. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,021$ ). Opioidien kulutuksessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä 24 tunnin jälkeen leikkauksesta ( $p = 0,840$ )

Vuonna 2017 julkaistussa katsauksessa [11] tutkittiin yhtenä päätuloksena niin ikään postoperatiivista kipua 24 tunnin kohdalla leikkauksesta. Tarkasteluun otettiin mukaan satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia, joissa vertailtiin propofolipohjaista TIVA:aa inhaloitaviin anesteetteihin (isofluraani, desfluraani tai sevofluraani yhdistettynä opioidiin). Operaation tuli olla robottivasteinen vatsaonteloon kohdistuva leikkaus. Lopulliseen katsaukseen valikoitui 3 tutkimusta, joissa kaikissa tehtävä leikkaus oli eturauhasen poisto. Potilaita oli yhteensä 170 ja kaikki olivat miehiä. Näissä tutkimuksissa potilaita pyydettiin arvioimaan kipua VAS-asteikolla. Propofolin ja inhaloitavien anesteettien välillä ei ollut kliinisesti merkitsevää eroa postoperatiivisessa kivussa 24 tunnin kohdalla tässä katsauksessa ( $p = 0,61$ )

Vuonna 2012 julkaistussa korealaistutkimuksessa tarkasteltiin anesteetin vaikutusta postoperatiiviseen kipuun kolmen ja kuuden kuukauden kohdalla leikkauksesta. Potilaille tehtiin rintaontelon avaus joko keuhkojen tai ruokatorven operaatiota varten. Ensimmäisen ryhmän potilaiden anestesia ylläpidettiin propofolin ja remifentaniilin avulla, toisen sevofluraanilla. Potilaat arvioivat kipua NRS-asteikolla. Kaikille potilaille asetettiin epiduraalikatetri preoperatiivisesti. Kipu oli tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää propofolia saaneilla potilailla sekä kolmen ( $p = 0,001$ ), että kuuden kuukauden ( $p = 0,002$ ) kohdalla. [12]

Vuonna 2021 julkaistussa satunnaistetussa, kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa kiinalaistutkijat taas eivät havainneet tilastollisesti merkitsevää eroa postoperatiivisessa kivussa kolmen, kuuden tai kahdentoista kuukauden kuluttua

leikkauksesta propofolin ja inhaloitavien anesteettien välillä. Potilaat olivat sydänkirurgisia potilaita, joilla tehtiin mediaalinen rintalastan avaus. [9]

Vuonna 2012 tehdyssä satunnaistetussa, kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa (luonnollisesti hoitavaa anestesiologia ei ollut mahdollista sokkouttaa) tutkimuksessa tutkijat vertailivat propofolin ja inhaloitavien anesteettien vaikutusta postoperatiiviseen kipuun elektiivisissä gynekologisissa laparoskopioissa [13]. Tutkimuksessa 90 naista jaettiin kolmeen eri ryhmään. Ensimmäisessä anestesian ylläpitoon käytettiin propofolia ja remifentaniilia, toisessa sevofluraania ja remifentaniilia ja kolmannessa sevofluraania, remifentaniilia ja matala-annoksista propofolia (2 mg/kg/h). Kaikkien ryhmien anestesiainduktiossa käytettiin lisäksi midatsolaamia, fentanyyliä ja propofolia. Tutkittavia pyydettiin arvioimaan kipuaan levossa NRS-asteikolla puolen tunnin, tunnin ja 24 tunnin kohdalla leikkauksesta. Kipu oli puolen tunnin kohdalla tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää propofolia saaneiden ryhmässä kuin sevofluraania saaneiden ( $p = 0,010$ ) ja sevofluraania sekä propofolia saaneiden ryhmässä ( $p = 0,008$ ). Sevofluraania saaneiden ja sevofluraanin ja propofolin yhdistelmää saaneiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa puolen tunnin kohdalla ( $p = 0,997$ ). Kipu oli tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää myös tunnin kohdalla propofoliryhmässä verrattuna sevofluraaniryhmään ( $p = 0,046$ ) ja sevofluraanin ja propofolin yhdistelmää saaneisiin ( $p = 0,002$ ). 24 tunnin kohdalla tilastollisesti merkitsevää eroa ei ollut kolmen ryhmän välillä.

2014 suomalaiset tutkivat propofolin ja inhaloitavien anesteettien eroa postoperatiivisessa kivussa laparoskooppisten kohdunpoistojen yhteydessä [14]. 168 tutkittavaa naista jaettiin kahteen ryhmään, joista ensimmäisessä anestesian ylläpitoon käytettiin propofolia ja remifentaniilia ja toisessa sevofluraania ja remifentaniilia. Kaikki anestesioidut indusoitiin propofolilla. Tutkimuksessa tutkittiin oksikodonin kulutusta 20 tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Potilailla oli opioidipumppu, josta potilaat saivat annostella boluksia (2 mg) tarpeen mukaan (patient-controlled analgesia, PCA). Lukitusaika oli 10 minuuttia. Lisäksi potilaita pyydettiin arvioimaan kipuaan NRS-asteikolla levossa ja yskiessä tietyin väliajoin leikkauksen jälkeen 20 tuntiin asti. Oksikodoniin kulutuksessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Myöskään NRS-pisteissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

## 5. Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu: hypnoottien vaikutus

Postoperatiiviselle pahoinvoinnille ja oksentelulle käytetään englanninkielisessä kirjallisuudessa termiä postoperative nausea and vomiting eli PONV. Keskimäärin 20-30 % leikatuista potilaista kärsii pahoinvoinnista ja oksentelusta leikkauksen jälkeen. Oksentelusta ja yökkäilystä voi seurata kuivumista, nestetasapainon häiriöitä, verenvuotoja tai -purkauksia, haavaompeleiden avautumista, ruokatorven repeämää ja aspiraatiota. [2]

Oksennusheijaste suojelee elimistöä haitallisilta ja myrkyllisiltä aineilta. Se on elimistön primitiivisempiä heijasteita. Maha-suolikanavaan joutuneet toksiset aineet, kuten hypertoninen suolaliuos, aiheuttavat serotoniinin vapautumisen suolen seinämän enterokromaffiinisista soluista. Oksennusta aiheuttavat ärsykkeet välittyvät perifeerisestä hermostosta keskushermoston eri osiin. Tämä aiheuttaa monivaiheisen ydinjatkoksen kautta välittyvän tapahtumasarjan, joka johtaa oksennusrefleksiin. Tapahtumasarjaan osallistuvat monet eri järjestelmät (serotonerginen, dopaminerginen, histaminerginen, kolinerginen ja neurokininerginenkin), minkä vuoksi monien eri välittäjäaineiden reseptoreja salpaamalla voidaan pahoinvointia ja oksentelua estää. [2]

Potilaskohtaisia postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun riskitekijöitä ovat naissukupuoli, tupakoimattomuus, alle 50-vuoden ikä (lapsilla alle 3 vuoden ikä), pahoinvointiherkkyys ja ahdistuneisuus. Perioperatiiviseen kivun hoitoon liittyen tiedetään, että postoperatiivisesti annetut opioidit lisäävät PONV:n riskiä kaksinkertaiseksi. Lisäksi mitä kajoavampi ja pidempi leikkaus, sitä suurempi on riski pahoinvoinnille ja oksentelulle leikkauksen jälkeen. [2]

2017 tehty Cochrane-katsaus ja meta-analyysi [11] tarkasteli PONV:n osalta kahta tutkimusta ja toinen katsauksen päätuloksista oli PONV:n esiintyminen 24 tunnin sisällä leikkauksesta. Leikkaukset olivat laparoskooppisia, robottivälineisiä leikkauksia. Tulokset osoittivat, että PONV olisi vähäisempää propofolilla kuin inhaloitavilla anesteeteilla ensimmäisen kuuden tunnin aikana leikkauksesta ( $p = 0.0002$ ). Meta-analyysin tekijät pitivät kuitenkin tulosta epäluotettavana, koska tarkasteltavissa tutkimuksissa oli käytetty eri metodeja PONV:n mittaamiseen (toisessa tarkastelut esiintymistä ja toisessa esiintymisen

lisäksi myös voimakkuutta). Tutkimuksissa esiintyi myös useita virhelähteitä. Näin ollen päätelmiä 24 tuntiin asti leikkauksesta ei pystytty tekemään.

Vuonna 2018 tehdyssä laajassa meta-analyysissä [15] oli tarkasteltavana 229 satunnaistettua ja kontrolloitua tutkimusta. Meta-analyysin yhtenä tarkastelukohteena oli anesteetin vaikutus postoperatiiviseen pahoinvointiin. Tässä tarkastelussa oli mukana 65 tutkimusta, jotka sisälsivät erilaisia leikkauksia. PONV-riski oli propofolilla tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin inhaloitavilla anesteeteilla (riskisuhde 0.61, 95 %:n luottamusväli 0.53 – 0.69,  $p < 0,00001$ )

## 6. Postoperatiivinen kognitiivinen dysfunktio

Postoperatiivisella kognitiivisella dysfunktiolla (postoperative cognitive dysfunction, POCD) tarkoitetaan leikkauksen jälkeistä pitkäaikaista (viikkoja – kuukausia) kognitiivisten toimintojen alenemaa potilaan normaalitasoon verrattuna. Tilalle ei ole määritelty diagnostisia kriteereitä, mutta sen ajatellaan sisältävän muutoksia vuorokausirytmissä, psykomotorisessa tilassa ja muistin toiminnassa. [16] Vuonna 2018 luotiin yleiset suositukset POCD:n määrittelyyn. Yleensä POCD:n mittaamiseen käytetään neuropsykologisia testejä, joita tehdään potilaalle tietyin väliajoin. [17] Postoperatiivisen kognitiivisen dysfunktion ilmaantuvuus vaihtelee käytettävän määritelmän mukaan [16]. POCD eroaa postoperatiivisesta deliriumista, joka on akuutti tila ja tyypillisesti ilmenee 24 – 72 tunnin kuluessa leikkauksesta. Siinä potilaan tietoisuus ympäristöstä on alentunut ja tarkkaavuus häiriintynyt. [16]

2018 tehdyssä meta-analyysissä [16] tutkittiin anesteetin vaikutusta POCD:n esiintymiseen. Mukana oli POCD:n osalta 7 satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, jotka vertasivat propofolin ja inhaloitavien anesteettien vaikutusta POCD:n. Lopputuloksena oli, että propofoli saattaa hieman vähentää POCD:n ilmentymistä (OR 0.52, 95% CI 0.31 - 0.87)

2018 tehty satunnaistettu kontrolloitu kiinalaistutkimus [18] vertaili niin ikään anesteetin vaikutusta POCD:n esiintymiseen. Tutkimus ei ollut mukana em. meta-analyysissä. Kognitiivista funktiota tutkittiin yhteensä 392:lta 65–90-vuotiaalta potilaalta

neuropsykologisin testein. Ne tehtiin ennen leikkausta ja viikko leikkauksen jälkeen. Kontrolliryhmä teki testit samalla aikavälillä. Tutkimuksen mukaan viivästynyt neurokognitiivinen palautuminen oli tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää propofolia saaneiden ryhmässä verrattuna sevofluraania saaneiden ryhmään ( $p = 0,038$ ) [18].

On olemassa myös tutkimuksia, joissa anesteettien välillä ei ole ollut eroa POCD:n esiintymisessä. Esimerkiksi 2017 tehdyssä japanilaistutkimuksessa [19] ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa propofoli- ja sevofluraaniryhmien välillä POCD:n esiintymisessä. Sen sijaan ikä, diabetes ja nousevan aortan valtimonkovettumatauti näyttivät lisäävän riskiä POCD:lle.

Käytettävän anestesian lisäksi on ehdotettu, että POCD:n esiintymiseen vaikuttaisi anestesian syvyys. Yleisimmin käytetty anestesian syvyyden mittari on BIS (kts. kpl 3). Tulokset tästä ovat osin ristiriitaisia: joissain tutkimuksissa todettiin syvemmän anestesian (alhaisempi BIS-lukema) liittyvän POCD:n lisääntyneeseen esiintymiseen ja joissain tutkimuksissa eroa ei löytynyt. [17]

## 7. Hypnotit ja syövän ennuste

Monet tekijät vaikuttavat perioperatiivisesti syövän pitkäaikaisennusteeseen. Näitä ovat esimerkiksi tulehdukselliset ja endokrinologiset stressivasteet, joiden on arveltu edistävän mikrometastaattista prosessia, joka taas johtaa huonompaan syövän paranemisen ennusteeseen. [20] Syöpäkirurgia itsessään lisää riskiä mikrometastasoinnille, kun kasvainsolut pääsevät leikkauksen yhteydessä verenkiertoon [21]. On esitetty, että inhaloitavat anesteetit inhiboivat NK-solujen sytotoksisuutta ja T-auttajasolujen jakautumista. Tällä olisi heikentävä vaikutus immunitettiin metastaaseja vastaan. Propofolilla taas on ehdotettu olevan anti-inflammatorisia vaikutuksia. Se saattaa lisätä T-auttajasolujen aktiivisuutta ja laskea NK-solujen aktiivisuutta vähemmän kuin inhaloitavat anesteetit. [20] Lisäksi on lisääntyvissä määrin näyttöä siitä, että propofoli voi parantaa joidenkin kemoterapiassa käytettävien lääkkeiden kasvainta pienentävää vaikutusta [22]. Anestesian vaikutuksella voi siis olla vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen ja syövän ennusteeseen. [20]

Vuonna 2020 tehdyssä systemaattisessa katsauksessa [20] tarkasteltiin anesteetin vaikutusta syövän ennusteeseen. Toinen tarkasteltavista päätuloksista oli kokonaiskuolleisuus. Yhteensä neljä tutkimusta otettiin kokonaiskuolleisuuden tarkasteluun ja nämä kattoivat laajasti eri syöpiä eri lääketieteen erikoisaloilta. Kahdessa tutkimuksessa propofoliin liittyi pienempi kokonaiskuolleisuus kuin inhaloitaviin anesteetteihin. Yhdessä tutkimuksessa kokonaiskuolleisuudessa ei ollut eroa, mutta syöpä uusiutui keskimäärin pidemmän ajan kuluessa propofolilla kuin inhaloitavilla anesteeteilla. Yhdessä tutkimuksessa (n = 28) tarkasteltiin vain kuolemien lukumääriä ja prosenttiosuuksia eikä tilastollista analyysiä ollut tehty lainkaan. Muihinkin tutkimuksiin liittyi virhelähteitä, esim. ASA-luokan, tuumorin gradeerauksen ja metastaasien määrän raportointiin liittyen. [20]

Vuonna 2021 tehdyssä systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä tarkasteltiin kokonaisuudessaan liittyen seitsemäätoista tutkimusta ja syövästä vapaaseen aikaan liittyen kymmentä tutkimusta. Meta-analyysissä verrattiin propofolilla ylläpidettyjen anestesioiden ja inhaloitavilla anesteeteilla ylläpidettyjen anestesioiden vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen syöpäleikkauksissa. Tutkimukset olivat satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia tai seurantatutkimuksia. Propofolilla kokonaiskuolleisuus oli tilastollisesti merkitsevästi pienempää kuin inhaloitavilla anesteeteilla (HR = 0.79, ja 95 % luottamusväli 0.66 - 0.94, p = 0.008). Niin ikään tarkasteltiin aikaa leikkauksesta syövän uusiutumiseen propofolin ja inhaloitavien anesteettien välillä. Tässä ei ollut ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevää eroa (HR = 0.81, 95 % luottamusväli 0.61 – 1.07, p = 0.137).

## 8. Kaasuanesteetit ja ilmasto

Kasvihuonekaasu on kaasu, jolla on ilmastoja lämmittävä vaikutus. Auringon säteilemä energia heijastuu maapallon pinnasta ja alailmakehän kerroksista osin takaisin kohti avaruutta. Takaisin heijastunut säteily on pääasiassa infrapunasäteilyä. Kasvihuonekaasut absorboivat tätä heijastunutta säteilyä ilmakehän ylemmissä kerroksissa estäen sitä pääsemästä avaruuteen. Lisääntyvä kasvihuonekaasujen määrä ilmakehässä nostaa tämän lämpötilaa, mikä taas johtaa globaaliin ilmaston lämpenemiseen. [23]

GWP<sub>100</sub> (global warming potential) kertoo kasvihuonekaasun ilmastoa lämmittävästä vaikutuksesta. Luku sata tarkoittaa, että ilmastovaikutusta tarkasteltaessa aikahorisontti on sata vuotta. Aikaväli on määritelmäkysymys, mutta yleisemmin GWP:n yhteydessä käytetään juuri sataa vuotta. Hiilidioksidille GWP<sub>100</sub>-arvo on määritelty 1:ksi. [23]

Hiilidioksidiekvivalentti (CO<sub>2</sub>e) on suure, joka kuvaa tietyn kasvihuonekaasun ilmastoa lämmittävää vaikutusta. Se kertoo määrän, joka hiilidioksidia tarvitaan samaan ilmastovaikutukseen kuin kyseessä olevaa kaasua tietyssä aikavälissä (GWP<sub>100</sub>). Suureen avulla kasvihuonekaasujen ilmastoa lämmittävää vaikutusta voidaan verrata toisiinsa. [23]

Isofluraani, sevofluraani ja desfluraani ovat kaikki merkittäviä kasvihuonekaasuja. Ne kaikki absorboivat infrapunasäteilyä aallonpituuksilla 7-10 µm. Merkittävää tämä on siksi, että maasta avaruuteen suuntautuva lämpösäteily on kaikkein tehokkainta juuri näillä aallonpituuksilla. Esimerkiksi yleisesti tunnetuilla kasvihuonekaasuilla hiilidioksidilla ja vesihöyryllä absorptiomaksimit osuvat hieman eri aallonpituuksille. [23]

Sevofluraani hajoaa luonnossa em. inhaloitavista anesteeteista nopeimmin, joten sillä on myös pienin GWP<sub>100</sub>-arvo: 130. Isofluraanin GWP<sub>100</sub>-arvo on 510. Lisäksi sillä on otsonikerrosta ohentava vaikutus mutta tämä on lähes merkityksetön kaasun lyhyen iän vuoksi. Desfluraani säilyy luonnossa hajoamattomana pisimpään, joten sen GWP<sub>100</sub>-arvo on suurin: 2540. Näin vertailtuna desfluraani on siis noin 2500 kertaa tehokkaampi kasvihuonekaasu kuin hiilidioksidi. Hiilidioksidiekvivalenttien avulla vertailtuna 240 ml pullollinen desfluraania höyrystettynä vastaa 886 kg hiilidioksidia. [23] Sen lisäksi, että inhaloitavat kaasuanesteetit ovat kasvihuonekaasuja itsessään, aiheuttaa niiden tuottaminen, varastointi ja kuljettaminen osan niiden ilmastovaikutuksista [24].

Inhaloitavilla kaasuanesteeteilla on arvioitu olevan sama ilmastoa lämmittävä vaikutus kuin 0,01 %:lla hiilidioksidia, joka vapautuu globaalisti vuosittain ilmakehään fossiilisia polttoaineita polttamalla. Karkeasti tämä vastaa yhden hiilivoimalan vuosittaisia päästöjä. [23]

Anestesiakaasujen vapautumista leikkaussaliin voidaan vähentää käyttämällä laitteistoja, jotka perustuvat suljettuun kiertoon. Inhaloitavat anesteetit eivät juuri metaboloidu elimistössä, joten suuri osa niistä uloshengitetään muuttumattomina. Kaasujen



vapautumista leikkaussaliin voidaan minimoida myös pitämällä kaasupiirin katkokset laitteiston ja potilaan välillä mahdollisimman lyhyinä. Kuitenkin käytännöllisesti katsoen kaikki anestesiakaasu, jota hengityskoneen höyrystin höyrystää, päätyy ilmakehään. Näin ollen yllä olevilla keinoilla on melko pieni vaikutus kokonaispäästöön. [23]

Yksi keino vähentää ympäristöön vapautuvan anestesiakaasun määrää on käyttää matalia tuorekaasun virtauksia. Yleistä määritelmää ei ole, mutta yleensä tällä tarkoitetaan alle 1 l/min tuorekaasuvirtausta. On myös olemassa laitteistoja, jotka tiivistävät uloshengitetyn anestesiakaasun takaisin nesteeksi.

## 9. Yhteenveto

Anesteetin valintaan vaikuttavat monet tekijät. Aiheesta tähän mennessä tehtyjen perusteella ei voida vetää absoluuttista johtopäätöstä siitä, mitä anesteettia yleisanestesiassa tulisi käyttää. Eri tilanteissa aineilla on erilaisia hyötyjä, ja valintaan vaikuttaa se, mitä ominaisuutta halutaan kulloisessakin tilanteessa priorisoida.

Aiheesta on tehty paljon kliinistä tutkimusta. Tutkittavien potilaiden määrä on usein melko pieni ja erilaisia koeasetelmia on lukuisia. Eri tutkimuksissa vaihtelevat kirurgian erikoisalot, leikkaustyytit, tutkimusta varten potilaasta seurattavat parametrit ja niin edelleen. Useissa tutkimuksissa, joissa propofolia ja inhaloitavia anesteetteja on vertailtu, ei esimerkiksi ole kuvailta tarkasti muita eroja lääkityksessä ryhmien välillä (esimerkiksi erot kipulääkityksessä).

Propofoli saattaa vähentää postoperatiivisen kivun ilmaantumista ja voimakkuutta. Kaikissa viime vuosina tehdyissä meta-analyyseissä ei kuitenkaan tilastollisesti merkitsevää eroa propofolin ja inhaloitavien anesteettien välille saatu. Propofolilla on myös todistettu etu postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa inhaloitaviin anesteetteihin nähden. Erityisen hyvä ominaisuus tämä on päiväkirurgissa toimenpiteissä, joissa potilas siis kotiutuu jo leikkauspäivänä sairaalasta. Oksenteleva ja pahoinvoiva potilas ei voi kotiutua turvallisesti. Näyttö liittyen postoperatiiviseen kognitiiviseen dysfunktioon on saman suuntaista; propofolin käyttö saattaa pienentää riskiä tilalle.

Propofolilla näyttäisi olevan vaikutusta immuunijärjestelmään. Propofolin eduista syöpäkirurgiassa on saatu viitteitä ja aihe on tällä hetkellä aktiivisen tutkimuksen kohteena. Propofolilla saattaa olla etu inhaloitaviin anesteetteihin nähden kokonaiskuolleisuudessa ja ajassa syövän uusiutumiseen. Toki kaikissa katsauksissakaan ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa saatu propofolin hyväksi. Jos propofolilla on tässä etu, on se merkittävää inhimillisen kärsimyksen, kansanterveyden ja -taloudenkin puolesta. Seuraavien vuosien aikana on valmistumassa useampia prospektiivisiä monikeskustutkimuksia aiheesta.

Inhaloitavien anesteettien etuna on se, että niiden pitoisuus veressä tiedetään tarkasti. Tähän ei tarvita minkäänlaisia arvioita tai algoritmeja, toisin kuin propofolin tapauksessa. Toki ei ole iso ongelma kliinisen työn kannalta, että propofolin täysin tarkkaa pitoisuutta ei tiedetä [2].

## Lähteet

- [1] R. Huupponen *et al.*, "Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia." Duodecim, Helsinki, 2019.
- [2] K. T. Olkkola *et al.*, "Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito." Duodecim, Helsinki, 2021.
- [3] M. Koulu and E. Mervaala, "Farmakologia ja toksikologia." Kustannusosakeyhtiö Medicina Oy, Kuopio, 2018.
- [4] S. Ghatge, J. Lee, and I. Smith, "Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia?," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 47, no. 8, pp. 917–931, Sep. 2003, doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00196.x.
- [5] J. F. A. Hendrickx, E. I. Eger, J. M. Sonner, and S. L. Shafer, "Is synergy the rule? a review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility," *Anesth. Analg.*, vol. 107, no. 2, pp. 494–506, 2008, doi: 10.1213/ane.0b013e31817b859e.
- [6] J. C. Koh, J. Park, N. Y. Kim, A. H. You, S. H. Ko, and D. W. Han, "Effects of remifentanil with or without midazolam pretreatment on the 95% effective dose of propofol for loss of consciousness during induction," *Med. (United States)*, vol. 96, no. 49, pp. 1–5, 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000009164.

- [7] R. B. Weiskopf, "Target-Controlled Drug Delivery," *Anesthesiology*, vol. 99, no. 5, pp. 1214–1219, 2003.
- [8] A. Cotoia *et al.*, "Effects of closed-loop intravenous anesthesia guided by Bispectral Index in adult patients on emergence delirium: A randomized controlled study," *Minerva Anesthesiol.*, vol. 84, no. 4, pp. 437–446, 2018, doi: 10.23736/S0375-9393.17.11915-2.
- [9] H. Yu *et al.*, "The Effect of Propofol Versus Volatile Anesthetics on Persistent Pain After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial," *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 35, no. 8, pp. 2438–2446, Aug. 2021, doi: 10.1053/J.JVCA.2020.10.025.
- [10] Q. Qiu, S. W. Choi, S. S. C. Wong, M. G. Irwin, and C. W. Cheung, "Effects of intra-operative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes – a systematic review and meta-analysis," *Anaesthesia*, vol. 71, no. 10, pp. 1222–1233, 2016, doi: 10.1111/anae.13578.
- [11] S. F. Herling, B. Dreijer, G. Wrist Lam, T. Thomsen, and A. M. Møller, "Total intravenous anaesthesia versus inhalational anaesthesia for adults undergoing transabdominal robotic assisted laparoscopic surgery," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2017, no. 4. John Wiley and Sons Ltd, Apr. 04, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD011387.pub2.
- [12] J.-G. Song *et al.*, "Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia," *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.*, vol. 41, no. 5, pp. 1078–1082, May 2012, doi: 10.1093/ejcts/ezr133.
- [13] M. Li *et al.*, "Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 56, no. 3, pp. 368–375, 2012, doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02603.x.
- [14] S. M. Pokkinen, A. Yli-Hankala, and M. L. Kalliomäki, "The effects of propofol vs. sevoflurane on post-operative pain and need of opioid," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 58, no. 8, pp. 980–985, 2014, doi: 10.1111/aas.12366.
- [15] S. Schraag *et al.*, "Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis," *BMC Anesthesiol.*, vol. 18, no. 1, p. 162, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12871-018-0632-3.
- [16] D. Miller *et al.*, "Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, no. 8. John Wiley and Sons Ltd, Aug. 21, 2018, doi: 10.1002/14651858.CD012317.pub2.

- [17] J. C. Belrose and R. R. Noppens, "Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature," *BMC Anesthesiol.* 2019 191, vol. 19, no. 1, pp. 1–12, Dec. 2019, doi: 10.1186/S12871-019-0903-7.
- [18] Y. Zhang *et al.*, "Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults," *Br. J. Anaesth.*, vol. 121, no. 3, pp. 595–604, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.bja.2018.05.059.
- [19] Y. Kadoi and F. Goto, "Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery," *J. Anesth.*, vol. 21, no. 3, pp. 330–335, Aug. 2007, doi: 10.1007/s00540-007-0537-7.
- [20] S. Soltanizadeh, T. H. Degett, and I. Gögenur, "Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: A systematic review," *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 42. Elsevier Inc., pp. 19–25, Nov. 01, 2017, doi: 10.1016/j.jclinane.2017.08.001.
- [21] C. Y. Chang, M. Y. Wu, Y. J. Chien, I. M. Su, S. C. Wang, and M. C. Kao, "Anesthesia and Long-term Oncological Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis," *Anesth. Analg.*, vol. 132, no. 3, pp. 623–634, 2021, doi: 10.1213/ANE.0000000000005237.
- [22] Y. Xu, S. Pan, W. Jiang, F. Xue, and X. Zhu, "Effects of propofol on the development of cancer in humans," *Cell Prolif.*, vol. 53, no. 8, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1111/cpr.12867.
- [23] M. Campbell and J. M. T. Pierce, "Atmospheric science, anaesthesia, and the environment," *BJA Educ.*, vol. 15, no. 4, pp. 173–179, 2015, doi: 10.1093/bjaceaccp/mku033.
- [24] S. M. White and C. L. Shelton, "Abandoning inhalational anaesthesia," *Anaesthesia*, vol. 75, no. 4, pp. 451–454, Apr. 2020, doi: 10.1111/anae.14853.