

T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ŞİŞLİ ETEFAL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
2.Anestezioloji ve Reanimasyon Kliniği  
Şef: Uz.Dr.Ayşe HANCI

ORTA KULAK CERRAHİSİNDE HİPOTANSİF ANESTEZİ:  
PROPOFOL-REMİFENTANİL VE MİDAZOLAM –REMİFENTANİL  
KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Hasan ÇORUK

İstanbul 2005

## TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve desteklerini esirgemeyen aileme, Uzmanlık eğitimi aldığım 4 yıl boyunca daha iyi yetişebilmem için bilgi ve tecrübelerini sunan ve yol gösteren Şefim Uz. Dr. Ayşe HANCI 'ya ve I. Anestezioloji ve Reanimasyon Kliniği Şefi Uz. Dr Sibel OBA'ya, Uzmanlık eğitimim boyunca ilgisini ve bilgisini benimle paylaşan Uz.Dr.Birsen EKŞİOĞLUNA'na ,Uz.Dr . Arslan KEZER'e ve Uz. Dr. Ayda BAŞGÜL'e, Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Ulufer SİVRİKAYA'ya, I ve II Anestezioloji ve Reanimasyon Klinikleri baş asistanları ve uzmanlarına, Her zaman dostlukları ve desteklerinden dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, Ekip anlayışının diğer parçaları olan anestezi teknisyenleri ve reanimasyon ünitesi hemşirelerine,

Sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

1-) GİRİŞ	1
2-) GENEL BİLGİLER	
A-) KULAK ANATOMİSİ VE ORTA KULAK CERRAHİSİNDE ANESTEZİ	3
B-) REMİFENTANİL	6
C-) PROPOFOL	10
D-) MİDAZOLAM	15
3-) MATERYAL VE METOD	21
4-) BULGULAR	24
5-) TARTIŞMA VE SONUÇ	37
6-) ÖZET	44
7-) KAYNAKLAR	45



## GİRİŞ

Orta kulak ameliyatları; peroperatuar fasial sinirin ortaya konulması sırasında spontan hareketlerin mutlak kaybının gerekli olması, azot proptoksitin orta kulaktaki etkileri, hava embolisi olasılığı, mikrocerrahi sırasında kanama kontrolü gibi anestezi açısından dikkat edilmesi gereken bazı özelliklere sahip girişimlerdir (1).

Operasyonun başarı şansının artırılması genelde alınan fasia greftinin yerine konulması ve manüplasyonu sırasında bölgenin konjesyonun engellenebilmesi, azot proptoksitin greftin gerginliğini artırarak uygun olan pozisyonunun bozulmasına engel olunması ile sağlanabilir. Ancak azot proptoksitin kesilmesi tek başına greftin konulması sırasında pek yeterli olmamaktadır. Cerrahi sahadaki konjesyonun önlenmesi; hem mikrocerrahi uygulanmasını, hem de fasia greftinin manüplasyonunu kolaylaştırır ve büyük önem taşır(2,3,4,5).

Orta kulak mikrocerrahisi sırasında kanama kontrolü sağlanması için çeşitli yöntemler vardır (Örn: lokal vazokonstriktör kullanımı, kontrollü hipotansiyon uygulanması). Kontrollü hipotansiyon, kan kaybını azaltıp cerraha iyi bir görüş alanı sağlamak amacıyla ortopedi, beyin cerrahisi, orta kulak ve burun cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadır (6,7,8).

Orta kulak cerrahisinde, kuru bir alan sağlayarak cerrahi şartların iyileştirilmesi için kontrollü hipotansiyon uygulanması tercih edilen bir yöntemdir. Bu amaçla hastanın pozisyonu, ventilasyonun kontrolü yanısıra, hızlı ve kısa etkili vasodilatatörler (sodyum nitroprusid, nitrogliserin, ürapidil), beta blokerler (propranolol, esmolol), ganglion blokerleri (trimetafan) ve yüksek doz potent inhalasyon anestezikleri (halotan, izofluran) gibi farmakolojik ajanlar da kullanılabilir(7-9). Bununla birlikte, her bir yöntemin kendine özel; refleks taşikardi, rebound hipertansiyon, taşiflaksi, sodyum nitroprüside bağlı siyanid intoksikasyonu, esmolol uygulanımı sırasında myokard depresyonu gelişme olasılığı, yüksek dozda inhalasyon anesteziklerinin derlenmeyi geciktirme gibi dezavantajları mevcuttur.

Bir opioid analjezik olan remifentanil, hızlı etki başlangıcı ve uzun süreli kullanımdan sonra bile hızlı derlenme, non-spesifik esterazlar tarafından metabolize

olma gibi özelliklere sahiptir. Propofol ile birlikte kullanıldığında timpanoplasti geçiren olgularda ek hipotansif ajan kullanımına gerek kalmadan etkin kontrollü hipotansiyon ve uygun cerrahi saha sağladığı bildirilmiştir (10,11).

Propofol ve remifentanil gibi yeni kısa etkili anesteziikler kombine olarak intravenöz anestezide kullanılmakta ve ılımlı bir hipotansiyon oluşturmaktadır (12,13). Diğer bir intra venöz anesteziik ajan olarak kullanılabilen midazolam da etkisinin hızlı başlaması ve kısa sürmesi, cerrahi girişim sırasında uygulanan infüzyonun kesilmesinden sonraki yarı ömrünün cerrahi prosedürlerden etkilenmemesi nedeniyle remifentanille birlikte uygulanabilir ve güvenlidir (14,15,16).

Biz de çalışmamızda, orta kulak cerrahisine yönelik anestezide remifentanil-propofol ve remifentanil-midazolam ile sağlanan kontrollü hipotansiyonun, peroperatuvar kanama, hemodinami ve postoperatuvar derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KULAK**

Bir işitme ve denge organı olan kulak brakial arklar ve ektodermden gelişir. Birinci ve ikinci brakial arkın farklılaşması sonucu da orta kulak oluşur. İç kulak ise ektodermden gelişir.

Anatomik ve fonksiyonel özellikleri gözönüne alındığında, kulak birbirinden farklı üç bölümde incelenir.

1- Dış kulak

2- Orta kulak

3- İç kulak

Bu bölümde çalışma konusu ile ilgisi yönünden timpanoplasti operasyonu ve orta kulak operasyonu anesteziinden bahsedilecektir.

### **TİMPANOPLASTİ**

Timpanoplasti kronik otitis media ve sekellerinde uygulanan, orta kulağa yönelik cerrahi girişimlere verilen genel addır. Orta kulaktaki hastalığa veya hastalığa bağlı gelişen harabiyetin türlerine göre, yapılan cerrahi girişim de değişir. Orta kulak ve mastoid sistemdeki patoloji mukozanın ve orta kulaktaki kemikçiklerin tamamen kuru olduğu santral bir kulak zarı perforasyonundan, tüm zarın, orta kulaktaki kemikçiklerin harap olduğu, hatta kimi zaman fasial paralizi, labirent fistülü, menenjit, beyin absesi gibi komplikasyonların gözleendiği kolesteatoma kadar değişebilir. İlk durumda sadece perfore kulak zarının onarıldığı basit bir miringoplasti ( en basit timpanoplasti tipi ) yeterli iken, ikinci durumda orta kulak ve dış kulak mastoid sistemin tek bir boşluk haline getirildiği radikal masteidektomi zorunlu olabilir.

Genel olarak kulak zarı perforasyonunun yanı sıra orta kulak kemikçiklerinde de harabiyet varsa işitmeyi de iyileştirmek için ossiküloplastinin, (kemikçiklere yeniden şekil verilerek kemikçik zincir yoluyla ses iletiminin tekrar sağlanması ) eklendiği bir timpanoplasti uygun ameliyat olacaktır.

Orta kulaktaki patoloji (özellikle de kolesteatom) mastoid antrum ve hücre sistemine uzanıyorsa, orta kulağa yönelik timpanoplasti işlemine mastoidektomiye de eklemek gereklidir.

Sonuç olarak, günümüzde hemen her zaman mikroskop altında yapılan, orta kulakta kronik otitis mediaya bağlı gelişen patoloji ve harabiyeti düzeltme amacı güden. ve çoğu kez kulak zarında mevcut olan defektin bir konnektif doku grefti ile onarıldığı ameliyatlara verilen genel isim timpanoplastidir (5,17).

### **ORTA KULAK OPERASYONU ANESTEZİSİ**

Orta kulak ameliyatları lokal veya genel anestezi ile yapılabilir, ancak tercih edilen anestezi genel anestezi dir. Anatomik yapısı, komşulukları ve ameliyatların genelde mikroskop altında yapılması nedeniyle hem cerrahisi, hem de anestezi si özen gerektirmektedir. Dikkat edilmesi gerekenler fasial sinirin ortaya konulması, orta kulağa azot protoksitin etkisi, kafanın pozisyonu, hava embolisi olasılığı ve iç kulağın mikrocerrahisi sırasında kanama kontrolüdür(18). Bir çok kulak ameliyatında esas olan, fasial sinirin ortaya çıkarılmasıdır. Eğer hastada total paralizi yoksa bu amaca daha kolay ulaşılır. Kas gevşetici kullanılması gerekiyorsa, hasta monitörize edilmeli ve kas cevabının en az % 10 - 20'si kalacak şekilde doz ayarlanmalıdır.

Kulak ameliyatlarında fasial sinir paralizi insidansı % 0,6 - 3 oranındadır. Operasyon sırasında uyandırılmış fasial EMG aktivite monitörizasyonu mastoid veya temporal kemik alanında, ameliyat sırasında fasial sinirin ortaya koyulması ile birlikte olmalıdır(18).

Orta kulak ve paranasal sinüsler vücudun hava kavite leridir ve bu kavite ler genişleyemezler. Bu bölgelerde normalde azot bulunur. Azot protoksit inhale edildiğinde kanla bu bölgeye taşınır ve solü bitesi azottan 35 kez daha fazla olduğu için kolaylıkla boşluk içine difüze olur. Sonuç olarak, orta kulak gibi genişleyemeyen kavite lere basınç artar. Normalde östaki borusu tarafından pasif havalandırılmada yaklaşık olarak 200 - 300 mmH<sub>2</sub>O basınç oluşur.

Eğer cerrahi travma, akut inflamasyon ve ödem nedeniyle östaki fonksiyonları azalır, orta kulak basıncı azot protoksit verilmesinden sonra 30 dakika içinde 375 mmH<sub>2</sub>O'ya ulaşabilir.

Azot protoksitin kesilmesinden sonra gaz hızlı olarak reabsorbe edilir ve negatif orta kulak basıncı gelişir. Östaki tüp fonksiyonu anormal olduğunda, azot protoksitin kesilmesinden sonra oluşan negatif orta kulak basıncı, 75 dakika içinde-285 mmH<sub>2</sub>O olabilir. Bunun gibi basınç değişikliklerinin işitme kaybına kadar giden komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmiştir(19).

Timpanik membran greftinin kalkması ve kulak zarının bombeleşmesi azot protoksitin inhalasyonu sonucu gelişebilir. Bu komplikasyonlardan kaçınılması için anestezi azot protoksit konsantrasyonunu % 50 ile sınırlamalı ve membran greftinin yerleştirilmesinden 15 dakika önce azot protoksiti kapatmalıdır.

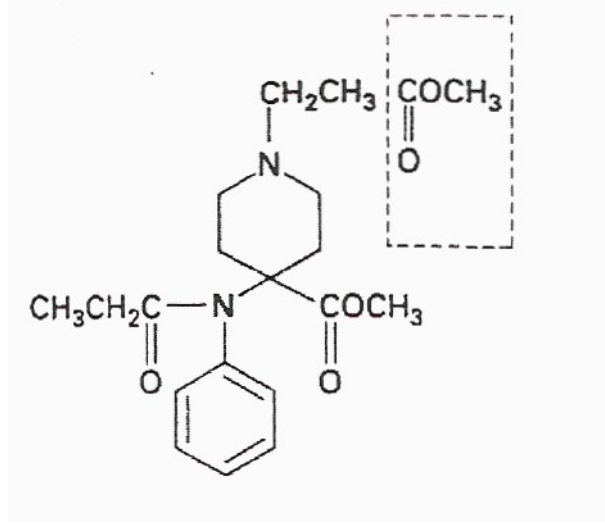
Genel anestezi altında yapılan orta kulak ameliyatlarında, hastanın baş pozisyonu önemlidir. Baş torsiyonundan ve aşırı boyun ekstansiyonundan kaçınılmalıdır. Brakial pleksus veya servikal yaralanmalar olabilir. Sınırlı karotis arter kan akımlı hastalarda, zorlanmış boyun pozisyonlarında özellikle kan akımında kayda değer düşme gözlenir.

Kulağın mikrocerrahisi sırasında uygun bir anestezi tekniği seçilmesi cerrah için iyi ameliyat koşulları sağlayacaktır. Başın 10 -15 derece kaldırılması, venöz drenajı artıracak, venöz basınç düşüklüğünü koruyarak venöz kanamayı azaltacaktır. Orta kulak mikrocerrahisinde kanama kontrolünde, lokal vazokonstriktör kullanmak gerekebilir. Kulağın mikrocerrahisi sırasında kontrollü hipotansiyon gerekliliği sorgulanabilir. Bu yöntemin uygulanması için hastaların çok iyi monitörize edilmiş olmaları gerekmektedir. Bu hipotansiyon hızlı geri dönüşümü olmayan hipotansiyondur. Çok dikkatli olmayı gerektirir.

Son yıllarda yeni anestezi ajanlarının kullanıma girmesi, volatil anestezi kullanmadan da, kısa etkili, vücutta birikmeyen propofol gibi ajanların sürekli infüzyon yöntemi ile kullanılmaya başlanması, kulak mikrocerrahisi için etkili ve güvenli bir yöntem olarak yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir(20).

## REMİFENTANİL

ABD’de remifentanilin klinik kullanımı, Temmuz 1996’da onaylanmıştır. Bu yeni opioid artık dünyanın birçok ülkesinde düzenli olarak klinik kullanıma girmiştir(21).



Şekil 1: Remifentanilin kimyasal yapısı

Remifentanil çok kısa etkili ve etkisi hızlı başlayan yeni bir  $\mu$ -agonist opioiddir. Analjezik etkisi fentanile benzer. Remifentanil hidroklorid şeklinde beyaz liyofilize toz halinde bulunur. Şu anda mevcut olan formu glisin içerir, bu nedenle epidural veya intratekal kullanımı kontrendikedir(22). 1, 2 ve 5 mg’lık flakonlar halinde piyasada mevcut olup, 25 veya 50  $\mu$ g/ml solüsyonlar halinde uygulanması tavsiye edilir. Bu şekilde hazırlandığında, pH’sı  $\pm$ 3.0 ve pKa’sı 7.07’dir. Solüsyonun pH’sı 4’den küçük olduğunda 24 saat stabil olarak kalır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 92’dir(23).

Remifentanilin,  $\mu$  reseptörlerine,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerine nazaran daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir. Kompetitif olarak naloksan tarafından antagonize edilebilir. Ana metaboliti remifentanil asittir. Remifentanil asit, benzer şekilde  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerine bağlanır, fakat afinitesi remifentanilden daha azdır. Aynı zamanda çalışmalar bu metabolitin potensinin remifentanile göre 800–1200 kat daha az olduğunu göstermiştir(23).

Remifentanil opioid reseptörü olmayan yapılara önemli düzeyde bağlanmamaktadır.

Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi diğer opioidlerden farklı farmakokinetik profil sağlamaktadır(24).

Organ işlevine bağlı olmaksızın klirensinin çok hızlı olmasına ve dolayısı ile etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasına neden olur. Etkinin hızla ortadan kalkması postoperatif yeterli analjezi sağlanmasını gerektirir.

### **FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ**

Remifentanilin yapısında, diğer piperidin derivesi olan opioidlerden farklı olarak, kan ve diğer dokulardaki non-spesifik esterazlarca yıkılmasını sağlayan ester bağı mevcuttur.

Remifentanil hızlı etki başlangıcına, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Terminal yarı ömrü 8.840 dak olarak tespit edilmiştir (23). Klirensi 3-4 L dk<sup>-1</sup> dir ve neostigmin gibi kolinesteraz inhibitörlerinin varlığından etkilenmez. Remifentanil psödokolinesteraz için iyi bir substrat değildir. Bu nedenle kolinesteraz eksikliği olanlarda farmakokinetiği etkilenmez(25).

Remifentanilin kandan hızla eliminasyonu, bu ilacın aralıklı veya bolus olarak kullanılması yerine intravenöz infüzyon şeklinde uygulanması gerektirmektedir. Yan ömrü, klirensi ve distribüsyonu infüzyon süresinin uzunluğundan ve miktarından etkilenmez (26). Üç saat infüzyondan sonra bile remifentanilin plazma konsantrasyonun % 50'ye düşmesi 5-7 dk içinde olmaktadır. Oysa bu süre alfentanilde 50-60 dk'dır.

İnfüzyonun kesilmesinden sonra, hiçbir rezidüel etki olmaksızın etkisinin geri dönmesi 3-6 dk sürer . Bu nedenle remifentanil kesildiğinde veya kesilmeden hemen önce analjezik verilmelidir (26).

Hepatik ve renal yetmezlik durumlarında remifentanilin farmakokinetiği etkilenmez. Diğer piperidin sınıfındaki opioidler gibi plasentaya geçer, buna rağmen diğer opioidlerin aksine fetüste hızla metabolize olmaya devam eder(23).

### **FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ**

Remifentanilin analjezik etkisi doz bağımlı olarak artar. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda remifentanilin alfentanilden 20-30 kat daha potent bir analjezik olduğu gösterilmiştir(23).

**Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:** Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler glikopirolat premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerejik ajanlarla da tedavi edilebilir (27).

Uygulama sırasında görülen bradikardi ve hipotansiyon doz bağımlı değildir ve kan basıncındaki düşüşler daha çok bradikardi varlığında ortaya çıkar. Remifentanilin 5 µg /kg altındaki dozlarda histamin salıverilmesine yol açmadığı gösterilmiştir (28).

Oluşan bradikardi ve hipotansiyon; remifentanil infüzyon hızının azaltılması, kullanılan diğer anestezi ajanlarının azaltılması, intravenöz sıvı replasmanı ve vazopresör ajanlar ile düzeltilebilir.

**Solunum Sistemi Etkileri:** Remifentanil doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Diğer fentanil analoglarının tersine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi uygulama süresinin artması ile değişmez.

Diğer anestezi ajanlarının yokluğunda, kan konsantrasyonu 4-5 µg /ml olduğunda respiratuar değişiklikler görülür.

Genel anestezi alan hastalarda solunumsal iyileşmenin hızı, kullanılan diğer anestezi ajanlara bağlıdır.

**Kas Rijiditesi:** Remifentanil doza ve uygulama hızına bağı olarak kas rijiditesine sebep olmaktadır. Düşük dozlarda ise periferik kas rijiditesi meydana gelebilir.

Hipnotik ajanlar ve nöromusküler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı azalmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromusküler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir.

**Histamin Salınımı:** Remifentanil, 30 µg /kg dozda uygulanması halinde bile plazma histamin seviyelerini artırmadığı gösterilmiştir.

**İntraoküler Basınç:** Remifentanil uygulanmasından sonra intraoküler basınç değişikliği görülmemiştir.

**Serebrovasküler Etkiler:** Isoflurane-nitrozoksit anestezisi altında 0.5-1 µg /kg remifentanil infüzyonu intrakranial basınç değişikliğine sebep olmamıştır(29).

Remifentanil ve nitrozoksit kullanılan hastalarda karbondioksite verilen serebrovasküler yanıt sabit kalmıştır.8 µg /kg doza kadar remifentanil uygulanan hastalarda EEG'de epileptik değişiklikler görülmemiştir.

## PROPOFOL

Propofol diğer hipnotik maddelerle yapısal benzerliği olmayan çabuk ve güvenilir hipnoz oluşturan, GABA reseptörleri üzerinden etkili olan bir ajandır. Son yıllarda kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Aynı zamanda benzodiazepinlerin bağlandığı yerden daha uzak bir bölgede GABA ile düzenlenen geçişi artırması son zamanlarda tespit edilmiştir(30).

Hızlı indüksiyon sağlaması, etki süresinin kısa olması, toksik metabolitlere dönüşmemesi ve birikim yapmaması gibi özellikleri ile etkili bir intravenöz anestezi ajan olduğu gösterilmiştir(31,32).

PH'ı 6-8,5 sudaki pKa'sı 11 dir. ICI 35868, disoprofol ve disoprivan diğer isimleri olup ilk kez Kay ve Rolly tarafından 1997'de çabuk etki gösteren bir intravenöz anestezi olarak tanımlanmıştır(33).

Kimyasal yapısı;2,6 diizpropilfenol, 2,6 1-metil-etil fenoldür(34).

Bugün kullanılan formu, %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.2 yumurta fosfolidlerinden elde edilen aköz emülsiyonun %1'lik solüsyonudur(35,36).



Şekil 2: Propofol'ün Kimyasal Yapısı

Bakteriyel kontaminasyonda çok iyi bir besi yeri olması ve uzun süreli infüzyonlarda metabolitlerinin etkilerinin kestirilememesi gibi dezavantajları vardır. İlaç 25 °C'nin altında, donmayacak şekilde saklanmalı, ampuller kullanmadan önce çalkalanmalıdır (37).

Kimyasal açıdan barbitürat, steroid imidazol gibi ajanlara benzemeyen, alkil fenol kategorisinden anestezi bir ajandır.

Propofol, yüksek derecede lipofiliktir. %98 oranında proteinlere bağlanır. Alkol fenol derivesi olduğundan suda erimez(38).

### **FARMAKOKİNETİK**

Propofol, yüksek oranda lipofilik olması nedeniyle intravenöz yoldan verilmesini takiben beyin gibi yüksek perfüzyonlu dokulara hızlı ve yaygın olarak dağılır(38).

Anestezi başlangıcı tiopentan ve metoheksitona benzer biçimde, kol-beyin dolaşımı içinde sağlanır(34,39).

Propofolün dağılım yarı ömrü 2-4 dakika, eliminasyon yarı ömrü ise 1-3 saattir(38,40).

Propofolün dokulara dağılımı 3 kompartmanlıdır. Tek doz uygulama sonrası 3 adet yarılanma ömrü söz konusudur. Birinci yarılanma ömrü, 1.8-4.1 dakikadır. İkinci yarılanma ömrü 35-40 dakika olup kandan metabolik temizlenmesi ile ilgilidir. İlk ikisi perfüze olan dokulara dağılımı yansıtır. Üçüncü yada terminal yarılanma ömrü ise 262-309 dakika kadardır. Kötü perfüze olan dokulardan propofolün geri dönüşünü yansıtır(41).

### **METABOLİZMA VE ELİMİNASYON**

Propofolün metabolizması oldukça hızlı olup 30 dakika içinde %80 oranında metabolitlerine dönüşür. Çocuklardaki metabolizması ise daha hızlıdır(42).Propofol, karaciğerde inaktif glukronid veya sülfatlara metabolize olur. Metabolitlerinin bilinen farmakolojik aktivitesi yoktur. Bu ürünlerin %98'i idrarla %2'si feçesle atılır(41).

İntravenöz verilen dozun yalnızca %20'si kanda değişmeden kalır. Propofol vücut klirensinin, hepatik kan akımı değerlerinin üzerinde olması, ekstra hepatik mekanizmaların metabolik klirens katkıda bulunduğunu, propofolün karaciğer dışında da metabolize edildiğini veya atıldığını göstermektedir. Bu organ muhtemelen akciğerdir(43). Hızlı metabolizma ve yüksek klirens oranı çabuk uyanmayı açıklamaktadır.

Propofol, invitro bir tür antioksidan gibi davranarak serbest radikalleri toplamaktadır. Bu bakımdan doku hasarı ile ilgili çalışmalarda önem kazanabilir(44).

## UYGULAMA

Propofol tek doz bolus olarak verildiğinde, anestezinin başlaması hem doza hem de enjeksiyonun yapılış hızına bağlıdır. Yapılan bir çalışmada propofol 2mg/kg dozda 60 saniyenin üzerinde verildiğinde ortalama indüksiyon zamanı 50.5 saniye bulunmuştur. Ancak ilacın verilmiş süresi 5 saniyeye düşürüldüğünde, indüksiyon zamanı 21.5 saniye olarak tesbit edilmiştir(45,46).

Yaş ile propofolün indüksiyon dozu arasında belirgin bir ilişki vardır. Propofolün erişkinlerde indüksiyon için en az 2,25 mg/kg bolus dozu gerekiyken, yaşlılarda propofole hassasiyet arttığından 1.25-1.75 mg/kg'lık dozlar yeterli olmaktadır(45). Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise 2-2.5 mg/kg'lık propofol dozlarının yetersiz kaldığı görülmüştür(31). Bir yayında 5 mg/kg propofol bolus dozu kullanıldığı ve bu dozda istemsiz kas hareketlerinin gözlenmediği, indüksiyonun ise yeterli olduğu bildirilmiştir(47).

El sırtından verildiğinde %58'e varan oranda ağrıya yol açar. Antekübital fossadan verildiğinde bu oran azalır. İntravenöz enjeksiyondan sonra tromboz veya flebit görülme sıklığı oldukça düşüktür. Arter içine verildiğinde fonksiyon kaybına veya bir sekele yol açmadan geçici hiperemi ve ağrıya neden olur.

Propofol, ideal intravenöz indüksiyon ajanı özelliklerine sahip olduğu için bolus ve infüzyon şeklinde, oksijen azotprotoksit ve opioidlerle birlikte kombine edilerek genel anestezide, sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinde kullanılır(48,49).

## FARMAKOLOJİK ETKİLER

**Kardiovasküler Etkiler:** Kardiovasküler sistemi deprese eder. Kan basıncını düşürücü etkisi tiopentona göre daha fazladır. Doza ve indüksiyon hızına bağlı olarak diastolik ve ortalama arter basınçlarında %30'a kadar varan anlamlı düşüslere neden olur. Bu düşüş sistemik vasküler rezistanstaki belirgin azalmaya bağlıdır. Sistemik rezistans üzerindeki etkisinin direkt arteriel vazodilatasyona bağlı olmadığı, muhtemelen bir venöz dilatasyon etkisinin söz konusu olduğu öne sürülmüştür(50).

Propofol indüksiyonu hem hipnotik hem de direkt etkiye bağlı olarak katekolamin salınımında düşme sonucu, sempatik tonus azalmasına neden olur. Buna bağlı olarak arter basıncında düşme görülebilir(51).

Yapılan çalışmalarda, propofol dozu ile orantılı olarak barorefleks mekanizmasının deprese olduğu ve kalp atım hızının azaldığı, fakat bu azalmanın antikolinerjik tedaviye cevap verdiği bildirilmiştir. Propofol indüksiyonu ile diastolik basınçta sistolik basınca göre daha fazla bir düşüş görülür. Opioidler ile premedikasyon yapılmış hastalarda ortalama kan basıncındaki düşüş daha belirgindir. Fakat propofol endotrakeal entübasyona hemodinamik cevabı tiopentondan daha büyük oranda baskılar(52).

Propofol; atım hacminde, kardiak indekste, sistemik vasküler rezistansta azalma yaparak, sol kalbin işini önemli derecede azaltır(53). Anestezi indüksiyonunda görülen hipotansiyon dozun ayarlanması ile minimuma indirilebilir.

Propofole bağlı olarak gelişen hemodinamik değişiklikler yaşlı ve kardiovasküler performansı bozuk hastalarda, özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş olanlarda daha belirgindir. Ayrıca propofolün verilmiş hızı ve dozu, hastanın postürü ve hidrasyon durumu da hemodinamide önemli rol oynar(54).

Yapılan deneysel çalışmalarda düşük dozda, santral venöz basınç ve sistemik vasküler dirençte bir değişikliğe neden olmadığı, ancak doz arttırıldıkça direkt vazodilatatör etki ile kalbe dönen kan miktarı ve kardiak outputta azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(55).

Sinoatrial nodül disfonksiyonu olan hastalar ile parasempatomimetik ajan kullanan ve vagal sitümülasyona neden olan cerrahi sırasında propofolün şiddetli bradikardi ve komplet atrioventriküler blok oluşturabildiği bildirilmiştir(56,57).

Propofol normal ventilasyonda (normokapni )serebral kan akımını % 51 oranında azaltır, serebral vasküler dirençte % 55 artma yapar ve sonuçta serebral oksijen tüketiminde % 36 azalma olur.

**Solunumsal Etkiler:** Bolus doz propofol uygulamasından sonra ilk görülen solunumsal değişiklik geçici apneyle beraber tidal volümdeki düşmedir. Apne süresi genellikle 60 saniye ve daha az olmasına rağmen 3 dakikaya kadar uzayabilir(58). Apne insidansı %50-84 arasındadır.

Bunu etkileyen faktörler; premedikasyon, uygulama hızı, boz, hiperventilasyon ve hiperoksidir. Propofol, solunum merkezinin karbondioksite olan duyarlılığını deprese eder. Tidal volüm ve fonksiyonel residüel kapasiteyi azaltır. EtCO<sub>2</sub> artırır(50,59,60). Propofol, larengeal refleksleri deprese eder. Yüzeysel anestezide bile airway genellikle tolere edilebilmekte ve laringospazm nadir görülmektedir.

**Diğer Etkiler:** Propofolün karaciğer üzerine minimal etkisi olmakla beraber, böbreklerin fonksiyonunu etkilemez(61).

Gastrointestinal motiliteyi etkilemez.

Santral sinir sisteminde doza bağımlı depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon oluşturur. Doz arttırıldıkça sedasyonu hipnoz izler(62). Serebral vasküler dirençte %51 kadar artmaya neden olur. Antikonvülzan etkisi vardır(49).

Göz içi basıncını düşürür.

Propofolün nöromusküler blokerlerden sık kullandığımız vecuronyum, atrakuryum ve süksinil kolin üzerine etkisi yoktur(49).

Malign hipertermi gelişme ihtimali olan hastalarda tercih edilen ajandır(63).

Porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilir(64,65).

## MİDAZOLAM

Midazolam, imidazobenzodiazepinler ailesine ait olup, klasik benzodiazepinlerden imidazol halkası taşımasıyla ayrılır. Benzodiazepin grubunun en yeni ilacı olup, 1976' da Fayer ve Walser tarafından sentezlenmiştir(66).

Diazepam benzer farmakolojik etkileri vardır. İmidazol halkası içerdiği için de suda çözünme özelliği olan bir benzodiazepindir. Üstünlüğü; etkisinin daha kısa sürmesi, özel çözücü gerektirmemesi, dokuda ve vendede iritasyon, ağrı ve flebit yapmamasıdır(67).

Midazolamın imidazol halkası, düşük pH düzeylerinde bir hidrojen iyonunun eklenmesine olanak sağlar. Bu nedenle midazolam düşük pH'da suda çözünür olup stabil bir sulu solüsyon olarak hazırlanabilir. Fizyolojik pH'da molekül bu yükünü kaybederek lipofilik hal alır ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer(68).

Midazolam diğer benzodiazepinler gibi merkezi sinir sisteminde  $\delta$ -aminobütirik (GABA), GABA reseptörlerine afinitesini etkiler. Hücre membranında GABA-A reseptöründen ayrı, fakat buraya komşu olan spesifik noktalara bağlanır. Bu bağlanma sonucunda inhibitör nörotransmitter GABA'nın aktivitesini artırır. GABA-A reseptör aktivasyonu, reseptördeki protein yapısında değişim yaparak bir iyon kanalı oluşturur. Klorid iyonunun hücre içine girişi hiperpolarizasyona ve hücrenin eksitatuvar uyarılara cevabını azaltır(69).

Midazolam anksiyolitik, hipnotik, antikonvülzan, kas gevşetici ve antegrad amnezik etki gibi karakteristik benzodiazepin özelliklerine sahiptir. Diazepamdan 1.5 -2 kat daha güçlüdür.

Midazolam tahminen diğer benzodiazepinler gibi glisine benzer nörotransmitteri arttırarak anksiyolitik etki yapar. Anksiyolitik etki gücü, beyin sapındaki glisin reseptörlerine olan afinitesiyle ilişkilidir(70).

Midazolamın antikonvülzan etkisi farelerde gösterilmiştir. Muhtemel mekanizması beyinde motor dolaşım üzerine GABA'nın artmış etkisidir(71).

Midazolamın motor performansı azalttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Diğer benzodiazepinlere benzer kas gevşetici etkisi vardır. Bu etki spinal kordda glisin reseptörleri aracılığıyla olur(71).

Midazolam anterograd amnezi yapar. Sıklığı ve süresi midazolam dozuna direkt olarak bağlıdır. Amnezik etkinin yeri ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

## **FARMAKOKİNETİK**

Midazolam, diğer benzodiazepinlerden, etkisinin hızlı başlaması ve kısa sürmesi ile ayrılır. Oral alımında 0.5-1 saat sonra maksimum plazma düzeyine ulaşır. İntramusküler uygulamadan sonra sedatif etki 15 dk. içinde ortaya çıkmakta olup maksimal etkinlik 45 dk'da görülür.

Eliminasyon yarı ömrü 1.5-3 saattir. Proteinlere bağlanma oranı %96'dır. Distribüsyon yarılanma hızı 25-30 dk'dır.

Farmakokinetik özellikleri, uygulama yolu ve yöntemine bağlı olup hasta grupları arasında farklılık gösterir(72).

## **METABOLİZMA VE ELİMİNASYON**

Midazolamın eliminasyon hızı, uygulama yoluna bağlı olmaksızın yaklaşık olarak aynıdır. Eliminasyon hızı çocuklarda daha hızlı, yaşlılarda, hepatik ve renal disfonksiyonu olan hastalarda daha yavaştır.

Midazolamın imidazol halkası, ilacın karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzimi aracılığı ile hızla inaktif metabolite yıkılmasını mümkün kılar. Bu iki adımda oluşur: hidroksi metabolizması ve glukoronid formasyonu.

Hidroksi metabolizması üç farklı ürüne yol açar.

1.  $\alpha$ -hidroksi-midazolam
2. 4-hidroksi-midazolam
3.  $\alpha$ ,4-hidroksi-midazolam

Plazmadaki ana metabolit  $\alpha$  -hidroksi-midazolam'dır. Bu metabolit bazı farmakolojik aktivitelere sahiptir ancak idrarla atılmadan önce hızla glukuronidizasyona

uğraması nedeniyle midazolamın klinik etkilerine katkıda bulunmaz. Metabolitinin metabolizması, midazolaminkinden daha hızlı olduğundan midazolam prodrog oluşturmaz(63,73).

Diğer benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında midazolamın yarı ömrünün kısa olmasından büyük ölçüde ilacın metabolizmasının hızlı olması sorumludur(63,72).

Midazolamın hızlı intravenöz uygulanımı sonrasında plazma konsantrasyonu 15 dakika içinde inisiyal bir pikten, başlangıç değerinin % 10 - 20' sine düşer. Detaylı incelemeler plazma düzeylerinde bu hızlı düşüşün trifazik bir patern izlediğini ortaya koymaktadır. İlacın metabolizma ve eliminasyonuna tekabül eden üçüncü fazın yarı ömrü, normalde 1.5 -2.5 saat olan ilacın etki süresini belirlediğinden, özel bir klinik öneme sahiptir(63,72,73).

İstenen kararlı durum düzeyine ulaşmak için başlangıçta bir bolus enjeksiyonu uygulanıp ardından bu düzey sürekli midazolam infüzyonu ile sürdürülebilir. Bu bolus - infüzyon tekniği ile sağlıklı gönüllülerdeki çalışmalarda gösterildiği üzere hafif sedasyondan hipnoza kadar tüm klinik etki aralığını kapsayan kararlılık durumundaki plazma konsantrasyonlarına dakikalar içinde ulaşılabilir(63,72,73).

Midazolamın, cerrahi girişim sırasında uygulanan infüzyonun kesilmesinden sonraki yarı ömrü de sağlıklı kişilere benzer olup, bu da farmakokinetik özelliklerinin cerrahi prosedürlerden etkilenmediğine işaret etmektedir(63,73,74,75).

## UYGULAMA

**Premedikasyon:** Midazolam, kendisini premedikasyonda kullanılmak için iyi bir ilaç kılan anksiyolitik, sedatif ve amnezik özelliklere sahiptir. Midazolam, anestezinin başlatılmasının planlandığı andan 1 saat öncesine dek uygulanabilir. Etkisinin çabuk başlaması ve eliminasyon yarı ömrünün kısa olması sedasyon zamanlanmasını mümkün kılar(76).

Antegrad amnezi hastaların %80-90'ında gerçekteşir. İntramusküler uygulama lokal irritasyon yapmaz. Anksiyolitik ve sedatif etki 10 dk sonra başlar ve maksimum etkiye 30- 40 dakikada ulaşır.

Yetişkin hastalarda, yaş ve genel durumlarına bağlı olmak kaydıyla anestezi indüksiyonundan 30 dk önce 0,07-0,1mg/kg intramusküler olarak uygulanabilir.

Çocuklarda intramusküler, rektal ve nazal yolla uygulanabilir. İntramuskuler olarak 0,15-0,2 mg/kg, rektal olarak 0,35-0,4 mg/kg premedikasyon için uygun dozlardır(77).

**Sedasyon:** Genel veya rejyonal anestezi altında yapılan cerrahi ve teşhise yönelik cerrahi müdahalelerde, midazolam yeterli amnezi ve sedasyon sağlamaktadır. İntra musküler olarak uygulanan 0,075 mg/kg doz ile sedatif etkiler 15 dk içinde görüldüğü ve 45 dk' da maksimum etkiye ulaştığı bildirilmiştir(72).

İntravenöz enjeksiyon sonrasında sedatif etkilerin ortaya çıkışı hızlıdır. Sedatif etki oluşturmak için 40ng/ml üzerinde plazma konsantrasyonu gerekmektedir. İntravenöz olarak 0.15 mg/kg dozda kullanılır.

Rektal yolla, çocuklarda 0,4 mg/kg, erişkinlerde 0,3 mg/kg uygulanır.

**Anestezi İndüksiyonu:** Klinik çalışmalarda intravenöz uygulanan midazolamın genel anestezi indüksiyonu için yeterli bir ajan olduğu gösterilmiştir.Midazolam genel anestezi indüksiyonu için tek başına temel ajan olarak kullanılabilceği gibi diğer ajanlarla kombinasyon halinde, bir coindüksiyon ajanı olarak da kullanılabilir.

Premedikasyon uygulanmamış hastalarda, başlangıç olarak enjeksiyonla 0.2-0.35 mg/kg dozda kullanılır. Daha sonra gerekli olursa başlangıç dozunun %25'ine kadar ek bir doz verilebilir. Yaşlı ve ciddi sistemik hastalığı olanlarda, başlangıç dozu daha düşük olmalıdır.İndüksiyon süresi 120-180 saniye arasında değişmektedir(67).

**Total İntravenöz Anestezi:** Midazolam kısa eliminasyon süresine sahip olması nedeniyle total intravenöz anestezi(TİVA) kullanılabilir. TİVA' da anestezi bolus midazolam ile indüklenir ve ardından 0.03-0.1 mg/kg/saat arasında sürekli infüzyon olarak devam edilir.

## ORGAN SİSTEMLERİNE ETKİLERİ

**Kardiyovasküler:** Midazolamın uyku dozları sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncında bir miktar azalma yaparken, nabız basıncında belirgin bir değişime yol

açmaz. Strok volüm indeksini ve kardiyak indeksi sırasıyla % 15 ve % 10 oranında azaltır. Sistemik vasküler rezistansta değişiklik yapmaz.

Miyokardiyal oksijen gereksinimini belirgin olarak azaltır (yaklaşık % 34). Miyokardiyal kontraktilitede değişikliğe yol açmaz. Azalmış preloadı yansıtan sol ventriküler end- diyastolik basıncı da azaltır. Bu muhtemelen venöz kapasitanstaki azalmayla ilgilidir.

Koroner vasküler rezistans değişmez. Diyastolik arter basıncında düşmeyi yansıtan koroner perfüzyon basıncı azalırken, koroner sinüs oksijen basıncı yaklaşık % 15 oranında artmıştır. Bu veriler midazolamın etkisiyle miyokardiyal oksijen gereksiniminin azaldığını gösterir(63,70,71).

**Solunum sistemi:** Hipoksiye solunumsal cevabı deprese eder. Bu depresyon, ilaç intravenöz kullanılmadığı veya diğer solunum depresanları ile kombine edilmediği sürece belirgin değildir. 0.15 mg/kg intravenöz uygulanan midazolamın, sağlıklı erişkinlerde solunum depresyonu yaptığı gözlemlenmiştir. Bu etkileri merkezi sinir sistemi depresyonu sonucu kas tonusunun azalması ile hava yolu obstrüksiyonunun gelişmesi ve karbondioksite olan cevabın azalması sonucu gelişir(78).

Kronik akciğer hastalığı olanlarda solunum depresyonu daha ciddi seyretmektedir (79).

**Santral sinir sistemi:** Midazolam serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı azaltır fakat bu etkiler barbitüratlardaki kadar güçlü değildir. Grand - mal nöbetlerini önleme ve tedavisinde etkilidir. Oral sedatif dozlarda antegrad amnezi oluşturur. Spinal kord seviyesinden kaynaklanan hafif kas gevşetici özelliği vardır. Analjezik etkisi yoktur.

**Endokrin sistem:** Strese bağlı epinefrin artışını minimale indirir. Plazma kortizol değerini yaklaşık 12.5 pg / dl' den 7.5 pg / dl' ye düşürür. Ekzojenöz adrenokortikotropik hormonlara cevabı değiştirmez. Adrenokortikotropik hormon ve  $\beta$ - endorfinlerde belirgin artışları önler.

## **İLAC ETKİLEŐİMLERİ**

Midazolam bazı ilaçlarla birlikte kullanıldığında merkezi depresif etkisinde artış olabilir: antipsikotikler, hipnotikler, anksiyolitikler, antidepresanlar, narkotik anajezikler, antiepileptikler, genel anestetikler, sedatifler. Midazolam ile karaciğer enzimlerini (özellikle sitokrom P450 IIIA4) inhibe eden bileşikler arasında potansiyel etkileşimler söz konusudur. Veriler, bu bileşiklerin midazolamın farmakokinetiğini etkilediğini ve daha uzun süreli bir sedasyona neden olduğunu ortaya koymaktadır (80,81,82,83).

## **DOZ AŐIMI**

Doz aşımında görülen belirtiler, temelde ilacın farmakolojik etkilerinin (aşın sedasyondan komaya kadar gidebilen bir santral depresyon, letarji ve kas gevşemesi ya da paradoks eksitasyon) yoğunlaşmış halidir. Böyle bir durumda tedavide, hastaların çoğunda yalnızca yaşamsal işlevlerin yakın takibi yeterlidir. Çok yüksek doz; koma, refleks kaybı kardiyorespiratuvar depresyon ve apne gelişimine yol açabileceğinden hastalara solunumsal ve kardiyovasküler destek gerekir. Doz aşımının etkileri benzodiazepin antagonisti olan flumazenil (Anexate) ile kontrol edilebilir.(84,85).

## MATERYAL VE METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu izni ve olguların yazılı onayları alınarak, timpanoplasti uygulanacak ASA I-II grubundan, yaşları 18-55 yıl arasında olan, 17/13 K/E 30 olgu, çift kör olarak çalışmaya dahil edildi. İskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kanama diatezi, hipertiroidizm, hipotiroidizm, hipertansiyon, bradikardi ve psikotrop ilaç kullanım öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Premedikasyon uygulanmayan olgular, ameliyat salonuna alındıktan sonra 18 G iv kanülle damar yolu açılarak 8 ml/ kg kristaloid infüzyonuna başlandı. Tüm olgularda (Petaş KMA 275 monitor ile) sistolik, diastolik, ortalama arter basınçları (SAB, DAB, OAB) ile kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitorize edilerek başlangıç değerleri kaydedildi.

Rasgele iki gruba ayrılan olgularda, anestezi indüksiyonunda 1 µ kg<sup>-1</sup> remifentanil bolus dozu (60 sn'de) ve 0.25 µ kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> infüzyonu, Grup Midazolam+Remifentanil'de (Grup MR) 0,2 mg kg<sup>-1</sup> midazolam, Grup Propofol+Remifentanil'de (Grup PR) 2 mg kg<sup>-1</sup> propofol uygulandı. Bilinç kaybı ve kirpik refleksinin kaybı sonrası 0.5 mg kg<sup>-1</sup> atrakuryum verilerek, 2 dakika %100 oksijenizasyon sonrası endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesinde %50 O<sub>2</sub> + %50 N<sub>2</sub>O, 0.25 µ kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> remifentanil infüzyonu, Grup MR'de 0,05 mg kg<sup>-1</sup> midazolam, Grup PR'de 4-6 mg kg<sup>-1</sup> saat<sup>-1</sup> propofol infüzyonu kullanıldı. Atrakuryum 0,15 mg kg<sup>-1</sup> dozunda 30-40 dakikalık aralar ile uygulandı. Tidal volüm 8 ml kg<sup>-1</sup>, solunum sayısı 10 dk<sup>-1</sup> olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı.

İndüksiyonla birlikte Allen testi sonrası 22 G iv kanül radial artere yerleştirildi ve monitorize edildi, invaziv SAB, DAB, OAB ile KAH ve SpO<sub>2</sub> takipleri yapıldı. Peroperatuvar OAB, başlangıç değerinin %20-25 altında olacak şekilde ilaç dozları ayarlandı(OAB>55 mmHg). Hedeflenen kan basıncına ulaşılamayan olgularda, remifentanil dozu 2 katına çıkılıp 5 dk beklendi, cevap alınamayan olgularda propofol ve midazolam infüzyon hızları önceki dozun yarısı kadar artırıldı. İki kez doz ayarlamasına rağmen istenen kan basıncı değerine ulaşılamayan olgularda,25µ/dk dan gliserol trinitrat infüzyonuna başlanarak hedeflenen kan basıncına ulaşılan kadar doz artırıldı. OAB başlangıç değerinin %25'inden daha düşük veya OAB<55 mm Hg olan olgularda, iv sıvı replasmanını takiben önce remifentanil, daha sonra propofol veya midazolam infüzyon hızları azaltıldı. Cevap alınmadığında 5–10 mg efedrin

uygulanması planlandı. KAH'nın 50 vuru<sup>-1</sup> dk altına düşmesi bradikardi olarak tanımlandı ve 0.5 mg iv atropin ile tedavi edildi.

Cerrahi sahadaki kanama aynı cerrah tarafından 6 puanlı skala (0: Kanama yok, 1: Hafif kanama, aspirasyon gerektirmeyen, 2: Hafif kanama, aralıklı aspirasyon gerektiren, cerrahi sahayı tehdit etmeyen miktarda, 3: Hafif kanama, sık aspirasyon gerektiren, aspirasyondan birkaç saniye sonra cerrahi sahayı tehdit eden kanama, 4: Orta kanama, sık aspirasyon gerektiren, aspirasyon durdurulduğu anda cerrahi sahayı tehdit eden kanama, 5: Şiddetli kanama, sürekli aspirasyon gerektiren, aspirasyonla temizlenemeyecek düzeyde olup cerrahi sahayı ciddi olarak tehdit eden kanama) ile değerlendirildi(86).

Cerrahi olarak ilk cilt altı kapama sütürü ile birlikte propofol ve midazolam, cerrahi olarak son cilt sütürü ile birlikte remifentanil ve N<sub>2</sub>O uygulanması sonlandırıldı ve bu dönemden başlayarak spontan solunumun başlamasına kadar geçen süre, göz açma, ekstübasyon, adını ve doğum tarihini söyleme süreleri derlenme kriterleri olarak değerlendirildi. Rezidüel nöromusküler blok 0,01 mg/kg atropin ve 0,03 mg/kg neostigmin ile antogonize edildi. Anestezik ajanlar kesildikten sonra 10 dk'lık süre sonunda spontan solunumu dönmeyen olgulara 0.1 mg'lık naloksan, spontan solunum dönünceye kadar 5'er dk'lık aralıklarla uygulanması planlandı. Naloksan uygulanmasına rağmen uyanma belirtileri ve spontan solunumu başlamayan olgulara 1 mg lık dozlar halinde (Grup MR) flumazenil uygulandı. Anestezik ajanlar kesildikten spontan solunum dönünceye kadar geçen süre spontan solunum zamanı, ekstübasyona kadar geçen süre ekstübasyon zamanı, adını soyadını söyleyinceye kadar geçen süre ise erken derlenme zamanı olarak kaydedildi. Postoperatif bulantı ve kusma için 10 mg metoklopramid iv uygulanan olgular, derlenme odasına alındı. Ağrı şikayeti olan olgulara 0.3 mg kg<sup>-1</sup> iv meperidin uygulandı. Yan etkiler olarak bradikardi, bulantı, kusma, titreme, kas rijiditesi takip edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi; parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma 01.01.2004 – 01.06.2004 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği salonunda yaşları 18 ile 55 arasında değişmekte olan, 13'ü kadın (% 43.3) ve 17'si erkek (% 56.7) olmak üzere toplam 30 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı  $29.60 \pm 9.24$ 'tür.

Tablo 1: Demografik özelliklere göre grupların karşılaştırılması

		GRUP PR		GRUP MR		Test ist.; p
		Ort.	SD	Ort.	SD	
Yaş		27,93	7,50	31,27	10,70	<i>t: -0,998;</i> <i>p: 0,332</i>
Ağırlık		66,27	7,98	70,20	12,45	<i>t: -1,030;</i> <i>p: 0,312</i>
Anestezi süresi (dk)		151,33	41,81	155,33	44,06	<i>t: -0,255;</i> <i>p: 0,801</i>
Cinsiyet	Kadın	6	40,0	7	46,7	<i>χ<sup>2</sup>: 0,136;</i> <i>p: 0,713</i>
	Erkek	9	60,0	8	53,3	
İstenen OAB ulaşma süresi (dk)		7,47	2,26	12,67	3,18	<i>t: -5,162;</i> <i>p: 0,001**</i>
Hipotansif anestezi süresi (dk)		106,67	35,54	108,00	45,86	<i>t: -0,089;</i> <i>p: 0,930</i>

t: Student t test

$\chi^2$ : Ki-kare testi

Yaş ve ağırlığa göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

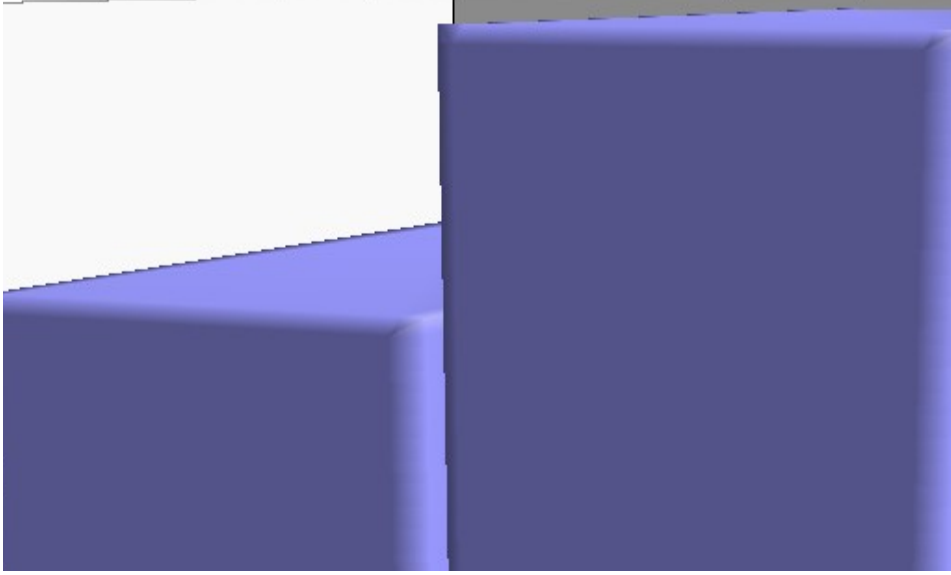
Anestezi süresine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Anestezi süresine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Hipotansif anestezi süresine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

PR grubunun istenen OAB'a ulaşma süresi, MR grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ( $p<0.01$ ).



Şekil 3: İstenen OAB'a ulaşma süresi grafiği



Tablo 2: Grupiçi ve gruplararası SAB karşılaştırması

SAB	GRUP PR		GRUP MR		Test ist.; p
	Ort.	SD	Ort.	SD	
<i>Bazal</i>	120,53	9,44	115,93	10,36	<i>t:1,271;</i> <i>p: 0,214</i>
<b>10. dk.</b>	100,27‡	8,13	99,80‡	9,92	<i>t: 0,141;</i> <i>p: 0,889</i>
<b>20. dk.</b>	95,67‡	9,26	97,33‡	10,17	<i>t: -0,469;</i> <i>p: 0,642</i>
<b>30. dk.</b>	96,20‡	7,45	96,47‡	8,27	<i>t:-0,093;</i> <i>p:0,927</i>
<b>40. dk.</b>	92,20‡	5,97	93,93‡	7,76	<i>t: -0,686;</i> <i>p: 0,498</i>
<b>50. dk.</b>	91,20‡	5,83	90,47‡	6,79	<i>t: 0,317;</i> <i>p: 0,753</i>
<b>60. dk.</b>	92,60‡	6,16	88,67‡	6,22	<i>t:1,740;</i> <i>p:0,093</i>
<b>90. dk.</b>	93,86‡	7,35	92,64‡	7,12	<i>t: 0,444;</i> <i>p: 0,661</i>
<b>120. dk.</b>	95,42‡	5,16	91,60‡	7,79	<i>t: 1,376;</i> <i>p: 0,184</i>
<b>150. dk.</b>	95,33‡	6,00	90,00‡	7,80	<i>t:1,500;</i> <i>p:0,158</i>
<b>Eks. öncesi</b>	109,13‡	5,17	105,60‡	10,67	<i>t:1,154;</i> <i>p:0,262</i>
<b>Eks. sonrası</b>	128,33†	6,99	125,07‡	7,83	<i>t:1,205;</i> <i>p:0,238</i>

† Grupiçi bazal değere göre karşılaştırıldığında  $p<0.05$  düzeyinde anlamlı

‡ Grupiçi bazal değere göre karşılaştırıldığında  $p<0.01$  ileri düzeyde anlamlı

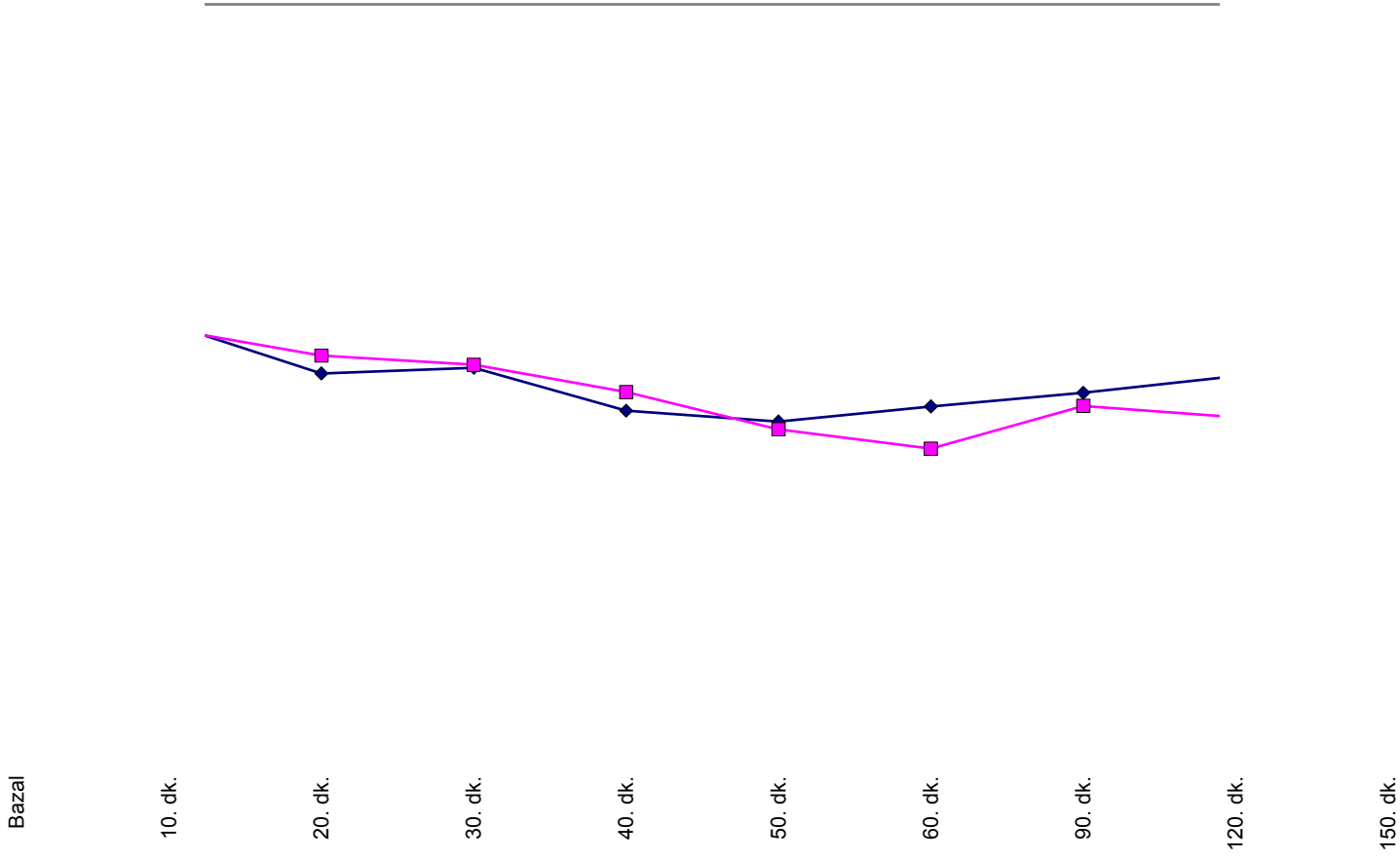
t: Student t test

Bazal, 10. dk., 20. dk., 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk., 150. dk., ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrası SAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup PR**'de ; bazal SAB düzeyine göre 10. dk., 20. dk., 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk., 150. dk. ve ekstübasyon öncesi SAB düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p<0.01$ ); bazal değere göre ekstübasyon sonrası SAB düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görülmüştür ( $p<0.05$ ).

**Grup MR**'da; bazal SAB düzeyine göre 10. dk., 20. dk., 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk.,150. dk. ve ekstübasyon öncesi SAB düzeylerinde görülen

düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p<0.01$ ); bazal SAB düzeyine göre ekstübasyon sonrası SAB düzeyinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir yükselme görülmüştür ( $p<0.01$ ).



Şekil 4: SAB grafiği

Tablo 3: Grupiçi ve gruplararası DAB karşılaştırması

DAB	Grup PR		Grup MR		Test ist.; p
	Ort.	SD	Ort.	SD	
<i>Bazal</i>	75,87	6,20	71,80	7,28	<i>t:1,647;</i> <i>p: 0,111</i>
<b>10. dk.</b>	65,40‡	4,95	53,93‡	7,34	<i>t: 5,013;</i> <i>p: 0,001**</i>
<b>20. dk.</b>	61,80‡	4,09	50,40‡	6,78	<i>t:5,575;</i> <i>p: 0,001**</i>
<b>30. dk.</b>	60,00‡	5,37	50,60‡	6,23	<i>t:4,425;</i> <i>p:0,001**</i>
<b>40. dk.</b>	60,20‡	7,47	49,93‡	7,08	<i>t:3,863;</i> <i>p: 0,001**</i>
<b>50. dk.</b>	58,60‡	6,42	51,40‡	5,88	<i>t: 3,203;</i> <i>p: 0,003**</i>
<b>60. dk.</b>	59,13‡	7,02	48,60‡	4,89	<i>t:4,767;</i> <i>p:0,001**</i>
<b>90. dk.</b>	61,71‡	5,89	50,64‡	3,77	<i>t: 5,922;</i> <i>p: 0,001**</i>
<b>120. dk.</b>	60,17‡	6,16	49,70‡	5,64	<i>t: 4,121;</i> <i>p: 0,001**</i>
<b>150. dk.</b>	62,33‡	5,74	47,00‡	5,97	<i>t:4,989;</i> <i>p:0,001**</i>
<b>Eks. öncesi</b>	70,87‡	5,37	59,47‡	9,26	<i>t:4,123;</i> <i>p:0,001**</i>
<b>Eks. sonrası</b>	77,60	6,38	67,40	19,22	<i>t:1,951;</i> <i>p:0,061</i>

‡ Grupiçi bazal değere göre karşılaştırıldığında  $p<0.01$  ileri düzeyde anlamlı

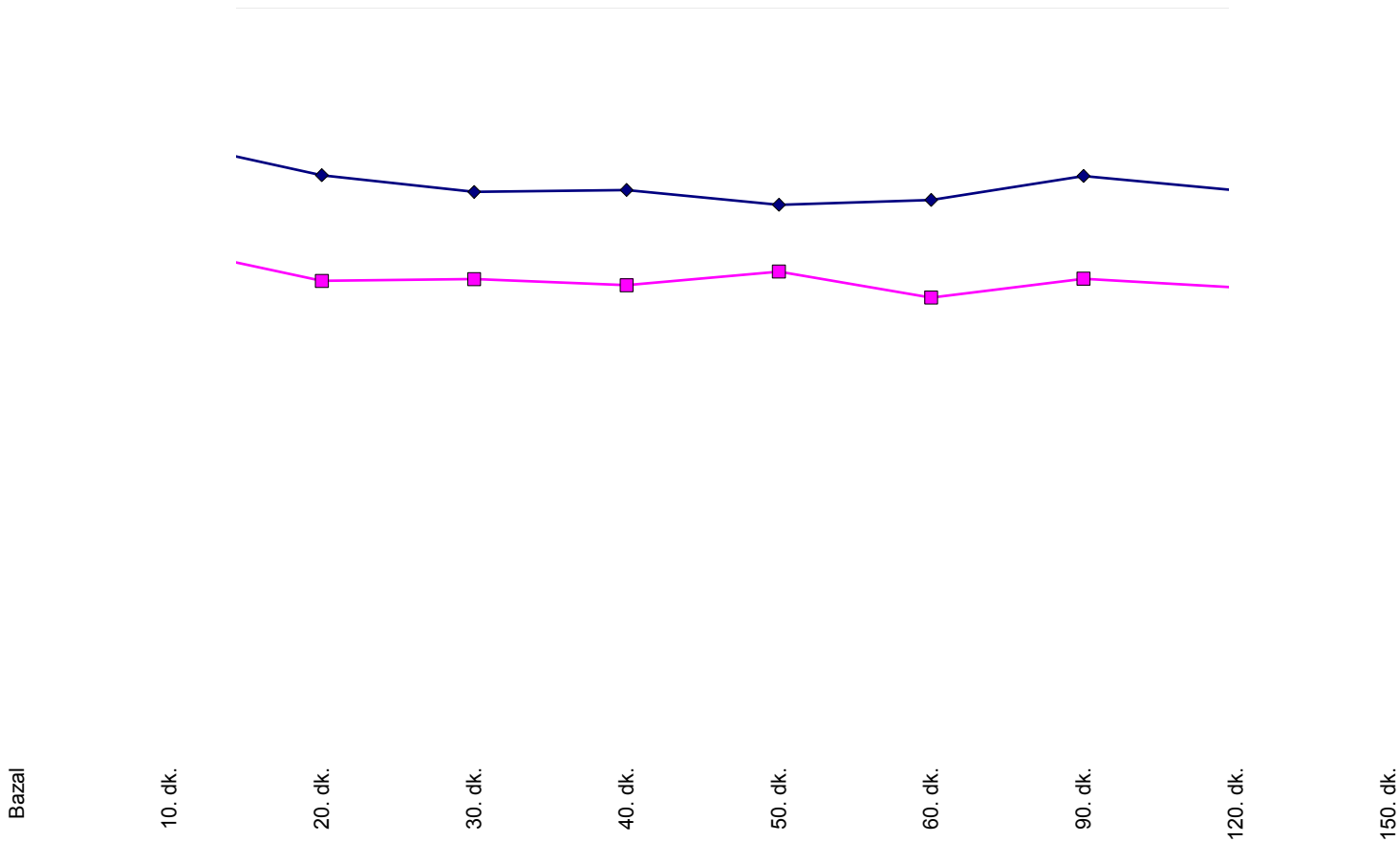
\*\* Gruplar arasında  $p<0.01$  ileri düzeyde anlamlı

t: Student t test

Bazal DAB değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). PR grubunun 10. dk, 20. dk, 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk.,150. dk. ve ekstübasyon öncesi DAB düzeyleri MR grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p<0.01$ ). PR grubunun ekstübasyon sonrası DAB düzeyi, MR grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

**Grup PR**'de; bazal DAB düzeyine göre 10. dk., 20. dk., 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk., 150. dk. ve ekstübasyon öncesi DAB düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p<0.01$ ); bazal değere göre ekstübasyon sonrası DAB düzeyinde görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Grup MR**'da; bazal DAB düzeyine göre 10. dk., 20. dk., 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk., 150. dk. ve ekstübasyon öncesi DAB düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p<0.01$ ); bazal değere göre ekstübasyon sonrası DAB düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).



Şekil 5: DAB grafiği

Tablo 4: Grupiçi ve gruplararası OAB karşılaştırması

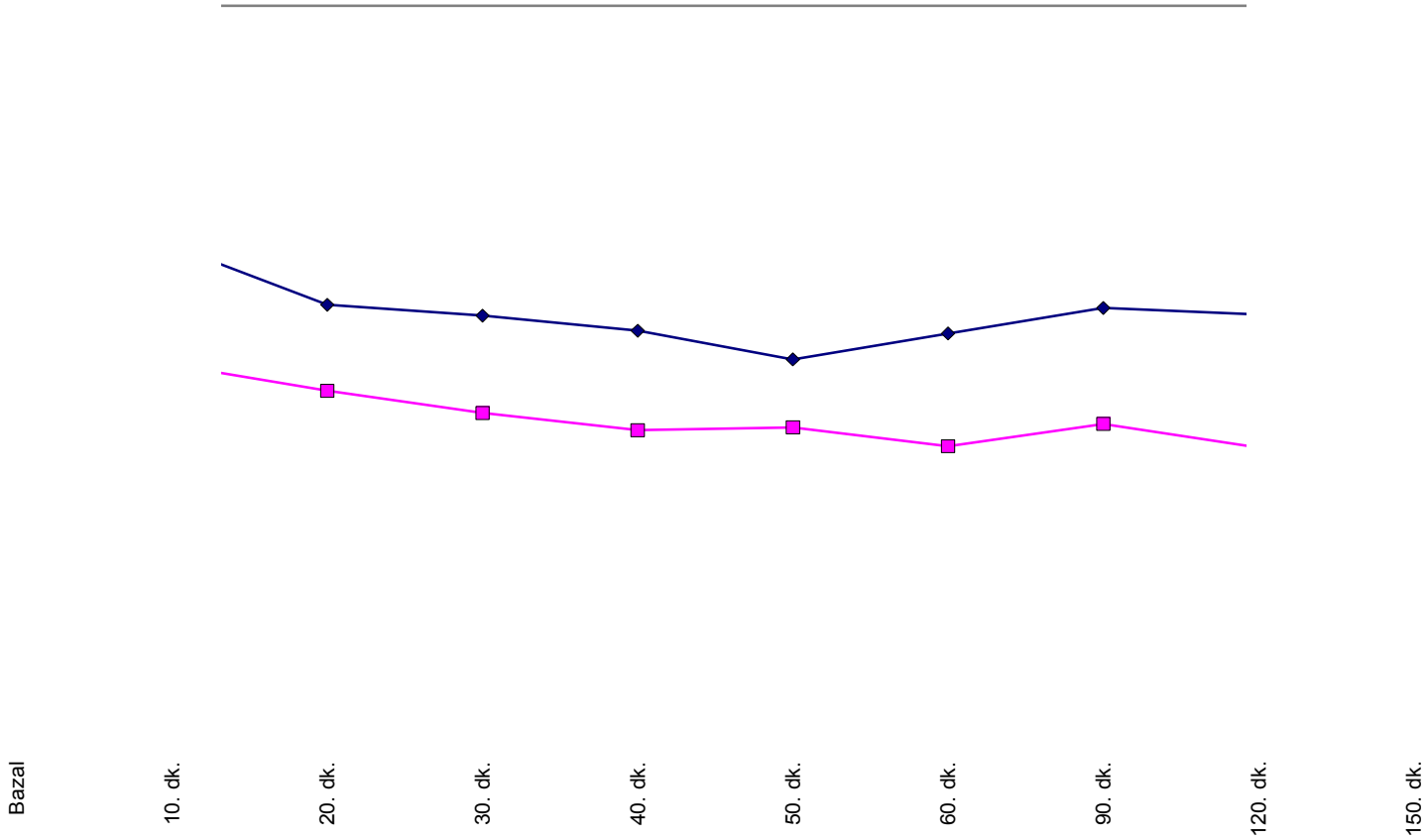
OAB	Grup PR		Grup MR		Test ist.; p
	Ort.	SD	Ort.	SD	
<i>Bazal</i>	90,00	4,00	85,26	9,12	<i>t:1,841;</i> <i>p: 0,076</i>
<b>10. dk.</b>	77,13‡	4,56	68,26‡	8,68	<i>t: 3,501;</i> <i>p: 0,002**</i>
<b>20. dk.</b>	72,73‡	4,35	66,33‡	7,59	<i>t:2,832;</i> <i>p: 0,001**</i>
<b>30. dk.</b>	71,93‡	5,23	64,67‡	6,02	<i>t:3,529;</i> <i>p:0,001**</i>
<b>40. dk.</b>	70,80‡	5,53	63,40‡	7,44	<i>t:3,090;</i> <i>p: 0,004**</i>
<b>50. dk.</b>	68,67‡	4,34	63,60‡	5,27	<i>t: 2,873;</i> <i>p: 0,008**</i>
<b>60. dk.</b>	70,60‡	5,46	62,20‡	4,62	<i>t:4,549;</i> <i>p:0,001**</i>
<b>90. dk.</b>	72,50‡	4,62	63,86‡	5,61	<i>t: 4,448;</i> <i>p: 0,001**</i>
<b>120. dk.</b>	72,00‡	4,92	62,10‡	5,30	<i>t: 4,539;</i> <i>p: 0,001**</i>
<b>150. dk.</b>	72,56‡	3,61	58,67‡	3,67	<i>t: 7,254;</i> <i>p:0,001**</i>
<b>Eks. öncesi</b>	83,53‡	3,76	73,73‡	9,74	<i>t: 3,637;</i> <i>p:0,002**</i>
<b>Eks. sonrası</b>	94,13	4,12	91,20	7,50	<i>t:1,327;</i> <i>p:0,198</i>

‡ Grupiçi bazal değere göre karşılaştırıldığında  $p < 0.01$  ileri düzeyde anlamlı  
 \*\* Gruplar arasında  $p < 0.01$  ileri düzeyde anlamlı  
 t: Student t test

Bazal OAB değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). PR grubunun 10. dk, 20. dk, 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk., 150. dk. ve ekstübasyon öncesi OAB düzeyleri MR grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p < 0.01$ ). Ekstübasyon sonrası OAB düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

**Grup PR**'de; bazal OAB düzeyine göre 10. dk., 20. dk., 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk., 150. dk. ve ekstübasyon öncesi OAB düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p < 0.01$ ); bazal değere göre ekstübasyon sonrası OAB düzeyinde görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Grup MR**'da; bazal OAB düzeyine göre 10. dk., 20. dk., 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk., 150. dk. ve ekstübasyon öncesi OAB düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p<0.01$ ); bazal değere göre ekstübasyon sonrası OAB düzeyinde görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 6: OAB grafiği

Tablo 5: Grupiçi ve gruplararası KTA karşılaştırması

KTA	Grup PR		Grup MR		Test ist.; p
	Ort.	SD	Ort.	SD	
<i>Bazal</i>	75,27	8,33	76,20	11,12	<i>t: -0,260;</i> <i>p: 0,797</i>
<b>10. dk.</b>	64,47‡	6,15	70,00†	10,08	<i>t: -1,815;</i> <i>p: 0,080</i>
<b>20. dk.</b>	61,53‡	5,34	65,80‡	10,04	<i>t: -1,452;</i> <i>p: 0,161</i>
<b>30. dk.</b>	62,60‡	4,73	65,73‡	9,09	<i>t: -1,183;</i> <i>p: 0,250</i>
<b>40. dk.</b>	63,47‡	3,94	66,60‡	9,80	<i>t: -1,148;</i> <i>p: 0,266</i>
<b>50. dk.</b>	64,93‡	3,77	63,40‡	11,08	<i>t: 0,507</i> <i>p: 0,618</i>
<b>60. dk.</b>	63,87‡	4,99	63,93‡	9,29	<i>t: -0,024;</i> <i>p: 0,981</i>
<b>90. dk.</b>	65,36‡	5,03	63,14‡	10,28	<i>t: 0,723;</i> <i>p: 0,478</i>
<b>120. dk.</b>	65,08‡	3,31	56,40‡	7,53	<i>t: 3,383;</i> <i>p: 0,006**</i>
<b>150. dk.</b>	64,67‡	4,61	63,67†	4,50	<i>t: 0,415;</i> <i>p: 0,685</i>
<b>Eks. öncesi</b>	69,40†	4,40	68,20†	13,78	<i>t: 0,321;</i> <i>p: 0,752</i>
<b>Eks. sonrası</b>	78,13	6,32	86,00†	10,09	<i>t: -2,558;</i> <i>p: 0,017*</i>

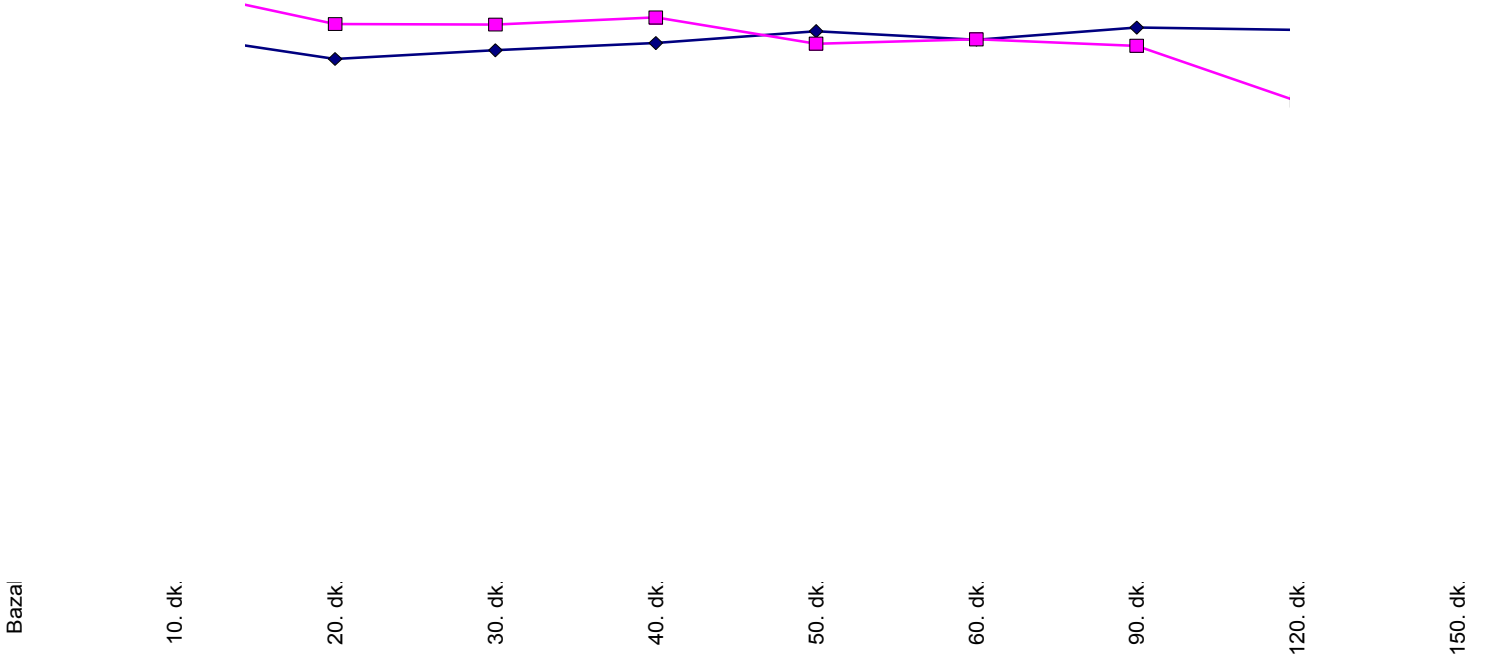
† Grupiçi bazal değere göre karşılaştırıldığında  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı  
‡ Grupiçi bazal değere göre karşılaştırıldığında  $p < 0.01$  ileri düzeyde anlamlı  
\* Gruplar arasında  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı  
\*\* Gruplar arasında  $p < 0.01$  ileri düzeyde anlamlı  
t: Student t test

Bazal, 10. dk, 20. dk, 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 150. dk. ve ekstübasyon öncesi KTA düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). PR grubunun 120. dk. KTA düzeyi, MR grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p < 0.01$ ). PR grubunun ekstübasyon sonrası KTA düzeyi, MR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p < 0.05$ ).

**Grup PR'de;** bazal KTA düzeyine göre 10. dk., 20. dk., 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk. ve 150. dk. KTA düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p < 0.01$ ); bazal değere göre ekstübasyon öncesi KTA

düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Bazal değere göre ekstübasyon sonrası KTA düzeyinde görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Grup MR**'da; bazal KTA düzeyine göre 10. dk. KTA düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0.05$ ); bazal KTA düzeyine göre 20. dk., 30. dk., 40. dk., 50. dk., 60. dk., 90. dk. ve 120. dk KTA düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p<0.01$ ). Bazal değere göre 150. dk ve ekstübasyon öncesi KTA düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Bazal değere göre ekstübasyon sonrası KTA düzeyinde görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).



Şekil 7: KTA grafiği

Tablo 6:Derlenme Kriterleri

<b>Ekstübasyon süresi (dk)</b>	6,13	1,36	5,53	0,74	<i>t: 1,503;</i>
	<b>Grup PR</b>		<b>Grup MR</b>		<i>p: 0,147</i>
<b>Ad-soyad söyleme süresi (dk)</b>	0,66	0,63	0,97	0,82	<i>t: 1,139; p: 0,264;</i>
<b>Spontan solunum başlama süresi (dk)</b>	4,20	1,15	4,73	1,03	<i>p: 0,191</i>
<b>Gözünü açma süresi (dk)</b>	5,73	1,16	5,33	1,11	<i>t: 0,963; p: 0,344</i>

t: Student t test

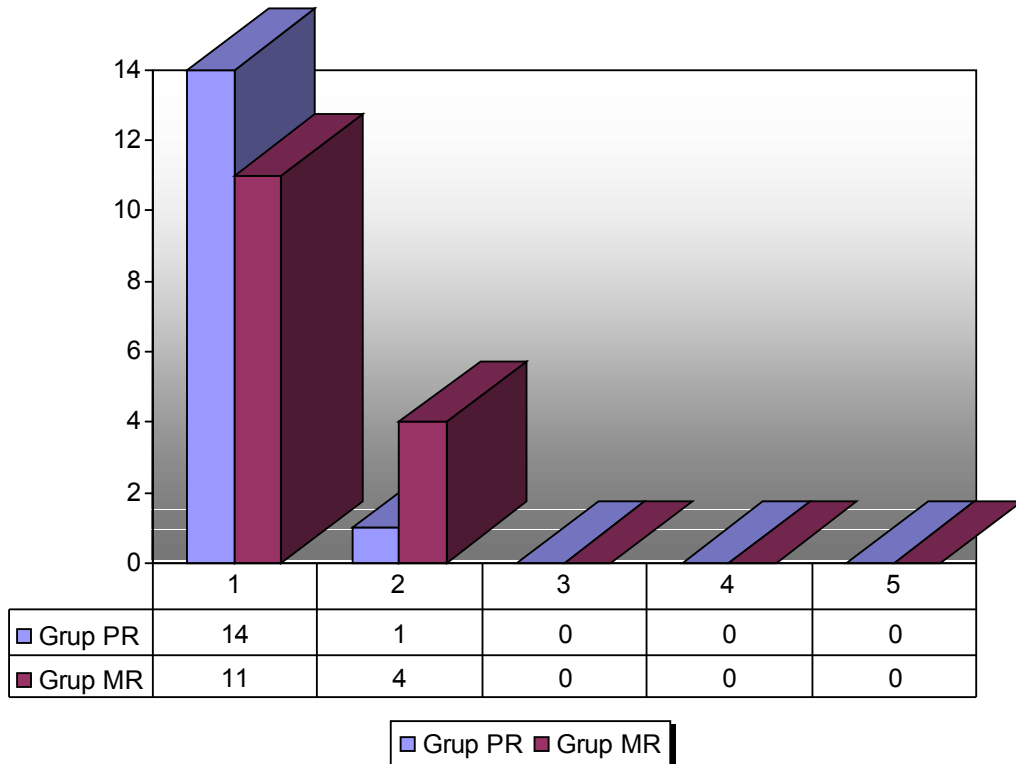
$F\chi^2$ : Fisher's Exact Ki-kare testi

Spontan solunum başlama süresine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gözünü açma süresine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Ekstübasyon süresine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Ad-soyad söyleme zamanına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



### Şekil 8: Peroperatif Kanama Skoru

Peroperatif kanama skoruna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da olguların çoğunluğunun kanama skorlarının 1 olduğu görülmektedir.

Tablo 7: Postoperatif Bulantı/Kusma

		Grup PR		Grup MR		Test ist.;
		N	%	n	%	p
Bulantı/Kusma	Var	3	20	5	33,3	$F\chi^2:$ <b>0,682;</b> $p: 0,682$
	Yok	12	80	10	66,7	

t: Student t test

Bulantı/kusma varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da olguların çoğunluğunda bulantı/kusma görülmemiştir.

Kas rijiditesi her iki grupta meydana gelmemiştir .Bu da remifentanilin indüksiyon dozunun yavaş olarak (90 sn) uygulamasına bağlandı.

Grup PR de 3 hasta (%20), Grup MR de 2 hastada(%17,5) bradikardi nedeniyle antikolinergik (atropin) kullanıldı.

Her iki grupta da flumazenil ve naloksan gereksinimi olmadı.

## TARTIŞMA

Günümüzde orta kulak ameliyatlarının birçoğu mikroskop kullanılarak, genel anestezi altında yapılmaktadır. İyi bir anestezi için mikrocerrahi girişimlerde çok önemli olan kanama kontrolünün sağlanması yanı sıra, cerrahın yapacağı pozisyon ayarlamaları yönünden dikkatli olunmalı ve işlemin kolaylaştırılması için her türlü önlem alınmalıdır. Ayrıca N<sub>2</sub>O'un orta kulak üzerindeki olumsuz etkilerinden kaçınılmalıdır.

Mikroskop altında çalışma gerektiren girişimlerden biri olan orta kulak cerrahisinde, küçük düzeydeki kanamalar bile ameliyat sahasında çalışmayı zorlaştıracağından, kansız bir alan elde etmek için kan basıncının kontrollü bir şekilde düşürülmesi gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan birkaç yöntem(vazokonstrüktörlerin lokal enjeksiyonu, başın yukarıda tutulması ve kontrollü hipotansiyon) için pek çok farmakolojik ajan uygulanmasına rağmen, tek bir ideal ajandan bahsetmek mümkün değildir(9).

Plastik, maksillo-fasiyal, kulak, burun ve boğaz cerrahisi gibi, kontrollü hipotansiyon sonrası kan basıncının hızla normale dönmesinin reaksiyoner kanamaya neden olabileceği durumlarda nispeten yavaş başlayan ve normal kan basınçlarına yavaş dönen orta dereceli hipotansiyon tercih edilir(87).

Propofol ve remifentanil gibi yeni, kısa etkili anestezikler kombine olarak total intravenöz anestezide sıklıkla kullanılmakta, ılımlı bir hipotansiyon oluşturmaktadır(12,13).

Remifentanil; çok kısa etkili yeni bir mü opioid reseptör agonistidir. Fentanil (89) ve alfentanil (12,89) gibi benzer ajanlarla kıyaslandığında, operasyon süresince daha stabil bir hemodinami sağlamaktadır. Yüksek dozlarda veya propofol gibi bir ajanla birlikte kullanıldığında oluşan hipotansiyon da, böyle bir etkinin istendiği girişimlerde tercih edilme nedeni olabilir(11). Diğer bir intra venöz anestezik ajan olarak kullanılabilen midazolam da ,etkisinin hızlı başlaması ve kısa sürmesi,cerrahi girişim sırasında uygulanan infüzyonun kesilmesinden sonraki yarı ömrünün cerrahi prosedürlerden etkilenmemesi nedeniyle remifentanille birlikte uygulanabilir ve güvenlidir(14,15,18,63).

Biz de çalışmamızda, orta kulak cerrahisine yönelik anestezide remifentanil-propofol ve remifentanil-midazolam ile sağlanan kontrollü hipotansiyonun, peroperatuvar kanama, hemodinami ve postoperatuvar derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Remifentanil-propofol kombinasyonunun orta kulak cerrahisi ve diğer cerrahi uygulamalar sırasında volatil anesteziklerle kombinasyonunu karşılaştıran çalışmalar olmakla birlikte, kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla orta kulak cerrahisinde remifentanil-propofol ve remifentanil-midazolam kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ki amaçlarımızdan biri propofol ve midazolamın remifentanil ile kombinasyonlarının ayrı ayrı hipotansif etkilerinin değerlendirilmesiydi. Grupların her ikisinde de anestezi ve hipotansif anestezi süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen ( $p > 0.05$ ), Propofol-remifentanil (Grup PR) grubunun istenen OAB'a ulaşma süresi, midazolam-remifentanil (Grup MR) grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak kısa bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Degoute ve ark.'nın iki çalışmasında timpanoplasti operasyonlarında  $1 \mu \text{kg}^{-1}$  bolus sonrası  $0.2-0.5 \mu \text{kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$  remifentanil infüzyonu,  $120 \mu \text{kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$  propofol (10) veya soluk sonu konsantrasyonu %2 olacak şekilde ayarlanan sevofluran (8,86) ile kombine olarak kullanılmış, ilave bir hipotansif ajan kullanımına gerek kalmadan kontrollü hipotansiyon sağlanmış, orta kulak kan akımında azalmaya neden olarak kuru bir operasyon sahası ve dolayısıyla iyi cerrahi koşullar elde edilmiştir. Biz de çalışmamızda Degoute ve ark.'nın propofol-remifentanil infüzyonu uygulanan grubuna benzer sonuçlar elde ettik.

Remifentanil yüksek dozlarda veya propofol gibi vazodilatör etkili bir ajanla birlikte uygulandığında hipotansiyona neden olabilir(11). Ayrıca bir çok çalışmada propofol uygulamalarının kan basıncını %20-%30 düşürdüğü gösterilmiştir(90,91,92,93). Bu özelliği nedeniyle hipotansif yan etkinin istendiği girişimlerde tercih edilme nedeni olabilir(11). Bizim çalışmamızda da istenilen OAB'ına ulaşma süresinin Grup PR de kısa olmasını buna bağladık. Grup PR' nin aksine, MR grubunda istenilen OAB değerini sağlayabilmek amacıyla uygulanan doz artışlarına rağmen, 15 hastanın 10'unda gliserol trinitrat infüzyonuna ihtiyaç duyuldu. Yapılan

bir grup çalışmada da midazolamın belirgin kan basıncı düşüşüne yol açmadığı ortaya konmuştur(75,82,94,95,96).

Çalışmamızın hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılmasında SAB, DAB, OAB gruplar arasında bazal değerleri benzer bulunmuştur.PR grubu ile MR grupları arasında DAB ve OAB değerlerinde ilk grup lehine gözlenen anlamlı yüksek istatistiksel değerlerin nedeni olarak Grup MR'a ek hipotansif ajan olarak kullanılan gliserol trinitratın hipotansif etkisinin ,remifentanil ile potansiyelize olduğunu düşündük.Gliserol trinitrat hipotansiyon sağlamak amacıyla en sık kullanılan vazodilatör ajanlardandır(97).

Bazal ve ölçüm yapılan tüm zamanların (sadece 120.dk ve ekstübasyon değerleri hariç) KTA düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakta fakat, PR grubunun 120. dk. KTA düzeyi, MR grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Bunun nedeni olarak Grup MR 'da ek kontrollü hipotansiyon ajanı olarak kullanılan gliserol trinitrat infüzyonun greft yerleştirme işleminin tamamlanması sonrası dozunun azaltılması veya tamamen kesilmesine bağlı olarak remifentanilin bradikardi yapıcı etkisinin hakim olmasını düşündük.

PR grubunun ekstübasyon sonrası KTA düzeyi, MR grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0.05$ ).Grup MR 'da kontrollü hipotansiyon amacıyla kullanılan gliserol trinitrat infüzyonunun kesilmesinden sonra, etkinin ortadan kalkması ile rebound hipertansiyon ve /veya taşikardi olması, ya da Grup PR 'de propofolün baroreseptörler üzerindeki etkisinin dokulardan redistribüsyonuna bağlı olarak devam etmesi buna neden olarak düşünüldü(98). Yapılan çalışmalarda, propofol dozu ile orantılı olarak baroreflaks mekanizmasının deprese olduğu ve kalp atım hızının azaldığı, fakat bu azalmanın antikolinergik tedaviye cevap verdiği bildirilmiştir (52,91).

Büyükkoçak ve ark(99). lokal anestezi altında uygulanan sinonazal cerrahide, intravenöz sedasyon için kullanılan dört farklı anestezik ajanın hemodinamiye etkileri ve yan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada; Septoplasti veya fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi geçiren 80 hasta, rastgele dört gruba ayrılarak;birinci gruptaki hastalara midazolam (0,07 mg/kg) ve fentanil(1 µg/kg/dk), intravenöz (İV), ikinci gruptaki hastalara fentanil(1 µg/kg), İV ve propofol infüzyonu (2 mg/kg/sa), üçüncü gruptaki

hastalara midazolam (0,07 mg/kg), İV ve remifentanil infüzyonu (0.05 µg/kg/dk), dördüncü gruptaki hastalara ise propofol (2 mg/kg/sa) ve remifentanil (0.05 µg/kg/dk) infüzyonu uygulanmıştır. Hemodinamik parametreler, midazolam ve remifentanil alan hasta grubunda stabil seyretmiş, propofol ve remifentanil alan hastalarda ameliyatın ikinci yarısında görülen hipoventilasyon dışında yan etki gözlenmemiştir. Sonuç olarak: Sino nazal cerrahide sınırlı uyuşturma ile birlikte uygulanan sedasyon tekniklerinden, midazolam-remifentanil kombinasyonu oldukça stabil hemodinami sağlamış ve yan etkilerinin azlığı bakımından propofol-remifentanil infüzyon grubunun midazolam-remifentanil kombinasyonuna alternatif olabileceği düşünülmüştür. Bizde çalışmamızda propofol-remifentanil infüzyonunun kontrollü hipotansiyon amacıyla kullanımında, hem yan etki sıklığının daha az hem de stabil bir hemodinami sağlamada daha etkin olduğunu saptadık.

Orta kulak ameliyatlarında, fasial sinirle ilgili gelişebilecek komplikasyonların erken dönemde tanınması, ancak hastanın kendine gelmesiyle yapılabilecek fizik muayeneyle mümkün olabileceğinden, derlenmenin kısa sürede gerçekleşmesi, bu tür ameliyatlarda anestezi açısından önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ledderose ve ark.(100) TİVA' nın, inhalasyon anestezisine göre daha hızlı uyanma sağladığını ve bunun önemli bir avantaj olduğunu belirtmişlerdir. TİVA'dan hızlı uyanmayı sağlayacak olan anestezinin farmakokinetik özellikleri kısa dağılım fazı, yüksek klirensi ve kısa eliminasyon yarı ömrüdür.

Chung ve ark.'nın (101) kısa süreli cerrahi girişim geçirecek olgularda yaptıkları çalışmalarında, remifentanil 1 µ kg<sup>-1</sup> bolus dozun ardından, 0.5 µ kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> infüzyon hızıyla uygulanmış, entübasyon sonrası infüzyon hızı yarıya düşülmüş, volatil anestezikler veya propofol ile total iv anestezi sağlamada kullanılmış, postoperatif derlenme grupları arasında benzer olarak değerlendirilmiştir. Loop ve ark.'nın (102,103) çalışmalarında da, kulak burun boğaz cerrahisinde 1 µ kg<sup>-1</sup> bolus dozu takiben 0.5-1.0 µ kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> infüzyonla uygulanan remifentanil dozu propofol, desfluran veya sevofluran ile dozları sabit tutulacak şekilde kombine edilmiş, hemodinamik yanıtı göre remifentanil dozu titre edilmiş (0.3-0.5 µ kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup>), gözünü açma, ekstübasyon ve adımı, doğum tarihini söyleme zamanları ile değerlendirilen erken derlenme grupları arasında benzer bulunmuştur. Bizde çalışmamızda grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptamadık.

Larsen ve ark. (104) ise TİVA'yı (propofol-remifentanil). sevofluran ve desfluran anestezisi ile karşılaştırmışlar ve TİVA ile ekstübasyon ve göz açma süresini desfluran ve sevoflurana göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulmuşlardır. Bunu remifentanilin desfluran ve sevoflurana göre daha hızlı elemine edilmesine bağlamışlardır. Ek olarak desfluran ve sevofluran gruplarında opioid olarak remifentanil yerine fentanil kullanılmasının rezidüel etki nedeniyle göz açma ve ekstübasyon süresini uzatabileceğini belirtmişlerdir.

De Grood ve ark.(34) mikrolaringeal cerrahi uygulanacak olan hastalara propofol indüksiyonunu takiben alfentanil ile kombine propofol infüzyonu uygulamışlardır. Hastalar arasında yaşlı hastalar da bulunmasına rağmen, uyanma ve oryantasyon sürelerini 7 dakika civarında bulmuşlardır. Price ve ark(105) propofol ve fentanil kombinasyonu kullanarak uyguladıkları gününbirlik cerrahi işlemlerdeki TİVA' da uyanma süresini 5 dakika, oryantasyon süresini 7 dakika olarak bulmuşlardır.

Grundmann ve ark.(106) vertebral diskektomi operasyonu yapılan 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları propofol ve desfluran gruplarına ayırmışlardır. Propofol grubunda, anestezi indüksiyonu remifentanil 1  $\mu$  /kg ve propofol 1.5 mg/kg ile sağlanmış ve anestezi idamesi, 2 mg/kg/s propofol ve 0.5  $\mu$  /kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlanmıştır, Remifentanil infüzyonu 15 dk sonra %50 azaltılmıştır. Spontan solunum zamanı 3.8 dk, gözünü açma zamanı 3 dk, oryantasyon zamam 4.8 dk bulunmuştur. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında gözünü açma ve oryantasyon zamanı daha kısa bulunmuştur. Bunu çalışmamızda propofol infüzyonunun 6-12 mg/kg/h infüzyon hızında kullanılmasına bağladık.

Demirbilek ve ark.(107) septoplasti veya septorinoplasti geçirecek olgularda, remifentanil ile birlikte uygulanan propofol, desfluran ve sevofluranın intraoperatif kontrollü hipotansiyon sağlanması, cerrahi alan kalitesi ve derlenme üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmasını amaçlanan çalışmalarında ASA 1 grubu, 18-47 yaş aras, 54 olgu rasgele üç gruba ayrılarak, 1  $\mu$  kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> bolus doz sonrası 0,25  $\mu$  kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> remifentanil infüzyonuna başlanmış. Propofol grubuna, 1,5 -2 mg kg<sup>-1</sup> propofol ve sonrasında 100-200  $\mu$  kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> propofol infüzyonu; sevofluran grubuna %7 sevofluran %100 O<sub>2</sub> ile indüksiyon sonrası %1-2 sevofluran ve hava- O<sub>2</sub> karışımı; desfluran grubuna propofol 1,5-2 mg kg<sup>-1</sup> verildikten sonra %4-6 desfluran ve hava- O<sub>2</sub> karışımı

uygulanmış. Cerrahi süresince sistolik arter basıncını (SAB) 80-100 mmHg arasında tutacak şekilde ilaç dozları ayarlanmış. Kanama miktarı ve cerrahi alan skoru her üç grupta da 0 dan 3'e kadar artan skalada benzer olarak 1 bulunmuş. Bizim de çalışmamızda baktığımız bir parametre olan cerrahi kanama skorunun (0:kanama yok,5:cerrahi alanı tehit eden kanama ) iki grupta da olguların çoğunluğunda 1 olduğunu gördük.

Koçkesen'nin(108). orta kulak ameliyatlarında tiopenton-isofluran-fentanil ile propofol - fentanil infüzyonu kullandığı ve kanama, uyanma ve hemodinamik parametreler açısından karşılaştırdığı tezinde 0 dan 3' e kadar artan cerrahi kanama skalası kullanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da propofol grubunda tiopenton - isofluran grubuna göre cerrahi kanamanın daha az olduğunu bulmuş propofol infüzyonunun etkili bir kanama kontrolü sağlandığını bildiren çalışmalarını referans olarak göstermiştir(20).

Eberhart ve ark.(86) endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan hastalarda propofol-alfentanil infüzyonu ve propofol-alfentanil-isofluran dengeli anestezisini karşılaştırdığı çalışmasında 6 puanlı skala kullanmış ve cerrahi alanın kuruluşu İVA grubunda anlamlı ölçüde daha iyi bulunmuştur. Aynı grupta kan kaybı eğilimi daha az bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Bulantı ve kusma, en önemli postoperatif sorunlardan biri olup hastaya büyük sıkıntı verebilir. Sıklığı % 30 – 80 arasında değişmektedir. Hastaları huzursuz etmesi yanında şiddetli olduğunda sıvı - elektrolit kaybı, hava yollarına aspirasyon, ameliyat sahasının kirlenmesi, intraoküler ve intraabdominal basıncı artırması nedenleriyle de arzu edilmeyen bir durumdur. Propofolün antilemetik etkisi bilinen bir özelliğidir(109). Midazolam, tiopental ve izofluranın böyle bir etkisi yoktur.

Balile ve ark.(110) laparoskopik girişim yapılacak 80 hastaya iki anestezi birleşim ile TİVA uygulamışlar; Grup I' de alfentanil, propofol ve veküronyum Grup II' de alfentanil, midazolam, ketamin ve veküronyum kullanmışlardır. İki grup arasında postoperatif kusma görülme insidansını propofol uygulanan Grup I' de daha az hastada postoperatif kusma gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda bulantı/kusma varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda hiçbir olguda kas rijiditesi saptanmadı. Bunun nedeni olarak, remifentanil indüksiyon dozunun 90 sn gibi bir sürede uygulanması olarak düşünüyoruz.

Grup PR de 3 hasta (%20),Grup MR de 2 hastada(%17,5) bradikardi nedeniyle antikolinergik (atropin) kullanıldı.

Her iki grupta da flumazenil ve naloksan gereksinimi olmadı.

Sonuç olarak; orta kulak cerrahisine yönelik anestezide Propofol-Remifentanil ve Midazolam-Remifentanil ile sağlanan kontrollü hipotansiyonun, peroperatuvar kanama, hemodinami ve postoperatuvar derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladığımız bu çalışmada, gruplar arasında demografik ve hemodinamik parametrelerin incelenmesinde anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat PR grubunu kontrollü hipotansiyon uygulanan tüm vakalarda, MR grubuna göre cerrahi kanama skoru ve postoperatif derlenme kriterleri açısından anlamlı fark olmamasına rağmen istenilen hemodinamik stabilitenin daha çabuk ve ek hipotansif ajan kullanılmadan sağlanabilmesi nedeniyle daha üstün bulduk. Buna rağmen midazolamın da remifentanil ile birlikte orta kulak cerrahisinde hipotansif bir ajanla birlikte güvenle kullanılabileceği kanaatindeyiz.

## ÖZET

Bu çalışmada orta kulak cerrahisine yönelik hipotansif anestezide propofol-remifentanil ve midazolam-remifentanil kombinasyonlarının peroperatuvar kanama, hemodinami ve postoperatuvar derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

ASA I-II grubu 30 olgu rasgele 2 gruba ayrıldı. Premedikasyon uygulanmayan tüm olgularda anestezi indüksiyonunda, 1  $\mu$  kg<sup>-1</sup> remifentanil bolus dozu ve 0,5 mg atrakuryum ile Grup MR'de 0,2 mg kg<sup>-1</sup> midazolam, Grup PR'de 2 mg kg<sup>-1</sup> propofol uygulandı. Anestezi idamesinde 0.25  $\mu$  kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> remifentanil infüzyonu ile birlikte, Grup MR'de 0,05 mg kg<sup>-1</sup> midazolam, Grup PR'de 6 mg kg<sup>-1</sup> saat<sup>-1</sup> propofol infüzyonu ile O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O karışımı kullanıldı. Olgular sistolik, diastolik, ortalama arter basınçları (SAB, DAB, OAB), kalp atım hızı (KAH), peroperatuvar kanama, derlenme kriterleri bakımından değerlendirildi.

Çalışmamızda demografik veriler ve hemodinamik parametrelerin bazal değerleri (SAB, DAB, OAB) gruplar arasında benzer bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmada Grup PR 'de anlamlı yüksek istatistiksel değerler bulunmuştur. Bazal ve ölçüm yapılan tüm zamanların (sadece 120.dk ve ekstübasyon değerleri hariç) KTA düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakta fakat , PR grubunun 120. dk. KTA düzeyi, MR grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.01). PR grubunun ekstübasyon sonrası KTA düzeyi, MR grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu(p<0.05). Peroperatuvar kanama skoru ve derlenme süreleri gruplar arasında benzer olarak değerlendirildi.

Orta kulak cerrahisine yönelik hipotansif anestezide, remifentanilin propofol veya midazolam ile kullanımında hemodinamik etkileri birbirine benzer olarak değerlendirilmiş, etkin bir kontrollü hipotansiyonu ilave bir potent hipotansif ajan kullanımı gerektirmeden sağlayan propofolün midazolama göre daha üstün olduğu,fakat ek hipotansif ajan kullanıldığında midazolamında propofol gibi iyi bir cerrahi görüş alanı, güvenli ve benzer derlenme süreleri sağlması nedeniyle orta kulak cerrahisinde güvenle kullanılabilceği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Remifentanil, propofol,midazolam, kontrollü hipotansiyon

## KAYNAKLAR

1. Donlon Jr. JV. Anesthesia for Eye, Ear, Nose, and Throat Surgery. In: Miller RD(ed). Anesthesia. Fifth edition. New York: Churchill Livingstone; 2000, 2173-2198.
2. Anesthesia and management of the difficult airway Brown CDA on chapter 12 pp 216-249 Mosby 1998 St.Louis Missouri.
3. Otolaryngology head neck surgery Third edition volum I, Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE.
4. Timpanoplasti masteidektomi ve stapes cerrahisi Fisch U, çeviri Uluğ T. Nobel Tıp Kitap Evi 1996 İstanbul.
5. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi 2. Baskı Nobel Tıp Kitap Evi, Çakır N. 1999 İstanbul .sayfa 75-77
6. Abrams PH, Shah PJR, Bryning K, Gaches CGC, Ashken MH. Green NA: blood loss during transurethral resection of the prostate. Anaesthesia; 1982 ,37: 71-3
7. Aken HV, Miller ED: Deliberate Hypotension: Anesthesia 5th edi. Miller RD (ed) Churchill Livingstone, USA 2000, S: 1470-90
8. Degoute CS, Ray MJ, Gueugniaud PY, Dubreuil C. Remifentanil induces consistent and sustained controlled hypotension in children during middle ear surgery. Can J Anaesth 2003; 50: 270-276.
9. Pavlin JD, Colley PS, Weymuller EA JR, et al. Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery. Am J Otolaryngol 1999; 20: 96-101.
10. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M, Dubreuil C, Bansillon V, Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. Can J Anaesth 2001; 48: 20-7.
11. Cohen J. Royaton D. Remifentanil. Curr Opin Crit Care 2001 ;7 ;227-31.
12. Philip BK, Seuder PE, Chung F, et al. Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. Anesth Analg 1997; 84:515-521
13. Chillemi S, Sinardi D, Marino A, Mantarro G, Campisi R. The use of remifentanil for bloodless surgical field during vertebral disc resection. Minerva Anesthesiol 2002; 68: 645-649.
14. Ailonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. Clin Pharmacol Ther 1981;30:653-661.
15. Amrein R, Cano JP, Eckert M, Coassolo P. Pharmacokinetic von Midazolam nach intravenöser Verabreichung. Arzneim Forsch 1981; 31:2202-2205.

16. Crevoisier C, Eckert M, Heizmann P, Thurneysen D, Ziegler W. Relation entre l'effet clinique du midazolam apres pharmacocinetiques. *Arzneim Forsch* 1981; 16:2211 -2215.
17. Whers R.E: Hearing and anatomical result with homograft tympanoplasty *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1989, 10: 181-182
18. Miller D. Roland: *Anaesthesia Fourth Edition* 1994 p. 2193-2195.
19. Patterson M.E, Bartlett PC.: Hearing impairment caused by intratympanic pressure changes during general anaesthesia. *Laryngoscope* 1976, 85: 399.
20. Lecomte D., Vulser C., Dassier P., Cousin M.Th.: interet du propofol dans la microchirurgie de l'oreille moyenne. *Cahiers d'Anesthesiologie - Tome 35 - N° 6 Octobre- 1987-p.465-471*
21. Holford NGH, Sheiner LB: Understanding the dose-effekt relationship: of pharmacodynamics-phomadynamic models. *Clin Pharmacokinetic.* 1981, 6: 429-53.
22. Minto CF, Schnider TX, Egan TD: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Model development. Anesthesiology.* 1997; 86: 10-23.
23. Glass PSA, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999. 89: 7-14.
24. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P; et al. The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers *Anesthesiology* 1993 ; 79: 88 1-92.
25. Bovill JG: *Opioid drugs: Anaesthetic Physiology and Pharmacology.* 1st edi. McCaughey W, Ciarke RSJ, Fee JPR Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, New York 1997, St 227-52
26. Morgan CE, Mikhail MS: *Nonvolatile anesthetic agents: Clinical Anesthesia.* 2nd edi. Morgan CE, Mikhail MS (eds) Appleton & Lange, Connecticut 1996, 5: 128-48
27. Patel SS, Spencer CM: Remifentanil. *Drugs* 1996; 52: 417-27.
28. Glass PSA: Remifentanil: A new opioid. *Clin Anesth* 1995; 7: 558-63.
29. Warner DS, Hindman B.J., Todd M.M., et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348-53.
30. Trotoux J., Copper -Royer f., Bail I., Fould L., Margoloff B.: Votre experience de l'anesthesia dans la chirurgie de l'oreille. *Etude sur deux ans .Annales d'Oto-Laryngologie* 1982 ; 99, 319.
31. Mc Collum JSC, Dundee JW, et al. Propofol dose requirements in unpremedicated patients. *Br.J. Anaesth.* 1987; 59: 808.

32. Rolly G, Versichelen L. Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia in premedicated patient. *Anesthesia* 1985;40:945-948.
33. Kay B, Rolly G, ICI 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977;28:303.
34. De Grood PMRM, Mitsukuri S, Van Egmond J, Rutten JMJ, Crul JF. Comparison of etomidate and propofol for anesthesia in microlaryngeal surgery. *Anesthesia* 1987;42:366.
35. Sun S, Köse Y, Özkoca S. Propofol ile indüksiyon. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Mecmuası* 1989;17:199,
36. Kay NH, Sear JW, Uppington J. Disposition of propofol in patients under going surgery. *Br.J. Anesth.* 1986;58:1075.
37. Clarke RSJ: Intravenous anaesthetic drugs: Anaesthetic Physiology and Pharmacology. 1st edi. McCaughey W, Clarke RSJ, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, New York 1997,S: 177-90
38. Cockshoot ID. Propofol pharmacokinetics and metabolism an overview. *Postgraduate Med. J.* 1985,61:45-50.
39. Mackenzie N, Grant IS. *Br.J,Anaesth.* 1985;57:725-31.
40. Suer AH, Esen H, Tatar H, Çiçek MS. Koroner arter cerrahisinde fentanil/propofol anestezisi ile alfentanil/propofol anestezilerinin hemodinamik kıyaslaması. *Türk Anestezi ve Cem. Mecmuası*, 1993;51:147-152.
41. Collins J, Wincert; *Principles of Anaesthesiology*. Third edition: 712-722, 768-772.
42. Valtonen M, Lisalo E, Kanto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children, pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesth.* 1989;Second 33:152-155.
43. Sampson IH, Plosker H, Cohen M, Kaplan JA. Comparison of propofol and maintenance of anaesthesia for outpatients surgery. *Br.J.Anaesth*, 1988;61:707-711:
44. Murphy DG, Myers DS, Davies MJ, et al. The antioxidant potential of propofol. *Br.J. Anaesth.* 1992;68:613-618.
45. Dundee JW, Robinson FP, et al. Sensitivity to propofol in the elderly, anaesthesia 1986;41:482-485.
46. Rolly G, Versichelen H, et al. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *Br.J.Anaesth.* 1985 ;57 :743-746.
47. Mc Collum J.S.C., Dundee J.W. et al.; Propofol dose requirements in unpremedicated patients. *British J. Anaesthesia* .1987; 59-808.

48. Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJ. Intravenous anaesthetic agents. Synopsis of Anaesthesia 11<sup>th</sup> ed. ButterworthHeinemann 1993.
49. Sbel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anaesthetic agent. *Anaesthesiology* 1989; 17:200-217.
50. Foex P, Sear JW, Diedericks J. Cardiovascular effects of Propofol. Focus on infusion — intravenous anaesthesia. Edit Prys- Roberts C, Grundy E, Yate P, Current Med Lit. London 1991;1:95.
51. Fahmy NR, Puskin TA, et al. Circulatory and catecholamine responses to endotracheal intubation after induction with thiopental or propofol. *Anaesthesiology* 1989;71 :A 946.
52. Kanto J., Voltonen M. et al.: Comparison of propofol and thiopental for induction for anaesthesia in children. 9<sup>th</sup>. World Congress of Anaesthesiologists, Abstracts Volume 2. A. 0809. Washington, 22- 28 May, 1988
53. Patrick Mr., Blair I.J. et al.: A comparison of the haemodynamic effects of propofol and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad. Med. J.* 1985;61 (3):23-27.
54. Stakes D.N. Hutten P.: Rate dependent induction phenomena with propofol, implication for the relative potency of intravenous anaesthetics. *Anaesth Analg.* 1991;72:578.
55. Goodchild C., Serrea J. M.: Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J. Anaesth.* 1989; 63: 87.
56. Coetzee A., Favric P., et al.: Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular after load. *Anaesth. Analg.* 1989;69:473.
57. Creteur C., Lamy M., Lorbsisson R., et al.: Electrophysiological effect of propofol in patients with rhythm or conduction disturbances. In 9<sup>th</sup> World Congress of Anaesthesiologists, Washington, May, 1988
58. Goodman NW, Carter JA, Black AMS. Some ventilatory effects of propofol as a sole anaesthetic agent. Preliminary studies, *Postgraduate Med.* 3. 1985;61 (suppl.3):62.
59. Vautrin DA, Gueant JL. Focus on infusion. Current Medical Literature Ltd. London 1991.
60. Stoelting RK. Pharmacology in Anaesthetic Practice Philadelphia, J.B. Lippincott 1987;6:69
61. Maecos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med. J.* 1985;61(suppl.3):62

62. Russel GN, Wright EL, Fox MA. Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary by-pass. *Anaesthesia* 1989 ;44 :205-208.
63. Esener Z. Klinik anestezi. Logos Yayıncılık Tie. A.Ş. 1991;177-192.,378-383
64. Mitterschiffthaier G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC. Safe use of propofol in a patient with acute intermitten porphyria. *Br.J.Anaesth.* 1988;60:109-111.
65. Kasraire N, Causing TB. Propofol and the patient with hereditary coproporphria. *Anaest Analg* 1993;77:862-863.
66. Reiz S, Balfors E, Sorensen NT. Isoflurane - A powerfull coronary vasodilator in patient with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1981; 59:91- 97.
67. Jensen S, Hüttel A, Schou-Olesan A. Venous complications after i.v. administration of diezemuls(diazepam) and dormicum (midazolam). *Br J Anaesth* 1981;53:1083-1085
68. Revers JG, Frangen RJ, Vinik R. Midazolam pharmacology and uses. *Anesthesiol* 1985;62:310-324.
69. Anders N. Pharmacokinetics of benzodiazepines and their antagonists. *Bailliere's Ciinical Anaesthesiology* 1991 5(3):615-634.
70. Larsen R, Rathberger 3, Bagdahn A, Lange H, Riecke H, Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. Comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1988; 43:25-31.
71. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Gteenblat DJ. Midazolam Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62:310-324.
72. Avram M, Fragen R, Coldwell N. Dose-finding and pharmacokinetic study of intramusculer midazolam. *J Ciin Pharmacol* 1987;27:3 14-17.
73. Kronbach T, Mathys D, Umeno M, Gonzales FI, Meyer UA. Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochromeP450. *Mol Pharmacol* 1989;36:89-96.
74. Greenblat DJ, Locniskar A, Ochs HR, Lauven PM. Automated gas chromatography for studies of midazolam pharmacokinetics. *Anestbesiology* 1981;55; 176-179.
75. Langlois S, Kreeft JR, Chouinard G, Ross-Chouinard A, East S, Ogilvie RI. Midazolam :kinetics and effects on sensorium and haemodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23(No.3): 273-278.
76. Vinik HR, Reves JG, Wright D. Premedication with intramusculer midazolam: a prospective randomized double blind study. *Anesth Analg* 1982;61 :933-937.
77. Zınc B. Midazolam zur intramuscularen pramedication bei kindern. VII.European Congress of Anaesthesiology. 1986;91:A807.

78. Forster A, Gardez JP, Suter PM. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980;53:494-497.
79. Gross JB, Smith TC. Ventilation after midazolam and tiopental in subject with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1981;58:540-544.
80. Caba F, Echevarria M, Morales R, Guerrero JA, Rodriguez R. Synergism of midazolam and propofol in the induction of anesthesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1993; 40(2): 69-71.
81. Bianchi M, Mantegazza P, Tammiso R, Zonta N, Zambotti F. Peripherally administered benzodiazepines increase morphine-induced analgesia in the rat Effect of Ro 15-3505 and FG 7142. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1993; 322: 5 - 13.
82. Forster A, Gardaz J-P, Suter P, Gemperle M. I.v. midazolam as an induction agent for anaesthesia. A study in volunteers. *Br J Anaesth* 1980; 52: 907-911.
83. Hong W, Short TG, Hui TW. Inotropic and anesthetic interactions between ketamine and midazolam in female patients. *Anesthesiology* 1993;79(6):1227-1232.
84. Dökmeci İ. Toksikoloji: Akut Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1988; 237.
85. Tong C, Eisenach JC.  $\alpha_2$  - Adrenergic Agonists. *Anesthesiology Clinics of North America* 1994; 12(1): 49 -63.
86. Eberhart LH, Folz BJ, Wulf H, Geldner G. Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2003; 113: 1369-1373.
87. Simpson P. Preoperative blood loss and its reduction: The role of the anaesthetist. *Br J Anaesth* 1992; 69: 498-507.
88. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, et al. Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86: 514-524.
89. Schuttler J, Albrecht S, Breivik H, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52:307-317.
90. Claeys MA ;Gepts Camu E, Haemodynamik changes during anaesthesia induced and maintained with propofol *Br J Anaesth* 1988; 60: 3 - 9.
91. Coetzee A, Fourie P, Coetzee J, Badenhorst E, Rebel A, Bolliger C, Uebel R, Wium C ,Lombard C. Effects of various plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anesth Analg* 1989; 69: 473-483.
92. Jessop E, Ground PM, Morgan M, Lumley J. Comparison of infusion of propofol and methohexone to provide general anaesthesia during surgery with regional blockade .*Br J Anaesth* 1985;57:1173-1177

93. Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C, Turtle MJ, Spelina K ,Haemodynamic effects of prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. Studies in association with peripheral arterial surgery .Br J Anaesth 1987; 59:954-960.
94. Conner JT, Katz RL, Pagano CW. Ro 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. Anesth Analg 1978; 57: 1 - 5.
95. Nilsson A, Tamsen A, Perrson MP. Midazolam-fentanyl anaesthesia for major surgery. Plasma levels of midazolam during prolonged total intravenous anaesthesia. Acta Anaesthesiol scand 1986; 30: 66- 69.
96. Fragen RJ, Gahl F, Caldwell N. A water soluble benzodiazepine, Ro 21-3981, for induction of anaesthesia. Anesthesiology 1978; 49: 41 -43.
97. Endrich B, Franke N, Peter K, et al. Induced hypotension: Action of sodium nitroprussid and nitroglycerin on the microcirculation. Anesthesiology 1987; 66:605.
98. Tobias JD. Controlled hypotension in children: A critical review of available agents. Pediatric Drugs 2002; 47:439-53.
99. Büyükkoçak .Ü, Koç.C, Özcan.Ş, Kaya.T. Sinonazal cerrahide farklı intravenöz sedasyon teknikleri, Türk Otolarengoloji Arşivi, 2003; 41(1): 25-30.
100. Ledderose H ,Rester P, Carlsson P. Comparison of recovery time and side-effects after propofol infusion or isoflurane in ENT patients with regional block. In :Update on propofol ,ICI. Pharmaceuticals 1987; p.A17.
101. Chung F, Mulier JP, Scholz J, et al. A comparison of anaesthesia using remifentanyl combined with either isoflurane, enflurane or propofol in patients undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 790-798.
102. Loop T, Priebe HJ. Recovery after anesthesia with remifentanyl combined with propofol, desflurane, or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. Anesth Analg 2000; 91: 123-129.
103. Loop T, Priebe HJ: Prospective, randomized cost analyses of anesthesia with remifentanyl combined with propofol, desflurane or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 1251-1260.
104. Larsen BT, Seitz A, Larsen R: Recovery of cognitive function after remifentanyl propofol anesthesia: A comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 2000;90: 168-74.
105. Price ML, Walmsley A, Swaine C,Ponte J, Comparison of a total intravenous technique using a propofol infusion, with an inbalation technique using enflurane for day case surgery. Anaesthesia 1988; 43: 84- 87.
106. Grundmann U, Risch A, Klinschmidt S, Klatt R, Larsen R. Remifentanyl-propofol anesthesia in vertebral disc operations: a comparison with desflurane —NO<sub>2</sub> inbalation anesthesia. Effect on haemodynamic and recovery.

107.Demirbiler S,Gülhaş N Öztürk E , But A.K,Aslan Ü,Ersoy MÖ.Kontrollü hipotansiyonda remifentanil ile birlikte uygulanan propofol,desfluran ve sevofluranın etkinliği.Journal of Anesthesia 12(3)2004;191-196.

108.Koçkesen Y. Orta kulak ameliyatlarında tiopenton-isofluran-fentanil ile propofol – fentanilin cerrahi kanama, uyanma ve hemodinamik parametreler açısından karşılaştırılması.Tez çalışması.1996.Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.İstanbul.

109. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. a Lange medical book, Prentice-Hall international Inc., Stamford, USA, 1996; 109 - 148.

110. Baillie R, Craig G, Restall J. Total intravenous anaesthesia for laparoscopy. Anaesthesia 1989; 44: 60- 63.