

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PREOPERATİF VERİLEN KAPTOPRİLİN
TİVA İLE OLUŞTURULAN KONTROLLÜ
HİPOTANSİYONDA ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Levent COŞKUN

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2006**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PREOPERATİF VERİLEN KAPTOPRİLİN
TİVA İLE OLUŞTURULAN KONTROLLÜ
HİPOTANSİYONDA ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Levent COŞKUN

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof Dr.Yılmaz ŞENTÜRK**

**ESKİŞEHİR
2006**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Levent Coşkun'a ait "Preoperatif verilen kaptoprilin TİVA ile oluşturulan kontrollü hipotansiyonda etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr.Belkıs TANRIVERDİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

İmza

Üye Prof.Dr.Yılmaz ŞENTÜRK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

İmza

Üye Prof.Dr.Sacit GÜLEÇ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun tarih ve /
Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Erol GÖKTÜRK
Dekan

ÖZET

Coşkun, L. Endoskopik sinüs cerrahisi'nde (ESC) preoperatif verilen kaptoprilin, total intravenöz anestezi (TIVA) ile oluşturulan kontrollü hipotansiyonu potansiyalize etme verimliliğinin araştırılması.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi,Eskişehir,2006.Bu çalışmada, anestezi ajan doz gereksinimi, hemodinamik parametreler, cerrahi alan kalitesi ve perioperatif olası yan etkileri plasebo ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.ASA I-II grubu 30 olgu rastgele 2 gruba ayrıldı. Grup P'ye anestezi indüksiyonundan 1 saat önce plasebo ilaç (B kompleks vitamin), grup K'ya ise kaptopril 12,5 mg tablet verildi. İndüksiyonda tüm hastalara IV olarak 2,5 mg/kg propofolü takiben 0,1mg/kg cisatrakuryum ve 1 mcg/kg remifentanil uygulandı. Anestezi idamesi ise 7-15 mg/kg/saat propofol ve 0,25-0,50mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. İlaç dozları ortalama arter basıncı (OAB) 60-70 mmHg olacak şekilde ayarlandı. ndı. Operasyon boyunca ve postoperatif 1 saat kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), OAB ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi. Operasyonun 30'uncu dakikasında operasyonu yapan cerraha cerrahi alan kalitesi fromme skalasına göre değerlendirildi. Anestezi süresince kullanılan ortalama propofol infüzyon dozu ve ortalama remifentanil infüzyon dozu kaptopril grubunda ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.001). Gruplar arası karşılaştırmada OAB değerleri kaptopril grubunda plasebo gruba kıyasla düşük olup, istatistiksel olarak ileri düzeyde farklı bulundu (p<0.001.Sonuç olarak operasyon öncesi verilen 12,5 mg kaptopril kontrollü hipotansiyon uygulamasında kullanılan propofol ve remifentanil dozlarında anlamlı düşmeye sebep olmuştur.

Anahtar kelimeler: Kontrollü hipotansiyon,kaptopril,tiva

ABSTRACT

Coşkun, L. The investigation of the efficiency of captopril in potentiating controlled hypotension with TIVA, preoperatively in Endoscopic Sinus Surgery. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Anaesthesiology Reanimation, Eskişehir, 2006. In this study, we investigated anesthetic dose requirement, hemodynamic parameters, quality of surgical field and perioperative probable side effects are compared with placebo for evaluation. 30 subjects of ASA I-II are randomly separated to two groups. Group P has been given placebo 1 hour before anesthetic induction. Group C was given captopril 12,5 mg tb. In induction, all patients have been given 2,5 mg/kg propofol intravenous, then 0,1 mg/kg cis-atracurium and 1 mg/kg remifentanyl. For maintenance, 7 -15 mg/kg/hour propofol and 0,25- 0,50 ug/kg/minute Remifentanyl infusion have been administrated. The dosage of drugs was set up in order to keep mean arterial pressure between 60-70 mmHg. During the operation and postoperative 1 hour long, heart beat rate, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, mean arterial pressure and periferic oxygen saturation points are recorded. At the 30. minute of the operation, the surgeon was asked the surgical field quality according to fromme scale. In the captopril group, the mean propofol infusion dose and the mean remifentanyl infusion dose has been found to be very sinificantly lower than placebo group ($p < 0.001$). The degrees of mean arterial pressure was very significantly lower in the captopril group than placebo groupe ($p < 0.001$). As a resoult preoperative 12,5 mg. Captopril was found to be significantly lowering the dosage of propofol and remifentanyl in controlled hypotension.

Key Words: Controlled hypotension, captopril, tiva

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	V1
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Hipotansiyonun organ kan akımına etkisi.....	3
2.2 Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri.....	4
2.3 Propofol.....	7
2.4 Remifentanil.....	9
2.5 Tiva.....	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA.....	25
6.SONUÇ.....	33
7.KAYNAKLAR.....	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

ESC	Endoskopik sinüs cerrahisi
TIVA	Total intravenöz anestezi
OAB	Ortalama Arter Basıncı
KAH	Kalp atım hızı
DAB	Diastolik Arter Basıncı
SpO ₂	Periferik Oksijen Satürasyonu
SAB	Sistolik Arter Basıncı
ADE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
CMRO ₂	Serebral oksijen tüketimi
CBF	Serebral kan akımı
ICP	İntrakranial basınç
MAC	Minimal alveoler konsantrasyon)
ark.	Arkadaşları

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. İntraoperatif ortalama propofol infüzyon dozu	15
4.2. İntraoperatif ortalama remifentanil infüzyon doz	15
4.3. Perioperatif ortalama arter basınçlarının gruplara göre dağılımı	16
4.4. Perioperatif KAH ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı	18
4.5. Perioperatif SpO ₂ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı	19

TABLOLAR

	sayfa
3.1. Fromme skalasına göre kanama skoru	12
4.1. Grupların dermografik verileri ile anestezi ve operasyon süreleri	14
4.2. Perioperatif ortalama arter basınçlarının gruplara göre dağılımı	16
4.3. Perioperatif KAH ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı	18
4.4. Perioperatif SpO ₂ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı	20
4.5. Yan etkiler ve kanama skoru(intraoperatif)	21
4.6. Yan etkiler(postoperatif)	21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) gibi Kulak-Burun-Boğaz operasyonlarında kontrollü hipotansiyon uygulanması tercih edilen bir yöntemdir . Kontrollü hipotansiyon kan basıncının elektif olarak düşürülmesidir.Bu yöntemin primer avantajı, cerrahi kan kayıplarının azaltılması ve daha iyi bir cerrahi görüş alanı sağlamaktır (1).

Kontrollü hipotansiyon için hastanın pozisyonu, ventilasyonun kontrolü yanısıra, hızlı ve kısa etkili vazodilatörler (sodyum nitroprussid, nitrogliserin), beta blokerler (propranolol, esmolol), ganglion blokerleri (trimetafan), yüksek doz inhalasyon anesteziikleri (halotan, izofluran) gibi farmakolojik ajanlarda kullanılabilir (2).

Propofol ve remifentanil gibi yeni, kısa etkili anesteziikleri kombine olarak total intravenöz anesteziide sıklıkla kullanılmakta, ılımlı bir hipotansiyon oluşturmaktadır (3, 4, 5).

Antihipertansif tedavide sıklıkla kullanılan kaptopril ilk bulunan oral Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörüdür. Preoperatif verilerek kontrollü hipotansiyon uygulanan olgularda nitroprussid gereksinimini azaltarak yan etkileri azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6, 7, 8).

Çalışmamızda Total İntravenöz Anestezi (TİVA) ile kontrollü hipotansiyon yöntemini kullanarak preoperatif verilen kaptoprilin, TİVA ile oluşturulan kontrollü hipotansiyonu potansiyalize etme verimliliğini araştırdık. Bunun için, anesteziik ajan doz gereksinimi, hemodinamik parametreler, cerrahi alan kalitesi (fromme kanama skoru skalası ile değerlendirilerek) ve perioperatif olası yan etkileri plasebo ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Günümüzde endoskopik sinüs cerrahisi kronik sinüzit, nazal polipozis, papilloma ve seçilmiş malign tümörlerin standart tedavisi olarak kullanılmaktadır (9).

Operasyonun amacı; doğal mukosilier temizleme mekanizmasını restore etmek, sinüslerin drenajını ve havalanmasını sağlamak, mümkün olduğu kadar normal anatomiyi korumaktır (10).

Endoskopik sinüs cerrahisi için kulak-burun-boğaz uzmanları rijit endoskop kullanırlar ve ESC ciddi komplikasyonlara yol açabilir; Optik sinir hasarına bağlı bilateral körlük, frontal lob yaralanması, orbital hematoma, BOS sızıntısına eşlik eden menenjit, çift görme ve körlük, ölüme sebep olabilen anterior serebral arter hasarı rapor edilmiştir. Bu komplikasyonlar cerrahi sırasındaki aşırı kanama ile sıklıkla ilişkilidir. Komplikasyonların ana nedenlerinden birinin cerrahi sahanın sınırlı görünebilirliği olduğuna dair literatürde görüş birliği vardır (10, 11, 12).

İntraoperatif görüntünün geliştirilmesi, kanamanın azaltılması bir anestezi uzmanı için ESC sırasında önemli bir görevdir.

Kanamanın azaltılması, özellikle etmoid ve sfenoid sinüslerde çok önemlidir. Buralardaki minimal kanama bile amaçlanan cerrahinin tamamlanmasını engelleyebilir. Kanamayı en aza indirmek için lokal vazokonstriktör enjeksiyonu, başın yukarı kaldırılması, kontrollü hipotansiyon teknikleri uygulanmaktadır (13).

Kontrollü hipotansiyon kan basıncının elektif olarak düşürülmesidir. Kan basıncının istemli olarak azaltılması metodları arasında uygun hasta pozisyonu, pozitif basınçlı ventilasyon ve hipotansiyon ajanlarının uygulanması vardır. Pozisyon verme, selektif olarak yarada kan basıncını düşürmek için cerrahi bölgenin yükseltilmesidir. Pozitif basınçlı vantilasyona eşlik eden toraks içi basınç yükselmesi venöz dönüşü, kardiyak debiyi ve ortalama kan basıncını azaltır (1).

Hipotansiyon ajanları arasında; sodyum nitroprusid (14),

Nitrogliserin (15), Nikardipin (16), gibi vazodilatörler, Beta blokerler (17) Labetalol gibi alfa ve beta adrenerjik blokerler (18), İnhalasyon anesteziplerinin yüksek dozları(13), gibi çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Ancak bu yaklaşımlar eşit oranda kabul görmez. Her hipotansif tekniğin kendine göre çeşitli dezavantajları vardır. Vazodilatörlere rezistans, refleks taşikardi, rebound hipertansiyon, sodyum nitroprussid verilmesi sırasında siyanür intoksikasyonu ve taşiflaksi, esmolol kullanan hastalarda myokardial depresyon olasılığı vardır. İnhalasyon ajanlarının yüksek dozları da anesteziyenin uyanmayı ve taburculuğu geciktirebilir (17).

Kontrollü hipotansiyon anesteziyenin anlamlı bir avantaj, kan kaybının azaltılması, cerrahi sahanın daha iyi görüntüsü, kan transfüzyonuna azalmış ihtiyaç ve cerrahi sürenin kısalmasıdır (19).

2.1 Hipotansiyonun organlara etkisi

Serebral kan akımı, ortalama kan basıncının 60-130 mmHg değerleri arasında otoregüle edilir; 60mmHg altında, otoregülasyon bozulur. Kan basıncı 50 mmHg altına düşerse serebral kan akımı yeterli oksijen taşıyamayarak, serebral hipoksi belirtileri çıkabilir (2).

Kontrollü hipotansiyon sırasında koroner kan akımı iyi regüle edilir ve iskemi nadirdir. Ancak diyastolik basınç düşüklüğü, özellikle taşikardi ile birlikte ise veya koroner arter hastalığı varsa iskemi gelişebilir(2).

Kardiak output korunduğu sürece fizyolojik ölü boşluk artmaz. Ancak pozisyon ve/veya yüksek havayolu basıncı etkisi ile kardiak outputta düşme olduğunda ölü boşluk ve şant artarak PCO₂ yükselmesi, PO₂ düşmesi olabilir. Bu nedenle solunumun kontrolü gerekir(2).

Renal arteriyollerin istirahat tonusu zaten düşük olduğu için, hipotansif ilaçlarla belirgin bir genişleme olmaz ve böbrek kan akımı korunur. Hipotansiyon sonrası gelişen böbrek yetmezliği, şiddetli refleks arterioller spazma bağlı olup, daha çok hipovolemik

hipotansiyona bağlıdır. Sistolik kan basıncının 50-75 mmHg altına düşmesine neden olan kontrollü hipotansiyon glomerüler filtrasyonu azaltır, atılımı böbreklere bağımlı ilaçların etkisinde uzamaya neden olabilir(2).

Hipotansiyon çok şiddetli olmadığı takdirde karaciğer kan akımı iyi korunur ve fonksiyonlarda önemli bir deği şiklik olmaz(2).

2.2 Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Bu ilaçlar kan basıncını refleks taşikardi oluşturmadan periferik damar direncini azaltarak düşüren vazodilatörlerdir (20).

ADE inhibitörlerinin farmakolojisi nispeten basittir ama etki mekanizmaları bilinenden daha karışık olabilir. Anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü bloke etmekle, anjiotensin II'nin oluşturduğu vazokonstriksiyonu ve anjiotensin II'nin uyardığı sempatik sinir sistemi stimülasyonunu önlerler (21).

ADE diğer adıyla kininaz II'dir. Kininlerin (bradikinin ve kalidin) yıkımını sağlayan bir enzimdir. Bu ilaçların kan basıncını düşürmesinde, ADE inhibisyonuna bağlı anjiyotensin düzeyi azalması yanında, ikincil olarak vazodilatör endojen bir madde olan bradikinin düzeyinin artmasının katkısının olduğu ileri sürülmüştür (22).

Kalp hızı, kalp debisi veya akciğer wedge basıncı üzerinde gerek normal ve gerekse hipertansiyonlu kişilerde fazla bir değişiklik yapmazlar. Refleks taşikardi oluşturmazlar, kalp, beyin ve böbrek kan akımını azaltmazlar (22).

ADE inhibitörleri baskın olarak böbreklerden temizlenir. Bu yüzden, azalmış böbrek fonksiyonları ADE inhibitörlerinin plazma klirensini azaltır ve bu hastalarda doz azaltılmalıdır (23).

ADE inhibitörlerinin, beta blokörlere ve diğer sempatolitik ilaçlara göre hemodinamik etkilerinin özelliği ve yan tesirlerinin nisbeten az oluşu akımından üstünlükleri vardır. Glomerüler filtrasyon hızını (renovasküler hipertansiyon hariç) azaltmazlar. Kardiyovasküler hemodinamiğin düzenlenmesine katkıda bulunan lokal ve refleks mekanizmaları bozmazlar, hatta düzeltebilirler (22).

Serebral kan akımının otoregölasyonunun alt sınırını daha düşük kan basıncı düzeyine kaydırırlar. Kan basıncının baroreseptör kontrol mekanizmasının duyarlılığını olumlu şekilde ayarlarlar. Bu nedenle bu ilaçların yaptığı kan basıncı düşmesi, taşikardi ve plazma noradrenalin düzeyinde artma gibi refleks sempatoadrenal tonus artmasına bağlı semptomlara genellikle neden olmaz. Diğer ilaçların bir kısmının yaptığı uyuşukluk, zihinsel depresyon, glukoz ve lipid metabolizmasının bozulması, egzersiz kapasitesinde azalma ve hava yolları rezistansının artması ve hipovolemi gibi yan tesirler oluşturmazlar(22).

Bilateral renal arter darlığı bulunan hastalarda akut böbrek yetmezliği yapabilir. Bu durum muhtemelen glomerül filtrasyon hızının angiotensin-II aracılığıyla efferent arteriyol konstrikşyonuna bağımlı olmasına ve ADE inhibisyonu ile bu kontrolün ortadan kalkmasına bağılıdır (20).

Öksürük, ADE inhibitörlerinin sık yan etkisidir. Mekanizması bilinmemektedir ama bradikinin veya substans B düzeylerinde artış ve vagal lif stimölasyonu olabilir (24).

Anjioödem nadir görülür ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir yan etkidir. Karakteristik olarak dudakların, dilin, ağzın, boyun, burun ve diğer yüz bölümlerinin lokalize şişmesi vardır. Bradikinin veya bir metabolitinin mekanizmada etkili olduğu sanılıyor (24).

Hastaların %0,05'inden azında nötropeni oluşur. Hastaların %1'inde deri döküntüsü olur, makülopapüler döküntü şeklindedir (24).

Kaptopril, iyi bilinen bir ADE inhibitörüdür. Kimyasal olarak peptid benzeri sentetik bir maddedir (D-3 merkaptometilpropanolil-l-prolin . Anjiotensin I'in Anjiotensin II'ye dönüşünü bloke ederken, renin-anjiotensin-aldosteron sistemini bozar ve hemodinami üzerine etkisini azaltır. Kan basıncı düşer ama kalp ritmi refleks olarak artmaz. Periferik damar direnci düşmesine rağmen kalbin

pompaladığı kan hacmi bariz olarak değişmez (15, 22).

Oral verildiğinde hızla emilir ve biyoyararlanımı %75 civarındadır. Plazma tepe konsantrasyonuna 1 saatte ulaşır ve yarı ömrü yaklaşık 2 saattir (23).

İlacın çoğu idrarla atılır. %40-50'si değişmeden, gerisi kaptopril disülfid dimerleri ve kaptopril-sistein disülfid olarak atılır. Kaptoprilin oral dozu 6, 25-150 mg aralığında günde 2-3 defada verilir. Yiyecekler kaptoprilin biyoyararlanımını %24-30 azalttığı için yemeklerden en az 1 saat önce verilmelidir (23).

2.3 Propofol

Propofol (2,6-diisopropilfenol) iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur. Propofol suda çözünmemekle birlikte, soya fasulyesi yağı, gliserol ve yumurta lesitini içeren su-yağ emülsiyonu şeklinde % 1'lik sulu çözeltisi (10 mg/mL) mevcuttur. Bu formülasyon enjeksiyon sırasında ağrıya neden olabilese de, bu ağrı enjeksiyon öncesinde lidokain enjeksiyonu veya lidokain ile propofolün karıştırılmasıyla (18 ml propofol ile 2 ml %1'lik lidokain) azaltılabilir (25).

Propofol genel anestezi indüksiyonunda sadece intravenöz uygulama için uygundur (25).

Etkisi hızlı başlar. 2-2.5 mg/kglık dozu bir kol-beyin zamanında bilinç kaybına neden olur. Bu dozun etkisi 3-10 dk sürer ve % 98 oranında proteinlere bağlanır. Hepatik metabolizma, suda çözünebilen ve böbrek yoluyla elimine edilen inaktif metabolitlerin oluşmasını sağlar. Klirens hızının (1.5-2.2 lt/dk) hepatic kan akımını aşması, ilacın klirensine ekstra hepatic bir yolun da (akciğerler) katkıda bulunduğunu telkin etmektedir Uyanma hızlıdır. İnfüzyonun kesilmesinden sonra 30 dk içinde hasta yardımsız ayakta durabilir (26, 27).

Kardiyovasküler sistemi deprese eder, kardiyak output ve sistemik vasküler direnç azalması ile kan basıncını düşürür. Buna, santral yolla sempatik aktiviteyi azaltıcı ve vagal aktiviteyi artırıcı

etkisi sonucu gelişen nabız sayısındaki hafif azalmanın da katkısı olabilir (26, 3).

Propofol indüksiyon sonrası enjeksiyon hızına, premedikasyon uygulanıp uygulanmamasına ve doza bağımlı olarak solunum depresyonu oluşturur. Muskarinik reseptörler üzerine direkt etkiyle vagus aracılıklı bronkokonstrüksiyonu önler. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde bronkodilatasyon oluşabilir (28).

Üst hava yolu reflekslerinin, tiyopentale oranla propofol ile daha iyi baskılanması, paralizinin olmadığı durumlarda, entübasyon veya laringeal maske yerleştirilmesi sırasında yararlı olabilmektedir (25).

Propofol serebral oksijen tüketimi ($CMRO_2$), serebral kan akımı (CBF) ve intrakranial basıncı (ICP) azaltır; ayrıca ilacın uygulanmasına eşlik eden sistemik arter basıncı düşüşü de, serebral perfüzyon basıncını anlamlı derecede azaltabilir (29).

Propofol ile sağlanan anestezi indüksiyonuna nadiren eksitator motor aktivite eşlik edebilir. Bu ilaç bir antikonvülzandır ve status epileptikusun sonlandırılmasında etkindir (29).

Propofol ile indüksiyonda enjeksiyon ağrısı, myoklonus, apne, arteriel kan basıncında düşme ve nadiren enjeksiyon yapılan damarda tromboflebit gibi yan etkiler görülebilir (28).

Histamin salınımına neden olmaz. Hepatik, renal veya hematolojik parametrelere etkisi görülmemiştir. Bulantı, kusma, başağrısı, huzursuzluk gibi postoperatif yan etkileri azdır. Hatta antiemetik özelliği olduğu kabul edilir. Laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı kontrol altına alabilir (26).

Premedike edilmemiş erişkinde indüksiyon dozu % 1'lik solüsyondan 2.0-2.5 mg/kg'dır. Altmış yaş üzerinde doz gereksinimi giderek azalır. Çocuklara biraz daha büyük doz vermek (2.5-3.5 mg/kg) gerekir. Yüzde 1'lik solüsyonu cerrahinin tipi ve birlikte kullanıldığı ilaca bağlı olmak üzere, 3-15 mg/kg/saat hızda infüze edilebilir (26).

2.4 Remifentanil

Farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir (30).

Remifentanil, μ opiyat reseptörlerine direkt etkisi olan yeni sentetik bir opiyattır. Kan ve doku esterazlarıyla hızlıca inaktive edilmesi, etki süresinin çok kısa olmasına sebep olur. Context-duyarlı yarı ömrü, (infüzyonun sonlandırılmasından sonra plazma ilaç konsantrasyonunun %50'sine inmesi için gereken süre) infüzyon süresinden bağımsız olarak çok kısadır (3-4 dk). Bu özellikleri sayesinde dozun etkiye göre titrasyonu kolaylaştırır ve etkilerinden ayılma uzamadan çok yüksek dozların kullanımına izin verir (31).

Remifentanilin major metaboliti, karbosiklik asitir. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir (32).

Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar. Fentanil gibi diğer opioidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir (33).

Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastaların başlangıç yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve o hasta üzerinde gerektiği şekilde titre edilmelidir (34).

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olur. Remifentanilin esteraza dayalı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir (35, 36) .

Diğer μ -opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Ancak bu etki diğer opioidlere göre daha kısa sürelidir. İnfüzyon yapılanlarda ilaç kesildikten sonra 3-5 dakika içinde spontan solunum geri döner (37).

Doza bağlı olarak bradikardi, hipotansiyon, kardiyak debide dūşme meydana getirir. Bu etkiler santral vagal aktivite artışı sonucudur. Remifentanil 2 mcg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur (38)

Beyin kan akımı, kafa içi basıncı ve beyin metabolizma hızı üzerindeki etkileri diğer μ -opioidlere benzer. İntrakraniyal operasyonlarda güvenle kullanılmaktadır (39). Guy ve arkadaşları anestezi indüksiyonu (1mcg/kg/dk.) ve idamesinde (0,4 mcg/kg/dk.) remifentanili kullandıkları otuz beyin cerrahisi hastasında ortalama 5,6 saat süren operasyon esnasında klinik olarak anlamlı intrakranial basınç artışı olmadığını bildirmişlerdir (40).

Bu ilacın olası dezavantajları arasında, liyofilize ilacın bir dilüe edici ile karıştırılması ihtiyacı, devamlı infüzyon olarak verilmesi, eğer infüzyon kazara kesilirse, analjezik ve anestezi etkilerinin hızlıca kaybolma riski, aşırı solunum depresyonu oluşturmadan operasyon sonrası ağrıyı kontrol etmek için gereken uzun etkili opiat dozunun ayarlanmasında güçlük olabilir (31).

Farmakodinamik olarak, diğer fentanil türevleri gibi aynı spektrumda yan etkileri vardır. Yan etki profili içerisinde solunum depresyonu, kas sertliği, bulantı-kusma ve kaşıntı görülebilir (41).

Remifentanilin potansi fentanilden az, alfentanilden fazladır. Glass ve arkadaşları remifentanilin analjezik potansini alfentanilin 22 katı daha fazla, fentanile göre ise biraz daha az olarak ortaya koymuşlardır (38).

Terapötik olarak, analjezik, sedatif ve minimal alveoler konsantrasyon (MAC) düşürücü özellikleri vardır (41).

Hem terapötik hem de toksik etkileri naloksan ile geri döndürülebilir. Remifentanil o kadar kısa etkilidir ki, klinik kullanımda naloksana gerek kalmaz. Remifentanilin temizlenmesi normal hepatik kan akımından birkaç kat daha yüksektir ve karaciğer veya böbrek yetmezliği ile değişmez çünkü esteraz metabolizması vardır (41).

Remifentanilin formülasyonunda glisin olduğu için (bir inhibitör nörotransmitter) intratekal kullanımı onaylanmamıştır. Propofol ile kombine edildiğinde, remifentanil cerrahi sırasında etkili derin analjezi, stabil anestezi koşulları, kullanım kolaylığı ve beklenen hızlı ayılmayı sağlamaktadır (42).

2.5 TİVA

TİVA, oksijen ve hava karışımıyla ventile edilen hastalarda sedatif- hipnotik, opioid ve kas gevşeticilerin intravenöz yolla infüzyon şeklinde kombine olarak kullanılma tekniğidir. Geleneksel inhalasyon anestezisine karşı alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Volatil ajanların tekrarlanan uygulamalarının toksik olması, oda havasının kirlenmesi gibi olumsuz etkileri göze alınarak orta ve uzun süreli cerrahilerde İ.V anestezi ajan kullanımı giderek artmaktadır. Bu yöntemde amaç intravenöz ajanın infüzyon, dağılım, metabolizma ve atılım oranında bir denge oluşturularak sürekli bir plazma konsantrasyonu sağlamak ve cerrahi boyunca dengeli, güvenilir ve kaliteli bir anestezi oluşturmaktır(43, 44, 45).

TİVA, inhalasyon anestezisine göre kardiyovasküler stabiliteyi daha iyi koruduğu, tam ve hızlı derlenme sağladığı ileri sürülerek son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde TİVA uygulamasında etki sürelerinin kısa olması nedeniyle hipnotik olarak propofol, analjezik olarak da remifentanil tercih edilmektedir(44, 45).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde, merkezi ameliyathanede, ESC yapılacak 18-55 yaş arası, 30 hasta üzerinde yapıldı.

Hastane etik komite onayı(12.06.2006, 393) ve hasta izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında ESC yapılacak 18-55 yaş arası ASA I ve ASA II grubu 11 kadın, 19 erkek olmak üzere 30 hasta porospektif, plasebo kontrollü planlanan çalışmaya dahil edildi. Kardiyorespiratuar ve serebrovasküler hastalığı olanlar, koagülasyon sistemini etkileyen ilaç alanlar (Aspirin vb.), bradikardisi olanlar, kontrolsüz hipertansiyonu, anemisi, karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyonu planlanan hastalar ile bir gün önceden görüşülerek anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Operasyon öncesi hastalara premedikasyon uygulanmadı.

Operasyon öncesi dönemde, buldukları serviste iken, rastgele seçilen hastaların 15'ine kaptopril 12,5 mg (Grup K), diğer 15'ine ise plasebo ilaç (Grup P) operasyondan 1 saat önce oral olarak verildi.

Operasyon odasına alınan hastaların elektrokardiogramı (DII ve V5 derivasyonları), kalp atım hızı (KAH), non-invaziv yöntemle sistolik (SAB), diastolik (DAB) ve ortalama arter basınçları (OAB), parmak probu ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), Siemens SC 6002 monitörü kullanılarak monitörize edildi. Damar yolu açıldıktan sonra 1000ml %0.9 NaCl solusyonu takılarak ilk saat 10ml/kg, ikinci saat 6ml/saat şeklinde infüzyona başlandı. Bazal değerler kaydedildikten sonra tüm hastalara IV olarak 2,5 mg/kg propofol verilerek bilinç kaybolasını takiben 0,1mg/kg cisatrakuryum ve 1mcg/kg remifentanil uygulandı. Yeterli süre beklendikten sonra endotrakeal entübasyon yapıldı.

Anestezi idamesi ise 7 - 15 mg/kg/saat propofol ve 0,25-0,50 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Beraberinde 6 lt/dk %50 O₂ ve %50 hava karışımı, 8 - 10 ml/kg tidal volüm ve %50

hava karışımı, 8 - 10 ml/kg tidal volüm ve 10-12/dk frekans ile kontrollü solunum sürdürüldü. Entübasyon sonrası hastaların idrar çıkışını takip etmek amacıyla foley sonda takıldı.

Hedeflenen kan basıncına (OAB 60-70 mmHg arasında olacak şekilde) ulaşmak için önce remifentanil, yeterli olmadığında da propofol kademeli olarak üst doza çıkarıldı. Üst dozlara çıkılmasına rağmen 2'şer dakika ara ile ölçülen iki değerinde hedeflenen basınçtan yüksek olduğu durumda perlinganit infüzyonu açılarak arteriel basınç düşürüldü. Perlinganit infüzyon doz aralığı 0,25-3 mcg/kg/dk olarak planlandı.Hedef basınca ulaşıldığında infüzyon kapatıldı.

Operasyon boyunca; induksiyon öncesi(kontrol değer), induksiyon sonrası, entübasyon sonrası, insizyon sonrası, insizyondan itibaren 5. , 15. ve 30. dakikalarda KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO₂ değerleri noninvazif olarak ölçülüp kaydedildi. Operasyonun 30. dakikasında operasyonu yapan cerraha cerrahi alan kalitesi fromme kanama skoru skalasına göre değerlendirildi. (Tablo3. 1)

Tablo 3.1: Fromme skalasına göre kanama skoru.

0 -Kanama yok, ideal cerrahi saha
1-Hafif kanama, aspirasyon gerektirmeyen
2-Hafif kanama, aralıklı aspirasyon gerektiren, cerrahi sahayı tehdit etme etmeyen miktarda
3- Hafif kanama, sık aspirasyon gerektiren, aspirasyondan birkaç saniye sonra cerrahi sahayı tehdit eden kanama
4- Orta kanama, sık aspirasyon gerektiren, aspirasyon durduğu anda cerrahi sahayı tehdit eden kanama
5- Şiddetli kanama, sürekli aspirasyon gerektiren, aspirasyonla temizlenemeyecek düzeyde olup, cerrahi sahayı ciddi olarak tehdit eden kanama

Kanama skoru 0 (kanama yok) ile 5 (şiddetli kanama) arasında puanlanarak değerler kaydedildi.

Operasyon sonunda total idrar çıkışı kaydedildi. Ayrıca anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi. Anestezi induksiyonunun başlangıcından, hastanın ekstübe edilmesine kadar geçen süre “anestezi süresi”, cilt insizyonunun başlangıcından son sütür atılana kadar geçen süre “cerrahi süre” olarak kabul edildi. Son cilt sütürü konulurken propofol ve remifentanil sonlandırıldı. Operasyon süresince kullanılan remifentanil ve propofol infüzyon dozları kaydedildi.

Operasyon bitiminde ekstübasyonu takiben hastalar derlenme ünitesine alındı. Tüm hastalara yüz maskesi yoluyla 6-8 lt/dk O₂ uygulandı. Derlenme ünitesinde KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂ değerleri monitörize edilerek (Mindray I'M-9000 monitör kullanılarak) 15 dakikalık aralıklarla ölçüm yapıldı. Hastalar derlenme ünitesinde 1 saat boyunca hemodinamik parametreler ve olası yan etkiler açısından takip edildiler.

Veriler SPSS 13. programı kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası değerlendirmede T-Test, kategorik verilerde ki kare ve Fisher exact ki kare ve Fisher exact ki kare testi kullanıldı. Değişik zamanlardaki ölçümlerin testinde iki yönlü varyans analizi, farklı ölçümlerin saptanmasında tukey POSTHOC testi kullanıldı. Değerler ortalama ± standart sapma (ort ± SS)olarak verilmiştir. P>0,05 fark yok, p<0,05 fark var, p<0,01 önemli düzeyde fark var, p<0,001 ileri düzeyde fark var.

4. BULGULAR

Hastaların yaş, cins, kilo, cerrahi ve anestezi süreleri standart sapmalar ile birlikte Tablo4.1’de görülmektedir. Dermografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$)

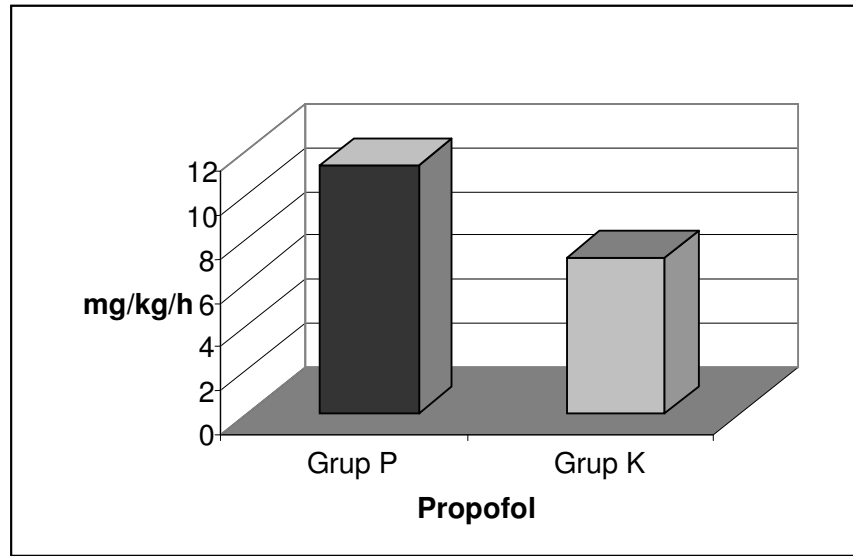
Tablo 4.1: Grupların dermografik verileri ile anestezi ve operasyon süreleri (ort \pm SS).

	Grup P	Grup K
N	15	15
Yaş (yıl)	36,66 \pm 12.85	44.0 \pm 12.52
Cins (Kadın / Erkek)	6 / 9	5 / 10
Kilo (kg)	70.20 \pm 13.59	64.60 \pm 10.54
Operasyon Süresi(dk)	53.20 \pm 12.41	50.86 \pm 14.69
Anestezi süresi(dk)	71.00 \pm 14.04	67.33 \pm 15.79

Anestezi süresince kullanılan propofol infüzyon dozu plasebo ilaç grubunda 11.38 mg/kg/saat ortalama dozunda kullanılmasına rağmen, kaptopril grubunda 7.12 mg/kg/saat ortalama dozunda kullanılmıştır. Bu bulgularla kaptopril grubunda plasebo gruba kıyasla propofol tüketimi ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). (Şekil 4.1:)

Grup P: 11.38 \pm 1.20 mg/kg/h

Grup K: 7.12 \pm 0.68 mg/kg/h

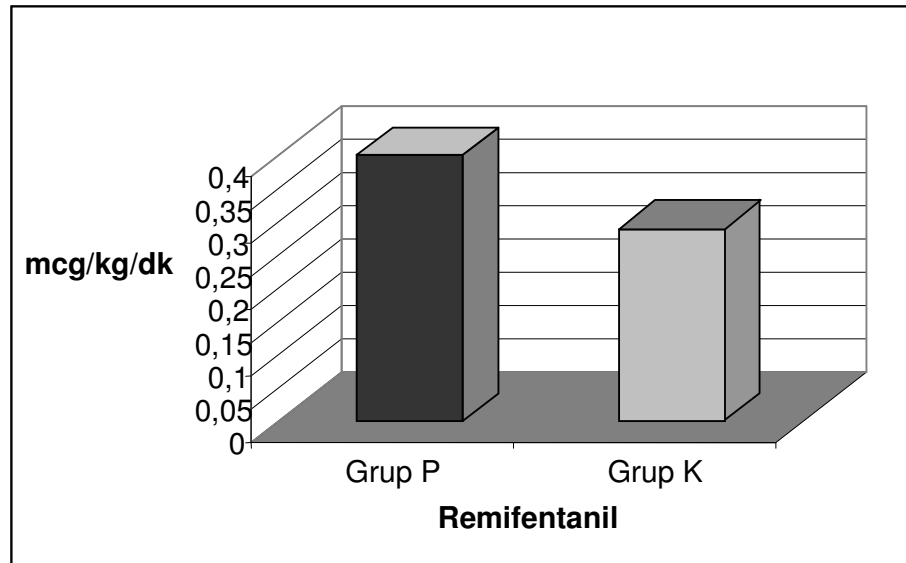


Şekil 4.1; İntraoperatif ortalama propofol infüzyon dozu.

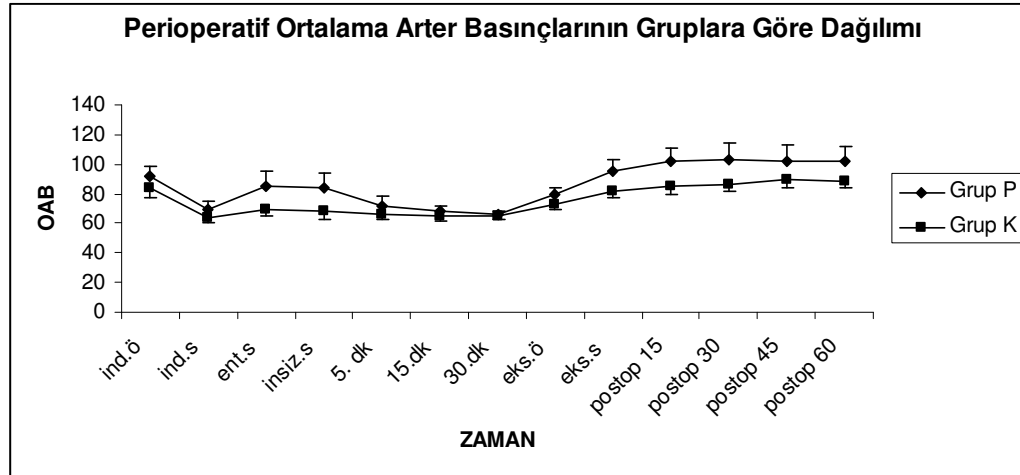
Anestezi süresince kullanılan ortalama remifentanil infüzyon dozu kaptopril grubunda ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 4.2.)

Grup P: 0.40 ± 0.03 ug/kg/dk.

Grup K: 0.29 ± 0.08 ug/kg/dk.



Şekil 4.2; İntraoperatif ortalama remifentanil infüzyon dozu.



Şekil 4.3; Perioperatif ortalama arter basınçlarının gruplara göre dağılımı.

Tablo4.2: Perioperatif ortalama arter basınç değerlerinin gruplara göre dağılımı:

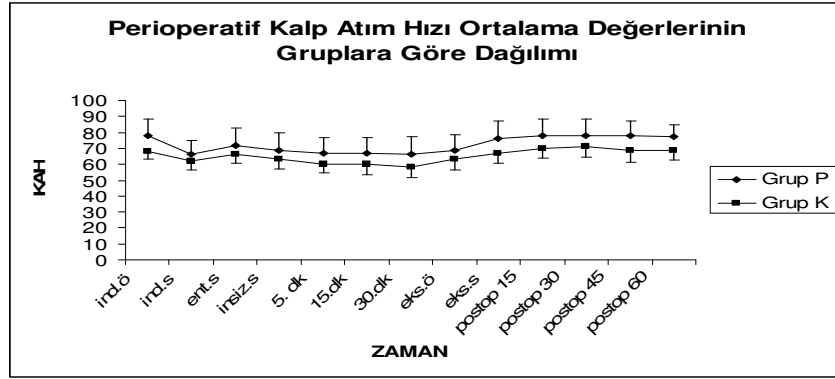
	Grup P	Grup K
İndüksiyon öncesi (İ.Ö)	92.73 ± 6.20	84.33 ± 6.41
İndüksiyon sonrası (İ.S)	69.00 ± 5.70	64.80 ± 3.07
Entübasyon sonrası (Ent.S)	85.00 ± 10.61	70.33 ± 4.90
İnsizyon sonrası (İns.S)	84.66 ± 9.76	68.00 ± 5.08
5. dk.	72.60 ± 6.82	66.86 ± 3.88
15. dk.	68.26 ± 3.48	65.13 ± 3.91
30. dk.	66.66 ± 2.43	65.46 ± 2.85
Ekstübasyon öncesi (Eks.Ö)	79.13 ± 5.01	73.20 ± 3.82
Ekstübasyon sonrası (Eks.S)	95.20 ± 7.75	82.33 ± 4.95
Postoperatif 15. dk.	101.60 ± 9.13	84.06 ± 5.04
Postoperatif 30. dk.	103.53 ± 10.84	86.60 ± 4.96
Postoperatif 45. dk.	101.86 ± 11.52	89.60 ± 5.16
Postoperatif 60. dk.	102.26 ± 9.50	88.20 ± 4.70

Plasebo grubunda OAB intraoperatif olarak indüksiyon öncesi (kontrol) değerine göre entübasyon ve insizyon sonrası dönemler hariç ileri düzeyde anlamlı düşük tespit edildi ($p<0,001$). Entübasyon ve insizyon sonrası dönemlerde de indüksiyon öncesi değerlere göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak fark görülmedi ($P>0.05$). Ekstübasyon sonrası ölçümlerde kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı hafif yükseklik tespit edildi ($p<0.05$). Postoperatif takiplerinde ise önemli derecede anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.01$). (Şekil 4.3)

Kaptopril grubunda intraoperatif olarak OAB kontrol değerine göre ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$). Ekstübasyon sonrası ve postoperatif takibinde kontrol değere yakın seyretti ($p>0,05$). Post operatif 45. dakikada kontrol değere göre hafif yükseklik görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). (Şekil 4.3)

Gruplar arası karşılaştırmada kontrol, İndüksiyon sonrası Entübasyon sonrası, insizyon sonrası, ekstübasyon öncesi, ekstübasyon sonrası ve postoperatif 1 saatlik takip boyunca OAB değerleri kaptopril grubunda plasebo gruba kıyasla düşük olup, istatistiksel olarak ileri düzeyde farklı bulundu ($p<0.001$). İnsizyondan sonraki 5. ve 15. dk'larda ise önemli derecede farklı düşük olarak bulundu ($p<0.05$). İnsizyon sonrası 30'uncu dakikada her iki grup arasında fark tespit edilemedi ($p>0.05$). (Şekil 4.3).

Kaptopril grubunda hedeflenen ortalama arter basıncına insizyon sonrası ulaşılırken, plasebo grupta insizyon sonrası 15. dk'da hedeflenen değerlere ulaşılabilirdi. (Şekil 4.3)



Şekil 4.4; Perioperatif KAH ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.

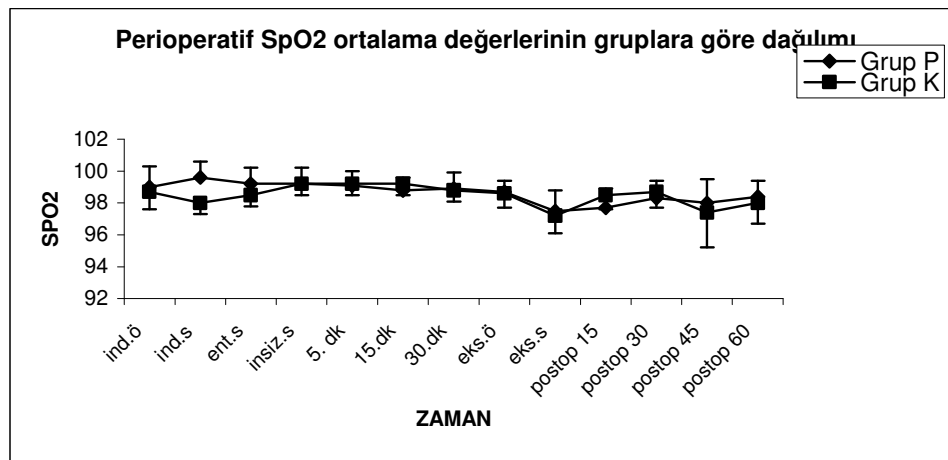
Tablo 4.3: Perioperatif kalp atım hızı ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı(ort±SS).

	Grup P	Grup K
İndüksiyon öncesi (İ.Ö)	78.00 ± 10.13	68.20 ± 4.90
İndüksiyon sonrası (İ.S)	66.93 ± 8.70	62.20 ± 5.59
Entübasyon sonrası (Ent.S)	72.60 ± 10.66	66.66 ± 5.57
İnsizyon sonrası (İns.S)	69.26 ± 10.85	63.66 ± 6.00
5. dk	67.66 ± 9.78	60.93 ± 5.68
15. dk	67.00 ± 9.70	60.33 ± 6.90
30. dk	66.13 ± 11.12	58.86 ± 6.41
Ekstübasyon öncesi (Eks.Ö)	69.60 ± 9.47	63.00 ± 6.42
Ekstübasyon sonrası (Eks.S)	76.80 ± 11.05	67.13 ± 6.50
Postoperatif 15. dk.	78.60 ± 10.14	70.73 ± 6.39
Postoperatif 30. dk.	78.86 ± 10.50	71.06 ± 6.31
Postoperatif 45. dk.	78.80 ± 9.24	69.06 ± 7.84
Postoperatif 60. dk.	77.66 ± 7.86	69.66 ± 6.14

Plasebo grupta entübasyon sonrası dönem haricinde kalp atım hızı kontrol değere göre ileri düzeyde düşük seyretti ($p<0.001$). Entübasyon sonrası ise KAH'nda kontrol değere göre düşüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmadı ($p>0.05$). Ekstübasyon sonrası ve postoperatif takip boyunca kontrol değerlere yakın seyretti($p>0.05$). (Şekil 4.4)

Kaptopril grubunda entübasyon sonrası, insizyon sonrası ve ekstübasyon öncesi dönemler haricinde kalp atım hızı kontrol değere göre ileri düzeyde düşük seyretti ($p<0.001$). Bu dönemlerde kontrol değere göre hafif derecede farklı düşük bulundu ($p<0.05$). Ekstübasyon sonrası ve postoperatif takip boyunca kontrol değerlere yakın seyretti($p>0.05$). (Şekil 4.4)

Gruplar arası karşılaştırmada kaptopril grubunda kalp atım hızı indüksiyon öncesi dönemde ve postoperatif 45. ve 60. dakikalarda plaseboya göre çok önemli derecede düşüktü ($p<0.01$). İndüksiyon, entübasyon, insizyon ve ekstübasyon sonrası kaptopril grubunda düşük seyretmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) . İntraoperatif olarak 5. 15. 30. dakikalarda, ekstübasyon öncesinde ve postoperatif 15. ve 30. dakikalarda önemli derecede düşük seyretti($p<0.05$). (Şekil 4.4)



Şekil 4.5; Perioperatif SpO₂ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.

Tablo 4.4: Perioperatif SpO₂ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımını(ort±SS).

	Grup P	Grup K
İndüksiyon ncesi (İ.)	99.00 ± 1.30	98.66 ± 1.17
İndüksiyon sonrası (İ.S)	99.06 ± 1.03	98.02 ± 0.77
Entübasyon sonrası (Ent.S)	99.20 ± 1.03	98.46 ± 0.77
İnsizyon sonrası (İns.S)	99.13 ± 1.03	99.20 ± 0.77
5. dk.	98.80 ± 0.94	99.20 ± 0.77
15. dk.	98.86 ± 0.83	99.20 ± 0.77
30. dk.	98.80 ± 1.08	98.80 ± 0.77
Ekstbasyonncesi (Eks.)	98.73 ± 0.70	98.60 ± 0.98
Ekstbasyonsonrası (Eks.S)	97.53 ± 1.30	97.20 ± 1.14
Postoperatif 15. dk.	97.66 ± 1.23	98.46 ± 0.91
Postoperatif 30. dk.	98.33 ± 1.1	98.66 ± 1.06
Postoperatif 45. dk.	98.06 ± 1.57	97.40 ± 2.26
Postoperatif 60. dk.	98.40 ± 1.05	98.00 ± 1.30

Gruplar arası karşılaştırmada indüksiyon sonrası dönemde periferik oksijen satürasyonu kaptopril grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildi (p<0.05). Bunun dıőında peroperatif dönem boyunca periferik oksijen satürasyonu gruplar arasında farklılık göstermedi (p>0.05). Hiçbir hastada satürasyon %90'ın altına düşmedi. (şekil 4.5)

Tablo 4.5: Yan etkiler ve kanama skoru(intraoperatif).

Disritmi	2	-
Cerrahi Alan Kalitesi	2.13	2.06
Perlinganit İhtiyacı	6	0

Grup P’de 2 olguda İntraoperatif olarak atropinle tedavi gerektiren bradikardi oluştu. Grup K’ da bradikardi yaşanmadı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Hedeflenen kan basıncına ulaşabilmek için Grup P’de 6 olguda perlinganit ihtiyacı oldu. Grup K’da ek hipotansif ajan kullanılmadı. Aradaki fark önemli derecede anlamlı bulundu ($p<0.05$). Cerrahi alan kalitesi bakımından gruplar arası fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Tüm olgularda saatlik idrar çıkışı 1 cc/kg üzerinde seyretti (Tablo4.5).

Tablo 4.6: Yan etkiler(postoperatif).

	Grup P(n:15)	Grup K(n:15)
Disritmi	-	-
Bulantı	2	2
Kusma	1	1
Titreme	2	2
Öksürük	-	2
Rebaund Hipertansiyon	3	0

Post operatuar bulantı- kusma ve titreme oranları benzer olarak gerçekleşti. Grup K’da 2 olguda kısa süren öksürük tespit edilirken, Grup P’de tespit edilmedi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Grup P’ de 3 olguda rebaund hipertansiyon tespit edilirken, kaptopril grubunda gözlenmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.6)

5. TARTIŞMA

Kaptopril grubunda entübasyon sonrası, insizyon sonrası ve ekstübasyon öncesi dönemler haricinde kalp atım hızı kontrol değere göre ileri düzeyde düşük seyretti ($p<0.001$). Bu dönemlerde kontrol değere göre hafif derecede farklı düşük bulundu ($p<0.05$). Ekstübasyon sonrası ve postoperatif takip boyunca kontrol değerlere

İntraoperatif kanama sadece ortalama arter basıncına bağlı değildir. Kan sistem bozukluğu, trombosit fonksiyonu, müköz membrandaki kan damar dağılımı kanamada etkili faktörlerdir (46).

Bazı araştırmacılara göre, kapiller kanama Endoskopik sinüs cerrahisi için en yüksek önemliliktedir (47). Kapiller kanama, kapiller kan dolaşımının yoğunluğuna ve dokulardaki kapiller dağılımına göre tespit edilir. Kapiller kan dolaşımı, arteriyel kan basıncını azaltarak ve lokal vazokonstriksiyon uygulayarak azaltılabilir (46).

ESC'de küçük düzeydeki kanamalar bile ameliyat sahasındaki çalışmayı zorlaştıracığından, kansız bir alan elde etmek için kan basıncının kontrollü bir şekilde düşürülmesi gerekmektedir.

Kontrollü hipotansiyon kan kaybını azaltmada ve cerrahi koşulları düzeltmede intra operatif bir teknik olarak kabul görmüştür(6, 14, 46, 48, 49, 50).

Kontrollü hipotansiyon sırasında OAB sıklıkla intraoperatif kanamayı değerlendirmek için kullanılır. Darius Cincikas ve Juozas Ivaskevicius, 1997'de S.Maune ve arkadaşlarının 6298 ESC girişimini incelediğini ve yazarların kontrollü hipotansiyon uygulamaya başladıktan sonra intraoperatif kanamanın %38 azaldığını, intraoperatif kanamaya bağlı hemotransfüzyon sayısının anlamlı ölçüde azaldığını (% 1,7'den- % 0'a) belirlediklerini ifade etmektedirler (15).

Praveen ve ark. Chan ve ark.'nın maksiler segmental osteotomi sırasında, ortalama arter basıncının preoperatif basıncın en az %80'ine indirilmesinin kan kaybını %41 azalttığını gösterdiğini ifade

etmişlerdir. Kendi çalışmalarında ortalama arter basıncını 70-75 mmHg tutarak kan kaybında kontrol grubuna göre %45 azalma tespit etmişlerdir (19).

Hipotansif anestezinin spesifik hedef basınçtan öte hastanın preoperatif kan basıncına göre ayarlanması tavsiye edilmektedir. Sadece cerrahi alandaki kanamayı azaltacak kadar ve cerrahi işlemin yararlanmak istediği süre içinde uygulanmalıdır. Hastanın normal OAB'ndan %30 daha düşük OAB, ASA 1 sınıfı hastaları için en az 50 mmHg ve yaşlılar için en az 80 mmHg olacak şekilde önerilmektedir (51).

OAB'nın 60 mmHg'nın altına düşürülmesinin, orta düzeyde hipotansiyona göre daha az kan kaybına sebep olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Muhtemelen kardiovasküler komplikasyonların riskini artıracaktır. Bu yüzden kontrollü hipotansiyon, deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Özellikle kontrollü hipotansiyon ile risk-yarar değerlendirmesi için büyük randomize ve prospektif çalışmalar halen gereklidir.

Çalışmamızda OAB'nı 60-70 mmHg arasında tutarak orta düzeyde hipotansiyon uyguladık ve hiçbir hastada ciddi komplikasyon gözlemedik. Plasebo ilaç verilen grup da 2 vakada intraoperatif atropine yanıt veren bradikardi gözlemedik. Bunun remifentanilin yüksek dozlara çıkılması sonucu gerçekleştiği düşünüldü. Kaptopril grubunda hiçbir olguda peroperatif bradikardi gözlenmedi.

Kontrollü hipotansiyonun güvenirliliği iyi tanımlanmıştır. Praveen ve ark. (19) Enderby'nin raporunda 9107 hastalık serisinde %0,1'in altında mortalite, Larson'un 7930 vakalık serisinde mortalite oranını %0,29 olarak bulduğunu ifade etmektedir.

Klaus F.Jakobi ve ark. (47) Yaptıkları çalışmada J.M.Leigh'in kontrollü hipotansiyona bağlı mortalite ve iskemik organ yetmezliği oranını %0,02-%0,06 olarak ifade etmişlerdir.

Fromme skalasına göre (14) cerrahi alan kalitesi 2-3 puan iken en iyi ESC koşullarının olduğu düşünülmektedir. Tireli ve ark. (3) TİVA'nın kanamayı remifentanil-propofol ile en efektif teknik olarak azalttığını bildirmişlerdir. Wormald, Peter J. ve ark. (5) TİVA ile Kontrollü hipotansiyon uygulamasını, inhalasyon anesteziğinden sevofloran ile karşılaştırmışlar ve daha iyi cerrahi görüş alanı sağlandığını yayınlamışlardır.

Çalışmamızda TİVA ile kaptopril grubunda ortalama puan 2.06, plasebo ilaç grubunda ise 2.13 olmuş ve her iki grupta da sadece minimal intraoperatif kan kaybı olup, oldukça iyi cerrahi koşullar sağlanmıştır.

Christian-S.Degoute ve ark.'nın (17) remifentanil - propofol bazlı kontrollü hipotansiyon uyguladıkları çalışmalarında remifentanil 0,25 -0,5 mcg/kg/dk, propofol 120 mcg/kg/dk infüzyon hızıyla kullanılmış ve ek bir hipotansif ajan kullanmadan hedef sistolik kan basıncı olan 80 mmHg basınca ulaşmışlardır. Çalışmamızda Remifentanil doz aralığı aynı olmakla birlikte hedeflenen basınca ulaşabilmek için propofol dozu Christian - S. Degoute ve ark.'nın uyguladıkları dozun üstüne yükseltilmesine rağmen plasebo ilaç grubunda 6 hastada (%40) ilave hipotansif ajana ihtiyaç duyulmuştur. Kaptopril grubunda ilave antihipertansif ajan ihtiyacı olmamıştır.

Propofol ve remifentanil bazlı TİVA entübasyona ve cerrahi uyarıya yanıtın kontrolünde etkili bir anesteziğ teknikidir ve aynı zamanda anesteziden hızlı uyanmayı sağlar.

Wilhelm W. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada propofol-remifentanil kombinasyonu 5 farklı hipnotik-opioid kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve trakeal entübasyona hemodinamik yanıtta en iyi olduğu gösterilmiştir (52).

Her ne kadar TİVA ile entübasyon ve cerrahi uyarıya yanıt hemodinamik yönden stabil seyretse, çalışmamızda plasebo ilaç grubunda hedef basınçtan sapıldığı ve yüksek dozlara çıkılma zorunluluğu doğduğu görülmüştür. Kaptopril uygulanan grupta ise ciddi doz artırımını çoğu vakada gerekmedi, hatta bazı olgularda azaltıldı. Bu bulgular McCarthy ve ark. (53) ve Yates AP. ve ark.'nın (54) sonuçlarıyla da uyumlu idi.

McCarthy ve ark. Kaptoprilin 12,5 ve 25 mg dozlarını sublingual olarak trakeal entübasyondan 25 dk önce vermişler ve entübasyona hemodinamik yanıtı değerlendirmişlerdir. Plaseboya kıyasla arteriel kan basıncı ve kalp hızında anlamlı düşüş tespit etmişler ve kaptoprilin preoperatif kullanımını tavsiye etmişlerdir.

Yates AP. ve Hunter DN. (54) preoperatif verilen ACE inhibitörü enaprilin trakeal entübasyon ve cerrahi stimülasyona olan hemodinamik yanıtı değerlendirdikleri çalışmalarında perioperatif kardiovasküler stabilitenin sağlanmasında yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Başarılı bir endoskopik sinüs cerrahisi için optimal görüş önemlidir. Günümüzde sadece kan basıncının değil, aynı zamanda düşük kalp hızının (60/dk'nın altında) kanamayı azaltmakta rolü olduğu da vurgulanmaktadır (55). Propofol-remifentanil kullanarak TİVA'nın sunulmasıyla birçok bakımdan ESC'de hemodinamik ihtiyaçları tam karşılayan bir anestezi tekniği oluşturulmuştur. TİVA uygulamasında, ilaçların kardiovasküler sistemi inhibe edici etkileri kan basıncı ve kalp hızını birlikte düşürerek, kanamanın azalmasını sağlayabilir. Leopold H. ve ark. (4) endoskopik sinüs cerrahisinde propofol-remifentanil bazlı TİVA ile isofluran-alfentanil bazlı geleneksel dengeli anestezi yöntemini karşılaştırdıkları çalışmalarında intravenöz anestezi grubunda daha iyi cerrahi koşullar

sağlamışlardır. Kan basıncı gruplar arasında fark göstermemiştir. Bununla birlikte, intravenöz anestezi grubunda kalp atım hızı daha düşük olmuştur. Hedeflenen kan basıncına ulaşmada dengeli anestezi yönteminde %37, intravenöz anestezi grubunda % 9 hastada ek antihipertansif kullanma ihtiyacı duymuşlardır. Benzer sonuçlar birçok çalışma ile de gösterilmiştir (9, 13, 56).

Renin-anjiotensin sistemi anestezi ve operasyon sırasında aktive olur. ADE inhibitörleri ile tedavi, anestezi ve operasyona karşı gelişen sempatik cevabı küntleştirir veya yok eder. ADE inhibitörü kontrollü hipotansif anestezide diğer hipotansif ajanlara olan ihtiyacı azaltır (57).

Woodside ve arkadaşları (6) kontrollü hipotansiyonu nitroprussidle uygulamışlar ve kaptoprilin anestezi öncesi verilmesiyle vazodilatatör doz ihtiyacının iki kat azaldığını rapor etmişlerdir. Buna ilave olarak rebaund hemodinamik değişiklikler, katekolamin veya aldosteron artışları da gözlenmemiştir. Aynı şekilde Cundrle I. ve ark. (7) Nitroprussid ile kontrollü hipotansiyon uygulamışlar ve preoperatif 25 mg captopril verilmesinin nitroprussid doz ihtiyacını en az %60 azalttığını belirtmişlerdir.

Darius Cincikas ve Juozas Ivaskevicius (15) nitrogliserin ile yaptıkları kontrollü hipotansiyonda preoperatif verilen kaptoprilin nitrogliserin doz ihtiyacını, $(0,79 \pm 0,34 \text{ mg/kg/dk})$ praven ve arkadaşlarının önerdikleri dozdan $(2-8 \text{ mg/kg/dk})$ anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Tohmo H. ve arkadaşları (58) Kraniotomi operasyonlarında ADE inhibitörü olan enalapril'i premedikasyonda kullanmışlar ve laringoskopi ve trakeal entübasyona hipertansif yanıtın engellendiğini, post operatif yoğun bakım ünitesinde ortalama arteriel basıncın plaseboya kıyasla daha düşük ve daha stabil olduğu, ortalama arteriel basıncın plaseboya kıyasla daha düşük ve daha stabil olduğu, ortalama nitroprussid infüzyon hızının plaseboya kıyasla yarıdan fazla azaldığını ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda plasebo ilaç grubunda propofol 11.38 mg/kg/saat, remifentanil 0.40 mcg/kg/dk ortalama dozunda kullanılmasına rağmen, kaptopril grubunda propofol 7.12 mg/kg/saat, remifentanil 0.29 mcg/kg/dk ortalama dozunda kullanılmıştır. Bu bulgularla, remifentanil dozunda %27, propofol dozunda ise %37 azalma sağlanmıştır.

Plastik, maksillofasiyal, kulak, burun ve boğaz cerrahisi gibi kontrollü hipotansiyon sonrası kan basıncının hızla normale dönmesinin reaksiyoner kanamaya neden olabileceği durumlarda nispeten yavaş olarak başlayan ve normal kan basınçlarına yavaş dönen orta dereceli hipotansiyon gerekir. Kan basıncının normal değerler altına düşmesi ile katekolamin salımı artar, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktive edilir ve kan basıncı normale döndürülmeğe çalışılır (2).

Hipotansif anestezi sonrası rebound hipertansiyonun önlenmesi için, Pash T. ve ark. (8) çalışmalarında preoperatif kaptopril kullanmışlar ve kaptoprilin rebound hipertansiyonu önlediğini ve iyi bilinen beta blokerlere alternatif olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, operasyon sonrası bir saatlik takip boyunca kaptopril grubunda, plasebo gruba göre arteriel basınç değerlerinde, ciddi yükselmeler görülmedi. Kontrol grubunda 3 hastada rebound hipertansiyon gözlenmesine rağmen, kaptopril grubundaki hastaların hiçbirinde operasyon öncesi değerlerin %20-25 üzerine yükselmemiştir.

Woodside ve ark.(6) Sodyum nitroprussid ile kontrollü hipotansiyon oluşturdukları çalışmalarında preoperatif kaptoprili 3 mg/kg dozunda uygulamışlardır. Yüksek doz kaptoprile rağmen arteriel basınçta anlamlı düşüş olsa da hiçbir hastada uyanırken hipotansiyon belirtileri görülmemiştir. Ayrıca genel anestezi uygulamasındada klinik olarak anlamlı ciddi düşmeler olmamıştır.

Çalışmamızda, benzer şekilde operasyon öncesi verilen 12,5 mg kaptopril indüksiyon öncesi ortalama arter basınçlarında plasebo ilaç verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlamakla birlikte hastaların hiç birinde hipotansiyon gözlenmedi. Arteriel basınç değerleri operasyon süresinde ve postoperatif takibinde plasebo grubuna göre düşük seyretti. İntraoperatif takibinde kaptopril grubunda tüm hastalarda insizyon sonrası 5. dakikada hemodinamik stabilite sağlanıp, hedef ortalama arter basıncına ulaşıldı. İlave hipotansif ajan ihtiyacı olmadı. Plasebo grupta hemodinamik stabilite sağlamak için daha yüksek anestezi ajan infüzyon hızlarına, %40 olguda ise ek hipotansif ajana ihtiyaç duyuldu ve hedef basınç değerlerine ortalama 15. dakikada ulaşılabildi.

Birçok çalışma kontrollü hipotansiyonun cerrahi kan kaybını %50'ye kadar azalttığını göstermekle birlikte, bazı çalışmalar azaltmadığını rapor etmektedirler (59).

Klaus Jakobi ve Ark.'nın (47) yaptıkları çalışma da nitroprussid ile kontrollü hipotansiyon uygulanmış ve intraoperatif kan kaybı ve kan basıncı arasında korelasyon olmadığı, hatta ortalama kan basıncının 70'in altına düşürülmesiyle kan kaybının artabileceği sonucuna varmışlardır. Çalışma sonuçlarının fromme ve schindler ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu olduğunu ifade etmişlerdir.

ESC'de kontrollü hipotansiyon uygulamasını inceleyen bilimsel çalışmalar çok değildir ve sunulan veriler bazen çelişkilidir. Bizim klinik pratikteki gözlemimize göre cerrahi saha görüntüsü ortalama arter basıncının azaltılmasıyla iyileşmiştir. Operasyon öncesi verilen kaptopril cerrahi koşulları etkilemezken, anestezi ajan gereksinimini azaltmıştır. Operasyon sırasında ve operasyon sonrası hemodinamik stabiliteye katkısı olmuştur.

6.SONUÇ

Operasyon öncesi verilen 12,5 mg kaptopril ESC'de kontrollü hipotansiyon uygulamasında aynı arteriel basınç değerlerine ulaşabilmek için kullanılan propofol ve remifentanil dozlarında anlamlı düşmeye sebep olmuştur.

Tüm olgularda cerrahi alan kalitesi bakımından tatminkar sonuç elde edilip, gruplar arası fark tespit edilmemiştir. Kaptopril ile kontrollü hipotansiyonda belirlenen hedefe daha kısa sürede ulaşıp, ilave hipotansif ajana ihtiyaç duyulmamıştır. Kaptoprile veya kontrollü hipotansiyona ait, herhangi ciddi yan etkiye rastlanmamıştır. Kontrollü hipotansiyon sonrası postoperatif rebaund hipertansiyona plasebo grupla karşılaştırıldığında kaptopril grubunda rastlanmaması anlamlı bulunmuştur. Kaptopril premedikasyonunun peroperatif hemodinamik stabiliteye katkısı olmuştur.

Sonuç olarak, ESC'de kontrollü hipotansiyon uygulamasında kaptoprilin preoperatif medikasyonda uygun bir ajan olduğu ve güvenle uygulanabileceği kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

- 1.G.Edward Morgan, Jr. Maged S.Mikhail, Michael J.Murray, C.Philip Larson. Klinik anesteziyoloji. 3.baskı, Sayfa 231-232
2. Prof . Dr. Zeynep KAYHAN. Klinik anestezi. Logos Yayıncılık - Mayıs 2004 3. baskı, sayfa 496-501
- 3.Tirelli G, Bigarini G, Russolo M, Lucangelo U, Gullo A. Total intravenous anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2004 Jun;24(3): 137-44.)
- 4.Eberhart LH, Folz BJ, Wulf H,Geldner G. Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2003 Aug; 113(8):1369-73
- 5.Wormald, Peter J. ; Van Renen, Graham; Perks, Jonathon; Jones, Janine A.; Langton-Hewer, Claire D. The Effect of the Total Intravenous Anesthesia Compared with Inhalational Anesthesia on the Surgical Field during Endoscopic Sinus Surgery. American Journal of Rhinology, Volume 19, Number 5, September-October 2005, pp. 514-520(7)
- 6.Woodside J Jr, Garner L, Bedford RF, Susman MD, Miller ED Jr, Longonecker DE, Epstein RM. Captopril reduces the dose requirement for sodium nitroprusside induced hypotension. Anesthesiology. 1984 May;60(5): 413-7
- 7.Cundrle I, Pospisilova M, Masek J. Angiotensin converting enzyme inhibitors in controlled hypotension during spinal surgery. Cas Lek Cesk 1994 May 16;133(10): 306-9
- 8.Pash T, Kleier-Lindner C, Gotz H, Pichl J. Rebound hypertension after controlled hypotension and its prevention by captopril. Anaesthesist.1986 Feb;35(2): 66-72
- 9.Manola M, De Luca E, Moscillo L, Mastella A. Using remifentanil and sufentanil in functional endoscopic sinus surgery to improve surgical conditions. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2005;67(2): 83-6. Epub 2005 Mar 22.

10. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery--concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986 Feb;94(2): 147-56.
11. Maniglia AJ. Fatal and other major complications of endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1991 Apr;101(4 Pt 1): 349-54.
12. Stankiewicz JA. Complications of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1989 Aug;22(4): 749-58.)
13. Pavlin JD, Colley PS, Weymuller EA, Van Norman G, Gunn HC, Koerschagen ME. Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 1999 Mar-Apr;20(2): 96-101
14. Boezaart AP, Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside and esmolol induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth* 1995;42: 373-6.)
15. Darius Cincikas, Juozas Ivaskevicius Application of controlled arterial hypotension in endoscopic rhinosurgery. *MEDICINA* (2003) Vol. 39, No.9
16. Stewart J. Lustik Peter J. Papadacos Kenneth V. Jackman, Karen L. Kaplan, Paul T. Rubery, Ashwani K. Nicardipine versus nitroprusside for deliberate hypotension during idiopathic scoliosis repair. *Journal of Clinical Anesthesia* Volume 16, Issue 1, February 2004, Pages 25-33)
17. Christian-S. Degoute, Marie-J. Ray, Monique Manchon, Christian Dubreuil, and Vincent Bansillon, Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. *Canadian Journal of Anesthesia.*48: 20-27.(2001)
18. Boris Gurevich, Alan A. Artru, Dani Geva, Gabriel Gurman and Yoram Shapira. Labetalol- induced hypotension decreases blood loss during uncontrolled hemorrhage. *Resuscitation* Volume 38, Issue 1, July 1998, Pages 25-32

- 19.K.Praveen,V.Narayanan, M.R.Muthusekhar, M..F.Baig, Hypotensive anaesthesia and blood loss in orthognathic surgery: a clinical study. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (2001)39, 138–140)
- 20.The Merck Manual Tanı/Tedavi El Kitabı. Çeviri editörleri: Dr.Murat Keklikoğlu, Dr. Muzaffer Tuzcu. İstanbul 1995. Yüce yayın. Onaltıncı baskı, Cilt 1, sayfa 424
- 21.Mirenda, Joseph V. Maj, Grissom, Thomas E. Anesthesia&Analgesia, Anesthetic İmplications of Renin Angiotensin System and Angiotensin-Converting Enzyme (ADE) İnhibitors. May1991, Volume 72, Number5)
- 22.Prof.Dr.S. Oğuz Kayaalp. ADE inhibitörleri. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe TAŞ 2000. 9.baskı, 1.cilt Sayfa: 440-444
- 23.Goodman & Gilmans. The pharmacological basis of therapeutics. Tenth edition-2001.The Mc Graw-Hill Companies. Editörs: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird. Chapter 31, page 820-822
- 24.Nancy J. Brown, MD; Douglas E. Vaughan, MD Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Circulation. 1998;97: 1411-1420
- 25.G.Edward Morgan, Jr. Maged S.Mikhail, Michael J.Murray, C.Philip Larson Klinik anesteziyoloji 3.baskı, Sayfa 173-174
26. Prof.Dr. Zeynep KAYHAN. Propofol. Klinik anestezi. Logos Yayıncılık-Mayıs 2004 3.baskı, sayfa120-121.
27. Smith J, Whitw P.F, Nathenson P.F, Propofol: An update on its clinical use. Anesthesiology 1994; 81: 1005-1043
28. Ronald D.MİLLER. Millers anesthesia. Siksth edition. Volume 1. pp.318-326 Elsevier Churchill livingstone. Pensilvenia 2005
- 29.Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting. Clinical anesthesia. Fourth edition. pp. 333-334 2001. Lippincott williams&wilkins philadelphia, USA

30. Hughes M.A, Glass P.S.A, Jacobs J.R: Context-sensitive halftime in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76: 334-341
31. L.G. Michelsen and C.C. Hug, Jr, The pharmacokinetics of remifentanyl. *J Clin Anesth.* 1996, pp. 679–682
32. Westmoreland CL, Hoke JF, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893-903
33. Cartwright DP, Kwalsuik O, Cassuto J, et al. *Anaesth Analg* 1997;83:1014-1019)
34. Minto CF, Schnider TW, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997;86: 10-23
35. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996;84: 812- 820
36. Hoke JF, Dershwitz M, Glass PSA, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:531-541
37. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. (*Anesth Analg* 1994; 78:701–5)
38. Glass, Peter S.A, Hardman. Review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1993;77:1031-40
39. Warner D.S. Intracranial pressure and hemodynamic effect of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing craniotomy. *Anest Analg.* 1996;83:348-53
40. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Kirschner J, Todd MM, Fogarty-Mack P, Yancy V, Warner DS. Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space- occupying lesions. *Anesthesiology.* 1997 Mar;86(3):514-24

41. Egan TD. Remifentanyl: an esterase-metabolized opioid. *West J Med.* 1997 Mar;166(3):202
42. Pelosi G, Gratarola A, Pissaia C, Mendola C, Bellomo G. Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl for elective non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 1999 Nov;65(11):791-8
43. Prof. Dr. Zeynep KAYHAN. Klinik anestezi. *Logos Yayıncılık-Mayıs 2004* 3. baskı, sayfa 97-122
44. Joris J.L, Hingue V.L, Lurent P.E, Desai C.J, Lamy M.L: Pulmonary function and pain after gastroplasty, performed via laparotomy or laparoscopy in morbidly obese patients. *Br.J.Anaesth* 1998;80(3):238-288
45. Wiesel, Saul, Grillas; Patient- controlled analgesia after laparoscopic and open cholecystectomy. *Can.J.anaesth.* 1995;42(1) 37-40
46. Simpson P. Perioperative blood loss and its reduction: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth* 1992;69:498-507.
47. Jacobi KE, Bohm BE, Rickauer AJ, Jacobi C, Hemmerling TM. Moderate controlled hypotension with sodium nitro-prusside does not improve surgical conditions or decrease blood loss in endoscopic sinus surgery. *J Clin Anesth* 2000; 12:202-7.
48. Saioth K, Suzuki H, Hiruta A, Igarashi T, Fukuda H, Hirabayashi Y, Seo N, Ichimura K. Induced hypotension for endoscopic sinus surgery] *Masui.* 2002 Oct;51(10):1100-3
49. Dietrich GV, Heasen M, Bolt J, Hempelmann G: Platelet function and adrenoceptors during after induced hypotension using nitroprusside. *Anesthesiology.* 1996;85:1334-1340.
50. Schindler, H. Andel, J. Leber and T. Kimla, Moderate induced hypotension provides satisfactory operating conditions in maxillofacial surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 38 (1994), pp. 384-387.
51. Rodrigo C. Induced hypotension during anesthesia with special reference to orthognathic surgery. *Anesth Prog.* 1995;42(2):41-58

52. Wilhelm W, Biedler A, Huppert A, Kreuer S, Bucheler O, Ziegenfuss T, Larsen R. Comparison of the effects of remifentanyl or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 May;19(5):350-6.
53. McCarthy GJ, Hainsworth M, Lindsay K, Writh JM, Brown TA. Pressor responses to tracheal intubation after sublingual captopril. A pilot study. *Anaesthesia* 1990 Mar;45(3):243-5.
54. Yates AP, Hunter DN. Anaesthesia and angiotensin-converting enzyme inhibitors. The effect of enalapril on peri-operative cardiovascular stability. *Anaesthesia.* 1988 Nov;43(11):935-8.
55. Ratchen T, Bockmuhl U, Greim CA. Modern anesthesiologic concepts supporting paranasal sinus surgery *Laryngorhinootologie.* 2006 Jan;85(1):20-3.)
56. Blackwell KE, Ross DA, Kapur P, Calcaterra TC. Propofol for maintenance of general anesthesia: a technique to limit blood loss during endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 1993 Jul-Aug;14(4):262-6.
57. Bottcher M, Frost L, Christensen JH, Anderasen F. Angiotensin I converting inhibitors in connection with anesthesia and surgery. *Ugeskr Laeger.* 1992 Mar 2;154(10):625-8.
58. Tohmo H, Kranko M, Scheinin M, Viinamaki O, Salonen M, Nieminen V. Enalapril premedication attenuates the blood pressure response to tracheal intubation and stabilizes postoperative blood pressure after controlled hypotension with sodium nitroprusside in neurovascular patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1993 Jan;5(1):13-21.
59. Larsen R, Kleinschmidt S. ,Controlled hypotension *Anaesthesist.* 1995 Apr;44(4):291-308.