

TC. SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
ŞEF : Uz.Dr. Serhan ÇOLAKOĞLU

**ESMOLOLÜN, HEDEF–KONTROLLÜ İNFÜZYON POMPASI
YARDIMIYLA KULLANILAN PROPOFOL İNDÜKSİYON
DOZU, BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS) VE HEMODİNAMİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Utku TURA

İstanbul - 2006

TEŐEKKÜR

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

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

Eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında deneyim ve bilgilerini, yardımını, ve sabrını esirgemeyen tez uzmanım Başasistan Uz.Dr. Ayşegöl ÇİZEN'e,

Her konuda bizlere destek olan II.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Şef Yardımcıları Uz.Dr. Elif BOMBACI ve Uz.Dr. Banu ÇEVİK'e,

Berberce çalışmaktan zevk duyduğum I. ve II.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinikleri başasistan ve uzmanlarına,

Herzaman yanımda olup sevgi ve dostuklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve tüm yoğun bakım hemşire ve personeline,

Sonsuz teőekkür ve saygılarımla...

Dr. Mehmet Utku TURA

İSTANBUL – 2006

İÇİNDEKİLER

Giriş	4
Genel Bilgiler	6
Gereç ve Yöntem	21
Bulgular	28
Tartışma	43
Sonuç	50
Özet	52
Kaynaklar	55

A-GİRİŞ

Genel anestezi de amaç, yeterli derinlikte hipnoz, analjezi ve kas gevşemesi sağlamaktır. Bunun yanısıra ideal bir anestezi uygulaması, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına zarar vermeden uygun cerrahi ortamı, hemodinamik dengeyi sürdürmeli, kısa sürede, güvenli ve kaliteli bir derlenme dönemi sağlamalıdır. Anestezi sonrasında, daha hızlı bir derlenme amacıyla etkisi çabuk başlayıp sonlanan anestezi ajanlarına yönelik çalışmalar artmıştır.

Dengeli genel anestezi uygulaması intravenöz ve volatil anestezi ilaçları, kas gevşeticiler ve analjeziklerle sağlanmaktadır. Genel anestezi uygulaması, anestezi indüksiyonu ve anestezinin idamesi basamaklarından oluşmaktadır. Anestezi indüksiyonu ve anestezinin devamlılığı hem intravenöz hem de volatil ilaçlarla sağlanabilmektedir. Anestezi indüksiyonunda intravenöz ajanlar sıkça kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan birisi olan propofol total intravenöz anestezi (TİVA) ve sedasyon uygulamalarında kısa etki ve hızlı derlenme süresi nedeniyle tercih edilmektedir.

Propofol uygulanması çeşitli yöntemlerle olmaktadır. Bunlar, manuel olarak bir enjektör yardımıyla vücut ağırlığına göre intravenöz yavaş bolus, bir perfüzyatör yardımıyla elle ayarlanan değerlere göre yavaş intravenöz infüzyon (manually-controlled infusion; MCI) ve 1980'lerin başlarından itibaren kullanılmaya başlanan yöntem olan hedef-kontrollü infüzyon (HKİ) (target-controlled infusion; TCI) pompası yardımıyla olmaktadır.

Genel anestezi sırasında, gerek entübasyon gerekse ağırlı cerrahi uyarıya yanıt olarak; refleks taşikardi, hipertansiyon gibi bazı hemodinamik yanıtlar meydana gelir. Dengeli anestezi uygulamasında volatil anesteziğin konsantrasyonu ya da opioid analjeziğin dozu artırılarak bu hemodinamik yanıt baskılanmaya çalışılır.

Ayrıca anestezi ilaçlarının etkisini hızlandırmak ve hemodinami üzerine olumlu etkileri nedeniyle uygulanan anestezi ilaç miktarını azaltan yardımcı - adjuvan- maddelerden de faydalanılmaktadır. Beta-blokerler, alfa2-agonistler bu maddelere örnek olarak sayılabilir.

Esmolol kısa etkili kardiyoselektif bir beta-bloker olup entübasyon, cerrahi uyarı ve uyanma dönemindeki artmış hiperdinamik yanıt yani taşikardi ve hipertansiyonun kontrolünde etkilidir.

Bispektral indeks skalası (BİS), EEG dalgalarının analizi ile hipnoz sağlamak üzere kullanılan anestezi ilaçlarının hipnotik etkilerini değerlendiren objektif bir monitörizasyon yöntemidir.

Bu çalışmamızda kısa etkili bir beta-bloker ilaç olan esmololün iki farklı dozu ve kontrol grubunun HKİ ile uygulanan propofol indüksiyon dozu, BİS, ve hemodinamik parametreler üzerine etkisi araştırıldı.

B- GENEL BİLGİLER

HEDEF KONTROLLÜ İNFÜZYON (HKİ)

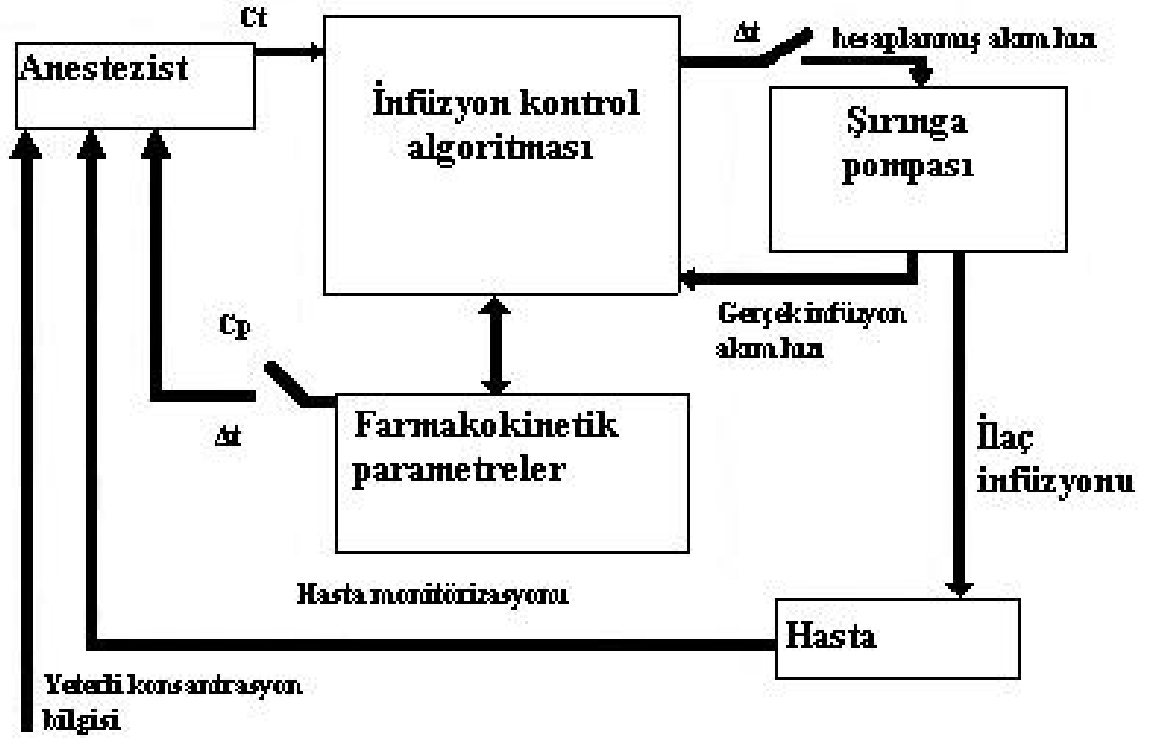
Hedef kontrollü infüzyon (HKİ) özellikle intravenöz anestezi ilaçları uygulama yöntemidir. HKİ'nin amacı ilacın plazmada veya etki yerinde ulaşması ve koruması istenen «hedef» konsantrasyonun sağlanmasıdır. Hedef konsantrasyon başlangıçta anesteziyolog tarafından istenen klinik etkiye ulaşmak amacıyla belirlenir(1,2).

Cerrahi uyarı, hastanın bireysel özellikleri ve uygulanan ek ilaçlara göre istenen anestezi ihtiyacı yönelik plazma ve etki yeri konsantrasyonunun titrasyonunda HKİ anestezi uygulamada daha güvenli bir kullanım sağlar.

Bu teknik ardışık olarak uygulanan doz artırımları ile yaklaşık %30 olarak tahmin edilen bireysel farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkları hesaba katarak anestezi ilaçlarının daha iyi titrasyonunu sağlar(3). İstenilen konsantrasyon platosu, ayarlanmış bolus ve otomatik olarak değişen infüzyon hızı ile elde edilir ve korunur. HKİ anestezi ilaç konsantrasyonu ile klinik olarak istenen etkileri daha iyi ayarlar ki, bu özellikle indüksiyon ve derlenme süresinin tahmininde anestezi açıdan çok önemlidir(1,4,5).

Teorik temel

Bu infüzyon tekniği önceden belirlenen bir hedef konsantrasyonu birim zamanda enjektör pompasıyla uygulanması gereken ilaç miktarına dönüştürür. Bu dönüşüm pompanın içinde bulunan ve yollanan ilacın farmakokinetik modelini içeren bir algoritmayla programlanmış mikroçip tarafından otomatik olarak yapılır(1).



Şekil 1: HKİ'nin yürütülen farmakokinetiğinin şematik gösterimi. Δt , infüzyonun hız hesaplamasının zaman aralığı.

Bu algoritma istenen hedef konsantrasyona ulaşmak için gereken infüzyon hızını sürekli hesaplayarak komutu pompaya iletir. 1968'de Kruger-Thiemer tarafından intravenöz bir ilacın sabit plazma konsantrasyonuna ulaşmak ve korumak amacıyla tanımlanmış klasik infüzyon protokolüne dayanır(6). «BET Şeması» adıyla bilinen bu protokol, santral kompartmanı dolduran bir bolusun ardından vücuttan atılan ilacı yerine koymak amaçlı sabit bir infüzyon ve periferik dokulara transfer olan ilacı yerine koymak için devamlı olarak azalan bir infüzyon hızını içerir. Böylece HKİ istenen konsantrasyon profiline oluşturur ve klinik ihtiyaca göre ayarlar.

HKİ'nin gelişmesi anestezik ilaçlara uygulanan farmakokinetik prensiplerde yakın zamanlı gelişmelerle çakışmıştır. Bunlar kan/etki yeri eşitliği sabitine (K_{e0}) bağlı etki yeri kompartmanı, maksimum etkiye ulaşma zamanı, ortama duyarlı yarı ömür ve ortama duyarlı azalma zamanıdır.

Anesteziideki uygulama

Geçtiğimiz on beş yıl içinde, HKİ ile ilgili çeşitli bilgisayar programlarının, HKİ aletlerinin(4) ve propofol, midazolam, ketamin gibi hipnotik ilaçlarla, fentanil, alfentanil, sufentanil ve remifentanil gibi opioidlerin(1,3) kullanıldığı pek çok çalışma yapılmıştır.

Genel olarak cerrahi anesteziide uygulanan bu çalışmalar elle ayarlanan infüzyon seçeneklerine göre daha iyi hemodinamik stabilite, özellikle spontan ventilasyonda anesteziik düzeyin daha iyi kontrolü, ve daha hızlı derlenme ile sonuçlanmıştır(7-12).

Bu avantajlar özellikle anesteziik ilaç farmakokinetiklerinin sıklıkla değiştiği ve opioidlere artmış farmakodinamik duyarlılığı olan yaşlı hastalarda ilgi çekici olmuştur(13).

HKİ modu aynı zamanda anesteziik ilaçların, uyarılmış motor potansiyelleri gibi nörofizyolojik parametreler üzerindeki kontrolünü daha iyi sağladığından kranyal girişimlerde kullanılmaktadır(14). HKİ modu alfentanil veya remifentanil gibi etki başlangıç süresi kısa olan opioidlerle postoperatif ağrı tedavisine de gerçekçi bir yaklaşım yaratabilir(15,16).

HKİ modunun esnekliği analjezik ilacın, postoperatif dönemde değişken olabilen analjezik ihtiyacı sağlamak için daha iyi ayarlanmasını sağlar.

Anesteziyolog açısından bakıldığında, sadece infüzyon dozunun gerçeğe uygun şekilde ayarlanması için bir yöntemden ibaret olan HKİ modu, infüzyon aletinin maksimum hız, anlık akış hızının doğruluğu ve oklüzyon basıncı gibi tüm özellik ve performansını sağlar.

Anesteziyolog için hedef konsantrasyonu tek adımda belirleyebilmek ve infüzyon dozundaki sürekli değişim işini programa bırakabilmek anestezi için

daha az insan katılımıyla ve iş yükünde azalmayla uygun anestezi sağlamak anlamına gelir(17).

Farmakokinetik model seçimi için kriterler

- İlaç farmakokinetikleri onaylanmış terapötik dozlarla tanımlanmış terapötik sınırla orantılı olmalıdır.
- Sözkonusu popülasyona uyarlanan model (örneğin erişkinler) bilimsel ve denetlenen bir dergide yayımlanmış olmalıdır.
- Model vücut ağırlığı ve yaş açısından geniş bir hasta kitlesinde doğru sonucu vermelidir.
- İdeal olarak model, performansını mümkün olduğunca çok hastada mükemmelleştirebilmek için yaş, vücut ağırlığı, ideal vücut kitlesi ve cinsiyet gibi pek çok önemli parametreyi içeren bir popülasyon farmakokinetik analizinden oluşturulmalıdır.
- Model sürekli infüzyon üzerine özel olarak tasarlanmış çalışmalarla veya sayısız anestezi çalışmalarıyla kanıtlanmalı, kabul edilebilir performans değerleri vermeli ve hedef konsantrasyon için objektif bilgiler sağlamalıdır.

Hasta popülasyonu seçimi için kriterler

Farmakokinetik modelin uyarlanabileceği hasta popülasyonlarının tanımı:

- Hasta özellikleri (yaş, vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığı, boy, cinsiyet),
- Böbrek, karaciğer veya kardiyak yetmezlik gibi morbidite nedeni olan patofizyolojik bulgular,

- Premedikasyon, eklenen ilaçlar ve yandaş tedaviler gibi ilaç etkileşimi yaratabilecek durumlar (enzim inhibitörleri veya indüktörleri, kronik opioid tedavisi gibi),

- Yoğun bakım ünitesinde sedasyon gibi uzun infüzyon süresine neden olabilecek anestezi ilaç uygulama şekli.

Etki yeri modeli doğrulamasında kriterler

HKİ aletinde kullanılacak etki yeri modelinin seçilmesi kan/etki yeri eşitliği sabitine (K_{e0}) dayanır:

- K_{e0} sözkonusu farmakokinetik modelle eşzamanlı olarak doğrulanmalıdır.

- K_{e0} anestezi ilacın kortikal elektroensefalik yanıtları (Bispektral indeks, ortalama frekans, spektral sınır) gibi ölçülebilen farmakodinamik etkilerinden hesaplanabilir.

- K_{e0} 'ni içeren farmakokinetik/farmakodinamik model hasta popülasyonlarının uygun seçildiği sürekli infüzyon ile uygulanmış klinik çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Hedef konsantrasyonların seçilme kriterleri

Uygun konsantrasyonların sınırları çeşitli anestezi alanlarında uygulanmış çalışmalarla şunlara göre belirlenmelidir:

- Anestezi ihtiyacı: Yüzeysel veya derin anestezi, spontan ventilasyonlu veya ventilasyonsuz sedasyon;

- Hasta türleri: Yaşlı, düşükün hastalar gibi;
- Değişken cerrahi uyararı yaratan farklı cerrahi türleri;
- Anestezi veya cerrahinin fazları: İndüksiyon, entübasyon, cilt insizyonu, idame, kalp cerrahisinde sternotomi ve kardiyopulmoner “by pass”, cilt kapanması gibi;
- Çeşitli anestetik veya pre anestetik ilaçlarla etkileşim: Sedatifler, intravenöz hipnotikler, inhalasyon ajanları, opioidler.

Hedef konsantrasyona ulaşma süresini seçmede kullanılan kriterler

Hedef konsantrasyona ulaşmak için gerekli zaman şu kriterler dikkate alınarak seçilebilir:

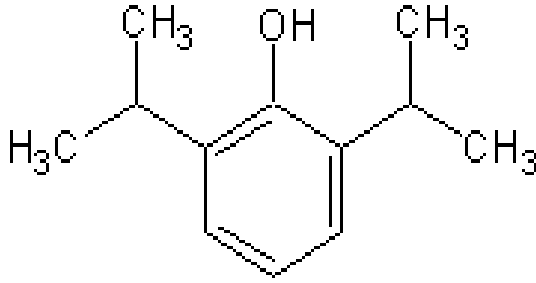
- Hastanın fizyolojik özellikleri, örneğin, konsantrasyondaki artış kan/beyin dengesinin oluşumunun yavaşladığı yaşlı hastalarda ve düşükün hastalarda güçlü bir hemodinamik yanıtı önlemek için azaltılabilir;
- Kullanılan anestezi ilaç, örnek olarak, remifentanil gibi hızlı etkili bir ilaç için toraks kaslarında rijiditeyi önlemek amacıyla yüksek K_{e0} süresi uygundur.

Uyanma dozunun seçim kriterleri (etki sonu)

HKİ aletinde her anestezi ilaç için bir etki sonu dozu ayarlıdır. Bu değer uyanmada (göz açma, sözlü komutlara yanıt, spontan ventilasyonun geri gelmesi gibi) tahmin edilen, ölçülen veya yayımlanmış klinik farmakodinami çalışmalarından istatistiksel olarak çıkarılmış değerlere (Ce_{50} , Ce_{95}) göre belirlenir. Eğer çok miktarda ilaç uygulanacaksa ve anesteziyolog tarafından hastanın farmakodinamik hassasiyetine göre ayarlanacaksa bu yayımlanmış değerler HKİ sistemi tarafından yeniden değerlendirilebilir.

PROPOFOL

Propofol (2, 6-diisopropylphenol), iki izopropil grubu eklenmiş fenol halkasından oluşmaktadır(17). Anestezi indüksiyonu için sadece intravenöz formu vardır. Yüksek yağ çözünürlüğünden dolayı hızlı etki başlama süresine sahiptir. Dağılım yarı ömrünün kısa olmasından dolayı tek bolus dozundan sonra uyanma hızlı olmaktadır. Karaciğerde metabolize olur. Metabolitleri inaktiftir, idrarla atılır(18) .



Şekil 2: Propofolün kimyasal yapısı.

Sistemlere etkileri

Kardiyovasküler sisteme etkisi, sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktilite ve kalbin ön yükündeki azalmanın neden olduğu arteryel kan basıncında düşmedir. Hipotansiyona karşı oluşan normal baro refleks yanıtı 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(18). İndüksiyon dozlarında apneye varan solunum depresyonu yapabilir. Laringeal refleksleri deprese eder. Çene ve farinks kaslarını gevşetir. Tek başına veya narkotiklerle birlikte trakeal entübasyona imkan sağlar. Serebral kan akımını, kafa içi basıncını ve göz içi basıncını azaltır(18). Histamin salınımına

neden olmaz. Hepatik, renal veya hematolojik parametrelerde belirgin olumsuz etkisine rastlanmamıştır(18).

Tablo I . Propofolün klinik kullanımdaki dozları

Uygulama	Uygulama yolu	Doz
İndüksiyon	IV	1-2,5 mg.kg ⁻¹
İnfüzyon	IV	3-12 mg.kg ⁻¹ .saat ⁻¹
Sedasyon	IV	10-50 mcg.kg ⁻¹ .dakika ⁻¹

Yan Etkileri

İndüksiyonda enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, apne, arter kan basıncında düşme, hıçkırık, anestezi sonrasında bulantı ve kusma (%2-5), tromboflebit, baş ağrısı (%12,5), ajitasyon, huzursuzluk, konfüzyon, öfori, depresyon yapabilir(18). 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 sekel bildirilmemiştir(18).

HKİ Uygulamasında Propofol'e bakış

Propofol'ün HKİ'de kullanımında çok sayıda çalışma vardır.

Propofol farmakokinetikleri çeşitli girişimler için anestezi almış olanlar(19-30), sağlıklı gönüllülerde(31-34), kardiyovasküler cerrahide(35,36), yaşlılarda(25,33,37,38), çocuklarda(39,40) ve böbrek yetmezliği(41,42), karaciğer yetmezliği(43) veya obez hastalarda(44,45) çalışılmıştır.

Çeşitli farmakodinami çalışmaları farklı propofol formülasyonlarını karşılaştırmıştır (Propofol %1 ve Propofol %2'lik solüsyonlar)(31,34). Bu çalışmalarda test edilen formülasyonlar arasında fark ortaya konmamıştır.

Propofol farmakokinetiği açık üç kompartmanlı bir modelde şöyle tanımlanmıştır:

Dağılım hacmi $4L.kg^{-1}$ civarındadır(32) ve santral kompartmanın hacmi değişik çalışmalarda $228 mL.kg^{-1}$ (46), $130 mL.kg^{-1}$ (33), ve hatta $60 mL.kg^{-1}$ (32) olarak tahmin edilmiş olup $20 ila(33) 30 mL.min^{-1}.kg^{-1}$ (32,46) dolayında yüksek bir metabolik atılım oranı hesaplanmıştır. Propofol farmakokinetiği yaştan etkilenir. Başlangıçtaki dağılıma bağlı atılım yaşlılıkta azalmıştır(32,37), bu nedenle indüksiyon ve anestezi derinleştirilmesi sırasındaki konsantrasyon aynı doz için erişkinlere göre daha yüksektir(32,37). Dolayısıyla, özellikle anestezi indüksiyonu sırasında yaşlılarda doz aşımını engellemek için yaşa göre ayarlanmış parametreleri içeren bir farmakodinamik model şarttır(47).

Modellerin seçimi ve doğrulanması

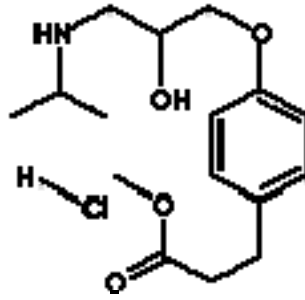
Propofol için yayımlanmış bazı farmakokinetik modeller infüzyon aletlerini HKİ modunda çalıştırmak için kullanılmıştır(19–21,32,46,48–51). Bu modeller erişkin hastalar için tasarlanmış ve uygunlukları kullanılan pompaların performanslarına göre değerlendirilmiştir.

Aletlerin performansları sağlıklı gönüllülerde(52) ve farklı cerrahiler için anestezi uygulanan hastalarda veya endoskopik girişimler için uyutulmuş hastalarda ölçülmüştür. Bu doğrulama çalışmalarının sonuçları test edilen modellerin çoğunda tutarsızlık ve hata payı oranının klinik uygulama için kabul edilebilir sınırlar olan %25 ile %30 arasında olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların çoğu 65 yaşın altındaki değişik patofizyolojik durumdaki hastalarda yapılmıştır.

ESMOLOL

Esmolol; hızlı etki başlangıcına sahip kısa etkili beta1-selektif (kardiyoselektif) antagonisttir. Tedavi edici dozlarda belirgin intrinsek sempatomimetik veya membran stabilize edici etkileri yoktur(53).

Esmolol hidroklorid 331.8 Kd molekül ağırlığına sahip bir fenoksipropandamin çekirdeğinden oluşmaktadır(53).



Şekil 3: Esmololün kimyasal yapısı.

Yaklaşık 2 dakikalık hızlı bir dağılım yarı-ömürüne ve yaklaşık 9 dakika süren kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı, trakeal entübasyon ve cerrahi uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerin önlenmesinde faydalıdır(53).

Esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan beta1 reseptörleri inhibe ettiği düşünülen esmolol, yüksek dozlarda bronş ve damarların kas yapılarında yerleşmiş olan beta2 reseptörleri de inhibe eder. Diğer beta-blokerlerin elektrofizyolojik etkileri ile karşılaştırıldığında, esmololün öncelikli etki bölgesi sinüs nodu ve A-V nodal sistemleridir.

Suda çözünürlüğü fazla olan ve alkolde serbestçe çözünen esmololün pH 7'deki partiyon katsayısı (oktanol/su) 0,42'dir(53).

Esmololün düşük lipid eriyirliği, ilacın kan-beyin bariyerinden ve plasentadan geçişini kısıtlar(54-57).

Uygun yükleme dozuyla birlikte, 50-300 mcg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda uygulanan esmololün kan düzeyi 5 dakika içinde kararlı duruma ulaşmaktadır. Yükleme dozu uygulanmadığında, kararlı duruma ulaşma süresi ise yaklaşık 30 dakikadır.

İnfüzyona devam edildiği sürece, beta1 blokaj etkileri görülür. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından kararlı durum kan düzeyleri hızla azalır ve 10–20 dakika içinde beta-blokaj ortadan kalkar.

Yapısındaki ester bağlarının eritrositlerin sitozollerinde bulunan esterazlar tarafından hidrolize edilmesi sonucu hızlı bir şekilde metanol ve asit metabolite (ASL-8123) parçalanır. Bu esterazın türü tam olarak bilinmemekle beraber “arilesteraz” olabileceği düşünülmektedir(53). Plazma kolinesterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetilkolinesterazlardan etkilenmez.

Metabolizması ve vücuttan atılımı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır. Çok az (<% 1-2) bir kısmı idrarda değişmeden, büyükçe bir kısmı (% 71-83) ise asit metabolite dönüşerek idrarla atılır. Asit metaboliti esmololden 1500 kat daha az beta-blokaj aktivitesine sahiptir ve böbrek yetmezliğinde vücutta birikir(53).

İnsanlarda vücuttan tam olarak atılımının 20 L.kg⁻¹.saat⁻¹ olduğu saptanmıştır. Bu kalp debisinden daha yüksek bir rakamdır ve dolayısı ile esmololün metabolizması karaciğer gibi metabolize edici dokulardaki kan akımı oranı ile sınırlı değildir.

Kontrollü klinik çalışmalarda esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etkisi hipotansiyondur(53,58,59,60).

Şiddetli bradikardi, birinci derecenin üstünde kalp bloğu, kardiyojenik şok ve belirgin kalp yetmezliği olan hastalarda esmolol kullanılması kontrendikedir. Esmolol sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, hipotansiyon ve bronkospazm olan kimselerde dikkatli kullanılmalıdır. Arter içine verildiğinde ağrı dışında sekel bildirilmemiştir(53).

ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜ

Prys ve Roberts anesteziyi, ilaca bağlı bilinç kaybı ile gelişen, hastanın tüm dış uyaranlara karşı tamamen tepkisiz ve yanıtız olma hali olarak tanımlamıştır(61). İlerleyen dönemlerde analjezi, kas gevşemesi ve otonomik aktivitenin baskılanmasının anesteziinin birer bileşeni olmadığı ancak anesteziinin durumuna göre vazgeçilmez olduklarını belirtmiştir(61).

Genel anestezi sırasında uyanıklık hali "awareness", psikolojik travmaya neden olabilecek bir deneyim olabilir. Anestezi derinliğini tayin etmede larengoskopi, endotrakeal entübasyon ve/veya cilt insizyonuna hemodinamik yanıt baz olarak alınmaktadır. İlaç konsantrasyonunu tayini ve klinik olarak anestezi derinliğini ölçmede Elektroensefalografi (EEG) ve EEG versiyonu yöntemler de kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen tüm bu parametrelerin ölçümü bile ne yazık ki anestezi derinliğinin ölçümünde pek başarılı olamamıştır(62).

EEG, subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile doğrudan değişim gösterir.

Bispektral İndex (BIS) Monitörizasyonu

1990'larda Natick, Massachusetts'teki bir medikal cihaz şirketi olan Aspect Medical Systems, anestezi derinliğini ölçebilmek için kapsamlı bir araştırma yapmıştır. Aspect EEG monitörü anesteziinin beyindeki özellikle hipnotik etkilerini değerlendirmiştir. Cihaz sürekli bir EEG parametresidir ve uyanık, ilaç-

sız değer olan 95 ila 100'den, EEG aktivitesi olmadığı anlamına gelen 0'a denk değişen BİS değerini göstermiştir. Aspect BİS EEG monitörünün geliştirilmesi şöyle anlatılabilir:

1. Çoklu EEG sinyallerinin simültane kullanımı sayesinde Hızlı "Fourier" dönüşümü gibi tekli sinyal işleme yaklaşımlarıyla yakalanamayan derecede fazla bilgi sağlanması,
2. EEG bilgisiyle birlikte hastalarda ve gönüllülerde klinik olarak önemi olan hareket, hemodinami, ilaç konsantrasyonları, bilinç ve hatırlama gibi pekçok parametrenin kaydedilmesi,
3. Çoklu EEG sinyalleri çok parametrelili istatistik testleri kullanarak klinik bilgilerle birleştirilmesi ve tek bir BİS değeri oluşturulması,
4. BİS'in pek çok merkezde değişik anestezi ve cerrahi koşullarda prospektif olarak denenmesi,
5. BİS'in anestezinin hipnotik kısmını ölçtüğü saptanırken analjezik kısmına duyarsız olduğu gözlenmesi,
6. Prospektif çalışmalar BİS monitörizasyonunun anestezisi uygulamasını iyileştirdiğinin gösterilmesi,
7. Operasyon odasının gürültülü elektriksel ortamına rağmen kaliteli sinyal yakalayabilecek ucuz malzeme ve sensörlerin geliştirilmesi.

Bispektral Elektroensefalografik Sinyal Analizi

BİS EEG sinyal analizi Rampil(63), Sigl ve Chamoun(64) tarafından araştırılmıştır. O güne dek çoğu EEG sinyal analizi, EEG sinyalinin belirli bir zaman dilimindeki frekansını inceleyen bir tür spektral analiz şeklinde olmuştur. Frekans analizi EEG sinyalini "Fourier" analizine göre bir dizi dalga işaretine indirgemştir. Her dalga işaretinde amplitüd, frekans ve faz açısı tanımlıdır. Amplitüd her bir tepe-taban geriliminin yarısıdır, frekans bir saniyedeki dalga sayısıdır, faz açısı ise dalga işaretinin başlangıcının birim zamana göre konumunu tanımlamaktadır. "Fourier" analizinin çıktısında EEG dalgasını oluşturan dalga işaret-

lerinin frekans, amplitüd ve fazları birleştirilerek histogramda tek bir dalga gösterilir. Dolayısıyla, patlama baskılanma gibi, birim zaman içinde ani olarak değişen dalgaların analizi sorunlu olur. Geleneksel spektral analiz faz verisini dikkate almaz ve frekansların korele olmadığını (lineer olduğunu) varsayar.

Tam tersi, BİS analizi frekansların uyumlu olabileceğini varsayar ve faz verisini frekans bantlarındaki biyokoherens adı verilen eşleşme için kaynak olarak kullanır. EEG fazlarının birbiriyle ilişkileri hakkında henüz çok sey bilinmemektedir fakat genel kanı uyanık beyinde birbirinden bağımsız pek çok sinyal üretiminin olduğu ve bunların birbiriyle senkronizasyonunun az olduğu yönündedir. Beyin uykuya daldıkça aktif sinyal üreteçlerinin sayısı da azalacak ve oluşan EEG'deki sinyal kaynakları daha fazla eşleşme (biyokoherens) gösterecektir. Ek olarak BİS analizi bilindik spektral analiz ile olduğundan daha fazla gürültü baskılama sağlayan özellikler içerir(63). Dolayısıyla BİS analizi yakalanan EEG sinyalinden bilindik spektral analizin yakalayabildiği frekans ve amplitüd bilgisinin ötesinde çok daha fazla bilgi eldesini sağlayabilmektedir.

BİS'in Yorumlanması

BİS değeri 0 izoelektrik EEG'yi, 100 ise uyanık bir beyni göstermektedir. Hipnotik ilaç uygulanmasının ardından hastanın bilinç düzeyi pek çok aşamadan geçerken BİS değeri uyanık bilinci gösteren 100 değerinden düşer. BİS değeri 60 iken bilincin açık olma ihtimali azalır. 40'ın altında bir BİS değeri derin hipnozu göstermekte ve izoelektrik EEG'ye yaklaşmaktadır. 40 ile 60 arasındaki BİS değerleri genel anestezi ve hızlı derlenme için yeterli hipnotik etkiyi sağlamaktadır. Bilinç kaybı 70–80 civarındaki BİS değerlerinde oluşmaktadır. Tüm elektrofizyolojik ölçümlerde olduğu gibi, her hastada olabilecek farklılıklardan dolayı BİS değeri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir(65).

BİS'in Klinik Kullanımı

BİS'in anestezi ajanlarının Santral Sinir Sistemine (SSS) etkilerini gösteren ilk ticari olarak kullanılabilir ve bilimsel monitördür. Temel olarak hipnotik ajanların EEG üzerindeki etkilerini ölçer. Opiyoidlerin klinik bulgular üzerine (hemodinami, hareketlilik) volatil ve intravenöz hipnotiklerle sinerjistik etkileşimi EEG'ye yansıyan görüntüden daha belirgindir. Bu nedenle düşük veya orta düzeyde opioid analjezi içeren bir anestezi yanında BİS değerine göre titre edilen bir hipnotikle (volatil anestezi, intravenöz anestezi) kullanıldığında BİS daha isabetli sonuç vermektedir. Düşük opioid dozları BİS'in hipnotik ajanların SSS üzerindeki farmakodinamik etkilerini isabetli şekilde yansıtmalarını sağlamaktadır(66).

BİS monitörizasyonunun klinik kullanımında anestezinin hipnotik ve analjezik uygulamaları ayrılmaktadır. Fikir, hipnotik ajanın 40–60 arasında bir BİS değeri sağlamak üzere titre edilmesidir. Hipnotik ajanla birlikte düşük veya orta doz analjezik ajan (opiyoid) verilmekte, cerrahiye zaman içinde verilen klinik ve BİS yanıtları anestezi uzmanı tarafından değerlendirilmektedir. Yoğun cerrahi uyarı sırasında BİS artarsa ve hastada hemodinamik değişiklikler ve hareket yanıtı oluşursa anesteziyolog hipnotik komponenti artırarak BİS'i 40–60 sınırına düşürmelidir. Eğer BİS değeri 40–60 arasındaysa ve hemodinamik değişiklikler ve hareket yanıtı sürüyorsa hemodinamik ve hareket yanıtı kontrol altına alınmaya dek artan dozlarda opioid uygulanarak analjezik komponent artırılmalıdır. Anestezinin sonu yaklaştıkça hipnotik komponent azaltılarak BİS'in artması sağlanmalıdır(66).

BİS monitörizasyonu anestezi uygulamanın komponentlerinin mantıklı bir şekilde ayarlanabilmesi konusunda yeni bir dönem başlatmıştır.

C-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji, Göz, Kulak-Burun-Boğaz Cerrahisi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ameliyathanelerinde yapıldı.

Çalışmamıza ASA I, II fizik durumunda, 18–60 yaş arası, elektif cerrahi uygulanacak normotansif 60 hasta rastgele 3 grup olarak çalışmaya alındı.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve astım öyküsü olanlar, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 18'in altı veya 30'un üzerinde olan, okur-yazar olmayanlar, kooperasyon kurmada güçlük yaşanan hastalar, kardiyovasküler sistem hastalığı olanlar, allerji öyküsü olan hastalar, kullanılacak ilaçlardan herhangi birine allerjisi olduğu bilinen hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar bir gün önceden görülerek fizik muayeneleri yapıldı, laboratuvar bulguları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar ameliyat öncesinde bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Ameliyat öncesi bekleme salonunda antekübital bölgeden veya el sırtından 20G kanül ile damaryolu açılarak izotonik NaCl 5 mL.kg⁻¹.saat⁻¹ dozundan verilmeye başlandı.

Hastaların hiçbirine premedikasyon uygulanmadı. Ameliyathaneye alındıktan sonra CAMS II "Comprehensive Anesthesia Monitor" ile standart DII derivasyonunda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi.

Anestezi derinliğinin ölçümünde elektrofizyolojik bir yöntem olan BIS'den faydalanmak amacı ile Aspect A 2000 ile monitörizasyon yapıldı.

Hastalar rastgele üç çalışma grubuna ayrıldı. Propofol indüksiyonu öncesi Grup I'deki hastalara (n=20) 20 ml serum fizyolojik, Grup II'deki hastalara (n=20) 1 mg.kg⁻¹ iv esmolol (serum fizyolojik ile 20ml'ye tamamlanarak) ve Grup III'teki hastalara (n=20) 2 mg.kg⁻¹ iv esmolol (serum fizyolojik ile 20ml'ye tamamlanarak) bir dakikada gidecek şekilde verildi. Daha sonra propofol hedef plazma konsantrasyonu üç dakikada 10 mcg.ml⁻¹ olmak üzere, BIS değeri 40-60 olacak şekilde HKİ pompası (Orchestra Base Intensive, Fresenius Vial® Fransa) ile propofol infüzyonuna başlandı. İstenilen BIS değerine ulaşıldıktan sonra infüzyon durduruldu ve uygulanan toplam propofol dozu "mg" cinsinden HKİ pompasının monitöründen bakılarak kayıt edildi. Kas gevşetici olarak 0.1 mg.kg⁻¹ veküronyum iv verildi ve üç dakika beklendikten sonra hasta, erkeklerde no:8-8.5, bayanlarda no:7-7.5 entübasyon tüpü kullanılarak aynı anesteziist tarafından entübe edildi. Anestezi idamesinde oksijen içinde %66 N₂O ve BIS değeri 40–60 arasında olacak şekilde izofluran % 0,6–1,5 konsantrasyonlarında titre edildi.

Hemodinamik parametrelerden sistolik (SAB), diastolik (DAB), ortalama (OAB) arter basınçları, kalp atım hızı (KAH) ve BIS değerleri; başlangıçta, esmolol uygulamasının 1. dakikası, propofol uygulamasının 1., 3.dakikası, kas gevşetici uygulamasının 3.dakikası entübasyonun 1., 3., 5., 10. ve 15. dakikasında ölçülüp kaydedildi. Hemodinamik parametrelerde değişikliğe yol açabileceği düşünüldüğünden opioid analjezik uygulaması 15.dakikadaki ölçümlerden sonra yapıldı.

KAH'da 50 atım.dk⁻¹'nin altındaki değerler bradikardi olarak kabul edildi ve 0.015 mg atropin iv yapılması planlandı. OAB bazal değerinin %30'unun altında azalma, 60 sn'den uzun sürüyorsa hipotansiyon olarak kabul edilerek 5 mg iv efedrin uygulandı. Ayrıca uyanıklık, bradikardi gibi görülebilecek yan etkiler kaydedildi. Hastalara 24 saat sonra ameliyata yönelik herhangi bir hatırlama olup olmadığı ve boğaz ağrısı soruldu.

Kaydedilen parametreler;

1. Sistolik arter basıncı
2. Diyastolik arter basıncı
3. Ortalama arter basıncı
4. Kalp atım hızı
5. BIS

Parametrelerin ölçüm zamanı;

1. Bazal
2. Esmolol/SF uygulaması sonrası 1. dk
3. Propofol uygulaması sonrası 1. dk
4. Propofol uygulaması sonrası 3. dk
5. Kas gevşetici uygulaması sonrası 3. dk
6. Entübasyon sonrası 1. dk
7. Entübasyon sonrası 3. dk
8. Entübasyon sonrası 5. dk
9. Entübasyon sonrası 10. dk
10. Entübasyon sonrası 15. dk

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler Oneway Anova Test, Tukey Test, normal dağılımda olanlar Pearson'ın Korelasyon Testi, normal dağılımda olmayanlar Spearman'ın Korelasyon Testi ve Independent Student-t Testi; başlangıç değerlerine göre olan değişimler Paired Sample-t Testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo II. SF (Grup I) grubundaki olguların dökümü

No	Protokol No	VKi (kg.m⁻²)	Cinsiyet	Yaş	ASA
1	44785554786	25,7	E	31	1
2	14452322841	20	K	36	1
3	19822365478	29,8	E	32	1
4	14119475760	23,5	K	60	1
5	28450093371	21,8	K	20	1
6	10391363011	20,9	K	26	1
7	20075395147	22	E	24	1
8	14087821365	28	K	36	1
9	37585510021	25,3	E	29	1
10	19023588403	22,9	E	42	1
11	19748432065	23,5	E	48	1
12	15548732568	21,5	K	29	1
13	12001825178	19,5	E	32	1
14	24388273690	22,2	E	27	1
15	10256	27,4	E	50	1
16	10298	27,7	E	41	2
17	10327	23,8	E	33	1
18	10935748513	29,6	E	41	1
19	15791314578	23,9	K	58	1
20	20576711563	28,1	E	44	1

Tablo III. Esmolol 1 (1mg.kg⁻¹) (Grup II) grubundaki olguların dökümü

No	Protokol No	VKi (kg.m⁻²)	Cinsiyet	Yaş	ASA
1	10652716944	26,7	E	26	1
2	10994882212	27,7	K	26	1
3	28984699136	27,5	E	52	2
4	11348037828	18,8	K	39	1
5	14623785103	26,2	K	30	2
6	21385509073	24,3	K	27	1
7	15897653465	27,3	E	37	1
8	10438679543	29	K	29	2
9	20316497564	24,6	E	20	1
10	11712536803	29,5	K	40	1
11	30215467952	19,2	E	21	1
12	12407379485	27,2	K	23	1
13	23467851238	21	E	32	1
14	28948591346	21,5	E	39	1
15	34579856579	26,1	K	18	1
16	20359133478	29, 2	E	36	1
17	19822356487	21, 5	K	26	1
18	15219985862	20, 8	E	25	1
19	20320096973	21, 2	K	27	1
20	11431107084	25, 5	K	21	1

Tablo IV. Esmolol -2 (2mg.kg⁻¹) (Grup III) grubundaki olguların dökümü

No	Protokol No	VKİ (kg.m⁻²)	Cinsiyet	Yaş	ASA
1	19734682193	22,9	E	55	1
2	20845793204	20,6	K	18	1
3	11956804315	18,6	E	22	1
4	12067915426	21,5	K	24	1
5	23670367486	20,2	E	60	1
6	10467982534	23,6	K	35	2
7	21578093645	29,4	E	38	1
8	17986558942	23,4	K	60	2
9	13854183075	21,5	E	36	1
10	13265048601	23	K	53	1
11	37060761346	25	E	60	1
12	62130653691	20	K	23	1
13	30134131034	20,2	E	23	1
14	21479873173	29,7	K	37	2
15	71554652798	19,5	K	33	1
16	28907227356	21,9	K	29	1
17	15271110756	26	E	58	2
18	11374318467	23,9	K	30	1
19	14088487321	19,4	K	28	2
20	20329858873	25,5	E	26	1

D-BULGULAR

Olguların demografik özelliklerine göre dağılımları aşağıda gösterilmiştir.

Tablo V. Olguların Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı (n=60)

	Grup			Total
	Grup I	Grup II	Grup III	
Cinsiyet				
Kadın	7 (%35)	11 (%55)	11 (%55)	29 (%48)
Erkek	13 (%65)	9 (%45)	9 (%45)	31 (%52)
Toplam	20 (%100)	20 (%100)	20 (%100)	60 (%100)

Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyetlerinin gruplar arası dağılımında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır ($p>0.05$)

Tablo VI. Olguların Gruplara Göre ASA Sınıflaması Dağılımı (n=60)

	Grup			Total
	Grup I	Grup II	Grup III	
ASA 1	19 (%95)	17 (%85)	15 (%75)	51 (%85)
ASA 2	1 (%5)	3 (%15)	5 (%25)	9 (%15)
Toplam	20 (%100)	20 (%100)	20 (%100)	60 (%100)

ASA sınıflamasına göre olguların gruplar arası dağılımında istatistiksel açıdan fark bulunmuştur. Ancak, çalışmamızda ASA değerlerinin birbirine üstünlüğü yoktur.

Tablo VII. Olguların Gruplara Göre Yaşlarının Ortalamasının Dağılımı (yıl)
(n=60)

	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	F	p
Grup I	20	36,95	10,94	20	60	2,74	0,07
Grup II	20	29,70	8,52	18	52		
Grup III	20	37,40	14,67	18	60		
Toplam	60	34,68	11,99	18	60		

Olguların yaşlarının ortalamasının dağılımında gruplar arası istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo VIII. Olguların Gruplara Göre VKİ'lerinin Ortalamasının Dağılımı (kg. m⁻²)
(n=60)

	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	F	p
Grup I	20	24,35	3,17	19,50	29,80	2,01	0,14
Grup II	20	24,74	3,45	18,80	29,50		
Grup III	20	22,79	3,13	18,60	29,70		
Toplam	60	23,96	3,31	18,60	29,80		

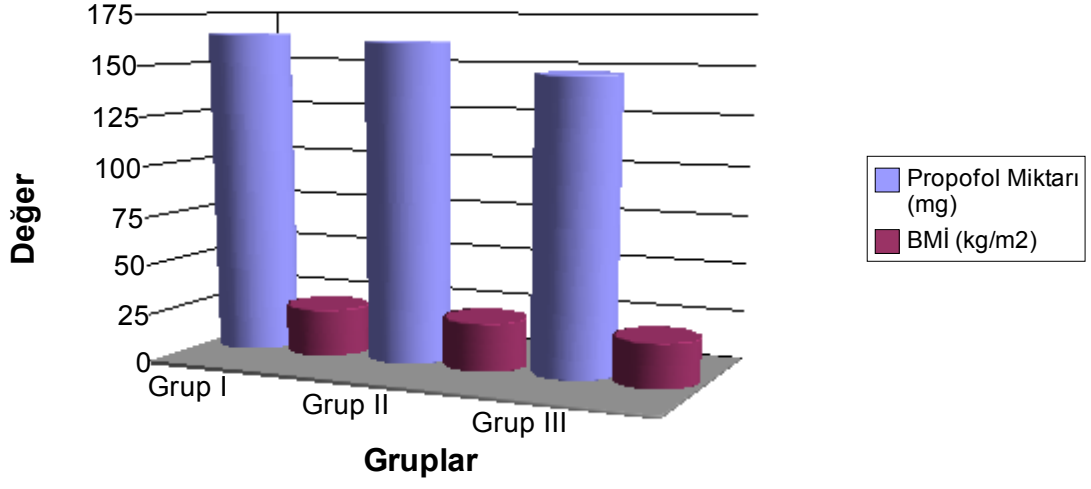
Olguların VKİ ortalamalarının gruplar arası dağılımında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo IX . Uygulanan Propofol Miktarının Gruplara Göre Dağılımı (mg) (n=60)

	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	F	p
Grup I	20	164,10	34,98	128,00	253,00	1,59	0,21
Grup II	20	161,05	30,26	109,00	231,00		
Grup III	20	147,06	31,08	97,30	210		
Toplam	60	157,40	32,49	97,30	253		

Olgulara uygulanan propofol miktarının ortalamasının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Propofol ve BIS Ölçümlerinin Ortalamaları



Şekil 4: Propofol ve BIS ölçümlerinin ortalama değerlerinin karşılaştırmalı grafiği.

SİSTOLİK ARTER BASINCI

Tablo X. Olguların Sistolik Arter Basınçları Ortalamalarının Karşılaştırması (mmHg) (Ort±SS) (n=60)

	Grup I	Grup II	Grup III	F	p
Geliş	133,25±15,35	130,25±12,36	135,35±18,77	0,53	0,59
Esmolol/SF Sonrası 1. dk	130,20±13,79	125,70±17,32	125,85±19,70¥	0,44	0,64
Propofol sonrası 1. dk	126,05±15,37	117,65±15,29¥	119,35±16,97¥	1,56	0,21
Propofol sonrası 3. dk	114,25±13,34¥	109,75±13,09¥	106,00±16,44¥	1,65	0,20
Kas gevşetici sonrası 3. dk	114,10±16,83¥	115,25±18,532¥	114,10±21,43¥	0,02	0,97
Entübasyon sonrası 1. dk	150,55±13,94¥	130,45±18,59	133,40±26,74	5,6	0,005*
Entübasyon sonrası 3. dk	131,35±18 08	123,50±23,67	120,05±19,16¥	1,60	0,21
Entübasyon sonrası 5. dk	120,55±14,79††	115,85±17,87¥	113,80±19,36¥	0,78	0,46
Entübasyon sonrası 10. dk	118,00±25,28††	113,25±17,35¥	115,95±19,14¥	0,26	0,77
Entübasyon sonrası 15. dk	118,00±20,42††	113,6±20,98¥	114,85±22,92¥	0,22	0,80

* Gruplar arası p<0.01 anlamlı

††Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.05 düzeyinde anlamlı

¥ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.01 düzeyinde anlamlı

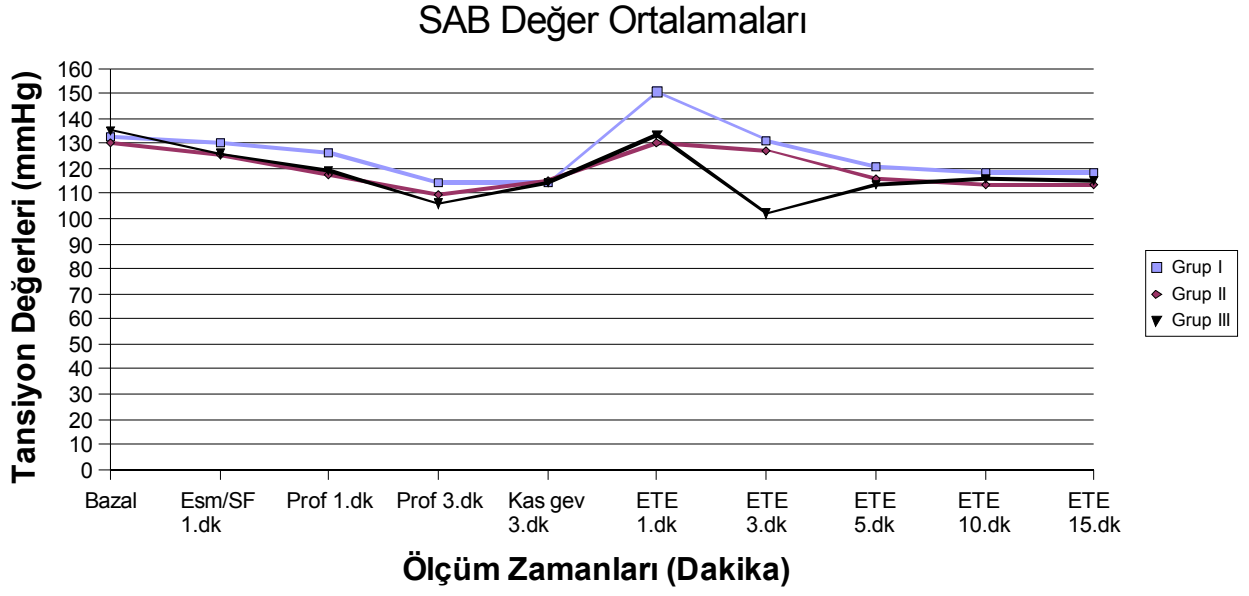
Sistolik kan basıncı değerlerinin ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında sadece Entübasyon sonrası 1. dk ölçümünde $p<0.005$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Grup I'de grup içi geliş değerine göre yapılan ölçümlerde Propofol sonrası 3. dk, Kas gevşetici sonrası 3. dk ve Entübasyon sonrası 1. dk ölçümlerinde $p<0.01$ düzeyinde, Entübasyon sonrası 5., 10. ve 15. dk ölçümlerinde ise $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Grup II'de grup içinde geliş değerine göre yapılan ölçümlerde Propofol sonrası 1., 3. dk'lar, Kas gevşetici sonrası 3. dk, Entübasyon sonrası 5., 10. ve 15. dk ölçümlerinde $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır.

Grup III'de grup içinde geliş değerine göre yapılan ölçümlerde Entübasyon sonrası 1. dk ölçümünde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmazken, diğer tüm ölçümlerde $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Gruplar arası karşılaştırmada Entübasyon sonrası 1. dk ölçümlerinde Grup I'de Grup II'ye göre $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.



Şekil 5: SAB değer ortalamalarının karşılaştırmalı grafiği.

ORTALAMA ARTER BASINCI

Tablo XI. Olguların Ortalama Arter Basınçları Ortalamalarının Karşılaştırması (mmHg) (Ort±SS) (n=60)

	Grup I	Grup II	Grup III	F	p
Geliş	98,65±16,20	98,95±15,44	103,75±12,87	0,73	0,48
Esmolol/SF Sonrası 1. dk	99,85±11,27	95,65±15,35	97,75±16,92††	0,40	0,66
Propofol sonrası 1. dk	97,80±11,58	87,30±16,27¥	92,65±13,03¥	2,90	0,06
Propofol sonrası 3. dk	89,80±10,20††	82,70±15,16¥	83,15±11,16¥	2,06	0,13
Kas gevşetici sonrası 3. dk	89,30±15,20	87,60±15,25††	93,65±24,06††	0,56	0,57
Entübasyon sonrası 1. dk	121,60±11,46¥	102,65±20,03	106,00±21,79	6,09	0,004*
Entübasyon sonrası 3. dk	103,5±14,71	95,25±21,69	95,05±14,96††	1,5	0,22
Entübasyon sonrası 5. dk	95,35±13,53	86,60±14,87††	89,80±14,79¥	1,8	0,16
Entübasyon sonrası 10. dk	93,00±18,23	83,20±16,14¥	90,90±17,32¥	1,78	0,17
Entübasyon sonrası 15. dk	92,70±17,26	83,05±15,36¥	91,25±18,69¥	1,83	0,16

* Gruplar arası p<0.01 anlamlı

††Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.05 düzeyinde anlamlı

¥ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.01 düzeyinde anlamlı

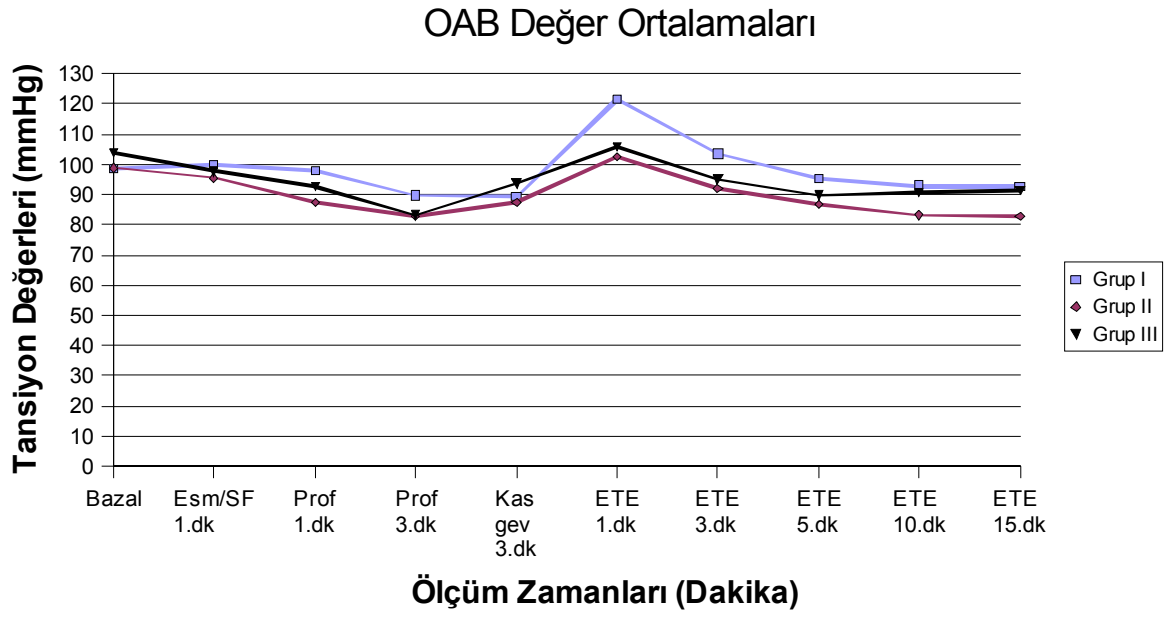
Ortalama kan basıncı değerlerinin ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmada sadece Entübasyon sonrası 1. dk ölçümünde $p<0.004$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Grup I'de grup içinde geliş değerine göre yapılan ölçümlerde Propofol sonrası 3. dk ölçümünde $p<0.05$ düzeyinde, Entübasyon sonrası 1. dk ölçümünde ise $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Grup II'de grup içinde geliş değerine göre yapılan ölçümlerde Propofol sonrası 1. , 3. dk, Entübasyon sonrası 10. , 15. dk ölçümlerinde $p<0.01$ düzeyinde, Kas gevşeticisi sonrası 3. dk ve Entübasyon sonrası 5. dk ölçümlerinde $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Grup III'de grup içinde geliş değerine göre yapılan ölçümlerde Propofol sonrası 1. , 3. dk ve entübasyon sonrası 5. , 10. , 15. dk ölçümlerinde $p<0.01$ düzeyinde, Esmolol sonrası 1. dk, Kas gevşeticisi sonrası 3. dk ve Entübasyon sonrası 3. dk ölçümlerinde $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Propofol sonrası 1. dk ölçümlerinde gruplara arası karşılaştırmada Grup I'de Grup II'ye göre $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Entübasyon sonrası 1. dk ölçümleri karşılaştırıldığında Grup I'de Grup III'ye göre $p<0.01$, Grup I'de Grup II'ye göre $p<0.05$ düzeyinde grup içi istatistiksel açıdan fark bulunmuştur.



Şekil 6: OAB değer ortalamalarının karşılaştırmalı grafiği.

DİYASTOLİK ARTER BASINCI

Tablo XII. Olguların Diyastolik Arter Basınçları Ortalamalarının Karşılaştırması (mmHg) (Ort±SS) (n=60)

	Grup I	Grup II	Grup III	F	p
Geliş	81,00±11,56	86,50±11,51	83,75±11,60	1,13	0,32
Esmolol/SF Sonrası 1. dk	81,10±10,08	81,95±12,36	80,55±14,89††	0,06	0,93
Propofol sonrası 1. dk	79,20±11,83	77,20±8,51¥	74,50±12,15¥	0,92	0,40
Propofol sonrası 3. dk	75,00±11,87††	72,40±8,62¥	68,25±9,70¥	2,24	0,11
Kas gevşetici sonrası 3. dk	74,45±14,98	77,55±18,59††	76,50±22,16††	0,14	0,86
Entübasyon sonrası 1. dk	102,90±11,95¥	91,10±18,30	88,20±20,39	4,06	0,02*
Entübasyon sonrası 3. dk	86,30±13,89	81,85±22,95	78,25±14,70††	1,04	0,35
Entübasyon sonrası 5. dk	79,20±14,20	73,55±15,80††	74,40±14,15¥	0,87	0,42
Entübasyon sonrası 10. dk	76,60±16,80¥	73,35±15,41¥	74,50±14,98¥	0,21	0,80
Entübasyon sonrası 15. dk	78,55±13,90¥	71,45±13,94¥	75,55±16,69¥	1,14	0,32

* Gruplar arası p<0.05 anlamlı

††Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.05 düzeyinde anlamlı

¥ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.01 düzeyinde anlamlı

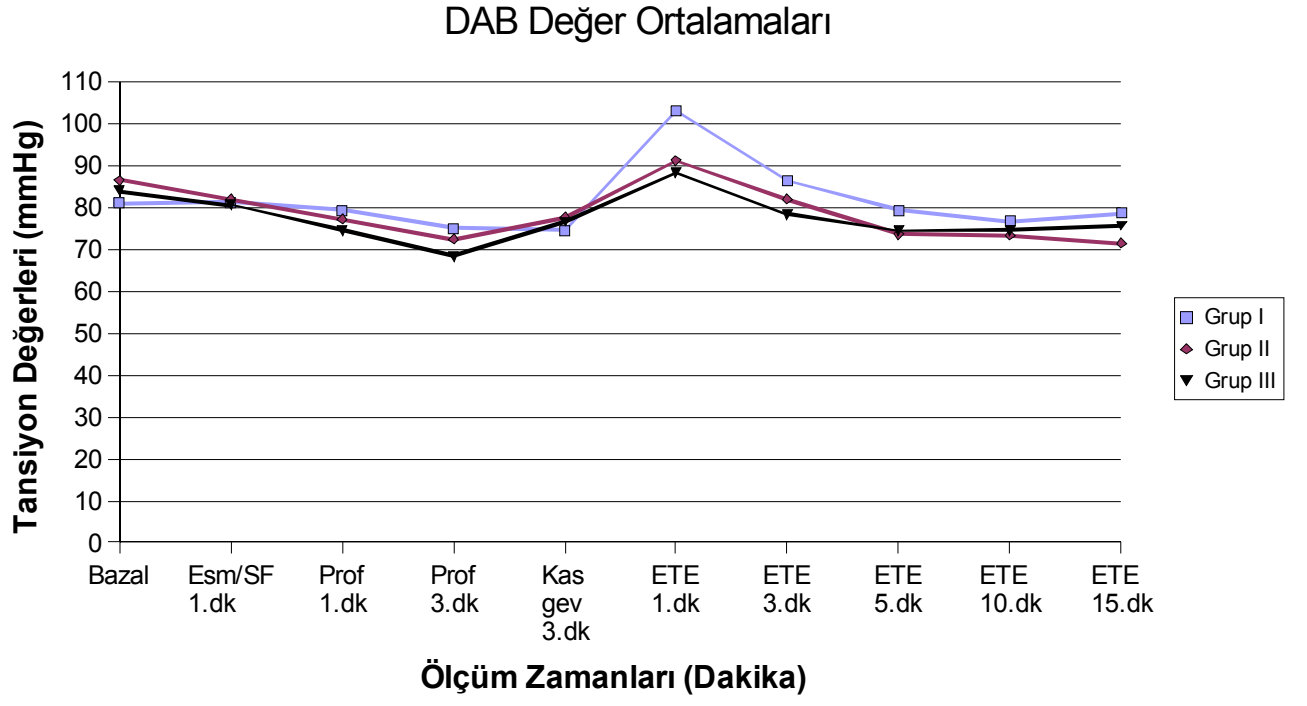
Diyastolik kan basıncı değerlerinin ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında sadece Entübasyon sonrası 1. dk ölçümünde $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Grup I'de grup içinde geliş değerine göre yapılan ölçümlerde Entübasyon sonrası 1. , 10. , 15. dk ölçümlerinde $p<0.01$ düzeyinde, Propofol sonrası 3. dk ölçümünde $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Grup II'de grup içinde geliş değerine göre yapılan ölçümlerde propofol sonrası 1. , 3. dk ve Entübasyon sonrası 10. , 15. dk ölçümlerinde $p<0.01$ düzeyinde, Kas gevşetici sonrası 3. dk ve Entübasyon sonrası 5. dk ölçümlerinde $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Grup III'de grup içi geliş değerine göre yapılan ölçümlerde Propofol sonrası 1. , 3. , dk ve Entübasyon sonrası 5. , 10. , 15. dk ölçümlerinde $p<0.01$ düzeyinde, Esmolol sonrası 1. dk, Kas gevşetici sonrası 3. dk ve Entübasyon sonrası 3. dk ölçümlerinde $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Entübasyon sonrası 1. dk ölçümlerinde gruplar arası karşılaştırmada Grup I'de Grup II'ye göre $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.



Şekil 7: DAB değer ortalamalarının karşılaştırmalı grafiği.

KALP ATIM HIZI

Tablo XIII. Olguların Kalp Atım Hızı Ortalamalarının Karşılaştırması (atım/dk)
(Ort±SS) (n=60)

	Grup I	Grup II	Grup III	F	p
Geliş	82,6±12,03	78,35±12,48	82,55±16,64	0,61	0,54
Esmolol/SF Sonrası 1. dk	82,7±13,61	69,6±10,76	73,2±12,72	5,93	0,004*
Propofol son- rası 1. dk	81,10±11,52	73,60±9,01	77,05±11,41	2,47	0,09
Propofol son- rası 3. dk	76,70±12,17	74,95±8,19	77,05±12,87	0,19	0,81
Kas gevşetici sonrası 3. dk	75,85±15,52	75,00±10,42	79,55±14,81	0,61	0,54
Entübasyon sonrası 1. dk	91,95±16,39¥	82,10±12,76¥	84,80±14,04¥	2,47	0,09
Entübasyon sonrası 3. dk	85,20±15,61	77,90±13,82	81,60±13,42	1,29	0,28
Entübasyon sonrası 5. dk	77,40±8,95	73,15±10,31	78,40±14,25	1,19	0,30
Entübasyon sonrası 10. dk	70,35±11,94	66,10±10,19	75,90±11,76	3,76	0,02*
Entübasyon sonrası 15. dk	70,55±9,92	65,25±11,34	73,15±11,56	2,69	0,07

* Gruplar arası p<0.05 anlamlı

††Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.05 düzeyinde anlamlı

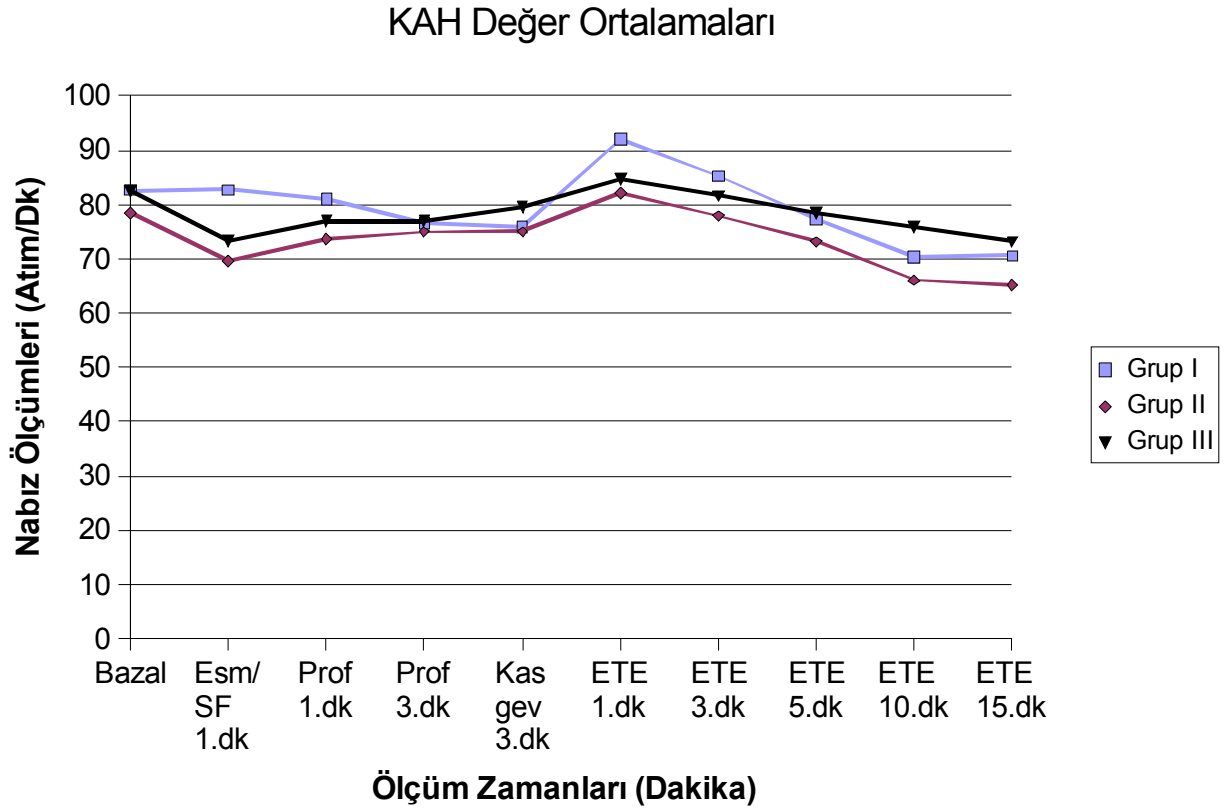
¥ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.01 düzeyinde anlamlı

Kalp atım hızı değerlerinin ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında Esmolol sonrası 1. dk ölçümünde $p<0.004$ düzeyinde, Entübasyon sonrası 10. dk ölçümünde $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Tüm grupların grup içinde geliş değerine göre yapılan Entübasyon sonrası 1dk ölçümlerinde $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Gruplar arası karşılaştırmalarda ise Esmolol1/SF sonrası 1. dk ölçümlerinde Grup I'de Grup II'ye göre $p<0.01$ düzeyinde, Grup I Grup III'le karşılaştırıldığında $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Entübasyon sonrası 10. dk ölçümleri gruplar arası karşılaştırıldığında Grup III'te Grup II'ye göre $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.



Şekil 8 : KAH değer ortalamalarının karşılaştırmalı grafiği

BİSPEKTRAL İNDEKS

Tablo XVI. Olguların BİS Değer Ortalamalarının Karşılaştırması (%) (Ort±SS) (n=60)

	Grup I	Grup II	Grup III	F	p
Geliş	96,50±52, 64	95,55±3, 03	96,60±2,03	1,03	0,36
Esmolol/SF Sonrası 1. dk	95,55±3,06	94,70±3,92	95,70±3,02	0,51	0,60
Propofol sonrası 1. dk	95,00 ±12,84	83,45±23,22††	72,13±2,35¥	4,9	0,01*

Propofol sonrası 3. dk	38,30±10,40¥	34,50±9,91¥	43,70±7,95¥	4,75	0,01*
Kas gevşetici sonrası 3. dk	47,65±9,34¥	37,50±8,73¥	45,30±13,10¥	5,05	0,01*
Entübasyon sonrası 1. dk	50,00±9,70¥	50,25±11,02¥	50,45±10,80¥	0,01	0,99
Entübasyon sonrası 3. dk	45,70±7,61¥	49,70±9,57¥	48,40±10,74¥	0,94	0,39
Entübasyon sonrası 5. dk	45,50±4,94¥	48,55±10,68¥	46,15±12,10¥	0,54	0,58
Entübasyon sonrası 10. dk	43,65±5,07¥	48,65±10,38¥	47,80±9,42¥	1,92	0,15
Entübasyon sonrası 15. dk	45,00±5,33¥	46,95±8,18¥	45,30±8,95¥	0,37	0,68

* Gruplar arası p<0.01 anlamlı

††Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.05 düzeyinde anlamlı

¥ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.01 düzeyinde anlamlı

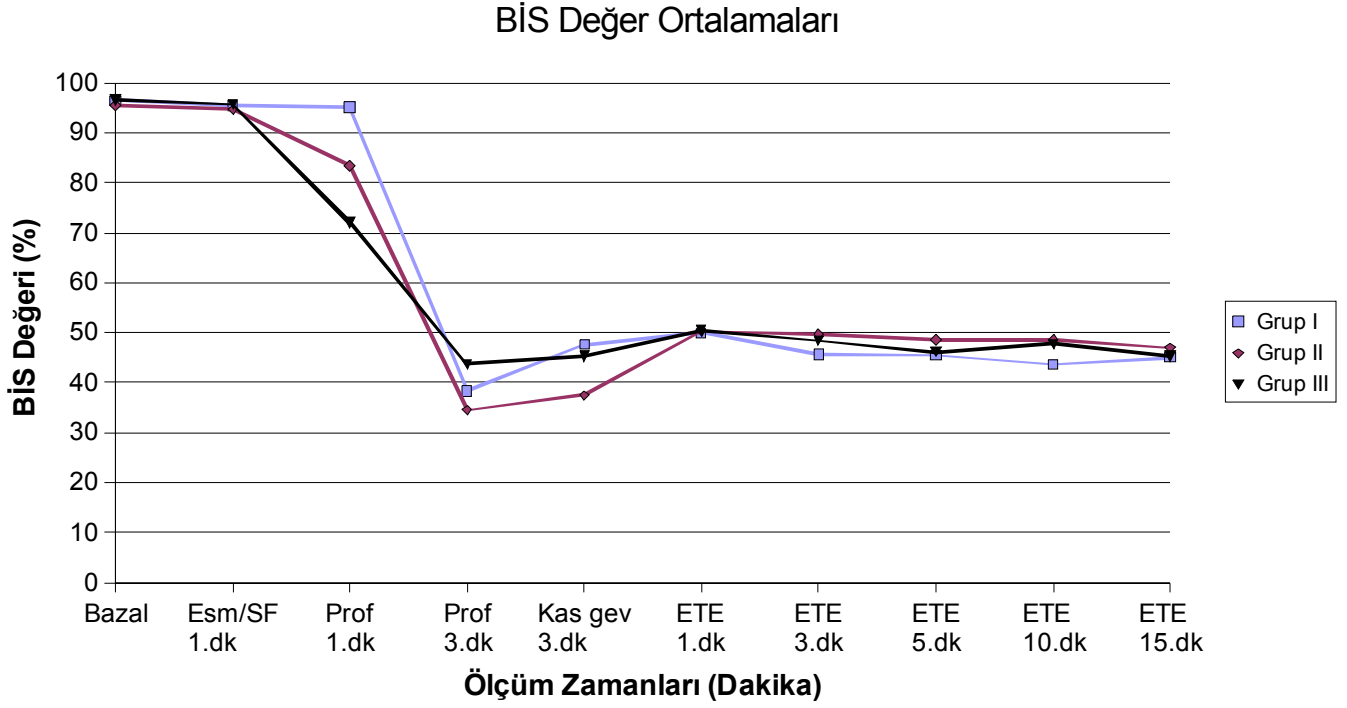
Tüm grupların BIS değerleri ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında propofol sonrası 1. , 3. dk ve Kas gevşetici sonrası 3. dk ölçümlerinde p<0.01 düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Tüm grupların grup içi geliş değerine göre yapılan Esmolol sonrası 1. dk ölçümlerinde p>0, 05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Gruplar arası değerlendirme Propofol sonrası 1. dk ölçümlerinde Grup I'de Grup III'e göre p<0.01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Propofol sonrası 3. dk ölçümlerinde Grup III'te Grup II'ye göre $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Kas gevşetici sonrası 3. dk ölçümlerinde ise Grup I'de Grup II'ye göre $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur.



Şekil 9 : BİS değer ortalamalarının karşılaştırmalı grafiği.

E - TARTIŞMA

Dengeli anestezi amaç, yeterli derinlikte hipnoz, analjezi ve kas gevşemesi sağlamaktır. Bunun yanı sıra ideal bir anestezi uygulaması, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına zarar vermeden uygun cerrahi ortamı ve kısa sürede, güvenli ve kaliteli bir derlenme dönemi sağlamalı, hemodinamik

dengeyi sürdürmelidir. Anestezi sonrasında, daha hızlı bir derlenme için etkisi çabuk başlayıp sonlanan anestezi ajanlarına yönelik çalışmalar artmıştır.

Propofol, hızlı etki başlangıcı, kısa etki süresi, derlenmenin çabuk olması ve bulantı kusmanın diğer intravenöz anestezi ajanlarına göre daha az sıklıkla görülmesi nedeniyle tercih edilen bir intravenöz anestezi ajandır. Anestezi indüksiyonunda bolus tarzda intravenöz uygulanmasını takiben hipotansiyon ve/veya bradikardi gözlemlenebilir.

Uygulanan propofole adjuvan ilaç olarak fentanil(54,67,68), remifentanil(67), alfentanil(67,69) gibi opioidler, midazolam(70,71,72) gibi benzodiyazepinler, esmolol(54,58,70,72,73,74,75,76), landiolol(68,76) gibi beta blokerler, klonidin gibi alfa agonistler(69,77,78,79), elektrolit olarak magnezyum sülfat(80), hitrizin gibi antihistaminikler(78), droperidol(70) gibi nöroleptikler, ketamin(77) ve efedrin(81) kullanılmıştır.

Breslin ve ark manuel ve HKİ pompasıyla gönderilen propofol miktar ve etkileri karşılaştırmışlardır. HKİ ile verilen propofolün hemodinamiyi daha sağladığı ancak kullanılan miktarın HKİ pompasında daha fazla olduğu görmüş, nedeni olarak ise o miktarın zaten gitmesi gereken miktar olduğu belirtmişlerdir(82). Benzer şekilde Struys'un yaptığı çalışmada da HKİ yöntemiyle propofol dozu düşürülemedi ancak sabit sedasyon düzeyi sağlanmıştır(83).

Schraag ve ark, "Diprifusor" modülüyle ticari HKİ aletlerinin ilaç uygulama performanslarını araştırmışlardır. Pompalar arası donanım uygunsuzluğundan kaynaklanan farklılıklar olsa da performanstaki isabetsizlik oranı düşük ve klinik açıdan gözardı edilebilir düzeyde bulunmuştur. HKİ ile tahmini olarak verilen ilaç miktarına göre o anki gerçek kan değerleri daha çok önem taşımaktadır(84). Çalışmamızda BIS değerlerine ulaşılırken plazma etken konsantrasyon ve kan propofol düzeyi ölçümü yapılamadığından cihazın uygunluğu belirlenemedi. Hedefimiz, propofolün kan düzeyi yerine istenilen BIS değeri olarak seçildi.

Şu anki HKİ cihazları propofol ve remifentanil söz konusu olduğunda ilacın doz ölçümünde bireysel büyük farklılıklar gösterir. Bunun nedeni de propofol ve remifentanil arasında bir ilaç etkileşiminden olabilir. BIS ise ilaç seviyesi gösterme konusunda yetersiz kalmaktadır. Ancak anestezi derinliği ölçümünde birçok çalışmada yararlı bulunmuştur. BIS'in klinik uygulamaya eklenmesi propofolün etki alanı konsantrasyon titrasyonundan daha önemlidir(85). Yukarıda bahsettiğimiz gibi biz de çalışmamızda kan ilaç konsantrasyonu yerine BIS değerlerini hedef aldık.

Propofolün HKİ ile verilmesiyle indüksiyon dozunun çoğu hastada azalmış olduğu görüldü. Anderson ve ark çalışmalarında midazolamı propofol indüksiyonuna adjuvan olarak eklemeleriyle bir ampulden az (200 mg) propofol kullandıklarını belirtmişlerdir(72). Biz ise esmolol ve HKİ pompası kullanarak çoğu hastada bu değere ulaştık. Çalışmamızda propofol uygulaması HKİ pompası tarafından VKİ değerlerine göre sağlandı.

Quattara ve ark propofol ve remifentanili kalp cerrahisinde yaşın, hedef alan konsantrasyonu üzerindeki etkisini incelemişler, yaşlı hastalarda mutlaka doz azaltılmasına gidilmesi gerekliliği belirtilmiş, uygun doz ile uygulanan propofol anestezisinin hemodinamiyi stabil tuttuğu görülmüştür(86).

Troy ve ark propofol ve remifentanili HKİ pompasıyla uygulayarak kas gevşetici kullanmadan hastaları entübe etmişlerdir. Entübasyonların başarılı olduğu, yeterli anestezi derinliği sağladığı ve hemodinamiyi yeterli baskıladığını göstermişlerdir(87). Çalışmamızda Grup I'de ne esmolol ne de opioid kullanılmadı. Entübasyon sonrası OAB değişimleri en fazla 1. dk'da gözlemlendi. Başlangıç değerlerine göre artış %23 olarak ölçüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup II'deki artış oranı %3,7 Grup III'teki artış oranı %2,1 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak her iki değişim de anlamsızdı. Bu sonuçlarla esmololün en az remifentanil gibi opioidler kadar hemodinamiyi baskıladığı ve uygun entübasyon şartlarını sağladığını gördük.

Smith ve ark günübirlik cerrahide hedef kontrollü propofol kullanımıyla sevofluranı karşılaştırmış, HKİ pompasıyla propofol kullanımının daha kolay ancak hasta hareketinin daha fazla olduğunu, sevofluran kullanımına göre daha fazla doz ayarlaması gerektiği ve daha pahalı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ameliyat sonrası bulantı-kusma olgu sayısının daha az ve taburculuğun daha kısa sürede olduğu belirtilmiştir. Yine bir çalışmada propofolün HKİ kullanımı desfluranın standart uygulanımı ile fiyat etkinliği açısından karşılaştırılmış ve desfluran anestezisi daha ucuz bulunmuştur(88). Çalışmamızda esmololün iki farklı dozunun propofolün indüksiyon dozu üzerine olan etkinliği istatistiksel olarak saptanmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamsız çıksa da kontrol ve esmolol içeren gruplar arasında propofol kullanım düzeyinde klinik olarak gözledik. BIS değerlerinde eş zamanlı olarak Propofol uygulaması sonrası 1.dk ölçümlerde Grup III'te diğer iki gruba göre düşüş düzeyinin daha fazla olduğunu gördük.

Hans ve ark BIS monitörizasyonu eşliğinde propofol ve remifentanilin kombine olarak HKİ pompası ile uygulanan uyanık kranyotomi ameliyatlarında BIS'in ilaç uygulanımı için bir kılavuz olamayacağını, BIS'in hasta hareketi konusunda HKİ pompasının verdiği doza göre daha ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yan etki oluşumu ilaç uygulama hızıyla uyumlu bulunmuştur(89).

Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalarda cerrahi girişim sırasındaki akut hemodinamik yanıtı kontrol etmek, hipotansif anestezi sağlayabilmek için sempatotolitik ilaçların da kullanılabileceği görülmüştür(90). Yapılan çalışmalarda esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etkisi hipotansiyon olarak bildirilmiştir(58).

Esmolol, hızlı başlangıç ve kısa etki süresi özelliklerine sahip kardiyoselektif bir beta bloker ajandır. Laringoskopi ve entübasyon da dahil olmak üzere pek çok peroperatif uyarıya karşı adrenerjik yanıtı baskılamada klinik olarak etkindir(58). Peroperatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının teda-

vi edilmesinde ve postoperatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır.

Johansen ve ark' nın yaptığı çalışmada propofol-alfentanil ile intravenöz anestezi uygulamasında esmolol infüzyonunun EEG üzerine olan etkileri araştırılan esmololün propofol-alfentanil anestezisi sırasında beynin kortikal elektrik aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir(73). Çalışmamızda üç grupta da propofol kullanıldı ve ilacın titrasyonu ile indüksiyon ve entübasyon sonrası istenilen BIS değerleri (% 40-60) sağlanabildi. Ancak her üç grupta toplam propofol dozları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilemedi.

Wilson ve ark 60 hastada yaptıkları çalışmada, bir gruba serum fizyolojik, diğer bir gruba 1 mg.kg⁻¹ bolus ve idamede 250 mcg.kg⁻¹.dk⁻¹ infüzyon hızında esmolol uygulamışlardır. Esmololün anestezi indüksiyonu sırasındaki propofol gereksinimini azalttığını bulmuşlardır(71). Çalışmamızda ise her üç gruba da uygulanan propofol dozları kontrol grubuna göre Grup II ve III'te sırasıyla %1,8 (2,96 mg), %10,3 (17,04 mg) azalsa da aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Meningaux ve ark propofol ile anestezi uygulanmış hastalarda, esmololün 100 mg başlangıç dozu ve ardından devamlı infüzyonu ile laringoskopi ve entübasyon öncesi BIS üzerine belirgin etkisi olmadığını ancak laringoskopi ve entübasyon sonrası ortaya çıkan gerek hemodinamik yanıtı gerekse de BIS değerindeki artışı önlediğini belirtmişlerdir(58). Çalışmamızda esmololün entübasyon sonrası ortaya çıkan hemodinamik yanıtı kontrol grubundan farklı olarak baskıladığı, esmolol ile propofol uygulamasıyla istenilen BIS değerine Grup III'te Grup I'e göre eş zamanlı ölçümlerde daha erken sürede ulaşıldığı görüldü.

Çalışmamızda esmolol uygulaması 1 dakikalık süre içinde tamamlandı. Uygulamadan hemen sonra bekleme süresi olmaksızın propofol uygulamasına geçildi. Propofolün indüksiyon dozu üzerine olabilecek muhtemel etkisi,

esmololün az olan kan-beyin bariyer geçirgenliği nedeniyle(54,55,56,57) gereken bekleme süresi kısalığı nedeniyle görülememiş olabileceği düşünüldü.

Kas gevşetici ilaç olarak çalışmamızda veküronyum kullanıldı. Veküronyumun ortalama pik etkisi 2-3 dakika içinde başlamaktadır. Ancak her üç grupta da 3 dakika beklenmesine rağmen yapılan entübasyon sonrası bazı hastalarda hareket gözlemlendi. Bu hareketlilik sadece esmolol kullanılan gruplarda hastaya artmış hemodinamik yanıt olarak yansımada. Tüm gruplarda toplam 5 hastada (%8,3) 65'i geçmeyen yüksek BIS değeri ölçüldü. Entübasyon sonrası bu oran toplam %20 (12 olgu) olarak gözlemlendi. Bu etkinin nedeni olarak entübasyona hemodinamik ve öğürme refleksi yanıtını azaltan, ek hipnoz düzeyi sağlayan opioid uygulamasının ancak entübasyon sonrası 15. dakikadan sonra ve/veya artmış hemodinamik yanıtta sonra yapılmaması sebebiyle olduğu düşünüldü. Ameliyat sonrası hastalara entübasyon işlemini hatırlayıp hatırlamadıkları soruldu ve hatırlamadıkları öğrenildi.

Grup II ve III 'te esmolol uygulaması sonrası BIS değerleri ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Bu durumu hastalardaki ameliyat öncesi var olan stres yanıtla uyanıklılığın artması ve daha önce de bahsettiğimiz gibi esmololün zaten az olan kan-beyin bariyerini geçme süresini beklememiş olmamamıza bağlamaktayız. Wilson'un çalışmasında çalışmamızdan farklı olarak esmololün bolus dozunu takiben infüzyona geçilmiş ve 3. dk sonunda propofol infüzyonuna başlanılmıştır(71).

Berkenstadt ve ark diz artroskopisi planlanan hastalarda yaptıkları çalışmada propofol indüksiyonunu takiben bir gruba fentanil, bir gruba plasebo vererek laringeal maske uygulamışlar, indüksiyonun 5. dakikasında her iki gruba da 80 mg esmolol vermişlerdir. Sonuç olarak esmololün her iki grupta da KAH ve SAB'ı etkilemesine karşın BIS değerlerine etkisiz olduğu tespit etmişlerdir(54). Çalışmamızda BIS değerlerindeki düşüş, kontrol grubuna göre eş zamanlı ölçümlere göre daha kısa sürede olup, esmolol uygulanan iki grup ara-

sında istatistiksel olarak fark sadece propofol uygulaması sonrası 3. dk'da gözlemlendi.

Fernandez-Galinski ve arkadaşları yaptıkları çalışmada indüksiyon ve genel anestezi süresince alfentanil, esmolol ve klonidinin hemodinamik etkilerini karşılaştırmışlardır. Esmololün hemodinamik stabiliteyi sağlamada diğer iki gruba üstün olduğunu saptamışlardır(69). Çalışmamızda da esmolol ile hemodinami uygun sınırlarda sağlandı ve bu durum özellikle kontrol grubuna göre entübasyon sonrası ölçümlerde görüldü.

Chia ve ark histerektomi yapılan 100 hastada girişim süresince 50 mcg.kg⁻¹.dk⁻¹ esmolol infüzyonu uygulamış, hemodinamik değerler serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve esmolol grubundaki hastalarda KAH'ın kontrol grubuna göre daha düşük seyrettiğini tespit etmişlerdir. Ancak iki grubun ortalama arter basınçları arasında anlamlı fark bulamamışlardır(91).

White ve ark'ı 45 hastada yaptıkları çalışmada hastaları 3 gruba ayırmışlar, her gruba indüksiyonda 1,5 mcg. kg⁻¹ fentanil ve 2 mg.kg⁻¹ propofol verdikten sonra I.Gruba serum fizyolojik, II. gruba 50 mg esmolol, III.Gruba 50 mg esmolol ve 1mg nikardipin vermişler, ayrıca II. ve III.Grupta 50 mcg.kg⁻¹. dk⁻¹'dan esmolol infüzyonuna başlamışlardır. Anestezi idamesinde inhalasyon anesteziği kullanılmışlardır. Esmololün tek başına uygulanmasının kalp atım hızı artışını önlemede yeterli olurken, esmolol ve nikardipin kombinasyonunun ortalama arter basıncının artışını önlemede daha etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, esmolol infüzyonu uygulanan hastaların daha hızlı derlendiği ve taburcu edildiğini saptamışlardır(92). Çalışmamızda, I.Gruba serum fizyolojik, II.Gruba 1mg.kg⁻¹ esmolol, III.Gruba 2mg.kg⁻¹ uygulanmasını takiben HKİ pompası ile propofol infüzyonu başlandı. Grup II'de OAB'de, Grup III'te ise KAH'daki düşme diğer gruplara göre istastiksel açıdan daha anlamlı bulundu.

BİS bir EEG paterni olup anestezi ve sedatif ilaç uygulamalarında anestezi derinliğini objektif olarak gösterirken, ilaç dozlarının ayarlanması ve miktarlarının azaltılması gibi faydalar sağlar.

Sleigh ve ark yapmış oldukları çalışmada BİS'in sensitivitesini %97,3, spesifitesini ise %94,4 olarak bildirmişlerdir(93). Kerssens ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada en ideal anestezi derinliği BİS'in 40-60 arası(94), Vernon ve ark ortalama BİS değerini 55(95), Leslie ve ark ise bu değeri 57 olarak belirtmişlerdir(96). BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Buradan da anlaşılacağı gibi BİS değeri daima 20-30 saniye önceki anestezi düzeyini gösteren bir belirtedir(93,97). Çalışmamızda hipnoz düzeyini BİS değeri 60'ın altında olacak şekilde belirledik. Ancak 5 olguda (%8,3) BİS değeri 60-65 arasında ölçülmesine rağmen hemodinamik yanıtta artma saptamadığımızdan ek ilaç olarak opioid ilavesi yapılmadı.

Guignard ve ark ağırlı uyaranlara karşı kalp atım hızı ve ortalama arter basıncında değişiklik göstermeyen hastalarda anestezi derinliğinin takibinde BİS monitörizasyonunun daha güvenli olacağını bildirmişlerdir(98).

Çalışmamızda propofol sonrası 1.dk BİS ölçüm değerleri arasında Grup III'te en fazla düşüş saptandı. Diğer gruplara göre daha düşük doz propofol uygulanan Grup III'ün Propofol uygulaması sonrası 3. dk BİS değerlerinde artma saptandı. Bu artışın nedenini propofolün 2-8 dakikalık kısa yarılanma ömrüne(99,100) bağlı olduğu kanaatine varıldı.

HKİ pompasının bilgisayara uygun bağlantı kablosu ve yazılımla bağlanabilme özelliğiyle ilaç uygulaması daha kontrollü, kullanışlı ve kısa sürede olmaktadır.Ancak çalışmamız esnasında kablo ve yazılım temin edilemediğinden HKİ pompası manuel olarak kullanılmıştır. Bunun yanında pompanın kullanım hazırlığının da uzun sürmesi nedeniyle operasyona başlama süresini geciktirdiği gözlemlendi. Kliniğimizde deneme amaçlı bulunması nedeniyle çalışmamızı kısıtlı sürede bitirme zorunluluğumuzdan propofolün plazma etkin kon-

santrasyon ve etki yeri konsantrasyonlarına ulaşma süresinin kayıtları göz ardı edildi. Böylece, esmolol uygulaması sonrası istenen BIS değerlerine ulaşıldığı zamana denk gelen plazma ve etki yeri konsantrasyonlara ulaşma süreleri ölçülemedi.

F - SONUÇ

Anestezi uygulamasında amaç, hastaya cerrahi uyarıyı tolere edebileceği en az düzeyde ilaç vermek ve hastanın tüm fizyolojik dengesini ki başta hemodinamik dengesini sabit tutmaktır. Bu amaçla anestezi madde ihtiyacını azaltmak, bunu sağlamak için gerekirse anestezi olmayan maddelerin kullanılmasına -adjuvanlar- anestezi uygulamasında sıkça karşılaşılr. Daha önce birkaç araştırmacının da incelediği gibi biz de çalışmamızda esmololün propofolün indüksiyon dozu, BIS ve hemodinamik parametreler üzerine olan etkisini inceledik. Bu amaçla esmololü iki farklı dozda ve kontrol grubu olarak serum fizyolojik kullandık. Her üç grup karşılaştırıldığında esmololün propofol indüksiyon dozu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Grup III'te yani 2 mg.kg⁻¹ esmolol bolusu uygulanan grupta uygulanan ortalama propofol miktarı istatistiksel olarak diğer gruplardan farklı olmasada klinik gözlemlerimize göre kontrol grubuna göre 17,04 mg daha az bulundu.

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona yanıt olarak ortaya çıkan artmış kan basıncı ve kalp hızını kontrol altına almak amacıyla çeşitli yöntemler denenmiştir. Bunlar arasında; opioidlerle anestezi derinliğini arttırmak, lidokain ile laringeal reflekslerin baskılanması, bolus veya infüzyon şeklinde esmolol kullanımı, verapamil, nikardipin veya diltiazem kullanımı sayılabilir. Çalışmamızda bu amaçla esmolol kullanılmış ve her iki dozunda da kontrol grubu ve grup içi değerlerine göre hemodinamiyi sabit tutmada yeterli bulundu.

HKİ pompasıyla, ilacın istenilen plazma düzeyine göre uygulanır. Böylece gereken tahmini plazma ilaç düzeyi sağlanmış olur. HKİ pompasının bahsettiğimiz bu özelliklerinden dolayı propofol uygulaması için tercih ettik.

Her üç gruba HKİ ile uygulanan propofol miktarları arasında fark bulunmadı. Fakat gruplar kendi içinde tek tek karşılaştırıldığında esmolol gruplarında istenilen BIS düzeyine ulaşım eş zaman noktalarında kontrol grubuna göre daha kısa sürede olduğu görüldü. Böylece propofolün doğrudan indüksiyon

dozu üzerine etkisi olmasa da propofolün sedasyon etki başlangıç süresini kısalttığını söyleyebiliriz.

Sonuç olarak esmololün 2mg.kg^{-1} bolus dozunun indüksiyon öncesi uygulanımı artmış hemodinamik yanıtı baskılamak ve hızlı indüksiyon gereken anestezi uygulamalarında HKİ ile uygulanan propofole kontrendikasyon olmadığı sürece adjuvant ilaç olarak kullanılması önerilir.

G-ÖZET

Çalışmamıza ASA I, II fizik durumunda, 18-60 yaş arası, elektif cerrahi uygulanacak normotansif 60 hasta rastgele 3 grup olarak çalışmaya alındı.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve astım öyüsü olanlar, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 18'in altı veya 30'un üzerinde olan, okur-yazar olmayanlar, kooperasyon kurmada güçlük yaşanan hastalar, kardiyovasküler sistem hastalığı olanlar, allerji öyküsü olan hastalar, kullanılacak ilaçlardan herhangi birine allerjisi olduğu bilinen hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların hiçbirine premedikasyon uygulanmadı. Ameliyathaneye alındıktan sonra CAMS II "Comprehensive Anesthesia Monitör" ile standart DII derivasyonunda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi.

Anestezi derinliğinin ölçümünde elektrofizyolojik bir yöntem olan Bispektral İndeks'den faydalanmak amacı ile BİS monitör Aspect A 2000 ile monitörizasyon yapıldı.

Hastalar rastgele üç çalışma grubuna ayrıldı. Propofol indüksiyonu öncesi Grup I'deki hastalara (n=20) 20 ml serum fizyolojik, Grup II'deki hastalara (n=20) 1 mg.kg⁻¹ iv esmolol (serum fizyolojik ile 20ml'ye tamamlanarak) ve Grup III'teki hastalara (n=20) 2mg.kg⁻¹ iv esmolol (serum fizyolojik ile 20ml'ye tamamlanarak) bir dakikada gidecek şekilde verildi. Daha sonra propofol hedef plazma konsantrasyonu üç dakikada 10 mcg. ml⁻¹ olmak üzere, BİS değeri 40-60 olacak şekilde hedef kontrollü infüzyon (HKİ) pompası (target-controlled infusion pump, TCI, Fresenius Vial® Fransa) ile propofol infüzyonuna başlandı. İstenilen BİS değerine ulaşıldıktan sonra infüzyon durduruldu ve uygulanan toplam propofol dozu "mg" cinsinden HKİ pompasının monitöründen

bakılarak kayıt edildi. Kas gevşetici olarak 0.1 mg.kg⁻¹ veküronyum iv verildi ve üç dakika beklendikten sonra hasta, erkeklerde no:8-8, 5, bayanlarda no:7-7, 5 entübasyon tüpü kullanılarak aynı anesteziist tarafından entübe edildi. Anestezi idamesinde oksijen içinde %66 N₂O ve Bispektral indeks (BİS) değeri 40-60 arasında olacak şekilde izofluran %0.6-1.5 konsantrasyonlarında titre edildi.

Hemodinamik parametrelerden Sistolik (SAB), Diastolik (DAB), Ortalama (OAB) Arter Basınçları, Kalp Atım Hızı (KAH) ve BİS değerleri; başlangıçta, esmolol uygulamasının 1. dakikası, propofol uygulamasının 1., 3. dakikası, kas gevşetici uygulamasının 3. dakikası entübasyonun 1., 3., 5., 10. ve 15. dakikasında ölçülüp kaydedildi. Hemodinamik parametrelerde değişikliğe yol açabileceği düşünüldüğünden opioid analjezik uygulaması 15. dk'daki ölçümlerden sonra yapıldı.

KAH'da 50 atım. dk⁻¹ nın altındaki değerler bradikardi olarak kabul edildi ve 0.015 mg atropin iv yapılması planlandı. OAB bazal değerlerin %30'unun altında azalma, 60 sn' den uzun sürüyorsa hipotansiyon olarak kabul edilerek 5 mg iv efedrin uygulandı. Ayrıca uyanıklık, bradikardi gibi görülebilecek yan etkiler kaydedildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13, 0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler Oneway Anova Test, Tukey Test, normal dağılımda olanlar Pearson'ın Korelasyon Testi, normal dağılımda olmayanlar Spearman'ın Korelasyon Testi ve Independent Student-t Testi; başlangıç değerlerine göre olan değişimler Paired Sample-t Testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmaya katılan tüm grupların yaş, ASA fiziki durum, VKİ değerleri benzer bulundu. Gruplara uygulanan propofol miktarları ortalamaları arasında istatistiksel açıdan fark bulunmazken klinik gözlemlerimizde kontrol grubu olan Grup I'e göre Grup III'te ortalama propofol dozunda %10,3 oranında azalma gözlemlendi. Esmololün Propofol sonrası 1.dk BIS ölçümlerinde Grup III'te diğer gruplara göre hipnoz seviyesinin derinliğini istatistiksel olarak dahada arttırdığı görüldü. Buna karşın Propofol sonrası 3.dk BIS ölçümlerinde Grup III'te diğer gruplara göre daha yüksek BIS seviyesi elde edildi. Bu sonuç diğer gruplara göre daha az miktarda uygulanan Grup III'te propofol etkinliğinin, propofolün 2-8 dakikalık yarılama ömrü nedeniyle azaldığı ve daha yüksek BIS değerlerine ulaştığı düşünüldü. Entübasyon ve laringoskopiye artmış hemodinamik yanıtın baskılanmasında esmololün etkisi olduğu görüldü.

Sonuç olarak esmololün 2mg.kg⁻¹'lik bolus dozu, artmış hemodinamik yanıtı baskılamada tercih edilebilecek ilaçlar arasındadır ve hızlı indüksiyon gereken anestezi uygulamalarında propofolle beraber kontrendikasyon olmadığı sürece adjuvan ilaç olarak kullanımı önerilir.

H-KAYNAKLAR

1. Glass PS, Shafer SL, Reves JG. Intravenous drug delivery systems. Miller's Anesthesia 5th ed., New-York: Churchill Livingstone 2000; 377-411
2. van den Nieuwenhuyzen MC, Engbers FH, Vuyk J, Burm AG. Target-controlled infusion systems: role in anaesthesia and analgesia. Clin Pharmacokinet 2000;38: 181-190
3. Viviani X, Leone M. Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target-controlled infusion systems. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2001;15: 19-33
4. Billard V, Cazalaa J. B. , Servin F, Viviani X. Target-controlled intravenous anaesthesia. Ann Fr Anesth Reanim 1997;16: 250-273
5. Fiset P. Practical pharmacokinetics as applied to our daily anaesthesia practice. Can J Anaesth 1999;46: 122-130
6. Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. Eur J Pharmacol 1968;4: 317-324
7. Asems ME, Vuyk J, Hug CC Jr. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. Anesthesiology 1988;68: 851-861
8. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain, JA, Bradley E. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anaesthesia: comparison with a manual method. Anesthesiology 1985;63: 41-49
9. D'Attellis N, Nicolas-Robin A, Delayance S, Carpentier A, Baron JF. Early extubation after mitral valve surgery: a target-controlled infusion of propofol and low-dose sufentanil. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11: 467-473
10. Coates D. 'Diprifusor' for general and day-case surgery. Anaesthesia 1998;53 Suppl 1: 46-48

11. Casati A, Fanelli G, Casaletti E, Colnaghi E, Cedrati V, Torri G. Clinical assessment of target-controlled infusion of propofol during monitored anesthesia care. *Can J Anaesth* 1999;46: 235-239
12. Passot S, Servin F. , Allary R. , Pascal J. , Prades JM, Auboyer C, Molliex S. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002;94: 1212-1216
13. Servin F. Target controlled infusions in children and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 1999;50: 183-186
14. Scheufler KM, Zentner J. Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. *J Neurosurg* 2002;96: 571-579
15. van den Nieuwenhuyzen MC, Groen-Mulder SM, Engbers F, L, BAG. Target controlled infusion and postoperative analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2001;15: 51-65
16. Schraag S. Theoretical basis of target controlled anaesthesia history, concept and clinical perspectives. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2001;15: 1-17
17. Collins JV. Intravenous Anaesthesia: Non-barbiturates, Non-narcotic Agents. *Principles of Anesthesiology*, 3th Ed. Lea & Febiger Philadelphia 1993: 768-772
18. Morgan GE, Mikhail MS. Nonvolatile Anesthetic Agents. *Clinical Anesthesiology*, 3th Ed. Appleton & Lange, Stamford 2002: 173-174
19. Cockshott ID. Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism-an overview. *Postgrad Med J* 1985;61 Suppl 3: 45-50
20. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987;66: 1256-1263
21. Gepts E, Jonckheer K, Maes V, Sonck W, Camu F. Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia* 1988;43 Suppl: 8-13

22. Kodaka M, Handa F, Kawasaki J, Miyao H. Cp50 of propofol for laryngeal mask airway insertion using predicted concentrations with and without nitrous oxide. *Anaesthesia* 2002;57: 956-959
23. Landais A, Cockshott ID, Coppens MC, Cohn N, Richard MD, Saint-Maurice C. Pharmacokinetics of propofol as an induction agents in adults. *Can Anesthesiol* 1987;35: 427-428
24. Mathieu-Daude JC, Deschodt J, Kienlen J, Eledjam JJ, Delbord A, du Cailar J. The course of blood concentrations of propofol administered at a constant rate, combined with fentanyl. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7: 377-382
25. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348-356
26. Shafer SL, Stanski DR. Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992;76: 327-330
27. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, O'Meeghan R, Dulaney E, Skaar DJ. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998;39: 18-26
28. Teh J, Short TG, Wong J, Tan P. Pharmacokinetic interactions between midazolam and propofol: an infusion study. *Br J Anaesth* 1994;72: 62-65
29. Tsubokawa T, Yamamoto K, Kobayashi T. Propofol clearance and distribution volume increase in patients with hyperthyroidism. *Anesth Analg* 1998;87: 195-199
30. White M, Kenny GN. Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia* 1990;45; 204-209
31. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, O'Connor M, Kugler J, Klotz U, Babl J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997;85: 1399-1403
32. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on

- the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88: 1170-1182
33. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000;92: 727-738
 34. Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, Litman RS, Bailey PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2002;97: 1401-1408
 35. Lee HS, Khoo YM, Chua, BC, Ng, AS, Tan, SS, Chew, SL. Pharmacokinetics of propofol infusion in Asian patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ther Drug Monit* 1995;17: 336-341
 36. Bailey JM, Mora CT, Shafer SL. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1996;84: 1288-1297
 37. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90: 1502-1516
 38. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AG, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001;86: 183-188
 39. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, Mandema JW, Shafer SL. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994;80: 104-122
 40. Murat I, Billard V, Vernois J, Zaouter M, Marsol P, Souron R, Farinotti R. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches. *Anesthesiology* 1996;84: 526-532
 41. Ickx B, Cockshott ID, Barvais L, Byttebier G, De Pauw L, Vandesteene A, D'Hollander AA. Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. *Br J Anaesth* 1998;81: 854-860

42. Kirvela M, Olkkola KT, Rosenberg PH, Yli-Hankala A, Salmela K, Lindgren L. Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. *Br J Anaesth* 1992;68: 178-182
43. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmots JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990;65: 177-183
44. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aime M. Performance of Target-controlled Sufentanil Infusion in Obese Patients. *Anesthesiology* 2003;98: 65-73
45. Servin F, Farinotti R, Haberer J. P., Desmots JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993;78: 657-665
46. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67: 41-48
47. Servin F, Lavaut E, Peytavin G, Desmots JM. Propofol chez le sujet age : relations cinetiques / dynamiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19: 27
48. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988;60: 146-150
49. Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT. Computer controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1989;62: 46-53
50. Dyck JB, Shafer SL. Effects of age on propofol pharmacokinetics. *Seminars in Anesthesia* 1992;11: 2-4
51. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, Canada AT, Glass PS. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994;81: 820-828
52. Bouillon T, Bruhn J. , Radu-Radulescu L. , Bertaccini E, Park S, Shafer S. Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanil. *Anesthesiology* 2002;97: 1350-1362
53. Wiest D. Clinical Pharmacokinetic. *Acis International Limited* 1995: 190-202

54. H. Berkenstadt, R. Loebstein, I. Faibishenko, H. Halkin. Effect of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2002;89 (3): 509-511
55. JW Johansen, G Schneider, AM Windsor, PS Sebel. Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesthesia & Analgesia* 1998;87: 671-676
56. Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, Stampfli H. Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta blocker, and of its major metabolite. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34: 427-433
57. Frishman W, Silverman R. Physiologic and metabolic effects. *Clinical Pharmacology of the Beta Adrenoceptor Blocking Drugs*. Norwalk, 1984: 27-49
58. Menigaux C, Guignard B, Adam F et al. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 2002;89: 857-862
59. Sharma, Suman, MD, Mitra, Sukanya, MD, Grover, Vinod Kumar, MD. Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. *Can J Anaesth* 1996; 43(8): 778-782
60. Figueredo E, Garcia Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the hemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. *Acta Anaesth Scand* 2001; 45(8): 1011-1022
61. Deman TW, Swanson LE, Rosow D. Pediatric evaluation of the BIS monitor and correlation of BIS with end tidal sevoflurane concentration in infants and children *Anesth Analg* 2000; 90: 872-877
62. Tempe KD. In search of a reliable awareness monitor. *Anesth Analg* 2001;92: 802-804
63. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89: 980
64. Sigl JC, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10: 392

65. Ronald D. Miller. Miller's Anesthesia 6th ed., New-York: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 1254-1256
66. Ronald D. Miller. Miller's Anesthesia 6th ed., New-York: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 1256
67. C. Lysakowski, L. Dumont, M. Pellegrini, F. Clergue and E. Tassonyi. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2001;86(4) : 523-527
68. T. Goyagi, M. Tanaka, T. Nishikawa. Fentanyl decreases propofol requirement for laryngeal mask airway insertion. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47: 771-774
69. S. Fernandez-Galinskia, S. Bermejola, R. Mansilla. Comparative assessment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anaesthesia. *European Journal of Anaesthesia* 2004;21: 476-482
70. Adachi YU, Uchihashi Y, Watanabe K. Small dose midazolam or droperidol reduces the hypnotic dose of propofol at the induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17: 126-131
71. ES Wilson, S McKinlay, JM Crawford and HM Robb. The influence of esmolol on the dose of propofol required for induction of anaesthesia. *Anaesthesia*, 2004;59: 122–126
72. L. Anderson, H. Robb. A comparison of midazolam co-induction with propofol pre-dosing for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53: 1117–1129
73. Johansen JW, Flaishon R, Sebel PS. Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol / nitrous oxide / morphine anaesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86: 364–371
74. Orme R, Leslie K, Umraniar A, Ugoni A. Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anaesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 93: 112–116

75. Yutaka Oda, Kiyonobu Nishikawa, Ichiro Hase. 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
76. Daisuke Takizawa, Shigeru Saito, Eri Sato. Influence of landiolol on the dose requirement of propofol for induction of anesthesia. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2005: 1–3
77. Barry L. Friedberg, MD, Jeffrey C. Sigl, PhD. Clonidine Premedication Decreases Propofol Consumption During Bispectral Index (BIS) Monitored Propofol-Ketamine Technique for Office-Based Surgery. *Dermatol Surg* 2000;26: 848–852
78. J. Guglielminotti, C. Descraques, S. Petitmaire. Effects of premedication on dose requirements for propofol: comparison of clonidine and hydroxyzine. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80: 733–736
79. J. Morris, M. Acheson, M. Reeves. Effect of clonidine pre-medication on propofol requirements during lower extremity vascular surgery: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2005;95 (2): 183–188
80. Altan, N. Turgut, F. Yildiz, A. Türkmen and H. Üstün. Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. *British Journal of Anaesthesia* 2005;94 (4): 438–441
81. C. H. Tan, M. K. Onisong, W. K. Y. Chiu. The influence of induction technique on intubating conditions 1 min after rocuronium administration: a comparison of a propofol-ephedrine combination and propofol. *Anaesthesia*, 2002;57: 223–226
82. D. S. Breslin, 1 R. K. Mirakhur, 2 J. E. Reid³ and A. Kyle. Manual versus target-controlled infusions of propofol. *Anaesthesia*, 2004;59: 1059–1063
83. M. Struys, L. Versichelen, G. Byttebier, E. Mortier. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998 Jan;53 (1) : 4–12

84. Schraag S, Flaschar J. Delivery performance of commercial target-controlled infusion devices with Diprifusor® module. *European Journal of Anaesthesiology* 2002;19 (5): 357-360
85. S. C. Hoymork, J. Raeder, B. Grimsmo, P. A. Steen. Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1138–1144
86. Ouattara, G. Boccara, S. Lemaire, U. Köckler, M. Landi. Target-controlled infusion of propofol and remifentanil in cardiac anaesthesia: influence of age on predicted effect-site concentrations. *British Journal of Anaesthesia* 2003;90 (5): 617-622
87. M. Troy, R. C. Hutchinson, W. R. Easy. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanil target-controlled infusions. *Anaesthesia* 2002;57: 1204
88. I. Smith, A. J. Thwaites. Target-controlled propofol vs. sevoflurane: a double-blind, randomised comparison in day-case anaesthesia. *Anaesthesia* 1999;54 (8): 745-752
89. P. Hans, V. Bonhomme, J. D. Born, A. Maertens de Noordhoudt. Target-controlled infusion of propofol and remifentanil combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia* 2000;55: 255
90. Coloma M, Chiu JW, White PF. The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanil During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2001;92 (2): 352-357
91. 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
92. 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
93. Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart ra-

- te variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82: 666-671
94. 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
95. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1995;53: 780-785
96. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1996;53: 52-63
97. Sebel PS. Can we monitor depth of anesthesia? *Anesth Analg* 2001;92: 94–98
98. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000;90: 161-167
99. Simons P, Cockshott I, Douglas E: Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of C-propofol (Diprivan) to male volunteers [abstract]. *Postgrad Med J* 1985;61: 64
100. Kay NH, Sear JW, Uppington J, et al: Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 1986;58: 1075–1079