

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
şef: Uz.Dr.Serhan OLAKOğLU

**FONKSİYONEL ENDOSKOPIK SİNÜS CERRAHİSİ İÇİN
KONTROLLÜ HİPOTANSİYON UYGULAMASINDA
REMİFENTANİL İLE ESMOLOLÜN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BURÇİN MERCANGÖZ (ALPTEKİN)

İstanbul-2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen değerli hocam II.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Uz.Dr.Serhan ÇOLAKOĞLU'na,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın hocam I.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr.Zuhal ARIKAN'a,

Eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında hoşgörüyü bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şef Yardımcısı Uz.Dr.Elif BOMBACI'ya,

Her konuda bizlere destek olan, eğitimimizde büyük rolü bulunan II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şef Yardımcısı Uz. Dr.Banu ÇEVİK'e,

Beraber çalışmaktan büyük zevk duyduğum tüm I. ve II. Anesteziyoloji Şef Yardımcılarına, başasistanlarına ve uzmanlarına,

Sevgi ve dostluklarıyla bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma; anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım ekibine,

Bana daima hoşgörü ve sevgi ile yaklaşarak bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Sabrı ve şefkatiyle bana her zaman destek olan, sevgili eşim Dr. Ersin Mercangöz'e,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Dr.Burçin MERCANGÖZ (ALPTEKİN)

İstanbul-2006

İÇİNDEKİLER

A- Giriş	4
B- Genel Bilgiler	5
C- Gereç ve Yöntem	33
D- Bulgular	38
E- Tartışma	56
F- Sonuç	64
G- Özet	65
H- Kaynaklar	67

A-GİRİŞ

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (Functional endoscopic sinus surgery, FESS), sinüslerin drenajını engelleyerek kronik sinüzite neden olan kalıcı tıkanıklığı, burun fizyolojisini mümkün olduğunca koruyarak açan ve sinüslerin drenajının devamlılığını sağlayan girişimdir. Ameliyatın amacı normal anatomiye mümkün olduğunca koruyarak doğal mukosilyer klirens mekanizmasını, drenaj ve sinüslerin havalanmasını yeniden oluşturmaktır. FESS ile tedaviden iyi sonuçların elde edilmesi, kullanımını her geçen gün arttırmaktadır. Girişim esnasında oluşabilecek en sık görülen sorun kanamadır. Kanamanın kontrol altına alınamaması başka komplikasyonlara neden olabilir. Anterior etmoid arterin kopartılması sonucu arterin serbest ucu orbita içine kaçabilir. Oluşan kanamayla intraorbital basıncın ani artışı iskemiye ve sonrasında körlüğe neden olabilir. Kanama dışında cerrahi sırasında orbita duvarı zedelenebilir. BOS fistülünün farkına varılmaz ise beyin travması ve intrakraniyal hemoraji, menenjit de oluşabilir (1,2,3).

Kontrollü hipotansiyon ile kanamanın azaltılması, böylece temiz bir cerrahi alan ile işlemin daha güvenli, kolay ve kısa sürede yapılması mümkündür (4,5). Bu amaçla, hipotansif anestezinin sağlanmasında volatil anestezikler, sempatik antagonistler, sodyum nitroprussid, nitrogliserin, hidralazin, trimetofan, adenozin, fenoldopam, α -2 agonistler gibi çeşitli hipotansif ajanlar kullanılabilir (6,7).

FESS'in komplikasyonlarının çok ciddi olması kanama kontrolünün ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır. Amaç iyi bir cerrahi alan sağlamak ve bu nedenle kan basıncını mümkün olan en aza indirmek olmalıdır. Çalışmamızda bispektral indeks (BİS) monitörizasyonu eşliğinde total intravenöz anestezi (TİVA) uygulanan FESS olgularında kontrollü hipotansiyonu sağlayabilmek amacıyla, μ opioid reseptör agonisti remifentanil ile kardiyoselektif etki gösteren β -1 antagonist olan esmololün etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

B- GENEL BİLGİLER

KONTROLLÜ HİPOTANSİYON

Kontrollü hipotansiyon, arteriyel kan basıncının, bilinçli ve geri dönüşümlü olarak normal değerinin yaklaşık %50'sinin altına veya ortalama arter basıncının 50-65 mmHg'ya düşürülmesi ve bu düzeyde sürdürülmesi işlemidir. Bu teknik, kanamayı azaltarak cerrahi alanın iyi şekilde görülebilmesini, cerrahi işlemin güvenli, kolay ve daha kısa sürede yapılmasını sağlar. Kontrollü hipotansiyon ile sağlanan kanama kontrolü ile gerekli cerrahi işlemler azaldığı için, dokulara travma azalır, girişim süresi kısalmır. Bu uygulamayla kan kaybındaki azalmanın % 50'ye varabildiği kabul edilmektedir (4,5).

Kontrollü hipotansiyon nasıl oluşturulur?

Kan basıncının istemli olarak azaltılması yöntemleri arasında uygun hasta pozisyonu, pozitif basınçlı ventilasyon ve hipotansif ajanların uygulanması vardır. Pozisyon verme, selektif olarak yarada kan basıncını düşürmek için cerrahi bölgenin yükseltilmesidir. Pozitif basınçlı ventilasyona eşlik eden toraks içi basınç yükselmesi venöz dönüşü, kardiyak debiyi ve ortalama arter basıncını azaltır. Pek çok farmakolojik ajan kan basıncını azaltır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar;

- Volatil anestezipler,
- Sempatik antagonistler,
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Periferik vazodilatörler olarak sıralanabilir.

Genç erişkin hastalar ortalama arter basıncının 50-60 mm Hg'a kadar azaltılmasını tolere ederler. Diğer taraftan kronik hipertansif hastalar beyin kan akımını değiştirerek otoregülasyonu sağlayabildiklerinden, bu hastalarda ortalama arter basıncını % 25'den daha fazla düşürmemek gerekir (5).

Kontrollü hipotansiyonda monitörizasyon

İntraarteriyel kan basıncı monitörizasyonu ve elektrokardiyografi, arteriyel oksijen saturasyonu, end tidal karbondioksit ölçümü yapılmalıdır. Santral venöz monitörizasyon ve idrar debisi takibi büyük cerrahi girişimlerde uygulanır (4,5).

HİPOTANSİYONUN SİSTEMLERE ETKİSİ (4,5)

Santral Sinir Sistemi

Beyin kan akımı otoregülasyonu, ortalama arter basıncının (OAB) 60-160 mmHg değerleri arasında korunur, OAB<60mmHg olduğunda otoregülasyon bozulur. Sistemik kan basıncındaki değişiklikler beyin kan akımına aynen yansır. Beyin perfüzyon basıncı; (BPB) ortalama arter basıncı ile kafa içi basıncı (KİB) arasındaki farktır. BPB normalde 80-100mmHg arasındadır. Ayrıca KİB normalde 10mmHg 'dan az olduğu için BPB esas olarak OAB'na bağımlıdır. BPB değerlerinin 50 mmHg'dan az olduğu hastalarda çoğunlukla EEG'de yavaşlama görülürken, 25-40mmHg arasında tipik olarak düz EEG gözlenir. Perfüzyon basıncının 25 mmHg'dan az olması geriye dönüşü olmayan beyin hasarı ile sonuçlanır. Kan basıncındaki değişiklikler beyin kan akımına aynen yansır, enerji maddelerinde azalma, glikoz yıkımında artma olur.

Kardiyovasküler Sistem

Kontrollü hipotansiyon sırasında koroner kan akımı iyi regüle edilir ve iskemi nadirdir. Koroner kan akımı, diyastolik dolum basıncına bağlıdır. Diyastolik dolum basıncındaki azalmalar özellikle koroner arter hastalığı olan kişilerde miyokard iskemisine yol açar. Kalp kendi kan akımını 50- 120 mmHg koroner arter perfüzyon basınçları arasında sağlar.

Solunum Sistemi

Kardiyak debi korunduğu sürece fizyolojik ölü boşluk artmaz. Tüm vazodilatator ilaçlar, kanınperiferik dolaşımında göllenmesine neden olduğundan pulmoner kan akımını azaltırlar. Kontrollühipotansiyon sırasında alveolar ölü boşluk ve intrapulmoner şant artar. Pulmoner arter basıncında düşme, akciğerin etkilenen alanlarında kan akımının artması ve hipoksik pulmoner

vazokonstrüksiyonun inhibisyonuna bağlı oluşur. Oksijenasyon ve ventilasyondaki değişimleri saptamak için periferik oksijen satürasyonu ile yakın takip gerekir.

Üriner Sistem

Üriner sistemin otoregölasyonu çok iyidir. Renal arteriyollerin istirahat tonusu zaten düşük olduğü için, hipotansif ilaçlarla belirgin bir genişleme olmaz ve böbrek kan akımı korunur. Hipovolemiye bağlı gelişen hipotansiyon sonrasında şiddetli refleks arteriyoler spazm oluşarak böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ortalama arter basıncının 50-55 mmHg'nın altına düşmesine neden olan kontrollü hipotansiyon glomerüler filtrasyonu azaltır, atılımı böbreklere bağımlı ilaçların etkisinde uzamaya neden olabilir.

Hepatik Sistem

Hipotansiyon çok şiddetli olmadığı takdirde karaciğer kan akımı iyi korunur ve fonksiyonlarında önemli bir değişiklik olmaz. Bu sistemin klinikte monitörizasyonu olağan olmadığı için kalp debisini koruyan hipotansif bir teknik en iyi seçimdir.

Göz

Göze giden kan akımı ve göz içi basıncı, ortalama arter basıncındaki düşmeye paralel olarak düşer. Postoperatif dönemde görme bulanıklığı gelişebilir.

Kontrollü hipotansiyonunun endikasyonları (4,8)

- **Nöroanestezi;** anevrizma, arteriyovenöz malformasyon ve tümör cerrahisi, laminektomi girişimleri
- **Plastik cerrahide;** rekonstrüktif baş-boyun cerrahisi, nazoplasti, mikrovasküler cerrahi
- **Kulak Burun Boğaz girişimlerinde (KBB);** orta kulak cerrahisi, FESS, larinjektomi, parotidektomi girişimleri

- **Periferik vasküler cerrahi;** aort koarktasyonu
- **Ortopedide;** kalça protezi, skolyoz cerrahisi
- **Genel cerrahide;** hepatobiliyer, pankreatik, aortik ve kolorektal girişimler

- **Kardiyak cerrahide;** koroner arter "bypass" cerrahisinden sonra ortaya çıkan, anastomoz hatlarını zorlayan ve iskemiye neden olan sistemik hipertansiyonun ve pulmoner ödeme neden olabilen pulmoner hipertansiyonun kontrolünde
- **İntraoküler cerrahiler;** Vitrektomi, koroidal cerrahi
- **Feokromositoma cerrahisi sırasında,** aşırı kan basıncı yükselmelerinin önlenmesinde

Kontrollü hipotansiyonun kontrendikasyonları (4,8)

1. Karotid arter stenozu
2. Geçirilmiş iskemik atak
3. Vasküler spazmla birlikte olan yakın zamanda geçirilmiş subaraknoid kanama
4. Tedavi edilmemiş hipertansiyon
5. Periferik damar hastalığı
6. Aort stenozu, kardiyak miyopati, iskemik kalp hastalığı, anjina yada geçirilmiş infarktüs gibi kardiyak debinin arttırılmadığı durumlar
7. Akciğer hastalıkları
8. Böbrek ve karaciğer yetmezliği
9. Hipovolemi
10. Gebelik
11. Glukagoma

12. Derin anemi (Hb<5 gr/dl)

Kontrollü hipotansiyonun komplikasyonları

Komplikasyonlar, hipotansiyonun derece ve süresi ile artar. Genellikle 1-1,5 saati geçmeyen, SAB'nin 80 mmHg'nın altına düşmediği hipotansiyon iyi tolere edilir. Ancak hipotansiyonun aşırı olduğu durumlarda beyin ve miyokardiyal kan akımının azalması ile kalıcı iskemik hasar gelişebilir. Kan basıncı, EKG, sistolik ve diyastolik kan basıncının yakından izlenmesi ile iskemik hasar önlenir.

Bazen de, istenen düzeyde hipotansiyon elde edilemez ve daha fazla ilaç verilerek, bu ilaçların yan ve toksik etkileri ile karşılaşılır. Nadiren reaksiyone kanama, görme bulanıklığı, renal bozukluk, tromboemboli, kalp durması ve ölüm olabilir. Düşük kan basıncı; beyin trombozisi, hemipleji (spinal kord perfüzyonunu düşürerek, akut tübüler nekroz, masif hepatik nekroz, miyokard infarktüsü, kardiyak arrest ve körlüğe (retinal arter trombozu veya iskemik optik nöropati) neden olabilir (4,5).

OPIOİD ANALJEZİKLER

Tarihçe

“Opium” (Yunanca), haşhaş bitkisinin olgunlaşmamış tohumlarının kapsüllerinden elde edilen 20 adet alkaloidin kurutulmuş ve tozlaştırılmış karışımıdır. “Opiat” kelimesi, opiumdan elde edilen her bir farmakolojik ajanı (alkaloidi) ifade ederken “opioid” kelimesi ise morfin benzeri özelliklere sahip tüm endojen ve ekzojen, doğal veya sentetik maddeleri belirtir (9).

Opioid Reseptörleri

Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar. Reseptör kimyasal tanıma ve biyolojik aktivite olmak üzere iki farklı fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlar reseptör kompleksinin farklı bölgelerinde meydana gelir (10).

Yüksek konsantrasyonda opioidlerle reseptörlerin devamlı blokajı toleransa neden olur. Bu da opioidin etkisinde azalmaya ve dolayısıyla aynı düzeyde analjezik etki elde etmek için daha yüksek konsantrasyonda opioid kullanımına yol açar. Opioidler arasında çapraz tolerans söz konusu olabilir (10).

Opioidlerin bazıları μ -reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlere bağlanan endojen prototip betaendorfin, eksojen prototip ise morfindir. μ -reseptörleri özellikle beyinde periakvaduktal gri maddede, nükleus rafe magnusta, medial talamusta ve ayrıca spinal kordda bulunmaktadır (9).

Analjezi oluşumunda görev alan diğer opioid reseptörlerinden delta ve kappa reseptörleri ise spinal kordda bulunurlar. Spinal kordda bulunan μ -reseptörleri supraspinal analjeziden sorumludur. Bu reseptörler iki alt gruba ayrılırlar. μ_1 -reseptörlerinin aktivasyonu analjezik etkiden, μ_2 -reseptörlerinin aktivasyonu ise solunum depresyonu, bradikardi ve gastrointestinal motilitenin inhibisyonundan sorumludur (11).

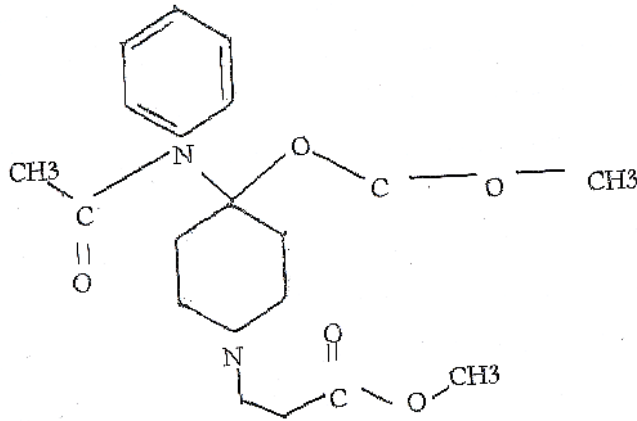
Delta reseptörü aktivatörlerinin prototipi enkefalinlerdir. Delta reseptör aktivasyonu ile gerçekleştirilen spinal analjezide solunum depresyonu görülmez. Çünkü enkefalinler uygulandıktan sonra hızla peptidazlar tarafından elimine edilirler.

Kappa reseptörlerinin aktivasyonu spinal analjezinin yanı sıra sedasyon da sağlar. Endojen prototipik agonisti dinorfin, eksojen prototipik agonisti ise ketosiklazosindir. Ancak morfinin μ - reseptörlerine karşı affinitesi kappa reseptörlerine nazaran 200 misli fazladır (9).

Diğer bir opioid reseptörü sigma reseptörüdür. Disfori, hallüsinasyon gibi psikomimetik etkilerin oluşumundan, ayrıca taşikardi, taşipne ve midriyazisten sorumludur. Birçok agonist ve antagonist opioidler sigma reseptörlerini kısmen aktive edebilirler (11).

REMİFENTANİL

Remifentanil, farmakodinamik özellikleri ile fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi, remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır (12). İlacın klinik üstünlüğü, organ işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasından ve dolayısıyla etkisinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasından kaynaklanmaktadır (13).



Şekil 1: Remifentanilin kimyasal yapısı

Fizikokimyasal Özellikler

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksikarbonil-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoikasit, metilesterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülü glisin de içermektedir.

Kullanılmadan önce sulandırılması gerekir. Hazırlanan solüsyonun pH'sı 3,0 ve pKa'sı 7,07'dir. Remifentanil % 92 oranında proteine bağlanır, lipide çözünür. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin μ -opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, δ ve κ reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (14). Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder.

Remifentanilin ana metaboliti remifentanil asittir. Remifentanil asit de aynı şekilde, μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir (15,16).

Farmakokinetik Özellikler

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinininkine çok benzemekle birlikte, bunun kanda ve başka dokularda nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. İn vitro testlerde, yıkılma sürecinin, plazma kolinesterazın inhibe edilmesi durumunda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir.

Remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da etki süresini değiştirmemektedir. Remifentanil etkisini hızla gösterir. Dağılım hacmi küçüktür. Yeniden dağılımı hızlıdır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 8,8-40dk'dır(17,18).

Remifentanilin esteraza dayalı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer veya böbrek yetersizliği olan hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlenmiştir. Remifentanilin birincil metaboliti böbreklerden atıldığından, böbrek yetersizliği bulunan hastalarda birikme görülür. Ancak bu metabolitin çok güçsüz olduğu ve klinik açıdan önemli konsantrasyonlara ulaşmadığı gösterilmiştir (19).

Yeni veriler, yaşlılarda ilacın etkisinin daha yavaş başladığını göstermektedir. Ayrıca, daha küçük dağılım hacmi vardır ve vücuttan atılımı yavaştır. Bu farklılıkların açık sonucu, yaş ilerledikçe dozun azaltılması gereğidir. Altmış beş yaşın üzerindeki hastalarda, başlangıçtaki yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve ihtiyaca göre titre edilmelidir (20).

SİSTEMLERE ETKİSİ

Kardiyovasküler Sistem

Remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur (16). İndüksiyon sırasında 10 µg/kg'dan fazla remifentanil kullanımı ile sistolik kan basıncında ve kalp hızında %10-40'luk azalma kaydedilmiştir. Remifentanilin 1 µg/kg/dk'lık infüzyon hızlarının, sternotominin neden olduğu stres yanıtı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (21).

Solunum Sistemi

Diğer µ-opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonuna neden olmaktadır. Dış uyarılar olmadığında, gönüllülerde inspiryum havasında %8 CO₂ varlığında 0,05-0,1 µg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızlarında, dakika solunumu %50 baskılanmaktadır (22).

Remifentanil uygulamasında görülebilen solunum depresyonunun derecesi, yalnızca doza değil; yaşa, genel tıbbi duruma ve diğer dış etkenlere de bağlıdır. Remifentanilin diğer µ-opioidlere esas üstünlüğü, anestezi sırasında solunum kontrol altındayken belirgin derecede solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dk. içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Aynı şekilde, remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu farkedilirse, infüzyonun yavaşlatılması yada kesilmesi, yeterli ventilasyon dürtüsünün hızla

(genellikle 3 dk. içinde) geri gelmesini sağlayacaktır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla geri döndürülebilir (23).

Santral Sinir Sistemi

Remifentanil EEG’de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Sistemik kan dolaşımı, kafa içi basınç ve serebral metabolizma hızı üzerinde etkileri diğer μ -opiooidlerine benzerdir. İnsanlarda remifentanil infüzyonu sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir (24).

Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

Remifentanil, kısa etkili olduğu için anestezi indüksiyonunda kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED50 12 μ g/kg’dır. Remifentanil dozunun artırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu azaltır (25). Bazı hastalarda 20 μ g/kg dozunda bile bilinç kaybı gelişmeyebilir. Ayrıca yüksek dozda verildiğinde belirgin kas rijiditesi görülebilir. Remifentanilin yaklaşık 1,3ng/ml’lik dozu isofluranın minimum alveolar konsantrasyonunu (MAK) %50 azaltır. İnhalasyon anestezikleri ve intravenöz anesteziklerle beraber kullanılan remifentanil, bu ilaçların konsantrasyonu azaltır (26,27).

β ADRENERJİK BLOKERLER

β -adrenerjik reseptörler:

β -adrenerjik reseptör molekülleri; duyarlı (hedef) hücrelerde, sitoplazma membranında yerleşmiş olan ve bağlanma noktaları membranın dış yüzünde bulunan ve G_s proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli büyük protein molekülleridir.

β -adrenerjik bloker ilaçlar bu reseptörleri geri dönüşümlü bir şekilde bloke ederek sempatoadrenal sistem uyarılmasını ve β -mimetiklerin, çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini yarışmalı bir şekilde antagonize ederler. β -adrenerjik blokerler, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan nörotransmitter olan noradrenalinin ve adrenal medulladan salınan esas hormon olan adrenalinin yarışmalı antagonistidirler (28). Etkiledikleri organlar veya dokular üzerinde sempatik sinir sisteminin ve adrenal medulladan salgılanıp kanda dolaşan adrenalinin sürekli etkinliği yoksa, özgül belirtileri meydana gelmez. Örneğin kalpte, egzersiz yapıldığında sempatoadrenal etkinlik refleksi sonucu artar; bu nedenle β -blokerlerin etkileri egzersiz sırasında, istirahatteki göre daha belirginleşir. Kalp β -reseptörlerin en yoğun buldukları organdır ve sempatoadrenal sistem kalbi stimüle eder.

β -bloker ilaçlar, kalpte bu sistemin etkinliğini azaltarak inhibitör etki yaparlar. Damarlardaki beta-reseptörler aracılığı ile sempatoadrenal sistem genelde inhibitör (vazodilatör) etki yapar. Damarlarda kalpteki durumun aksine β -reseptörler yanında yerine göre az veya çok yoğun α -reseptörler de vardır ve sözü edilen sistem bunlar aracılığı ile, dolaylı olarak damarları büzer (28).

β reseptörlerin β_1 ve β_2 olmak üzere iki ana tipi vardır. Kalpte sempatoadrenerjik tonusun oluşmasında β_1 reseptörler aracılık ederler. Bu nedenle β_1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara "kardiyoselektif ilaçlar" adı verilir. β_2 reseptörleri de selektif olarak bloke eden maddeler vardır. Ancak selektif β_2 blokerlerin terapötik bakımdan bir önemi yoktur (29).

Klinikte β -adrenerjik blokerlerin kullanımı: (28)

1. Esansiyel hipertansiyon tedavisi
2. Angina pectoris tedavisi
3. Miyokard infarktüsü sonrası tedavi
4. Hipertiroidi vakalarını operasyona hazırlamak
5. Kardiyak disritmilerin tedavisi
6. Bazı taşiaritmiler
7. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati
8. Feokromasitoma ve benzeri durumlar
9. Glokomun lokal tedavisi
10. Anksiyete halleri
11. Portal hipertansiyon
12. Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonunu önleme

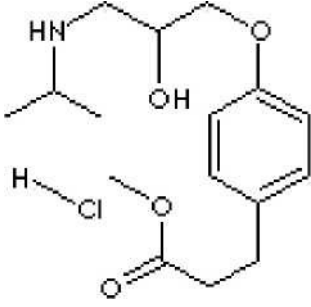
Tablo1: β - adrenerjik blokerlerin özellikleri (29)

Ajan	Selektivite	Parsiyel agonist aktivite	Lokal anestezik etki	Yağda çözünürlük	Eliminasyon yarı ömrü
Asebutalol	Beta-1	+	+	Düşük	3-4 saat
Betaksolol	Beta-1	-	Az	Düşük	14-22 saat
Bisoprolol	Beta-1	-	-	Düşük	9-12 saat
Karvedilol *	---	-	-	Veri yok	6-8 saat
Esmolol	Beta-1	-	-	Düşük	10 dakika
Labetolol *	---	+	+	Orta	5 saat
Metoprolol	Beta-1	-	+	Orta	3-4 saat
Nadolol	---	-	-	Düşük	14-24 saat
Pindolol	---	+	+	Orta	3-4 saat
Propranolol	---	-	+	Yüksek	3,5-6 saat
Sotalol	---	-	-	Düşük	12 saat
Timolol	---	-	-	Orta	4-5 saat

* **karvedilol** ve **labetolol** α -1 blokaj da yaparlar.

ESMOLOL

Fizikokimyasal Özellikler



Şekil 2: Esmololün kimyasal yapısı

Esmolol etki süresi en kısa olan ve kardiyoselektif etkinlik gösteren bir β -blokerdir. Esmolol hidroklorür ($C_{16}H_{26}NO_4$) 331.8 Kd molekül ağırlığına sahip bir fenoksipropandamin çekirdeğinden oluşmaktadır. Suda çözünürlüğü fazla olan ve alkolde serbestçe çözünen, görece hidrofilik bir bileşiktir(28,30).

Farmakokinetik Özellikler

İntrinsik sempatomimetik etkisi veya membran stabilize edici özelliği yoktur. Kanda eritrositlerdeki asetilkolinesteraz tarafından hızla inaktive edilir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 8-9,5 dk.'dır. Bu özelliklerinden dolayı, trakeal entübasyon ve cerrahi uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerin tedavisinde faydalı bir seçenek haline gelmiştir. Kontrollü hipotansiyon sağlamada esmolol 50-300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$. dozunda kullanılır (28,30).

Esmololun kandaki kararlı durum düzeyleri bu doz aralığında ender olarak artar ve eliminasyon kinetiği bu doz aralığında dozdan bağımsızdır. Esmolol infüzyonuna devam edildiği sürece, β_1 blokaj etkileri görülür. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından kararlı durum kan düzeyleri hızla azalır ve 10-20 dk. içinde β blokaj ortadan kalkar (30). Bu özelliği hasta yanıtına göre titre edilebilme olanağı sağlar.

Bolus uygulamasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dakikada başlar. Esmololün düşük lipid erirliliği, plasentadan geçişini kısıtlar (30,31).

Metabolizma ve Atılım

Kandan hızla metabolize edildiğinden ilacın % 2'si idrarla değişmeden hızla atılır. Esmolol; yapısındaki ester bağlarının eritrositlerin sitozollerinde bulunan esterazlar tarafından hidrolize edilmesi sonucu hızlı bir şekilde metanol ve bir asit metabolite (ASL-8123) parçalanır. Bu esterazın türü tam olarak bilinmemekle beraber arilesteraz olabileceği düşünülmektedir. Esmololün kandaki düzeyleri 100-300 µg/kg/dk doz aralığında ender olarak artar ve eliminasyon kinetiği bu doz aralığında dozdan bağımsızdır. Esmolol insan plazma proteinlerine (Albumin) %50 oranında, asit metaboliti % 10 oranında bağlanır. Anestezik ajanlar esmololün kardiyak depresan etkilerini artırır. Plazma kolinesterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetilkolinesterazlardan etkilenmez. Esmololün metabolizması ve vücuttan atılımı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır (30).

SİSTEMLERE ETKİSİ

Kardiyovasküler Sistem

Esmolol miyokardın oksijen kullanımını düzeltir ve miyokardın fonksiyonunu korur. Kalp atım hızı ve ortalama arter basıncını azaltmakta oldukça etkilidir. Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri inhibe etmektedir. Yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörleri de inhibe etmeye başlar. Diğer β -blokerlerin elektrofizyolojik etkileri ile karşılaştırıldığında, esmololün öncelikli etki bölgesi sinüs nodu ve A-V nodal sistemlerdir. Endotrakeal entübasyon, cerrahi uyarı ve ekstübasyonda oluşan taşikardi ve hipertansiyonu önlemede oldukça etkilidir. Atriyal "flutter" ve fibrilasyonda ventrikül hızının kontrolünde de propranolol kadar etkilidir (32).

Kalp cerrahisi uygulanmış hastaların operasyon sonrası dönemde özel gereksinimleri vardır. İlk olarak bu hastaların yatkın oldukları supraventriküler taşikardilerin (SVT) kontrolü gerekir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların %30'unda atriyal fibrilasyon gelişmektedir. İkinci olarak, yeni greftlerin zarar görmesini engellemek için kan basıncının kontrolü gerekir. Esmolol hem kan basıncının ve hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltır (33).

Solunum Sistemi

Esmolol, kardiyoselektif olarak kabul edilmesine karşın, yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler düz kastaki β_2 reseptörleri inhibe eder. Esmololün göreceli kardiyoselektivitesi, aktif kalp hastalığının yanında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan kimselerde ve astımlı hastalarda da gösterilmiştir. Hafif şiddette astımı olan hastalarda esmolol kullanımı bronkokonstrüksiyona yol açmaz. Buna karşın, propranolol kullanıldığında klinik olarak belirgin bronkokonstrüksiyon ortaya çıkmaktadır (34).

Esmolol infüzyonu sırasında, solunum sıkıntısı ve “wheezing” atakları görülmez ve arteriyel oksijen saturasyonunda anlamlı değişiklikler ortaya çıkmaz (35).

Santral Sinir Sistemi

Hidrofilik özelliği nedeniyle kan–beyin bariyerinden geçemez ve beyin dolaşımını etkilemez. Esmololün santral sinir sistemini baskılayarak, BIS değerini de azalttığı bildirilmiştir . Beyin cerrahisi ameliyatları büyük miktarda adrenal salgısına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon cerrahi alanda aşırı kanamalara, kafa içi basıncının artmasına ve miyokard iskemisine yol açabilir. Esmolol adrenerjik stres yanıtını önlemek açısından bu tür durumlar için oldukça uygundur. Ayrıca hastalar çoğunlukla stabil değillerdir ve esnek hemodinamik kontrole ihtiyaç duyarlar. Yeterli beyin perfüzyonun

sağlanabilmesi için diyastolik basıncın idamesi de ayrıca önemlidir. Esmolol diyastolik kan basıncını idame ettirirken, kalp hızını ve sistemik kan basıncını da kontrol altına almaktadır.

Bu özelliği, böylesi endikasyonlarda kullanılan örneğin, vazodilatörler ve labetalol gibi ajanlardakinden farklıdır. Çünkü diğer ajanlar sistemik kan basıncını düşürse de, vazodilatasyon beyin perfüzyonunun azalmasına ve refleks taşikardiye neden olabilmektedir (36,37).

Kontrendikasyonlar (29)

1. Mutlak Kontrendikasyonlar

Kalp ile ilgili durumlar : Ağır bradikardiler, konjestif kalp yetmezliği, aort stenozu, kardiyojenik şok ve perikardit gibi düşük debili kalp hastalıkları, 2. ve 3. derece bloklar

Solunum yolu hastalıkları : Ağır bronşiyal astım

Periferik vasküler hastalıklar : Obstrüktif periferik damar hastalıkları (aterosklerotik tromboanjitis gibi)

2. Göreceli Kontrendikasyonlar

Klinik belirti vermeyen kardiomegali, hafif astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, allerjik rinit, 70 yaşın üzerindeki hastalar vb.

Yan Etkiler (29)

1. Kalp yetmezliği eğilimi olan olgular hariç tutulursa, tedavi sırasında konjestif kalp yetmezliği oluşması insidensi % 1-3'ü geçmez.

2. Sinüs bradikardisi ve A-V blok yapabilir. Kalpte başka bir anormallik yoksa, tedavi sırasında kalp atım hızının 50'ye kadar düşmesi (sinüs bradikardisi) genellikle bir sorun oluşturmaz. A-V blok ve aşırı bradikardi gerekirse atropinle düzeltilebilir.

3. Pankreastan insülin salgılanmasını azaltır. Glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri pankreastan insülin salgılanmasını ve dokuların insüline duyarlılığını azaltmasına bağlıdır. Dozları ve verilmiş süreleri ile orantılı bir şekilde glukozu karşı toleransı azaltır. Hiperosmolar non-ketotik koma eğilimi yaratan durumlarda koma olasılığını artırır. Öte yandan, insulin veya sulfonilüre türevi oral antidiyabetik ilaç

uygulanan hastalarda; hipogliseminin şiddetini ve süresini (hipoglisemiye tamponlamaya çalışan refleks sempatoadrenal etkinliği azaltarak) artırır. Ayrıca hipogliseminin haberci

belirtilerinden bazılarını (taşikardi ve tremor gibi) maskeleyebilir. Hipoglisemi sırasında salınan katekolaminlerin α -mimetik etkinliğini artırarak hipertansif krize neden olabilir. Glukoz metabolizması ile ilgili bu yan etkiler kardiyoselektif ilaçlarla daha az olur.

4. Metabolik bozukluklara neden olabilir. Periferik insülin yanıtlarını engelleyerek insülin rezistansına neden olur. Trigliseridlerin depolanması azalır, intrasellüler lipoliz artar. Bu etkilerin yansıması olarak yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol düzeyi görülür.

5. Çekilme sendromuna neden olabilir. İlacın aniden kesilmesi, ventriküler aritmi, anjinada artma, miyokard infarktüsü, hatta ölüme neden olabilecek çekilme sendromuna yol açabilir. Bunun mekanizmasında tedavi süresince artan sempatik tonusun ilaç kesildiğinde etkili olması ve uzun süreli tedavi sırasında β -reseptör sayısında artış olasılıkları üzerinde durulmaktadır.

6. Diğer yan etkiler: Yorgunluk, depresyon, impotans, cilt, mukoza ve kemik iliği ile ilgili allerjik belirtilere neden olabilir.

PROPOFOL

Fizikokimyasal Özellikler

Propofol (2,6-diisopropylphenol), iki izopropil grubu eklenmiş fenol halkasından oluşmaktadır (38). Alkil fenol grubu bir anesteziiktir. Alkil fenoller oda sıcaklığında sıvı yağdır, su içinde çözünmez, yağda çözünür. Propofolün mevcut formülü: % 1 propofol, % 10 soya yağı, % 2,25 gliserol, % 1,2 pürifiye yumurta fosfatidi şeklindedir. Propofolün pH'sı 7'dir ve hafifçe viskoz süte benzer beyaz sıvı bir madde şeklindedir. Oda ısısında stabildir ve ışıktan etkilenmez. Propofol % 5 dekstroz solüsyonu ile sulandırılarak kullanılabilir (39).

Farmakokinetik Özellikler

Propofol, analjezi yapmaksızın, etkisi hızla başlayan ve sona eren bir anesteziiktir. Farmakokinetiği yaş, cinsiyet, önceden mevcut hastalıklar, vücut ağırlığı ve birlikte uygulanan premedikasyona göre değişkenlik gösterir. Birlikte fentanil uygulaması klirensini azaltır. Hepatik hastalıklarda klirensi değişmez fakat eliminasyon yarı ömrü uzar. Renal hastalıklar propofolün kinetiğini değiştirmez (40). Uyanma hızlıdır. İnfüzyonun kesilmesinden sonra 30 dk. içerisinde hasta yardımsız ayakta durabilir, ancak büyük miktarda ve uzun süreli infüzyondan sonra uyanma gecikebilir (41).

Plazma proteinlerine % 98 oranında bağlanır. Santral sinir sistemi fonksiyonlarında doza bağlı depresyon oluşturur. Düşük dozlarda birincil olarak sedasyon ve anksiyoliz oluştururken, artan dozlarda hipnoz oluşturur. Bu süre 2-2,5 mg/kg'lık dozu takiben 5-10 dakikadır (39,40).

Amnestik etkisi zayıf veya yoktur. Propofolün hiperaljzik özelliği bulunmamaktadır. İndüksiyon dozlarını (2-2,5mg/kg) takiben etki başlangıcı hızlıdır, 90-100 sn'de pik etki görülür. Propofolün ED₅₀'si 1-1,5 mg/kg'dır. Propofolün sadece iv formu vardır. Yüksek yağ çözünürlüğünden dolayı hızlı etki başlama süresine sahiptir. Dağılım yarı ömrünün kısa olmasından dolayı tek bolus dozundan uyanma hızlı olmaktadır (42).

Metabolizma ve Atılım

Propofol karaciğerde hızla metabolize edilir, glukuronid ve sülfatla birleşerek suda erir hale gelir. Propofolün % 1'den azı idrarla değişmeden, % 2'lik kısmı dışkı ile atılır ve metabolitleri aktif değildir. Klirensi, hepatic kan akım hızından daha fazla olduğu için, ekstrahepatik metabolizma ya da ekstrarenal eliminasyonu olduğu düşünülmektedir. Ekstrahepatik metabolizma, karaciğer transplantasyonunun anhepatik fazı sırasında propofol uygulamasından sonra propofol metabolitlerinin ortaya çıkarılmasıyla gösterilmiştir (40).

SİSTEMLERE ETKİLERİ

Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sisteme başlıca etkisi sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktilite ve "preload"daki azalmanın sonucu arteriyel kan basıncında düşmedir. Hipotansiyona karşı oluşan normal barorefleksi engeller. Sistolik ve diyastolik basınçlardaki düşme 1 dakika içinde belirginleşir ve en az 5 dakika sürer. Bu düşüş kontrol değere göre %25-30 oranında olabilir (42).

Arteriyel kan basıncında azalmayla birlikte; kardiyak debi / kardiyak indeks oranında % 15 azalma, "stroke volüm" indeksinde % 20 azalma ve sistemik vasküler dirençte % 15-25 azalma eşlik eder. Sol ventrikül atım işi indeksi de % 30 azalır. Vazodilatör ve miyokardi deprese edici etki konsantrasyona bağımlı olduğu için, infüzyon sırasında görülen kan basıncındaki düşüş indüksiyonda bolusu takiben görülenden azdır (40).

Kalp hızı, propofolün indüksiyon dozundan sonra önemli oranda değişmez. Bu durum propofolün, barorefleksi baskılayarak ya da yeniden düzenleyerek hipotansiyona taşikardik cevabı azalttığını düşündürür (39).

Solunum Sistemi

Propofolün indüksiyon dozundan sonra % 25-30 oranında apne görülür. Apnenin süresi ve sıklığı doza, enjeksiyon hızına ve eşlik eden premedikasyona bağlıdır. Apne dönemleri 30 sn.'den uzun sürebilir (uzamış apne). Uzamış apne görülme sıklığı, premedikasyon için ya da indüksiyondan hemen önce opioid eklenmesiyle artar.

Propofolün indüksiyon dozunu takiben 2 dakikalık süre içinde solunum hızı belirgin olarak azalır, 4 dakikaya varan bir sürede solunum dakika hacmi belirgin oranda azalır. Bu bulgular propofolün solunum hızından daha çok, tidal volüm üzerinde uzamış etkilerinin olduğunu gösterir. Propofol, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda bronkodilatasyonu uyarır (39).

Santral Sinir Sistemi

Propofol esas olarak bir hipnotiktir. Etki mekanizması GABA reseptörlerinin β_1 alt ünitesine bağlanıp, klor kanallarını aktive etmesine dayanır. Bu şekilde sinaptik geçişin inhibisyonunu kuvvetlendirir. Ayrıca glutamat reseptörlerinin alt tipi olan NMDA'yı da baskılar. Propofolün santral sinir sistemine olan etkileri geri dönüşümlüdür. Serebral kan akımını ve kafa içi basıncı azaltır. Göz içi basıncı azaltır (39,40).

PROPOFOL UYGULAMA DOZLARI (40)

Tablo 2: Propofolün dozları

Uygulama	Uygulama yolu	Doz
İndüksiyon	IV	1-2.5 mg/kg
İnfüzyon	IV	3-12 mg/kg/sa
Sedasyon	IV	10-50 μ g/kg/dk

Yan Etkiler

İndüksiyonda enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, apne, arter kan basıncında düşme, hıçkırık, tromboflebit, baş ağrısı (%12.5), ajitasyon, huzursuzluk, konfüzyon, öfori, depresyon yapabilir. El sırtındaki venler kullanıldığında %58 oranında enjeksiyon yerinde ağrıya neden olurken, antekubital fossadan verildiğinde bu oran %10'a düşmektedir. Yanlışlıkla arter içine verildiğinde ağrı dışında bir sekel bildirilmemiştir (40).

TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (TİVA)

TİVA, hava-O₂ karışımı soluyan veya bu karışımla ventile edilen hastalarda sedatif, hipnotik ve opioidlerin iv yolla infüzyon şeklinde kombine olarak kullanılmasıdır. Geleneksel inhalasyon anestezisine alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Günümüzde pekçok anesteziist, çevresel nedenlerle inhalasyon anesteziklerinden kaçınmak gerektiğini düşünmektedir. Kısmen halojenli olan karbonhidrojen ile N₂O giderek artan ölçülerde ozon tabakasının zarar görmesinden sorumlu tutulmaktadır.

TİVA'da hedef, ilaçların infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek belirli bir plazma düzeyi sağlamaktır. İntravenöz yolla verildiği zaman, ilaçların dağılım ve vücuttan eliminasyonları birbirleriyle ilişkili pek çok fizyolojik ve farmakolojik sürece bağlıdır. İlaçların plazma düzeyinin belirlenmesi ve birikici etki üzerinde durulması gereken konulardır. İntravenöz yolla verilen ilacın plazma düzeyi, indüksiyon dozundan sonra hızla yükselir, daha sonra dağılım, metabolizma ve atılım sonucu giderek azalır. İlaç düzenli aralıklarla artan dozlarda iv infüzyon şeklinde verildiği zaman, uygulama hızı eliminasyon hızına eşit olana kadar vücuttaki toplam ilaç miktarı dereceli olarak artar. Aynı ilaç uzun bir süre sabit infüzyon hızında verilirse, sabit durum konsantrasyonuna ulaşana kadar plazma ilaç konsantrasyonunda ilerleyici bir artma olur. Bu noktada giriş hızı ve eliminasyon hızı eşittir. Sabit durum konsantrasyonu ve infüzyon hızı arasındaki orana gereken sabit ilaç konsantrasyonu denir (43-45).

MİNİMUM İNFÜZYON HIZI (MİH)

MİH: Hastaların % 50'sinde cerrahi cilt insizyonuna verilen cevabı önlemek için gereken infüzyon hızıdır. MİH kan konsantrasyonu ve beyin arasındaki ilişkiyi kesin bir şekilde belirlemediğinden araştırmacılar plazma konsantrasyonu ile dinamik etkiyi karşılaştırmışlar ve hastaların % 50'sinde cilt insizyonuna verilen cevabı önlemek için gereken plazma konsantrasyonunu minimum intravenöz konsantrasyon (MİK) olarak adlandırmışlardır. MİK, MAK gibi iv anesteziklerin etkinliğinin bir ölçütü olup, inhalasyon ve İV anestezi ilaçları arasında kıyaslamalar yapabileme imkanı sağlamıştır (46).

TİVA'da kullanılan ilaçların ideal özellikleri (43,44)

- 1.Suda eriyebilmeli.
- 2.Tercihen sudaki solüsyonu bulunmalı, solüsyonu stabil olmalı, solüsyon ışığa maruz kalınca bozulmamalı.
- 3.Kullanılan enjektör ve setlere absorbe olmamalı.
4. İntraarteriyel veya damar dışına verildiğinde doku hasarı yapmamalı, intravenöz enjeksiyon yerinde ağrı, flebit, trombozise yol açmamalı.
5. Hızlı, düzgün ve güvenilir bir indüksiyon sağlamalı, etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde göstermeli.
- 6.Etki süresi kısa olmalı, karaciğer, kan veya damardan zengin diğer organlar tarafından metabolize edilerek inaktive olmalı.
- 7.Metabolitleri inaktif olmalı, toksik olmamalı, suda eriyebilmeli.
- 8.Vital fonksiyonlar üzerine etkisi minimal olmalı.
- 9.Birikici etki göstermemeli.
10. Aşırı duyarlılık yapmamalı.
11. Teratojenik olmamalı.
12. Postoperatif psişik reaksiyonlara neden olmamalı.
13. İndüksiyonda istemsiz kas hareketlerine, rijiditeye ve hıçkırığa neden olmamalıdır.

Ancak henüz tüm bu özellikleri gösteren ideal bir iv anestezi madde yoktur. Uygulamada yapılması gereken elde bulunan ilaçlar içinde hasta ve girişim için en uygun olanın seçilmesidir.

TİVA'da kullanılan ajanlar şunlardır : (44)

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

TİVA'nın Endikasyonları (44,45)

1. Tüm cerrahi girişimlerde oksijen ve azot protoksit anestezisine ek olarak, volatil ajanlara alternatif olarak infüzyon şeklinde,
2. Hızlı ve düzgün bir derlenme önemli olduğu günü birlik cerrahide,
3. Kardiyopulmoner cerrahide by-pass sırasında inhalasyon anesteziklerinin kesildiği dönemde farkında olma durumunun(awareness) önlenmesi amacıyla,
4. KBB ameliyatlarında orta kulak cerrahisinde ve mikrolarenjiyal cerrahide,
5. Oftalmik cerrahide glokom ve retina dekolmanı operasyonlarında,
6. Nöroşirurji operasyonlarında,
7. Büyük ve uzun süreli abdominal cerrahide,
8. Laparoskopik cerrahide,
9. Yüksek oksijen konsantrasyonlarının inspire edilmesinin gerektiği bronkoskopi, tek akciğer ventilasyonu, kardiyak tamponadın boşaltılması ve bronkotrakeal ameliyatlarda,
10. Lokal ve rejyonal anestezide sedasyon amacıyla kullanılmaktadır.

TİVA'nın Avantajları (44,45)

1. TİVA'da induksiyon hızlı ve düzgün olarak sağlanabilir.
2. Maske ile inhalasyondaki boğulma hissi, anestezik ajanın hoşagitmeyen kokusu, bilincin yavaş olarak kalkması, induksiyonun uzun sürmesi gibi hastayı rahatsız eden sakıncalar olmaz.
3. TİVA'da kullanılan intravenöz ajanların patlama ve yanma riski yoktur.
4. TİVA'da kullanılan ilaçların çoğu spesifiktir. Çünkü bunlar volatil anesteziklerin

neden olduğu sanılan yaygın hücrel etkilerden çok reseptör bölgelerine etki ederler. Reseptör bölgelerine etki eden ilaçların etkileri sınırlıdır ve doz-yanıt ilişkisi tahmin edilebilir.

5. Kalbi katekolaminlere karşı hassaslaştırmaz. Daha iyi kardiyovasküler stabilite sağlar. Ventriküler aritmi, miyokardiyal depresyon görülme olasılığı azdır.

6. Ketamin hariç intravenöz anestezi ajanlar serebral kan akımını ve serebral oksijen kullanımını azaltırlar. İntrakraniyal basıncı düşürürler.

7. TİVA'da derlenme daha hızlı ve düzgündür.

8. Postoperatif bulantı kusma insidansı düşüktür. Hastalar ağrıdan daha az şikayet ederler.

9. Anesteziklerin vücuttan atılmaları solunum fonksiyonuna bağlı değildir.

TİVA'nın Sakıncaları (44)

1. İlacın plazma düzeyi hızla yükselir ve bir kez verildikten sonra plazma düzeyini düşürmek mümkün değildir. Bu özellikle genel durumu düşük hastalarda önemlidir.

2. İndüksiyon sırasında ilaç vital merkezlere hızla ulaştığından apne ve hipotansiyon gibi yan etkiler inhalasyon ajanlarından daha belirgindir. Bu özellikle kardiyovasküler rezervi sınırlı hastalarda önemlidir.

3. Kardiya sfinkteri ve diğer koruyucu refleksler de hızla deprese olduğundan, intravenöz anesteziklerle regüjasyon ve aspirasyon olasılığı fazladır.

4. Ekstravasküler veya intraarteriyel enjeksiyonlarda ciddi sorunlar olabilir.

5. TİVA'da ilacı düzenli ve kontrollü bir infüzyon şeklinde verebilmek için dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası veya enjektör pompası gibi aletler gerekir.

ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜ

Vücudun ağırlı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Genel anestezi esnasında uyanıklık hali psikolojik travmaya neden olabilecek düzeyde korkunç bir deneyim olabilir.

Genel anestezi uygulaması sırasında anestezi derinliğinin değerlendirilmesi süregelen bir problemdir ve oldukça kompleks bir konudur (47). Geleneksel yaklaşımda, anestezi derinliğine kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıt, terleme, gözyaşı salgılanması, solunumun düzeni ve derinliği gibi klinik belirtiler ile karar verilir (48).

Son yıllarda elektroensefalogram (EEG)'nin bu amaçla kullanımına olan ilgi artmıştır. EEG, subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile doğrudan değişim (49).

BİSPEKTERAL İNDEKS

Bispektral indeks (BİS) EEG sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir. Nörolojik hastalıklar, serebral iskemi ve anestezi etkinliğinin izlenmesi gibi çeşitli durumlarda EEG'yi basit ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla harcanan çabalar sonucunda bulunmuştur (50).

Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile, BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. 100 değeri uyanıklık durumunu, 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik seviyeyi, 40 ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır (51). BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Bu bilgiler, ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar

önlenmektedir. Aynı zamanda hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda da BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir (52).

BİS 1985'den bu yana geliştirilmekte olup; ticari olarak elde edilebilir versiyonu, 1996'da "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından onaylanmıştır (53).

Genel anestezi sırasında, BİS indeksinin kullanımı aşağıda belirtilen kazançları sağlayabilir:

1. Uyanma "Awareness" riskinin azalması
2. Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması
3. Daha iyi derlenme, derlenme süresinin kısılması

C-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan onay alınarak; Ocak-Ağustos 2005 tarihleri arasında elektif Kulak Burun Boğaz cerrahisi ameliyathanesinde yapıldı.

Çalışmaya fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) planlanan 18-50 yaşları arasında, ASA I-II fizik durumda 40 hasta dahil edildi. ASA III ve üzeri olan, β -bloker, opioid yada kardiyovasküler sistem üzerine etkili herhangi bir ilaç kullanan, kronik hipertansiyon yada başka kardiyovasküler sistem hastalığı olan, atriyoventriküler blok, bradikardi, (55 atım/dk altında) obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer, böbrek hastalığı, diyabet, obezite, anemi (Hb değeri % 12gr'ın altında olması), kanama ve pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Her iki kolda Allen testi ile periferik arterler kontrol edildi.

Hastaların hepsine ameliyat öncesi bekleme salonunda ante kubital venden 18 G iv kanül ile damar yolu açılarak laktatlı ringer solüsyonuyla prehidrasyona başlandı, premedikasyon olarak midazolam 0,07 mg/kg uygulandı.

Randomize çift kör olarak planlanan çalışmada hastalar Grup E (esmolol grubu, n=20) ve Grup R (remifentanil grubu, n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Tüm hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra standart DII derivasyonunda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızları (KAH), noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyonu, (CAMS II Comprehensive Anesthesia Monitor) yapıldı. İlk değerler ölçülüp kaydedildi.

Anestezi derinliğinin ölçümünde elektrofizyolojik bir yöntem olan Bispektral İndeks'den faydalanmak amacı ile BİS monitor (Aspect A 2000) kullanıldı. Hastalara %100 oksijen ile 3 dk. süreyle preoksijenasyonu takiben anestezi indüksiyonu propofol 2 mg/kg ve fentanil 1 μ g/kg ile sağlandı. Veküronyumu 0.1 mg/kg ile kas gevşemesinin ardından endotrakeal entübasyon yapıldı, end tidal karbondioksit değeri 32-36 mmHg olacak şekilde % 50 hava – oksijen karışımı ile solutularak mekanik ventilasyon uygulandı.

Baş yukarı 5 derece ile ters trendelenburg pozisyonu verildi. BİS değeri % 40-60 arası olacak şekilde propofol infüzyonu 75-150 μ g/kg/dk arasında titre edilerek anestezi derinliği sağlandı. Tüm hastalara sol radyal arterden 22 G kanül ile girilerek invaziv arter basıncı monitörizasyonu uygulandı. Cerrahi ekip tarafından standart dozda lidokain-adrenalin infiltrasyonu yapıldı (%1 lidokain 0.5-1ml+ 1/100 000 adrenalin).

Grup E'de; esmolol 0,5mg/kg 30 saniyede iv verildikten sonra, 100 µg/kg/dk ile (Braun pump) infüzyona başlandı. OAB yaklaşık 5mmHg'lik değerler ile 60-65mmHg hedef değere ulaşınca kadar maksimum doz 300µg/kg/dk olacak şekilde uygulandı.

Grup R'de; remifentanil 1µg/kg, 30 saniyede iv verildikten hemen sonra, 0,25µg/kg/dk ile infüzyona başlandı. OAB yaklaşık 5mmHg'lik değerler ile 60-65mmHg hedef değere ulaşınca kadar doz 0,25-0,50 µg/kg/dk arasında titre edildi. Her iki grupta da hedeflenen kan basıncı değerine ulaştıktan sonra 5 dakika herhangi bir uyarı verilmeden beklendi. OAB'nin stabil olduğu görüldükten sonra cerrahi işlem başlatıldı.

Hastaların invaziv kan basınçları, KAH ve SpO₂ ve BIS değerleri başlangıçtan itibaren girişim süresince 10'ar dk. aralarla ölçülüp kaydedildi. Peroperatif dönemde KAH 50 atım /dk' nın altındaki değerler bradikardi olarak kabul edildi ve atropin 0,015 mg iv yapılması planlandı. OAB 60 mmHg'nın altında, 60sn'den uzun sürmesi durumunda çalışma ilacının infüzyon dozunun önce yarı yarıya azaltılması, 5 dakika sonra düzelme olmazsa tamamının kesilmesi planlandı.

Çalışma ilacı verildiği andan hedeflenen kan basıncı (OAB) değerine ulaşınca kadar geçen süre, anestezi ve cerrahi süresi, kontrollü hipotansiyon uygulanan süre, toplam ilaç dozları (propofol, remifentanil, esmolol, veküronyum) kaydedildi.

Ameliyat sırasında cerrahi sahanın kuruluğu, uygulanan ilacı bilmeyen cerrah tarafından girişimin sonuna kadar 10 dk aralar ile 6 nokta skalası kullanılarak değerlendirildi: 0= Kanama yok, 1= Hafif, aspirasyon gerektirmeyen kanama, 2= Hafif, arasıra aspirasyon gerektiren, cerrahi sahayı bozmayan kanama, 3= Sık aspirasyon gerektiren hafif kanama, aspirasyondan birkaç saniye sonra sahanın görüntüsü bozuluyor, 4= Orta şiddette kanama, aspiratörün çekilmesiyle kanama görüntüyü engelliyor, 5= Kanama aspirasyonun yetişemeyeceği kadar hızlı, cerrahi saha girişimi engelleyecek kadar kanlı.

Hastaların tümüne ilaçlar kesilmeden 5 dakika önce iv tramadol 1mg/kg yapıldı. Girişimin bitimine 5 dakika kala (burun tamponları konurken) tüm infüzyonlar kesildi. Girişim sonlandığında %100 oksijen solutuldu. Spontan solunum hareketi başlayınca kas gevşeticinin etkisi neostigmin 0,06mg/kg, atropin 0,02 mg/kg ile geri döndürüldü.

Postoperatif dönemde hastaların derlenme süreleri kaydedildi. Derlenmenin değerlendirilmesinde, infüzyonlar kesildikten sonra BIS değerinin % 80 olmasına kadar geçen süre, spontan solunumun başlama, ekstübasyon ve göz açma süreleri kaydedildi.

Postoperatif dönemde ağrı 4 nokta skalası ile değerlendirildi. Bu skalaya göre 0.dk.'dan itibaren 30. dk.'ya kadar 5 dk aralar ile ağrı değerlendirilmesi yapıldı (0= ağrı yok, 1= hafif, 2= orta, 3=şiddetli ağrı). Skor 3 olan hastalara diklofenak sodyum 75 mg gluteal kasa derin intramusküler enjeksiyon uygulandı.

Hastanın bulantı-kusması;

Bulantı-kusma yok : 0

Bulantı var, kusma yok : 1

İlk 30 dakika içerisinde bir kez kusma var : 2

30 dakika içerisinde 2 veya daha fazla kusma : 3 olarak değerlendirildi.

Skor 1 ve üstünde olan hastalara metoklopromid 10 mg iv yapıldı.

Yan etkiler (bulantı, kusma, ajitasyon, bradikardi, öksürük, titreme, refleks taşikardi, rebound hipertansiyon vb.) kaydedildi. Operasyondan 24 saat sonra hastalara operasyonu hatırlayıp hatırlamadıkları yada rüya görüp görmedikleri soruldu.

İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş tekyönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 3: Remifentanil (Grup R) Grubundaki Olguların Dökümü

NO	PROTOKOL	AĞIRLIK (kg)	BOY (cm)	CİNSİYET	YAŞ	ASA
1	483643010988	60	160	KADIN	53	I
2	484271811624	58	162	KADIN	28	II
3	153655332998	104	180	ERKEK	38	II
4	404118970004	55	170	ERKEK	50	I
5	159791258527	88	182	ERKEK	28	II
6	172667299101	60	165	KADIN	35	II
7	198562405223	100	186	KADIN	49	II
8	102720336828	80	184	ERKEK	50	II
9	475971548625	85	183	ERKEK	63	II
10	214227559961	60	164	KADIN	31	I
11	224444831021	60	166	KADIN	26	I
12	251235250943	71	168	KADIN	25	I
13	105742018646	83	180	ERKEK	38	I
14	630224067005	80	178	ERKEK	50	II
15	297832886581	95	165	KADIN	10	I
16	237324239163	75	180	ERKEK	40	I
17	266237683705	60	175	ERKEK	45	I
18	195498953368	54	163	KADIN	37	I
19	237634578692	70	164	KADIN	20	I
20	176893546289	60	163	KADIN	22	I

Tablo 4 : Esmolol (Grup E) Grubundaki Olguların Dökümü

NO	PROTOKOL	AĞIRLIK (kg)	BOY (cm)	CİNSİYET	YAŞ	ASA
1	336348473905	58	165	KADIN	22	I
2	162139728981	80	184	ERKEK	45	I
3	100411732986	70	166	KADIN	44	I
4	384080792124	55	164	KADIN	20	I
5	346401793521	64	163	KADIN	36	I
6	579824615967	90	186	ERKEK	31	I
7	195708946986	60	175	ERKEK	22	I
8	214611868742	75	178	ERKEK	26	I
9	517778172154	50	162	KADIN	18	I
10	365241758565	90	184	ERKEK	32	II
11	662830975402	70	164	KADIN	42	II
12	262183432347	80	180	ERKEK	25	II
13	422772729024	75	182	ERKEK	26	I
14	433871149224	88	179	ERKEK	42	II
15	126924627768	62	165	KADIN	35	I
16	387690476579	70	166	KADIN	24	II
17	167539480586	52	162	KADIN	28	II
18	245638328993	72	180	ERKEK	35	II
19	426374685788	65	166	KADIN	40	II
20	537827934876	70	161	KADIN	26	II

D-BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2005-31.08.2005 tarihleri arasında fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi yapılacak olan 40 hasta randomize olarak iki eşit gruba ayrılmıştır.

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE GİRİŞİM SÜRELERİ

Tablo 5 : Grup R ve Grup E'nin Demografik Verileri ve Girişim Süreleri

(ort±SS)	R Grubu	E Grubu	P	P
Yaş (yıl)	37,35±12,48	30,95±8,48	t:1,90	0,066
Cinsiyet				
Kadın	11 (%55)	11 (%55)		
Erkek	9 (%45)	9 (%45)	-	-
Ağırlık (kg)	72,4±16,44	69,8±11,91	0,57	0,65
Boy (cm)	1,68±0,54	1,69±0,48	-0,22	0,842
Anestezi Süresi (dk)	102,05±16,28	95,8±15,21	1,26	0,217
Cerrahi Süresi (dk)	74,75±13,37	71±11,31	0,96	0,344

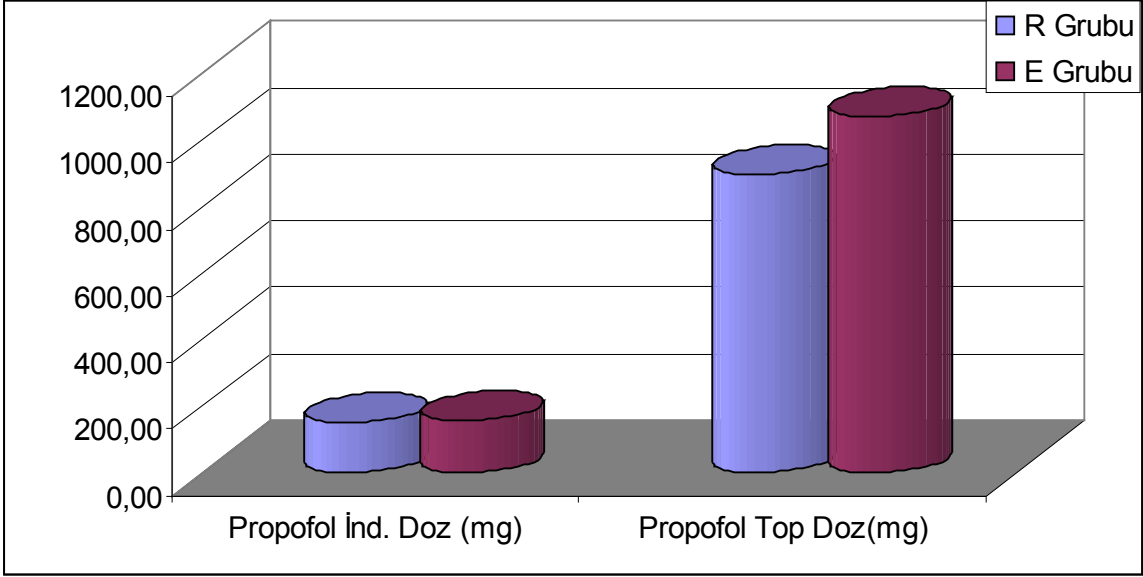
Grup R ve Grup E 'de demografik özellikler, anestezi ve cerrahi süreleri benzer bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 5).

GRUPLARIN İLAÇ DOZU DAĞILIMI

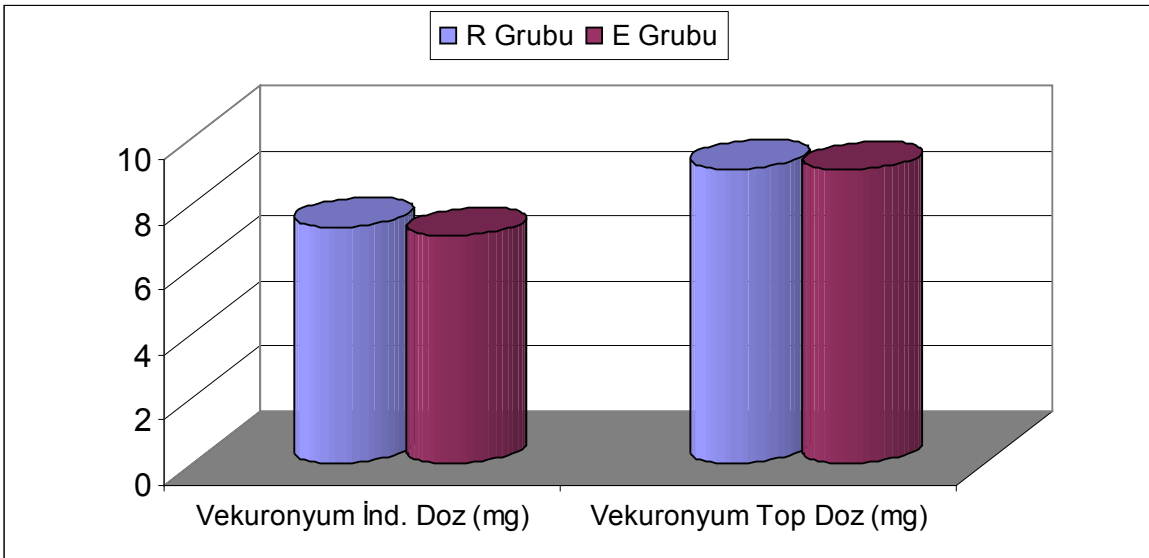
Tablo 6 : Grupların Propofol ve Vekuronyum Doz Dağılımı (ort.mg±SS)

	R Grubu	E Grubu	T	P
Propofol İndüksiyon Dozu	149±34,47	157,5±47,45	-0,65	0,521
Propofol Toplam Dozu	895,5±313,58	1070,6±408,52	-1,52	0,137
Vekuronyum İndüksiyon Dozu	7,25±1,51	6,98±1,22	0,63	0,53
Vekuronyum Toplam Dozu	9,05±2,1819	9±1,4868	0,09	0,933

Grup E ve Grup R propofol ve vekuronyum dozları arasında benzer dağılım göstermiştir (p>0,05) (Tablo 6, Şekil 3, Şekil 4).



Şekil 3 : Grupların propofol dozu dağılımı



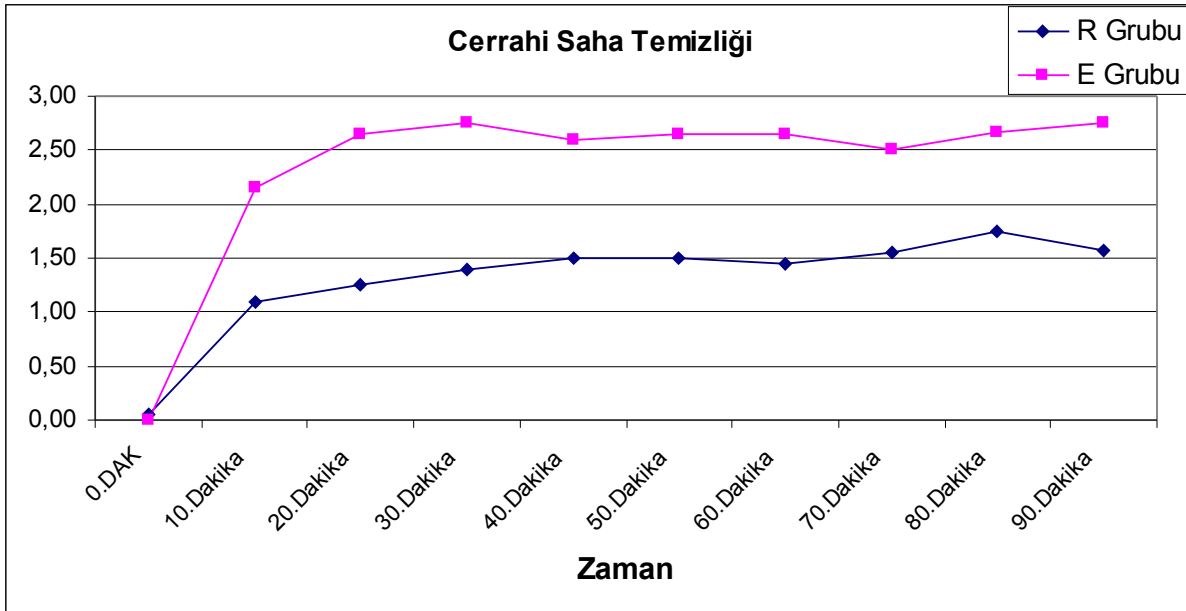
Şekil 4 : Grupların vekuronyum doz dağılımı

CERRAHİ SAHA TEMİZLİĞİ

Tablo 7 : Grupların Cerrahi Saha Temizliği (ort.puan±SS)

Zaman	R Grubu	E Grubu	T	P
0.Dakika	0,05±0,22	0±0	1,00	0,324
10.Dakika	1,1±0,64	2,15±0,81	-4,54	0,0001
20.Dakika	1,25±0,64	2,65±0,67	-6,76	0,0001
30.Dakika	1,4±0,68	2,75±0,72	-6,11	0,0001
40.Dakika	1,5±0,61	2,6±0,75	-5,08	0,0001
50.Dakika	1,5±0,61	2,65±0,59	-6,09	0,0001
60.Dakika	1,45±0,69	2,65±0,59	-5,94	0,0001
70.Dakika	1,55±0,69	2,5±0,52	-3,77	0,001
80.Dakika	1,75±0,71	2,67±0,82	-2,25	0,044
90.Dakika	1,57±0,53	2,75±0,96	-2,67	0,026
F	38,59	79,35		
P	0,0001	0,0001		

Cerrahi saha temizliği 0.dakikada her iki grupta benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Her iki grupta da 0. dakikadan sonra kanama artmakla beraber, kanama Grup E’de belirgin şekilde daha fazla olmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 7, Şekil 5).



Şekil 5 : Grupların cerrahi saha temizliği dağılımı

GRUPLARIN SİSTOLİK ARTER BASINCI (SAB) DEĞERLERİ

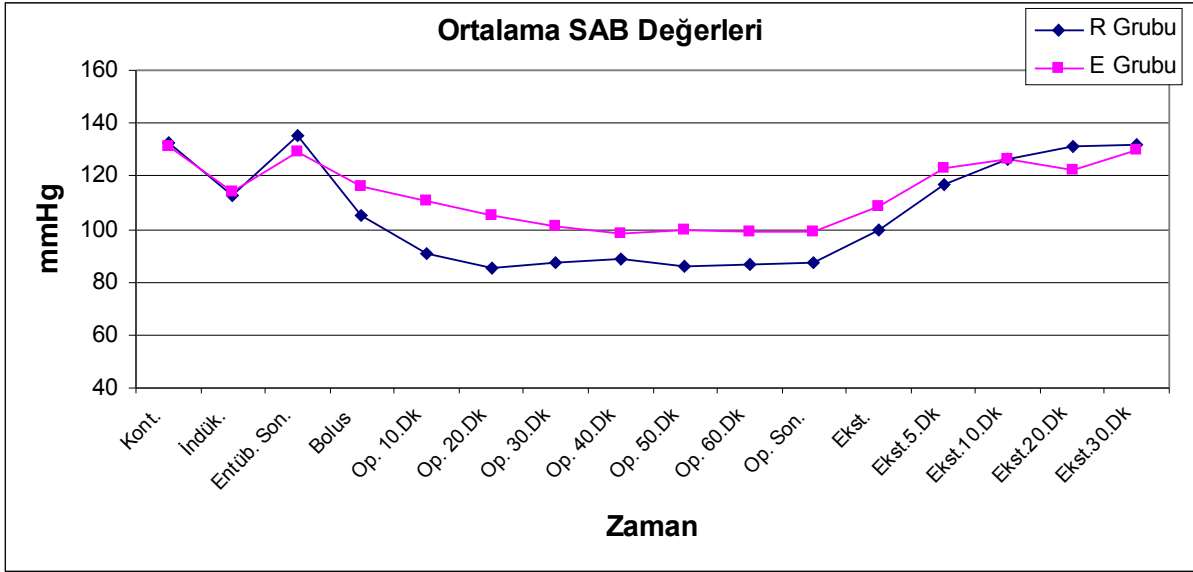
Tablo 8 : Grup R ve Grup E SAB Değerleri (ort.mmHg± SS)

SAB	R Grubu	E Grubu	T	P
Kontrol	132,4±8,62	131,45±9,21	0,34	0,738
İndüksiyon	112,75±12,81	113,9±13,21	-0,28	0,781
Entübasyon Sonrası	135,65±19,47	129,45±13,2	1,18	0,246
Bolus Sonrası	105,15±17,39	115,9±12,63	-2,24	0,031
Operasyon 10.Dakika	90,75±12,42	110,3±11,06	-5,26	0,0001
Operasyon 20.Dakika	85,1±9,73	105,25±10,28	-6,37	0,0001
Operasyon 30.Dakika	87,35±8,12	100,8±10,67	-4,49	0,0001
Operasyon 40.Dakika	88,6±7,04	98,25±10,55	-3,40	0,002
Operasyon 50.Dakika	86,15±6,37	99,45±13,44	-4,00	0,0001
Operasyon 60.Dakika	86,7±6,08	99,1±11,87	-4,16	0,0001
Operasyon Sonu	87,6±7,34	99,05±11,64	-3,72	0,001
Ekstübasyon	99,65±15,65	108,65±11,5	-2,06	0,046
Ekstübasyon Sonrası 5.Dakika	116,5±18,92	122,75±10,36	-1,30	0,203
Ekstübasyon Sonrası 10.Dakika	126,2±13,31	126,3±11,5	-0,03	0,98
Ekstübasyon Sonrası 20.Dakika	131,4±9,91	122,6±25,01	1,46	0,152
Ekstübasyon Sonrası 30.Dakika	131,55±10,84	129,6±7,49	0,66	0,512
F	79,63	23,98		
P	0,0001	0,0001		

SAB kontrol değerleri her iki grupta benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Grup içi karşılaştırmada her iki grupta da anestezi indüksiyonu ile birlikte anlamlı olarak azalan SAB entübasyon ile kontrol değerlerine yükselmiş, çalışma ilacının bolus uygulanmasıyla tekrar kontrol değerlerinin altına düşmüştür. Operasyon süresince kontrol değerlerinin anlamlı olarak altında seyretmiştir. SAB değerlerindeki bu azalma Grup R 'de daha fazla olmuş, iki grup arasındaki bu fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$).

Her iki grupta da ekstübasyonda ve sonraki 5. dakika SAB değerleri kontrol değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ($p < 0,001$), ekstübasyonun 10. dakikasından itibaren kontrol değerine ulaşmıştır ($p > 0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmada Grup R 'de Grup E 'ye göre anlamlı olarak daha düşük seyredir. SAB değerleri ekstübasyonun 10. dakikasından itibaren benzer değerlere ulaşmıştır ($p > 0,05$) (Tablo 8, Şekil 6).



Şekil 6 : Grupların ortalama sistolik arter basıncı değerleri

GRUPLARIN DİYASTOLİK ARTER BASINCI (DAB) DEĞERLERİ

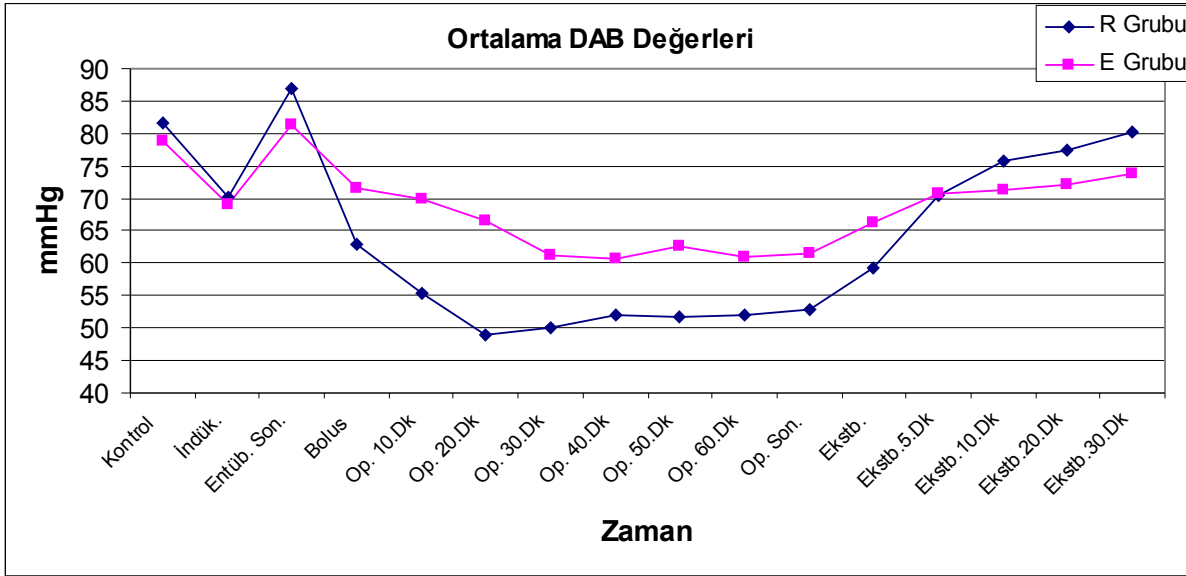
Tablo 9 : Grup R ve Grup E'nin DAB Değerleri (ort.mmHg ± SS)

DAB	R Grubu	E Grubu	T	P
Kontrol	81,6±7,85	78,85±8,6	1,09	0,284
İndüksiyon	70,25±9,8	68,95±9,86	0,43	0,673
Entübasyon Sonrası	87±14,61	81,3±15,3	1,20	0,239
Bolus Sonrası	62,95±12,37	71,45±10,94	-2,30	0,027
Operasyon 10.Dakika	55,45±11,96	69,75±7,84	-4,47	0,0001
Operasyon 20.Dakika	48,95±4,8	66,5±12,78	-5,75	0,0001
Operasyon 30.Dakika	50,05±5,54	61,1±9,94	-4,34	0,0001
Operasyon 40.Dakika	52,05±6,21	60,65±9,64	-3,35	0,002
Operasyon 50.Dakika	51,8±6,51	62,7±9,05	-4,37	0,0001
Operasyon 60.Dakika	51,95±6,31	60,95±8,81	-3,71	0,001
Operasyon Sonu	52,9±6,3	61,5±8,92	-3,52	0,001
Ekstübasyon	59,4±10,75	66,3±9,56	-2,15	0,038
Ekstübasyon Sonrası 5.Dakika	70,5±12,41	70,75±9,24	-0,07	0,943
Ekstübasyon Sonrası 10.Dakika	75,65±8,15	71,3±7,26	1,78	0,083
Ekstübasyon Sonrası 20.Dakika	77,55±7,19	72,2±7,34	2,33	0,025
Ekstübasyon Sonrası 30.Dakika	80,35±8,27	73,9±7,11	2,65	0,012
F	51,95	13,05		
P	0,0001	0,0001		

DAB kontrol değerleri her iki grupta benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Grup içi karşılaştırmada her iki grupta da anestezi indüksiyonu ile birlikte anlamlı olarak azalan DAB entübasyon ile kontrol değerlerine yükselmiş, çalışma ilacının bolus uygulanmasıyla tekrar kontrol değerlerinin altına düşmüştür. Her iki grup da operasyon süresince ve ekstübasyonda kontrol değerlerinin anlamlı olarak altında seyretmiştir. DAB değerlerindeki bu azalma Grup R 'de daha fazla olmuş, iki grup arasındaki bu fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Her iki grupta da ekstübasyon sonrası 5. ve 10. dakikada DAB ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Ekstübasyon sonrası 20. ve 30. dakikada iki grup arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır ($p < 0,05$). Ekstübasyonun 30. dakikasından itibaren kontrol değerine ulaşmıştır ($p > 0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmada DAB Grup R 'de Grup E 'ye göre anlamlı olarak daha düşük seyretmiştir (Tablo 9, Şekil 7).



Şekil 7 : Grupların ortalama diyastolik arter basıncı değerleri

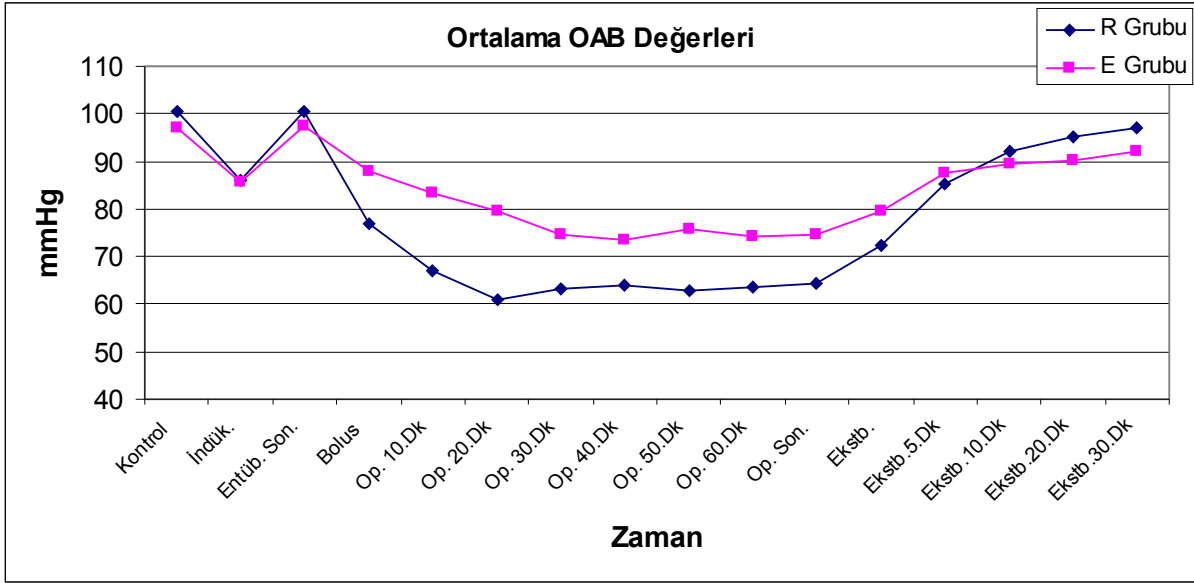
GRUPLARIN ORTALAMA ARTER BASINCI (OAB) DEĞERLERİ

Tablo 10 : Grup R ve Grup E'nin OAB Değerleri (ort.mmHg±SS)

OAB	R Grubu	E Grubu	t	P
Kontrol	100,3±7,85	97,1±8,2	1,26	0,215
İndüksiyon	86,05±10,06	85,8±10,6	0,08	0,939
Entübasyon Sonrası	100,4±17,69	97,35±13,69	0,61	0,546
Bolus Sonrası	77,05±12,44	88,1±11,42	-2,93	0,006
Operasyon 10.Dakika	66,9±10,81	83,45±6,61	-5,84	0,0001
Operasyon 20.Dakika	60,75±5,13	79,65±11,75	-6,59	0,0001
Operasyon 30.Dakika	63,05±6,3	74,6±10,26	-4,29	0,0001
Operasyon 40.Dakika	64,1±5,72	73,5±9,9	-3,68	0,001
Operasyon 50.Dakika	62,7±5,21	75,65±10,21	-5,05	0,0001
Operasyon 60.Dakika	63,45±5,05	74,1±9,25	-4,52	0,0001
Operasyon Sonu	64,3±5,8	74,6±10	-3,99	0,0001
Ekstübasyon	72,45±11,37	79,55±11,63	-1,95	0,058
Ekstübasyon Sonrası 5.Dakika	85,35±13,5	87,6±8,66	-0,63	0,534
Ekstübasyon Sonrası 10.Dakika	92,25±8,26	89,3±8,16	1,14	0,263
Ekstübasyon Sonrası 20.Dakika	95,05±6,23	90,26±7,79	2,12	0,04
Ekstübasyon Sonrası 30.Dakika	97,2±7,92	92,1±6,5	2,23	0,032
F	67,93	19,14		
P	0,0001	0,0001		

OAB kontrol değerleri her iki grupta benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). İndüksiyonla birlikte her iki grupta OAB değerleri anlamlı olarak azalmış ($p < 0,05$), entübasyon sonrasında kontrol değerine ulaşmıştır ($p > 0,05$). OAB'daki bu değişikliklerin gruplar arası karşılaştırmasında fark anlamsızdır ($p > 0,05$). Grup içi karşılaştırmada her iki grupta da bolus ile birlikte azalan OAB değerleri operasyon süresince Grup R'de daha fazla olmak üzere anlamlı olarak düşük seyretmiş, gruplar arası karşılaştırmada fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup R'nin OAB değerleri hedeflenen sınırlarda seyretmiştir. Ekstübasyon sonrası OAB değerleri 20. dakikaya kadar iki grupta da benzer değerlerde artmış ($p > 0,05$), ekstübasyon sonrası 30. dakikada kontrol değerlerine ulaşmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada Grup R'nin OAB değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 10, Şekil 8).

Hedeflenen OAB'ye Grup R' de tüm hastalarda $11,24 \pm 5,01$ dk.'da, Grup E'de ise yalnızca 5 hastada ve $28,13 \pm 10,67$ dk.'da ulaşılmıştır. İki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).



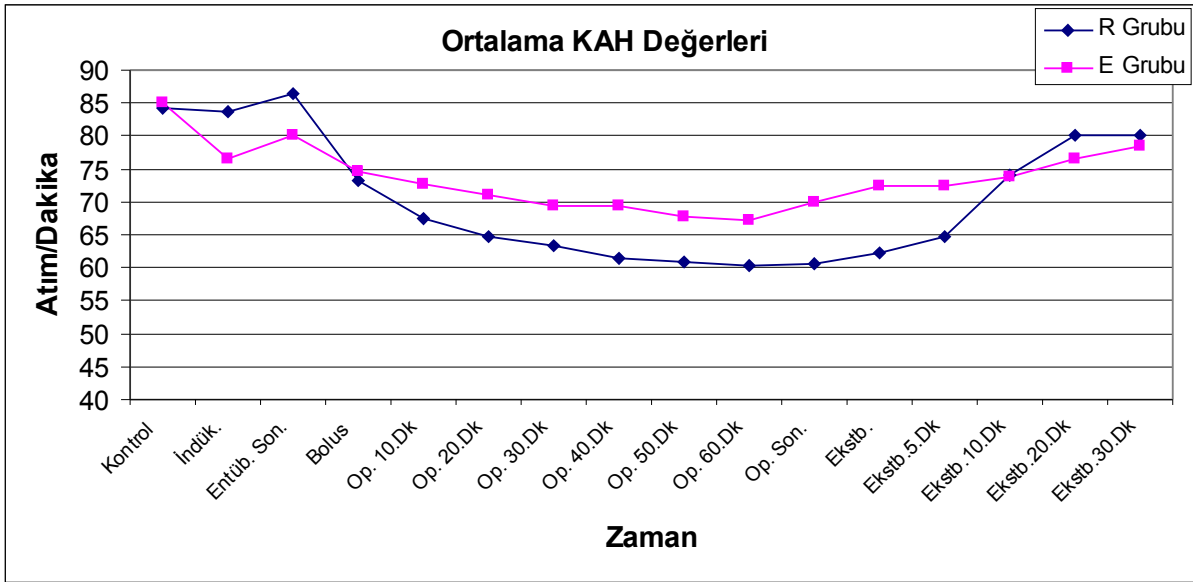
Şekil 8 : Grupların ortalama arter basıncı değerleri

GRUPLARIN ORTALAMA KALP ATIM HIZI (KAH) DEĞERLERİ

Tablo 11 : Grup R ve Grup E'nin KAH Değerleri (ort.atım/dk ± SS)

KAH	R Grubu	E Grubu	T	P
Kontrol	84,25±14,33	84,95±12,41	-0,17	0,87
İndüksiyon	83,55±10,9	76,55±8,51	2,26	0,029
Entübasyon Sonrası	86,35±13,2	80,05±7,56	1,85	0,072
Bolus Sonrası	73,25±12,04	74,65±9,68	-0,41	0,687
Operasyon 10.Dakika	67,55±7,95	72,6±8,27	-1,97	0,056
Operasyon 20.Dakika	64,75±9	71,05±9,08	-2,20	0,034
Operasyon 30.Dakika	63,3±7,33	69,45±7,06	-2,70	0,01
Operasyon 40.Dakika	61,5±7,99	69,3±7,68	-3,15	0,003
Operasyon 50.Dakika	60,8±7,22	67,75±7,87	-2,91	0,006
Operasyon 60.Dakika	60,2±6,96	67,25±8,98	-2,77	0,009
Operasyon Sonu	60,5±7,12	69,85±7,26	-4,11	0,0001
Ekstübasyon	62,3±4,82	72,3±8,96	-4,40	0,0001
Ekstübasyon Sonrası 5.Dakika	64,85±10,8	72,45±7,59	-2,58	0,014
Ekstübasyon Sonrası 10.Dakika	74,15±10,38	73,9±8,92	0,08	0,935
Ekstübasyon Sonrası 20.Dakika	80,05±7,65	76,5±8,27	1,41	0,167
Ekstübasyon Sonrası 30.Dakika	80,15±6,44	78,4±8,2	0,75	0,458
F	28,12	12,15		
P	0,0001	0,0001		

KAH kontrol değerleri her iki grupta benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). İndüksiyonda Grup E'de anlamlı azalma olmuş ($p < 0,05$), ancak Grup R değerleri değişmemiştir. Her iki grupta da benzer olarak entübasyon sonrasında kontrol değerlerine ulaşan KAH bolus sonrasında anlamlı olarak azalmıştır. Bu azalmada iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Operasyonun 20. dakikasından itibaren Grup R'de daha fazla olmak üzere operasyon boyunca kontrol değerlerine göre düşük seyretmiştir. İki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Ekstübasyon ve sonrasındaki 5. dakikada KAH değerleri artmaya başlamış, aralarındaki anlamlı fark devam etmiştir ($p < 0,05$). Ekstübasyon sonrası 10. dakikadan itibaren 20. ve 30. dakikada iki grupta da KAH değerleri artmış, iki grup arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 11, Şekil 9).



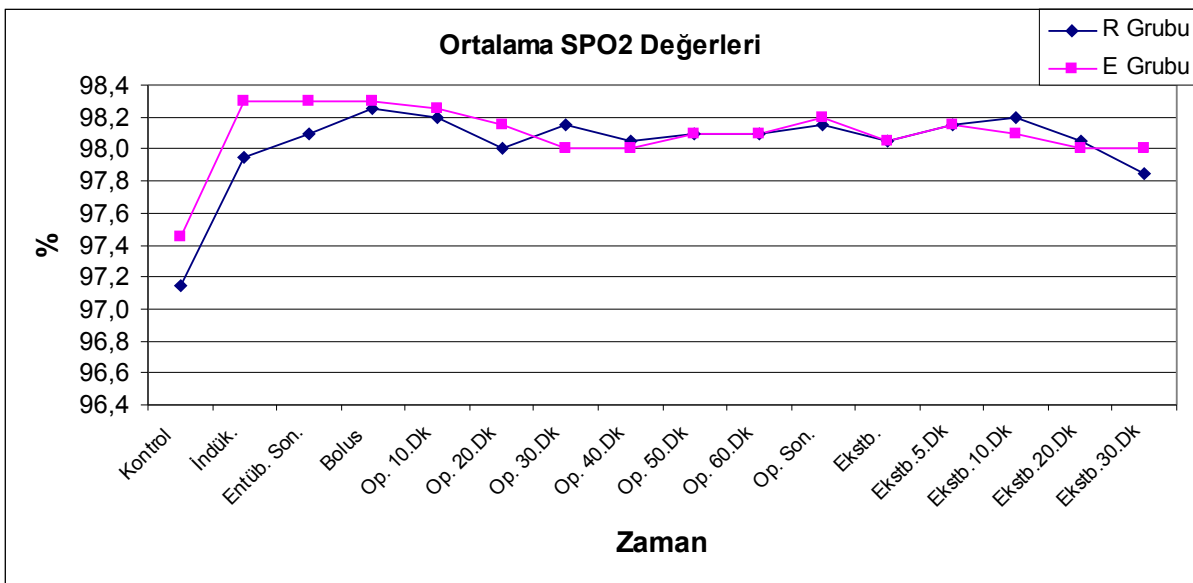
Şekil 9: Grupların ortalama kalp atım hızı değerleri

GRUPLARIN PERİFERİK OKSİJEN SATÜRASYON (SpO₂) DEĞERLERİ DAĞILIMI

Tablo 12 : Grup R ve Grup E'nin SpO₂ Değerleri (ort. % ± SS)

SpO ₂	R Grubu	E Grubu	T	P
Kontrol	97,15±1,63	97,45±0,83	-0,73	0,468
İndüksiyon	98,21±1,1	98,3±0,73	-1,19	0,243
Entübasyon Sonrası	98,1±0,85	98,3±0,73	-0,80	0,431
Bolus Sonrası	98,25±0,97	98,3±0,73	-0,18	0,855
Operasyon 10.Dakika	98,2±1,01	98,25±0,79	-0,18	0,862
Operasyon 20.Dakika	98±0,97	98,15±0,81	-0,53	0,6
Operasyon 30.Dakika	98,15±0,88	98±0,79	0,57	0,574
Operasyon 40.Dakika	98,05±0,94	98±0,79	0,18	0,857
Operasyon 50.Dakika	98,1±0,91	98,1±0,85	0,00	0,998
Operasyon 60.Dakika	98,1±0,91	98,1±0,85	0,00	0,998
Operasyon Sonu	98,15±0,93	98,2±0,83	-0,18	0,859
Ekstübasyon	98,05±0,89	98,05±0,83	0,00	0,998
Ekstübasyon Sonrası 5.Dakika	98,15±0,75	98,15±0,67	0,00	0,998
Ekstübasyon Sonrası 10.Dakika	98,2±0,77	98,1±0,64	0,45	0,657
Ekstübasyon Sonrası 20.Dakika	98,05±0,69	98±0,56	0,25	0,802
Ekstübasyon Sonrası 30.Dakika	97,85±0,49	98±0,56	-0,90	0,374
F	0,984	0,744		
P	0,672	0,717		

Grup R ve Grup E'nin tüm ölçüm zamanları arasında SpO₂ ortalama değerleri arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 12, Şekil 10).



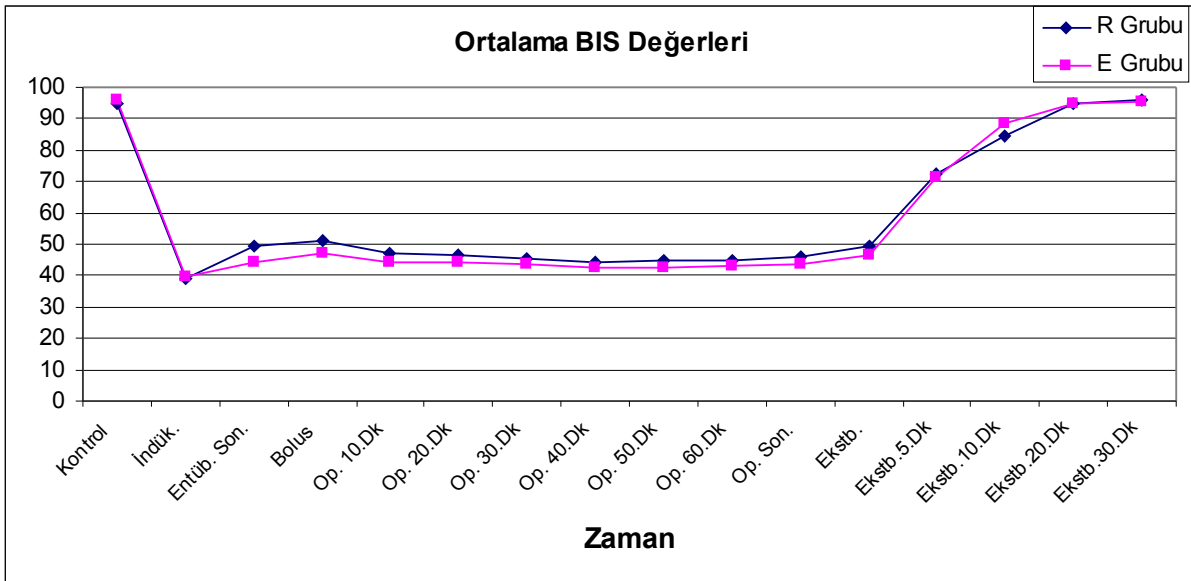
Şekil 10 : Grupların ortalama periferik oksijen satürasyon değerleri

GRUPLARIN BİS DEĞERLERİ DAĞILIMI

Tablo 13 : Grup R ve Grup E'nin BİS Değerleri (ort.% ± SS)

BİS	R Grubu	E Grubu	T	P
Kontrol	94,7±2,85	95,7±1,63	-1,36	0,181
İndüksiyon	39,2±7,63	39,45±5,9	-0,12	0,908
Entübasyon Sonrası	49,25±8,88	44,1±6,37	2,11	0,042
Bolus Sonrası	51,15±8,37	47,3±6,81	1,60	0,119
Operasyon 10.Dakika	47,15±5,45	44,35±5,75	1,58	0,122
Operasyon 20.Dakika	46,4±5,35	44±4,98	1,47	0,151
Operasyon 30.Dakika	45,35±5,54	43,4±3,41	1,34	0,188
Operasyon 40.Dakika	44,2±5,42	42,55±2,26	1,26	0,216
Operasyon 50.Dakika	44,65±4,46	42,75±2,73	1,62	0,113
Operasyon 60.Dakika	44,85±4,55	42,85±2,39	1,74	0,09
Operasyon Sonu	46,15±6,11	43,85±2,23	1,58	0,122
Ekstübasyon	49,55±9,36	46,8±8,67	0,96	0,341
Ekstübasyon Sonrası 5.Dakika	72,5±15,33	71±12	0,35	0,732
Ekstübasyon Sonrası 10.Dakika	84,5±10,97	88,35±6,04	-1,38	0,177
Ekstübasyon Sonrası 20.Dakika	94,7±2,74	95,1±2,13	-0,52	0,609
Ekstübasyon Sonrası 30.Dakika	95,75±2,24	95,6±1,79	0,23	0,816
F	200	375,9		
P	0,0001	0,0001		

BİS değerleri iki grupta da indüksiyonla birlikte azalmış olmakla birlikte tüm ölçüm zamanlarında aralarında anlamlı fark olmamıştır ($p>0,05$). İki grupta da benzer olarak ekstübasyonla birlikte artan BİS değerleri ekstübasyondan sonra 20. dakikada kontrol BİS değerine ulaşılmıştır ($p > 0,05$) (Tablo 13, Şekil 11).



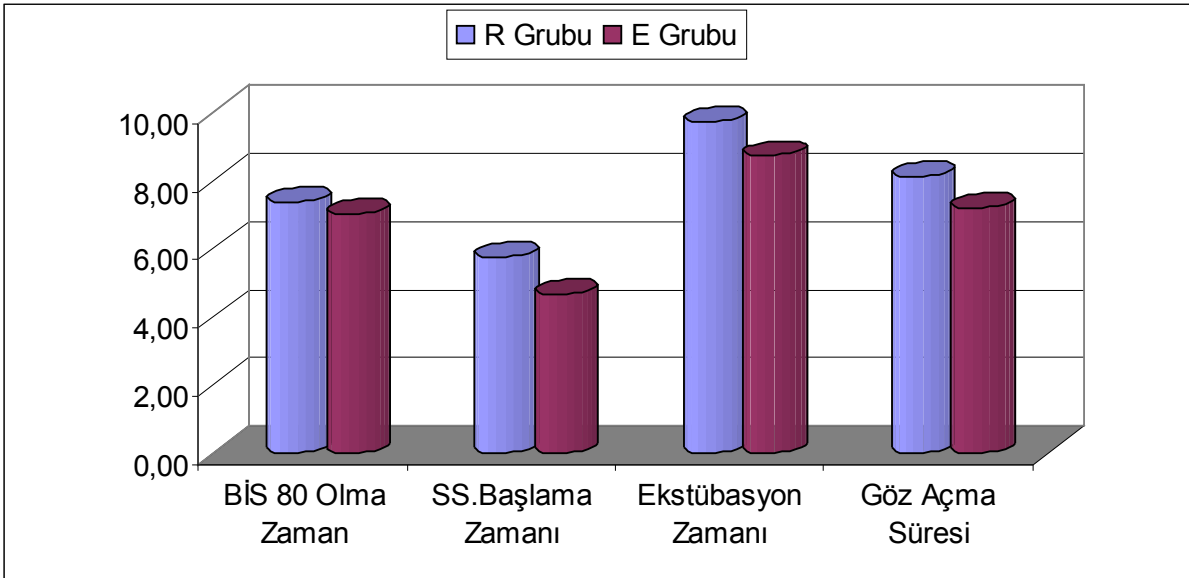
Şekil 11 : Grupların ortalama BİS değerleri dağılımı

GRUPLARIN DERLENME SÜRELERİ

Tablo 14 : Grup R ve Grup E'nin Derlenme Süreleri (ort. dk ±SS)

	R Grubu	E Grubu	T	P
BİS 80 Zamanı	7,35±3,76	7±3,06	0,32	0,749
Spon.Solunum Zamanı	5,75±3,29	4,65±2,37	1,21	0,232
Ekstübasyon Zamanı	9,7±4,24	8,7±2,34	0,92	0,362
Göz Açma Zamanı	8,1±4,1	7,2±2,19	0,87	0,392

Grup R ve Grup E'nin derlenme süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 14, Şekil 12).



Şekil 12 : Grupların derlenme süreleri dağılımı

YAN ETKİLER

Grup R'de 4 hastada sinüs bradikardisi, 3 hastada rüya görme gelişti. Grup E'de ise 2 hastada sinüs bradikardisi, 2 hastada rüya görme, 3 hastada ise ajite uyanma gelişti. Yan etkilerin gruplar arası karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmadı.

GRUPLARIN NEWMAN KEULS ÇOKLU KARŞILAŞTIRMA TESTİ

Newman Karşılaştırma Testi	Keuls Çoklu	SAB		DAB		OAB	
		R Grubu	E Grubu	R Grubu	E Grubu	R Grubu	E Grubu
Kontrol vs İndüksiyon		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.01
Kontrol vs Entübasyon Sonu		P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Kontrol vs Bolus		P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P > 0.05
Kontrol vs Op. 10.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op. 20.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op.30.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op. 40.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op. 50.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op. 60.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op.Sonu		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Ekstübasyon		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Eks. 5.Dakika		P < 0.001	P > 0.05	P < 0.01	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.05
Kontrol vs Ekst. 10.Dakika		P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Kontrol vs Ekst.20.Dakika		P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Kontrol vs Ekst.30.Dakika		P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Entübasyon Sonu		P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.01
İndüksiyon vs Bolus		P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Op. 10.Dakika		P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P > 0.05
İndüksiyon vs Op. 20.Dakika		P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P > 0.05
İndüksiyon vs Op.30.Dakika		P < 0.001	P < 0.05	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.01
İndüksiyon vs Op. 40.Dakika		P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
İndüksiyon vs Op. 50.Dakika		P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.05
İndüksiyon vs Op. 60.Dakika		P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.01
İndüksiyon vs Op.Sonu		P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.01
İndüksiyon vs Ekstübasyon		P < 0.01	P > 0.05	P < 0.01	P > 0.05	P < 0.001	P > 0.05
İndüksiyon vs Eks. 5.Dakika		P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Ekst. 10.Dakika		P < 0.01	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Ekst.20.Dakika		P < 0.001	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Ekst.30.Dakika		P < 0.001	P < 0.01	P < 0.05	P > 0.05	P < 0.01	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Bolus		P < 0.001	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.05	P < 0.001	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Op. 10.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Entübasyon Sonu vs Op. 20.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Entübasyon Sonu vs Op.30.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Entübasyon Sonu vs Op. 40.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Entübasyon Sonu vs Op. 50.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Entübasyon Sonu vs Op. 60.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Entübasyon Sonu vs Op.Sonu		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Entübasyon Sonu vs Ekstübasyon		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Entübasyon Sonu vs Eks. 5.Dakika		P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.05
Entübasyon Sonu vs Ekst. 10.Dakika		P > 0.05	P > 0.05	P < 0.01	P < 0.01	P > 0.05	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Ekst.20.Dakika		P > 0.05	P > 0.05	P < 0.05	P < 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Ekst.30.Dakika		P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Bolus vs Op. 10.Dakika		P < 0.01	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.05	P > 0.05
Bolus vs Op. 20.Dakika		P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P > 0.05
Bolus vs Op.30.Dakika		P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.001
Bolus vs Op. 40.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.001
Bolus vs Op. 50.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Bolus vs Op. 60.Dakika		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.001

Op.Sonu vs Ekstübasyon	P < 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Op.Sonu vs Eks. 5.Dakika	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Op.Sonu vs Ekst. 10.Dakika	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Op.Sonu vs Ekst.20.Dakika	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.001
Op.Sonu vs Ekst.30.Dakika	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Ekstübasyon vs Eks. 5.Dakika	P < 0.001	P < 0.05	P < 0.01	P > 0.05	P < 0.001	P > 0.05
Ekstübasyon vs Ekst. 10.Dakika	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.05
Ekstübasyon vs Ekst.20.Dakika	P < 0.001	P < 0.05	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.01
Ekstübasyon vs Ekst.30.Dakika	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Eks. 5.Dakika vs Ekst. 10.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Eks. 5.Dakika vs Ekst.20.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.05	P > 0.05
Eks. 5.Dakika vs Ekst.30.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.05	P > 0.05	P < 0.01	P > 0.05
Ekst. 10.Dakika vs Ekst.20.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Ekst. 10.Dakika vs Ekst.30.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Ekst.20.Dakika vs Ekst.30.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05

Newman Karşılaştırma Testi	Keuls	Çoklu	KAH		SPO2		BIS	
			R Grubu	E Grubu	R Grubu	E Grubu	R Grubu	E Grubu
Kontrol vs İndüksiyon			P > 0.05	P < 0.01			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Entübasyon Sonu			P > 0.05	P > 0.05			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Bolus			P < 0.01	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op. 10.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op. 20.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op.30.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op. 40.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op. 50.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op. 60.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Op.Sonu			P < 0.001	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Ekstübasyon			P < 0.001	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Eks. 5.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.001
Kontrol vs Ekst. 10.Dakika			P < 0.05	P < 0.001			P < 0.001	P < 0.01
Kontrol vs Ekst.20.Dakika			P > 0.05	P < 0.01			P > 0.05	P > 0.05
Kontrol vs Ekst.30.Dakika			P > 0.05	P > 0.05			P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Entübasyon Sonu			P > 0.05	P > 0.05			P < 0.001	P > 0.05
İndüksiyon vs Bolus			P < 0.01	P > 0.05			P < 0.001	P < 0.001
İndüksiyon vs Op. 10.Dakika			P < 0.001	P > 0.05			P < 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Op. 20.Dakika			P < 0.001	P > 0.05			P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Op.30.Dakika			P < 0.001	P < 0.05			P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Op. 40.Dakika			P < 0.001	P < 0.05			P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Op. 50.Dakika			P < 0.001	P < 0.01			P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Op. 60.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Op.Sonu			P < 0.001	P > 0.05			P > 0.05	P > 0.05
İndüksiyon vs Ekstübasyon			P < 0.001	P > 0.05			P < 0.001	P < 0.01
İndüksiyon vs Eks. 5.Dakika			P < 0.001	P > 0.05			P < 0.001	P < 0.001
İndüksiyon vs Ekst. 10.Dakika			P < 0.05	P > 0.05			P < 0.001	P < 0.001
İndüksiyon vs Ekst.20.Dakika			P > 0.05	P > 0.05			P < 0.001	P < 0.001
İndüksiyon vs Ekst.30.Dakika			P > 0.05	P > 0.05			P < 0.001	P < 0.001
Entübasyon Sonu vs Bolus			P < 0.001	P > 0.05			P > 0.05	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Op. 10.Dakika			P < 0.001	P < 0.05			P > 0.05	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Op. 20.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P > 0.05	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Op.30.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P > 0.05	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Op. 40.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P > 0.05	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Op. 50.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P > 0.05	P > 0.05
Entübasyon Sonu vs Op. 60.Dakika			P < 0.001	P < 0.001			P > 0.05	P > 0.05

Op. 50.Dakika vs Op.Sonu	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Op. 50.Dakika vs Ekstübasyon	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Op. 50.Dakika vs Eks. 5.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Op. 50.Dakika vs Ekst. 10.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Op. 50.Dakika vs Ekst.20.Dakika	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.001
Op. 50.Dakika vs Ekst.30.Dakika	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Op. 60.Dakika vs Op.Sonu	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Op. 60.Dakika vs Ekstübasyon	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Op. 60.Dakika vs Eks. 5.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Op. 60.Dakika vs Ekst. 10.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Op. 60.Dakika vs Ekst.20.Dakika	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Op. 60.Dakika vs Ekst.30.Dakika	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
Op.Sonu vs Ekstübasyon	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Op.Sonu vs Eks. 5.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Op.Sonu vs Ekst. 10.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Op.Sonu vs Ekst.20.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Op.Sonu vs Ekst.30.Dakika	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.001
Ekstübasyon vs Eks. 5.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Ekstübasyon vs Ekst. 10.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Ekstübasyon vs Ekst.20.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Ekstübasyon vs Ekst.30.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Eks. 5.Dakika vs Ekst. 10.Dakika	P < 0.05	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Eks. 5.Dakika vs Ekst.20.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Eks. 5.Dakika vs Ekst.30.Dakika	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Ekst. 10.Dakika vs Ekst.20.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.01
Ekst. 10.Dakika vs Ekst.30.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.001	P < 0.01
Ekst.20.Dakika vs Ekst.30.Dakika	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05

Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	R Grubu	E Grubu
0.DAK / 10.DAK	P < 0.001	P < 0.001
0.DAK / 20.DAK	P < 0.001	P < 0.001
0.DAK / 30.DAK	P < 0.001	P < 0.001
0.DAK / 40.DAK	P < 0.001	P < 0.001
0.DAK / 50.DAK	P < 0.001	P < 0.001
0.DAK / 60.DAK	P < 0.001	P < 0.001
0.DAK / 70.DAK	P < 0.001	P < 0.001
0.DAK / 80.DAK	P < 0.001	P < 0.001
0.DAK / 90.DAK.	P < 0.001	P < 0.001
10.DAK / 20.DAK	P > 0.05	P < 0.05
10.DAK / 30.DAK	P > 0.05	P < 0.001
10.DAK / 40.DAK	P < 0.01	P < 0.05
10.DAK / 50.DAK	P < 0.01	P < 0.05
10.DAK / 60.DAK	P < 0.05	P < 0.05
10.DAK / 70.DAK	P < 0.05	P < 0.05
10.DAK / 80.DAK	P < 0.05	P < 0.01
10.DAK / 90.DAK.	P < 0.05	P < 0.01
20.DAK / 30.DAK	P > 0.05	P > 0.05
20.DAK / 40.DAK	P > 0.05	P > 0.05
20.DAK / 50.DAK	P > 0.05	P > 0.05
20.DAK / 60.DAK	P > 0.05	P > 0.05
20.DAK / 70.DAK	P > 0.05	P > 0.05
20.DAK / 80.DAK	P > 0.05	P > 0.05

20.DAK / 90.DAK.	P > 0.05	P > 0.05
30.DAK / 40.DAK	P > 0.05	P > 0.05
30.DAK / 50.DAK	P > 0.05	P > 0.05
30.DAK / 60.DAK	P > 0.05	P > 0.05
30.DAK / 70.DAK	P > 0.05	P > 0.05
30.DAK / 80.DAK	P > 0.05	P > 0.05
30.DAK / 90.DAK.	P > 0.05	P > 0.05
40.DAK / 50.DAK	P > 0.05	P > 0.05
40.DAK / 60.DAK	P > 0.05	P > 0.05
40.DAK / 70.DAK	P > 0.05	P > 0.05
40.DAK / 80.DAK	P > 0.05	P > 0.05
40.DAK / 90.DAK.	P > 0.05	P > 0.05
50.DAK / 60.DAK	P > 0.05	P > 0.05
50.DAK / 70.DAK	P > 0.05	P > 0.05
50.DAK / 80.DAK	P > 0.05	P > 0.05
50.DAK / 90.DAK.	P > 0.05	P > 0.05
60.DAK / 70.DAK	P > 0.05	P > 0.05
60.DAK / 80.DAK	P > 0.05	P > 0.05
60.DAK / 90.DAK.	P > 0.05	P > 0.05
70.DAK / 80.DAK	P > 0.05	P > 0.05
70.DAK / 90.DAK.	P > 0.05	P > 0.05
80.DAK / 90.DAK.	P > 0.05	P > 0.05

E- TARTIŞMA

FESS kronik sinüzit tedavisinde kullanılan minimal invaziv cerrahi yöntemdir. İşlem sırasında rijid bir endoskop kullanılmaktadır. FESS uygulamalarında cerrahi sahanın net görülebilmesi, olası ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Bu girişimlerde kontrollü hipotansiyon uygulaması ile kanamayı azaltmak mümkündür (3).

1970'lerde sistolik arteriyel kan basıncının 50 mmHg'ya kadar düşürülmesinin sağlıklı kişilerde iyi tolere edileceği bildirilmiştir. Daha sonra sodyum nitroprussid, nitrogliserin gibi vazodilatörler, propranolol, esmolol gibi β -adrenerjik antagonistler, labetolol gibi α - ve β -adrenerjik antagonistler ve inhalasyon anestezikleri gibi çeşitli ilaçlar kontrollü hipotansiyon oluşturmayı kolaylaştırmak için kullanılmıştır. Ancak sonradan yapılan çalışmalarda inhalasyon anesteziklerinde derlenme gecikmesi, vazodilatörlere karşı taşiflaksi ve sodyum nitroprussid için siyanid toksisitesi gibi bazı dezavantajlar bulunmuştur (54-56).

Çalışmamızda elektif FESS girişimlerinde kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla kısa etkili μ -opioid reseptör agonisti remifentanil ile kısa etkili β -adrenerjik reseptör blokörü olan esmololün etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Anestezi idamesinde propofolün sürekli infüzyonuyla sağlanan TİVA'da bilinç düzeyi BIS monitörizasyonu ile değerlendirilmiştir. BIS anestezi derinliğini değerlendirmede kullanılan oldukça değerli bir yöntemdir. Aynı zamanda anestezinin derinliğinin değerlendirilmesinde de son derece yararlıdır (57). Yapılan bir çalışmada BIS'in sensitivitesi %97,3 ve spesifitesi ise %94,4 olarak bildirilmiştir (58). Yeterli bir anestezi düzeyi açısından önerilen BIS değeri % 40-65 arasındadır (59,60). Bizim çalışmamızda da BIS değerinin % 40-60 arasında tutulması amaçlanmıştır. Etkisi hızlı başlayan ve derlenme süresi kısa olan intravenöz ilaçların kullanılması kadar infüzyon uygulama sistemlerinin geliştirilmiş olması anestezi idamesinin intravenöz ajanlarının sürekli infüzyonu ile gerçekleştirilmesini kolaylaştırmıştır. TİVA ile volatil anesteziklere kıyaslanabilir anestezi koşullar oluşturulmasına olanak sağlamıştır. Schneider ve ark.(61) bir gruba propofol-remifentanil, diğer gruba isofluran-remifentanil uygulayarak yaptıkları bir klinik çalışmada BIS değerlerinin propofol grubunda daha iyi kontrol edildiğini saptamışlardır. Hipotansif anestezide kullanılan ilaçlardan biri olan remifentanil, günümüzde propofol ile total intravenöz anestezide sıklıkla kullanılmaktadır. Remifentanilin klinik üstünlüğü, organ işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasından ve dolayısıyla etkisinin çok hızlı ortadan kalkmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda kansız cerrahi alan sağlamada opioidlerin

hepsi benzer etki göstermekle beraber vücuttan atılımı en çabuk olanın remifentanil olduğu, ilacın hipotansif etkisinin doza bağlı olduğu bulunmuştur. Fentanil veya alfentanil gibi diğer opioidler ile

karşılaştırıldığında, remifentanilin cerrahi strese karşı daha iyi intraoperatif hemodinamik stabilite sağladığı görülmüştür (62,63).

Christian ve ark.'nın (64) yaptığı çalışmada orta kulak operasyonu planlanan fizik durumu ASA I olan 40 çocuk hastaya kontrollü hipotansiyon uygulanmıştır. Anestezi induksiyon ve idamesi sevofluran ile sağlanmış, induksiyonda birinci gruba remifentanil 1 µg/kg, ikinci gruba ise sodyum nitroprussid 0,25µg/kg/dk ve alfentanil 25µg/kg, idamede ise birinci gruba 0,2-0,5µg/kg/dk remifentanil infüzyonu, ikinci gruba sodyum nitroprussid 0,25µg/kg/dk ve alfentanil 0,5µg/kg/dk infüzyonu uygulanmıştır. Lazer dopler ile kan akımı ölçülmüş ve kontrollü hipotansiyon sağlamada remifentanil ve sevofluran kombinasyonunun orta kulak kan akımını azaltarak daha iyi cerrahi alan sağladığı, ek hipotansif ajana ihtiyaç olmadığı bildirilmiştir. Kontrollü hipotansiyon amacıyla remifentanil ile esmololün karşılaştırıldığı, anestezi yöntemi olarak da TİVA'nın kullanıldığı çalışmamızda; remifentanil bu çalışmaya benzer dozlarda kullanılmış ve kan akımını azaltarak iyi bir cerrahi alan sağladığı görülmüştür. Remifentanil uygulanan grupta ek bir hipotansif ajana ihtiyaç olmamıştır.

Tirelli ve ark.(65) FESS uygulanan ASA I-II fizik durumdaki 64 skalası hastada kontrollü hipotansiyon ile kanamayı azaltmayı amaçlamışlardır. Hastalar iki gruba ayrılmış, induksiyonda her iki gruba da propofol 1-2 mg/kg, ardından bir gruba remifentanil 1µg/kg, diğer gruba ise fentanil 2µg/kg yapılmıştır. Anestezi idamesinde ilk gruptaki 27 hastaya propofol-remifentanil ile TİVA, ikinci 37 kişilik gruba ise isofluran-fentanil ile inhalasyon anestezisi ve her iki gruba da % 50 hava-% 50 oksijen karışımı uygulanmıştır. Kontrollü hipotansiyon amacıyla; inhalasyon anestezisi kullanılan grupta isofluran % 1-2 arasında titre edilerek, fentanil gerekli olduğunda ek doz uygulanmış, propofol grubunda ise remifentanil 0,25-0,50 µg/kg/dk infüzyon dozunda kullanılmıştır. Kanama 6 nokta skalasına göre değerlendirilmiş olup propofol-remifentanil grubunda kanama kontrolü, diğer gruba göre daha etkili şekilde sağlanmış olmakla birlikte, iki grupta da istenen OAB'ye ulaşılmıştır. Çalışmamızda hipnotik olarak her iki grupta da propofol kullanılmış ve istenilen anestezi derinliğini sağlayabilmek için dozu titre edilmiştir. Bununla birlikte esmolol kullanılan grupta hedeflediğimiz OAB'ye ulaşabilmek için tüm hastalara ek doz olarak fentanil uygulanmıştır.

Eberhart ve ark.(66) FESS'de kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla 90 hastayı 2 gruba ayırmış, iki gruba da aynı anestezi induksiyonu yapılmıştır. Birinci gruba propofol 5-8 mg/kg/sa ve

remifentanil 10-30 µg/kg/sa ile TİVA, ikinci gruba ise isofluran % 0,4-1 ve tekrarlayan dozlarda alfentanil 0,5-1 mg uygulamışlardır. Her iki grupta da ortalama kan basıncı benzer olmakla birlikte,

kalp atım hızı TİVA grubunda daha düşük seyretmiştir. Kansız cerrahi alan sağlamada propofol-remifentanil grubu isofluran-alfentanil grubundan daha etkin bulunmuştur. Çalışmaya göre bulunan sonuç, ikinci grupta ortalama arter basıncını sağlayabilmek için anestezinin derinleştirilmesiyle kardiyak debinin düşmesi, bunun sonucunda kalp atım hızının artması şeklinde yorumlanmıştır. Propofolle birlikte kullanılan remifentanil, orta kulak kan akımını azaltmada ve iyi cerrahi koşul sağlamada diğer gruba göre daha etkili bulunmuş, ek hipotansif ajana gereksinim olmamıştır. Çalışmamızda da remifentanili sürekli infüzyon şeklinde, fentanili ise bu çalışmadaki alfentanil gibi esmolol kullandığımız gruba ek doz olarak uyguladık. Eberhart'ın çalışmasında isofluran-alfentanil grubunda KAH operasyon boyunca kontrol altına alınamamıştır, bu durum alfentanilin aralıklı uygulanmasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da KAH operasyon boyunca istenilen değerlerde seyretmiştir.

Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalarda cerrahi girişim sırasındaki akut hemodinamik yanıtı kontrol etmek, hipotansif anestezi sağlayabilmek için sempatolitik ilaçların da kullanılabileceği görülmüştür. Perioperatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtın tedavi edilmesinde ve postoperatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında kısa etkili bir β - bloker olan esmololün etkinliği ve güvenliliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmalarda esmololün, perioperatif sempatik aktiviteyi baskıladığı ve inhalasyon anesteziyelerinin dozunu azalttığı saptanmıştır. Esmolol kalp atım hızı ve ortalama arter basıncını azaltmakta oldukça etkilidir. Yapılan çalışmalarda esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etkisi hipotansiyon olarak bildirilmiştir. Esmololün bu etkisinden kontrollü hipotansiyon sağlanmasında yararlanılmaktadır (65-67).

Johansen JW. ve ark' nın(68) yaptığı çalışmada propofol-alfentanil ile intravenöz anestezi uygulamasında esmolol infüzyonunun EEG üzerine olan etkilerini araştırılmış, esmololün propofol-alfentanil anestezisi sırasında beynin kortikal elektrik aktivitesini baskıladığını göstermişlerdir. Çalışmamızda iki grupta da propofol kullanılmış ve ilacın titrasyonu ile ameliyat boyunca istenilen BIS değerleri (% 40-60) sağlanabilmiştir. Bu iki ilacın BIS üzerindeki etkilerini karşılaştırabilmek için toplam kullanılan propofol dozuna baktığımızda sonuçlar benzer bulunmuştur.

Pilli ve ark. (69) yaptıkları klinik çalışmada orta kulak mikrocerrahisinde kontrollü hipotansiyonu normotansif anesteziyle karşılaştırmışlardır. Tüm hastalara premedikasyon sonrasında aynı anestezi indüksiyonu uygulanmıştır. Kullanılan isofluran, N₂O ve O₂ akışları sabit

tutulmuştur. Kontrollü hipotansiyon uygulanan grupta N₂O kesilmiş, esmolol 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'dan başlanarak gereğinde 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'ya dek yükseltilmiştir. Esmolol uygulanan grupta hipotansif

dönem boyunca OAB ve KAH hedeflenen değerlerde seyretmiştir. Çalışmada kansız cerrahi alan sağlamak için ortalama arter basıncının 50 ± 5 mmHg olması gerektiği bildirilmiştir. KAH'nın da 50 atım/dk'nın altına inmemesi hedeflenmiştir. Hipotansif dönemde iskemiye yönelik yapılan EKG değerlendirmelerinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Bu çalışmada kanama kontrolünde 6 nokta skalası kullanılmıştır. Esmolol ile sağlanan hipotansif uygulamanın, kontrol grubuna göre kansız cerrahi alan oluşturmada daha etkili olduğu bulunmuştur. SAB'de % 28,7; OAB 'de % 26,5; DAB 'de % 33,4 oranlarında azalma kaydedilmiştir. Esmololün ortalama infüzyon dozu 330 ± 10 µg/kg/dk bulunmuştur. Uygun infüzyon dozunda kullanıldığında yeterli hipotansif etkiye sahip olduğu, orta kulak mikrocerrahisi sırasında kontrollü hipotansiyon sağlamak için kullanılabilir güvenli bir ajan olduğu görülmüştür. Çalışmamızda her iki grupta da amaç kontrollü hipotansiyon uygulamak olduğu için normotansif grup oluşturulmamıştır. Bu amaçla esmolol 0,5 mg/kg bolus uygulandıktan sonra 100µg/kg/dk'dan başlayarak 300 µg/kg/dk'ya kadar infüzyon dozu arttırılmıştır. Fakat bu dozlarda istenilen OAB'ye ulaşılamamıştır. Pilli'nin çalışmasında esmolol dozu 500 µg/kg/dk'ya kadar yükseltilmiş olmakla birlikte, kontrollü hipotansiyonu sağlamada ortalama infüzyon dozu 330 ± 10 µg/kg/dk bulunmuştur ki çalışmamızda kullanılan dozlarda bu dozdan çok da düşük değildir. Pilli'nin çalışmasıyla çalışmamızın sonuçları arasındaki bu uyumsuzluğun cerrahi girişimlerin, dolayısıyla cerrahi uyaran şiddetinin farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ornstein ve ark.'nın (70) yaptığı çalışmada arteriyovenöz malformasyon operasyonlarında, kontrollü hipotansiyon sağlamak için uygulanan esmolol ile sodyum nitroprussidin etkileri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Sodyum nitroprussid 0,25-8 µg/kg/dk, esmolol ise 100-300µg/kg/dk doz aralıklarında uygulanmıştır. Tüm hastalara ameliyat boyunca isofluran ve N₂O uygulanmıştır. OAB'nin 60-65 mmHg arasında tutulması hedeflenmiş, bu amaçla isofluran dozu % 4'e kadar arttırılmıştır. Çalışmanın sonucunda hipotansif ajanların birlikte kullanılmasının, tek başına kullanılmasına göre daha iyi kan basıncı kontrolü sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada hedeflenen OAB'ye ulaşılmasında isofluran dozunun arttırılması ve N₂O'nun kullanılmasının da etkili olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda esmolol dozu Ornstein'nin çalışmasına benzer dozlarda kullanılmakla beraber tüm hastalara propofol ile TIVA uygulanmış, N₂O kullanılmamıştır.

Blau ve ark (71) Lefort I osteotomi girişimlerinde kontrollü hipotansiyon uygulamıştır. Hastalar iki gruba ayrılmış, her iki gruba da aynı anestezi indüksiyonunu takiben isofluran ile inhalasyon anestezi uygulanmıştır. İlk gruba esmolol 0,5 mg/kg bolus, ardından 100-300µg/kg/dk infüzyon uygulanmıştır. İkinci gruba ise sodyum nitroprussid 0,25-4 µg/kg/dk infüzyonu uygulanmıştır.

Hedeflenen OAB 55-65 mmHg olarak belirlenmiş ve bu değeri sağlayabilmek için isofluranın dozu arttırılmıştır. Çalışmanın sonucunda esmolol grubuyla daha iyi hipotansif anestezi sağlanmıştır.

Boezaart ve ark.'ı (72) yaptıkları çalışmada FESS'de kontrollü hipotansiyon uygulamasında esmolol ve sodyum nitroprussidi karşılaştırmışlardır. Kanama kontrolünü değerlendirmek için 6 nokta skalası kullanılmış, değerlerin 2-3 olması ideal kabul edilmiştir. Hastalar 5 derecelik ters trendelenburg pozisyonuna getirilmiştir. Sodyum nitroprussid ile sağlanan hipotansiyonda OAB 50-54 mmHg olmasına rağmen cerrahi saha çok iyi değilken, esmolol grubunda OAB >65mmHg seyretmesine rağmen daha iyi cerrahi alan elde edildiği bildirilmiştir. Ters trendelenburg pozisyonu nedeniyle artmış venöz drenajın etkisine ek olarak, esmolol grubunda hipotansiyon kadar, sodyum nitroprussidin aksine müköz membranlardaki damarlarda α - adrenerjik reseptörlerin etkilenmemesi sayesinde kapiller vazokonstriksiyon ile çok daha iyi cerrahi koşullar elde edildiği kanısına varılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda genel anestezi ile normotansif koşullar altında cerrahi koşulların kabul edilemez sınırlarda olması nedeniyle bu çalışmada normotansif kontrol grubu oluşturulmamıştır. Çalışmamızda da kontrollü hipotansiyon amaçlandığı için herhangi bir hipotansif ajanın kullanılmadığı kontrol grubu oluşturulmamıştır. Esmolol grubunda bu çalışmaya benzer şekilde OAB>65 mmHg seyretmekle beraber, bu değerlerde istenilen cerrahi alan sağlanamamıştır. Esmololün kontrollü hipotansiyon sağlamada sodyum nitroprussid ile karşılaştırıldığı pek çok çalışmada sodyum nitroprussiden daha iyi kanama kontrolü ve hipotansiyon sağladığı bildirilmiştir. Sodyum nitroprussid titrasyonu ile sağlanan hipotansiyonun refleks taşikardi ve artmış kardiyak debi ile birlikte vazodilatasyon yaptığı bilinmektedir. İlacın bu etkisi doğrudan vasküler düz kaslar üzerinedir. Katekolaminler sodyum nitroprussidin varlığında müköz membran arteriyelleri üzerinde minimal etkilidir. Vazodilatasyon ve artan kardiyak debinin net sonucu olarak müköz membran kapillerlerinde kan akımı artar ve bunun sonucu olarak cerrahi sırasında müköz mebranlarda kanama artar. Bu şekilde sodyum nitroprussid ile sağlanan hipotansiyonda müköz membranlardaki kan damarları kesildiğinden sodyum nitroprussidin cerrahi koşulları düzeltmesi beklenemez. Esmololün vazokonstriksiyon etkisine karşın sodyum nitroprussidin arteriyoller dilatasyon yapması belki de bu ilaçla ilgili yapılan çalışmalarda zayıf olan cerrahi koşulları açıklayabilir.

Chia ve ark.'ı (73) histerektomi operasyonu geçirecek 100 hastada yaptığı bir çalışmada girişim süresince 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ esmolol infüzyonu uygulanmış, hemodinamik değerler serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Anestezi süresince esmolol grubundaki hastaların KAH, kontrol grubuna göre daha düşük seyretmiştir. Ancak iki grubun ortalama arter basınçları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Weiskopf ve ark.'ı (74) desfluran anestezisi sırasında gaz

konsantrasyonunun hızlı bir şekilde iki katına çıkarılması sonucunda gelişen ani sempatik aktiviteyi baskılamak için fentanil, esmolol ve klonidini karşılaştırdıkları çalışmada esmololün kalp hızını

azalttığını fakat ortalama arter basıncında ve plazma epinefrin düzeyinde bir değişiklik oluşturmadığını saptamışlardır. Görülüyor ki; Chia ve Weiskopf'un çalışmalarında olduğu gibi pek çok çalışmada KAH'nı düşürmek için 50 µg/kg/dk'lık esmolol dozu yeterli olurken, bu doz kontrollü hipotansiyon sağlayabilecek değerlerin oldukça altındadır. Bu yüzden OAB'nin düşük seyretmemesi şaşırtıcı değildir. Kaldı ki çalışmamızda da esmolol 100-300 µg/kg/dk infüzyon dozunda kullanılmış; KAH hedeflenen değerlerde seyretmiş, fakat istenilen OAB değerlerine ulaşamamıştır.

White ve ark.'ı (75) 45 hastada yaptıkları bir çalışmada hastaları 3 gruba ayırmışlardır. Her gruba indüksiyonda 1,5 µg/kg fentanil ve 2 mg/kg propofol verdikten sonra I.gruba salin; II.gruba 50 mg esmolol; III.gruba 50 mg esmolol ve 1mg nikardipin verilmiştir. Ek olarak II. ve III. grupta 50 µg/kg/dk'dan esmolol infüzyonuna başlanmıştır. Anestezi idamesinde inhalasyon anestezisi kullanılmışlardır. Esmololün tek başına uygulanması kalp hızının artmasını önlemede yeterli olurken; ortalama arter basıncının artmasını önlemede esmolol ve nikardipin kombinasyonunun daha etkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda her iki grupta da KAH ameliyat süresince, başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşük seyretmiştir. Esmolol dozunu bu çalışmaya göre daha yüksek dozlarda kullanmamıza rağmen, hedeflenen OAB'na ulaşmada tek başına kullanımı yetersiz kalmış ve ek fentanil dozuna ihtiyaç duyulmuştur.

Christian ve ark.(76) timpanoplasti operasyonlarında propofölü remifentanil, esmolol ya da nitroprussid ile birlikte kullanarak kontrollü hipotansiyon sağlamayı amaçlamışlardır. Lazer dopler flovmetri ile ölçülen orta kulak kan akımını ve operasyon sahasının kuruluşunu karşılaştırmışlardır. Çalışmada timpanoplasti yapılan 30 hastaya 2,5 mg/kg propofol indüksiyon dozundan sonra, 120 µg/kg/dk propofol ile devamlı infüzyon yapılmış, çalışmamızdaki dozlara benzer remifentanil ve esmolol dozları kullanılmıştır. Nitroprussid ve esmolol verilen grup alfentanil ile kombine edilmiştir. Hedeflenen 80 mmHg SAB'a remifentanil ile 107±16 sn.'de, nitroprussid ile 69±4,4 sn.'de, esmolol ile 53,3±4,4 sn'de ulaşılmıştır. Orta kulak kan akımı remifentanil ile % 24±0,3; nitroprussid ile %22±3,3 ve esmolol ile %37±3 azalmış, bu azalma remifentanil ile 30±6,1 sn.'de, nitroprussid ile 11.2±3,1 sn.'de, esmolol ile 15±2,8 sn.'de elde edildiği bulunmuştur. Kontrollü hipotansiyon her üç grupta da cerrahi boyunca devam etmiş, nitroprussidin pH'yı azalttığı ve PaCO₂ yi arttırdığı bulunmuştur. Her üç grupta da postoperatif komplikasyon görülmemiştir. Remifentanilin diğer gruplara göre daha iyi kontrollü hipotansiyon sağladığı, orta kulak kan akımını azalttığı ve ek hipotansif ajan kullanımına gerek duyulmadan timpanoplasti için iyi cerrahi alan

sağladığı bulunmuştur. Çalışmamızda ise esmolol infüzyonuna ek olarak alfentanil yerine fentanil uygulanmış fakat istenilen OAB'e ulaşamamıştır. Remifentanil kullandığımız grupta ise

hedeflenen OAB değerleri sağlanabilmek için ek hipotansif ajana ihtiyaç duyulmamış ve iyi bir cerrahi alan oluşturulabilmiştir.

Yapılan çalışmalarda anestezinin derinliği yanı sıra, derlenmenin de BİS monitorizasyonu ile daha iyi değerlendirildiği ve maliyetin azaldığı bildirilmiştir (53). Sleigh ve ark.'ın(58) bu konuda yaptıkları çalışmada 37 hastanın 6'sının BİS değeri 60'ın altındayken derlenmenin olduğunu tespit etmişlerdir. Sözlü uyarılara cevap alındıktan hemen sonra BİS değeri 95'in üstüne çıktığını gözlemlemişlerdir. iek ve ark.(77)'nin kontrollü hipotansiyon amacıyla yaptıkları çalışmada propofol-alfentanil ile propofol-remifentanil karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da hemodinamik stabiliteyi başarıyla sağlamış ve derlenme sürelerinin remifentanil grubunda diğer gruba göre çok daha kısa olduğunu bulmuşlardır. Alfentanil de bir opioid olmasına karşın, remifentanilin kısa etki süreli olması ve etkisinin hızla ortadan kalkması anestezi derlenmesinde daha etkili olmasını ortaya koymuştur. Saklıyan ve ark.'nın(78) yaptığı diğer çalışmada, günübirlik cerrahi planlanan hastalarda, remifentanil ile sevofluran veya propofolün indüksiyon, intraoperatif hemodinamik yanıt ve postoperatif derlenme özellikleri karşılaştırılmıştır. Ameliyat boyunca remifentanil 0,25 µg/kg/dk şeklinde uygulanmış, perioperatif SAB, DAB, KAH değerleri, cerrahi bitiminde derlenme süreleri, postoperatif ağrı skorları ve yan etkiler kaydedilmiştir. Remifentanil infüzyonu uygulanan günübirlik olgularda propofol ile TİVA'nın, sevofluran ile inhalasyon anestezisine göre daha hızlı derlenme sağladığı kanısına varılmıştır. Çalışmamızda da derlenmenin değerlendirilmesinde BİS kullanılmış olup, sözlü uyarılara cevap alındıktan hemen sonra BİS'in değeri % 80'in üstüne çıkmıştır. Derlenme süreleri her iki grupta da benzer bulunmuştur.

Postoperatif dönemde ağrının değerlendirilmesinde Saklıyan ve ark.(78) VAS skorlarını kullanmış olup, değerler TİVA grubunda inhalasyon grubuna göre daha yüksek seyretmiş, ilk analjezik gereksinim süresi inhalasyon grubunda daha uzun bulunmuştur. Çalışmamızda ise hastalara ameliyat sonunda analjezik uygulanmış; postoperatif 30 dakika boyunca 5'er dakika ara ile 4 nokta ağrı skalası kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamamış ve bu dönemde her iki grupta da postoperatif ek analjezik gereksinimi olmamıştır.

Yan etkiler değerlendirildiğinde remifentanilin kansız bir cerrahi alan sağladığı fakat postoperatif dönemde bulantı, kusma, solunum depresyonu, kaşıntı, baş ağrısı, vertigo, hipotansiyon ve vagal uyarılmayla sinüs bradikardisine neden olduğu pek çok çalışmada belirtilmiştir(76,77). Pilli'nin çalışmasında hemodinamik yan etki veya elektrokardiografik iskemik bir olay görülmemiştir. Saklıyan'ın(78) alışmasında bronkospazm, öksürük, titreme, ajitasyon, bulantı ve kusma gibi yan

etkiler inhalasyon grubunda TİVA grubuna göre daha sık görülmüştür. Çalışmamızda yan etkiler değerlendirildiğinde, remifentanil grubunda; 4 hastada sinüs bradikardisi, 3 hastada rüya görme,

esmolol grubunda ise; 2 hastada sinüs bradikardisi, 2 hastada rüya görme, 3 hastada ise ajitasyon gelişmiş olup grupların yan etki karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; FESS’de kontrollü hipotansiyon sağlamak için remifentanil ile esmololün etkileri karşılaştırıldığında, hedeflenen kan basıncı ve istenilen cerrahi sahanın remifentanil ile daha iyi sağlandığı, buna karşın esmolol uygulamasında fentanil ile analjezi desteğine rağmen hedef değerlere ulaşmakta güçlük çekildiği, derlenme kalitesi ve hızının, yan etkilerin iki grupta da benzer olduğu görülmüş, remifentanilin FESS’de kontrollü hipotansiyon sağlamada daha iyi bir seçenek olduğu kanaatine varılmıştır.

F- SONUÇ

FESS'in komplikasyonlarının ciddi olması kanama kontrolünü ve dolayısıyla bunu sağlayabilmek için kontrollü hipotansiyonun önemini vurgulamaktadır. Amaç iyi bir cerrahi alan sağlamak ve kan basıncını mümkün olan en aza indirmek olmalıdır.

Propofol ile total intravenöz anestezi uyguladığımız çalışmamızda, kontrollü hipotansiyon sağlayabilmek için bir gruba remifentanil; diğer gruba esmolol uyguladık. Bu amaçla ameliyat süresince onar dakika arayla SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, BİS değerlerini kaydettik.

Remifentanil 0,25-0,50 µg/kg/dk infüzyon dozlarında kullanıldığında ek hipotansif ajana gerek olmadan hedeflenen ortalama arter basıncı ve istenilen cerrahi alanı sağlanabildiğini gördük. Esmolol grubunda ise 100-300 µg/kg/dk infüzyon dozlarında ve fentanil ek doz desteğine rağmen hedeflenen değerlere ulaşmakta güçlük çekildiğini gözlemledik. Toplam kullanılan propofol dozunun benzer olduğu her iki grubun derlenme süreleri ve yan etkilerinin benzer olduğunu bulduk.

Sonuç olarak; remifentanilin FESS'de kontrollü hipotansiyon sağlamada tek başına daha iyi bir seçenek olduğunu, esmololün ise bu amaçla kullandığımız infüzyon dozlarında(100-300 µg/kg/dk) ek hipotansif ilaç ilavesine rağmen yeterli olmadığı kanaatine vardık.

G- ÖZET

Bu çalışmaya elektif FESS uygulanacak 18-50 yaşları arasında, fizik durumu ASA I-II olan 40 hasta rastgele 2 grup oluşturulmak kaydı ile dahil edildi. Hastalara premedikasyon olarak midazolam 0,07 mg/kg uygulandı. Operasyona başlamadan önce SAB, DAB, OAB, KAH, periferik SpO₂ ve BİS değerleri kaydedilip bazal değer olarak belirlendi.

Grup R (n=20) remifentanil grubuna, Grup E (n=20) esmolol grubuna dahil edildi. Hastalara %100 oksijen ile 3 dk. süreyle preoksijenasyonu takiben anestezi induksiyonu propofol 2 mg/kg ve fentanil 1 µg/kg ile sağlandı. Veküronyumu 0.1 mg/kg ile kas gevşemesinin ardından endotrakeal entübasyon yapıldı, end tidal karbondioksit değeri 32-36 mmHg olacak şekilde % 50 hava – oksijen karışımı ile solutularak mekanik ventilasyon uygulandı. Tüm hastalara Allen testi sırasında sol radyal arterden 22 G kanül ile girilerek invaziv arter basıncı monitörizasyonu uygulandı. Cerrahi ekip tarafından standart dozda lidokain-adrenalin infiltrasyonu yapıldı (%1 lidokain 0.5-1ml+ 1/100 000 adrenalin).

Entübasyon sonrasında Grup R'deki hastalara 1µg/kg remifentanil, Grup E'deki hastalara 0,5 mg/ kg esmolol iv yolla bolus olarak verildi. Anestezi idamesinde her iki gruba da BİS değeri % 40-60 arasında olacak şekilde propofol ile TİVA uygulandı. Propofol infüzyonu 75-150µg/kg/dk titre edilerek anestezi derinliği sağlandı. Entübasyondan hemen sonra Grup R'ye remifentanil 0,25-0,5 µg/kg/dk, Grup E'ye ise esmolol 100-300 µg/kg/dk olacak şekilde infüzyonları uygulandı. Hastaların SAB, DAB, OAB, KAH, periferik SpO₂ ve BİS değerleri 10'ar dk. aralarla ölçülüp kaydedildi. Operasyon boyunca OAB değerinin 60-65mmHg arasında tutulması hedeflendi. Peroperatif dönemde KAH 50 atım /dk' nın altındaki değerler bradikardi olarak kabul edildi ve atropin 0,015 mg iv yapılması planlandı. OAB 60 mmHg'nın altında, 60sn'den uzun sürmesi durumunda çalışma ilacının infüzyon dozunun önce yarı yarıya azaltılması, 5 dakika sonra düzelme olmazsa tamamının kesilmesi planlandı.

Çalışma ilacı verildiği andan hedeflenen kan basıncı (OAB) değerine ulaşmaya kadar geçen süre, anestezi ve cerrahi süresi, kontrollü hipotansiyon uygulanan süre, toplam ilaç dozları (propofol, remifentanil, esmolol, veküronyum) kaydedildi.

Ameliyat sırasında cerrahi sahanın kuruluğu, uygulanan ilacı bilmeyen cerrah tarafından girişimin sonuna kadar 10 dk aralar ile 6 nokta skalası kullanılarak değerlendirildi. Hastaların tümüne ilaçlar kesilmeden 5 dakika önce iv tramadol 1mg/kg yapıldı. Girişimin bitimine 5 dk

kala (burun tamponları konurken) tüm infüzyonlar kesildi. Girişim sonlandığında %100 oksijen solutuldu. Spontan solunum hareketi başlayınca kas gevşeticinin etkisi neostigmin 0,06mg/kg, atropin 0,02 mg/kg ile geri döndürüldü.

Postoperatif dönemde hastaların derlenme süreleri, 4 nokta skalasına göre ağrı ve bulantı-kusma değerlendirildi. Ağrı skalasına göre skor 3 olan hastalara diklofenak sodyum 75mg gluteal kasa derin intramusküler enjeksiyon uygulandı. Bulantı-kusma skalasına göre skor 1 olan hastalara metoklopramid 10mg iv yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş tekyönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmamızın sonucunda Grup R ve Grup E 'de demografik özellikler, anestezi ve cerrahi süreleri, toplam kullanılan propofol ve vekuronyum dozları benzer bulundu. Cerrahi saha temizliği değerlendirilmesinde her iki grupta da 0. dakikadan sonra kanama artmakla beraber, kanama Grup E'de belirgin şekilde daha fazla olduğu belirlendi. Grup R ile istenilen cerrahi alan temizliği sağlandı. Grup R'de SAB, DAB, OAB değerleri operasyon boyunca istenilen değerlerde seyrederken, Grup E'de hedeflenen sonuca ulaşamadı. KAH her iki grupta da benzer olarak düşük seyretti. SPO₂ , BIS değerleri, derlenme süreleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Yan etki olarak R Grubunda 4 hastada sinüs bradikardisi, 3 tanesinde rüya görme gelişti. E Grubunda ise 2 hastada sinüs bradikardisi, 2 hastada rüya görme, 3 hastada ise ajitasyon gelişti. Bu yan etkiler anlamlı bulunmadı.

H- KAYNAKLAR

1. Önerci M. Sorularla Kulak Burun Boğaz Hastalıkları 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; Ankara 2001, 299-303.
2. Çakır N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999, 223-230.
3. Şenocak D. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi 15. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000, 173-180.
4. Kayhan Z. Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık; 2004, 496-501.
5. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Hypotensive Agents. In Clinical Anesthesiology. 3 rd edition. California: McGraw-Hill; 2002, 231-232.
6. Marchal JM, Gomez-Luque A, Martos-Crespo F, de la Cuesta FS, Martinez-Lopez MC, Delgado-Martinez AD. Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 627-633.
7. Piper SN, Suttner SW, Maleck WH, Kumle B, Haisch G, Boldt J. Effects of sodium nitroprusside-induced controlled hypotension on pancreatic function assessed by pancreatitis-associated protein in patients undergoing radical prostatectomy. Eur J Anaesthesiol 2002; 19: 609-613.
8. Dodds C. Hypotensive anaesthesia. In: Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G, (editors.) Textbook of Anaesthesia. Fourth ed. London: Churchill Livingstone publishers; 2001, 682-688.
9. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. 1. Baskı. İstanbul: MER Matbaacılık ve Yayıncılık; 1997, 64-76.
10. Collet BJ. Opioid tolerance: The clinical perspective. Br J Anaesth 1999; 81: 58-68.
11. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe TAŞ Kitapçılık; 2002, 916-937.
12. Hughes MA, Gloss PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992; 76: 334-341.
13. [Shinohara K](#), [Aono H](#), [Unruh GK](#). Suppressive effects of remifentanyl on hemodynamics in baro-denervated rabbits. Can J Anaesth 2000; 47(4): 361-366.

14. James MK, Feldman PI, Schuster SV. Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259(2): 712-718.
15. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-892.
16. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-shortacting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031-1040.
17. Westmoreland CL, Holce JF, Sebel PS. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993, 79: 892-903.
18. Stiller RL, Davis PJ, McGowan FX. In vitro metabolism of remifentanil: The effects of pseudocholine esterase deficiency. *Anesthesiology* 1995; 83: 173-181.
19. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84: 812-820.
20. Minto CF, Schnider TX, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. First model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
21. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995; 80: 990-993.
22. Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR. Measured context-sensitive half times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 968-975.
23. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 34-39.
24. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348-353.
25. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 253-259.
26. [Song D](#), [Whitten CW](#), [White PF](#). Remifentanil infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2000; 90(5): 1111-1113.

27. Vuyk J, Meitens MJ, Olofsen E. Opioid selection affects the optimal propofol concentration that assures both adequate anaesthesia and a rapid recovery. *Anesthesiology* 1996; 85: 34-35.
28. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji 10*. Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara: 2002, 547-562
29. Katzung GB. *Basing & Clinical Pharmacology 8 rd Edition*. Newyork: Lange-Medical Books 2001, 545-553.
30. Wiest D. *Clinical Pharmacokinetic. 3. rd Edition*. Carolina: Aclis International Limited 1995,190-202.
31. Sinetos AL, Hulse J, Pritchett EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol administered as an intravenous bolus. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41: 112-117.
32. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. In: *Clinical Anesthesiology. 3 rd edition*. California: McGraw-Hill; 2002, 212-223.
33. Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin C, Matloff JM Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56: 49-56.
34. Gold MR, Dec GW, Cocca-Spofford D, et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD. *Chest* 1991; 100:1215-1218..
35. Sheppard D, Distefano S, Byrd RC, et al. Effects of esmolol on airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986; 26:169-174.
36. Yutaka O, Kiyonobu N. The Short-Acting β_1 adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 100: 733–737.
37. Wolfgang H, Stefan Z, Margret HG. The Effect of Esmolol on Cerebral Blood Flow, Cerebral Vasoreactivity and Cognitive Performance: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Anesthesiology* 2005; 102: 41–50.
38. Collins JV. Intravenous Anaesthesia: Non-barbiturates, non-narcotic agents. In: Lea & Febiger; *Principles of Anesthesiology. 3rd Philadelphia: 1993, 768-772.*
39. Revers JG, Glass P and Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (ed). *Anesthesia. 2 nd edition*. Philadelphia: Churchill Livingstone ; 2000, 228-272.
40. Morgan GE, Mikhail MS, Muray MS, Larson CP. *Regional Anesthesia & Pain Management, Clinical Anesthesiology. 3rd Edition*. Los Angeles: The Mc Graw – Hill Companies; 2002 , 253-344.
41. Morgan GE, Mikhail MS. Nonvolatile Anesthetic Agents. *Clinical Anesthesiology, 3rd Ed*. Stamford: Appleton & Lange; 2002, 173-174.
42. Stoelting RK. Nonbarbiturate induction drugs. In: *Pharmacology and physiology in*

- anesthetic practise 3rd edition Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins 1999; 140-157.
43. Camu F, Kay B. Why total intravenous anaesthesia ? B. Kay(ed) 21.ed. Amsterdam: Elsevier science publishers. BV; 1991, 1-13.
 44. Kayhan Z. Klinik Anestezi Genişletilmiş 3 Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık 2004, 97-99.
 45. Kay B. Total intravenous anaesthesia. Continuous infusion of hypotonic agents for maintenance of anaesthesia. 21 ed. Amsterdam: Elsevier science publishers BV; 1991, 23-24.
 46. Glass PSA, Doherty M, Jacobs JR. Plasma concentration of fentanyl with 70 % nitrous oxide to prevent movement of skin incision. *Anesthesiology* 1993; 7 : 842-847.
 47. Kissin I. General anesthetic action: An absolute notion. *Anesth Analg* 1993; 76: 215-218.
 48. Coloma M, Chiu JW, White PF. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(2): 352-357.
 49. Sleigh JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 666-671.
 50. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404.
 51. Tempe KD. In search of reliable awareness monitor. *Anesth Analg* 2001; 92:802-804.
 52. Goto T, Nakata Y. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 85: 359-363.
 53. Kreuer S, Bruhn J. Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanyl anesthesia: A comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* 2005; 101: 427-434.
 54. Dietrich GV, Heesen M, Boldt J, Hempelmann G. Platelet function and adrenoceptors during and after induced hypotension using nitroprusside. *Anesthesiology* 1996; 85: 1334-1340.
 55. Degoute CS, Dubreuil C, Ray MJ, et al. Effects of posture, hypotension and locally applied vasoconstriction on the middle ear microcirculation in anaesthetized humans. *Eur J Appl Physiol* 1994; 69: 414-420.
 56. Newton MC, Chadd GD, O'Donoghue B, Sapsed-Byrne SM, Hall GM. Metabolic and hormonal responses to induced hypotension for middle ear surgery. *Br J Anaesth* 1996;

76: 352–357.

57. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997; 78: 180–184.
58. Sleigh JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 666–671.
59. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336–1344.
60. Kerssens C, Klein J, van der Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalographic bispectral index. *Anesth Analg* 2001; 92: 1210–1214.
61. Schneider G., Elidrissi C., Sebel P.S., Bispectral index-guided administration of anaesthesia: comparison between remifentanyl / propofol and remifentanyl / isoflurane. *European Journal of Anaesthesiology* 2003; 20: 624-630.
62. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, et al. Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 515–521.
63. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 307–317.
64. Christian S, Degoute MD PhD, Marie J. Ray MD, et al. Remifentanyl induces consistent and sustained controlled hypotension in children during middle ear surgery; *Obstetrical and Pediatric Anesthesia; Can J Anaesth* 2003; 50: 270-276.
65. Tirelli G, Bigarini S, Russolo M, et al. Total Intravenous Anesthesia in Endoskopik Sinüs-Nasal Surgery; *Acta Otorhinolaryngology Italy* 2004; 24: 137-144,.
66. Eberhart, Intravenous Anesthesia Provides Optimal Surgical Conditions During Microscopic and Endoscopic Sinus Surgery. *Laryngoscope*. 2003; 113(8) :1369-1373.
67. Coloma M, Chiu JW, White PF. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(2): 352-357.
68. Johansen JW. Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93(6):1526-1531.
69. Pilli G, Güzeldemir ME, Bayhan N. Esmolol for hypotensive anesthesia in middle ear surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996; 47: 85–91.

70. Ornstein, E., A Controlled Trial of Esmolol for The Induction of Delibrate Hypotension, J. Clin. Anesth, 1988; 1(1):31-35.
71. Blau WS, Kafer ER, Anderson JA. Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during orthognathic surgery. Anesth Analg 1992; 75: 172–178.
72. Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee A, et al. Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. Can J Anaesth. 1995 May;42(5 Pt 1):373-376.
73. Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K. Role of [beta]-Blockade in Anaesthesia and Postoperative Pain Management After Hysterectomy. Br J Anaesth 2004; 93(6): 799-805.
74. Weiskopf RB, Eger E I, Noorani M, Daniel M. Fentanyl, Esmolol and Clonidine Blunt the Transient Cardiovascular Stimulation Induced by Desflurane in Humans. Anesthesiology 1994; 81(6): 1350-1355.
75. White PF, Wang B, Tang J. The Effect of Intraoperative Use of Esmolol and Nicardipine on Recovery After Ambulatory Surgery. Anesth Analg 2003; 97(6): 1633-1638.
76. Christian-S. Degoute, MD PhD, Marie-J., et al. Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. Canadian Journal of Anesthesia 2001; 48:20-27.
77. Cicek M, Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, Ersoy MO. Comparison of propofol-alfentanil and propofol-remifentanil anaesthesia in percutaneous nephrolithotripsy. Eur J Anaesthesiol 2005; 22(9): 683-688.
78. Saklıyan M, Erhan E, Alper I, Özyar B. Günübirlık hastalarda remifentanil, sevofluran ve propofol: Anestezi Dergisi 2003; 11 (3): 184-188.