

**Klinik Araştırma**

## İntraoperatif Esmolol ve Remifentanil İnfüzyonu Uygulanan Hastalarda Anestezik ve Analjezik Tüketiminin Karşılaştırılması

Döndü GENÇ MORALAR<sup>1,a</sup>, Mert SUDABATMAZ<sup>1</sup>, Güneş Özlem YILDIZ<sup>1</sup>, Fidan AYGÜN<sup>1</sup>, Bedih BALKAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** İntraoperatif dönemde esmolol kullanımının intraoperatif anestezik ve analjezik kullanımını azalttığı, postoperatif dönemde daha az analjezik ilaç gereksinimine neden olduğu çalışmalarla gösterilmekte, kullanımı önerilmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Baş ve boyun cerrahisi geçiren, kontrollü hipotansiyon uygulanan 65 hasta intraoperatif dönemde esmolol ve remifentanil kullanılan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Her iki grupta intraoperatif dönemde kullanılan anestezik miktarı, nöromusküler bloker gereksinimi karşılaştırıldı. Postoperatif 30. dk, 3. saat ve 6. saatteki analjezik ve antiemetik kullanımı değerlendirildi.

**Bulgular:** Esmolol kullanılan hastalarda (n =30) postoperatif 3. ve 6. saatte analjezik gereksinimi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Ancak esmolol kullanılan grupta intraoperatif sevofluran ve nöromusküler bloker kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Postoperatif antiemetik kullanımı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Esmolol kullanılan hastalarda postoperatif analjezik gereksinimi daha az olmuştur, ancak intraoperatif anestezik ve nöromusküler gereksinimi daha fazla bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Esmolol, Analjezik Etki, Postoperatif Analjezi, Remifentanil.

### ABSTRACT

#### Comparison of Anesthetic and Analgesic Use in Patients Who were Administered Intraoperative Esmolol and Remifentanyl Infusion

**Objective:** The use of esmolol has been shown to reduce the need for intraoperative anesthetic and analgesic use in the intraoperative period and to require less analgesic medication in the postoperative period. Therefore, it has been recommended to be used.

**Material and Method:** Sixty-five patients undergoing head and neck surgery with controlled hypotension were divided into two groups, patients used intraoperative remifentanyl and esmolol. The amount of anesthetic used in the intraoperative period and the need for neuromuscular blockers were compared in both groups. Analgesic and antiemetic use were evaluated at 30th minute, third and sixth hours postoperatively.

**Results:** Analgesic requirement was found to be significantly lower in patients who used esmolol (n =30) at the postoperative third and sixth hours. However, intraoperative sevoflurane and neuromuscular blocker use was found to be significantly higher in the esmolol group. The comparison in terms of postoperative antiemetic use revealed that there was no significant difference between the groups.

**Conclusion:** The postoperative analgesic requirement has been found to be less in patients using esmolol, however, the need for intraoperative anesthetic and neuromuscular blocking agent use was higher.

**Keywords:** Esmolol, Analgesic Effect, Postoperative Analgesia, Remifentanyl.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Genç Moralar D, Sudabatmaz M, Yıldız GÖ, Aygün F, Balkan B. İntraoperatif Esmolol ve Remifentanil İnfüzyonu Uygulanan Hastalarda Anestezik ve Analjezik Tüketiminin Karşılaştırılması. Fırat Tıp Dergisi 2020; 25(3): 124-129.

**How to cite this article:** Genç Moralar D, Sudabatmaz M, Yıldız GO, Aygun F, Balkan B. Comparison of Anesthetic and Analgesic Use in Patients Who were Administered Intraoperative Esmolol and Remifentanyl Infusion. Fırat Med J 2020; 25(3): 124-129.

İntraoperatif kontrollü hipotansiyon uygulamasında esmolol ve remifentanil sıklıkla kullanılmaktadır.

Remifentanil kısa etkili opioid olup, intraoperatif dönemde anestezik, analjezik ajan olarak kullanılmakta, hipotansiyon gelişmesine sebep olmaktadır. Esmolol kısa etkili beta bloker olup peroperatif hipotansiyon istenilen durumlarda kullanımı önerilmektedir.

Son çalışmalarda esmololün antinosiseptif etkisi üzerinde durulmakta, analjezik ve anestezik kullanımını azalttığı iddia edilmektedir (1-10).

Ayrıca kısa etkili opioid olan remifentanil kullanımı sonrasında postoperatif hiperaljezi meydana geldiği

ileri sürülmekte, analjezik kullanımını artırdığı belirtilmekte, opioidsiz anestezi üzerinde durulmaktadır. Aynı zamanda opioidlere bağlı olarak gelişen postoperatif bulantı kusmanın önüne geçilmeye çalışılmaktadır (6, 11-15). Çalışmamızda intraoperatif esmolol ve remifentanil kullanılan hastalar değerlendirilmiş, intraoperatif dönemde kullanılan anestezik ve nöromusküler bloker gereksinimi ile postoperatif analjezik ve antiemetik kullanımı karşılaştırılmıştır.

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Döndü GENÇ MORALAR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve

Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: 0505 373 7913

Geliş Tarihi/Received: 10.06.2019

e-mail: dondugencm@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2019

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.06.2018 tarihli, 2018-12-06 karar numaralı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi.

01.02.2018- 10.06.2018 tarihleri arasında baş ve boyun cerrahisi geçiren, remifentanil veya esmolol ile kontrollü hipotansiyon uygulanan, 16-65 yaş aralığında, ASA I-II risk grubunda olan, 65 hasta çalışmaya alındı, hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Ağır sinüs bradikardisi, kalp bloğu, hasta sinüs sendromu, dekompanse kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, feokromasitoma hikayesi bulunan, kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen alerji hikayesi olan, kalsiyum kanal blokerleri kullanan, morbid obez olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalara elektrokardiyografi, noninvaziv kan basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu ile standart monitörizasyon sağlandı. Yirmi gauge periferik intravenöz kanül yerleştirilerek, 2ml/kg Ringer laktat solüsyonu ile infüzyon başlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalara midazolam 0,05 mg/kg ile sedasyon uygulananmış, 2 mg/kg propofol, 1 microg/kg fentanil, 0,6 mg/kg rokuronyum ile indüksiyon yapılmıştır. Orotrakeal entübe edilen hastalara tidal volüm 6-8 ml/kg, PEEP: 5 cmH<sub>2</sub>O, ETCO<sub>2</sub>:30-40 mmHg olacak şekilde volüm kontrollü modda mekanik ventilasyon desteği sağlanmıştır. Hastalara idame döneminde 0,7-1,3 minimum alveolar konsantrasyon (MAK) olacak şekilde sevofluran, %50 O<sub>2</sub>+%50 hava kullanılmış, her 30 dakikada bir intravenöz (iv) 50 mikrogram (mcg) fentanil yapılmıştır.

Hastalara kontrollü hipotansiyon amacıyla remifentanil veya esmolol uygulandı, ortalama arteryel basıncın 50-60 mmHg aralığında olacak şekilde her iki ilaç otonomik yanıtı göre titre edildi. Hastalar remifentanil kullanılan grup (Grup R, n =35) ve esmolol kullanılan grup (Grup E, n =30) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Grup R: Remifentanil 1 mcg /kg bolus (30 saniyede) + remifentanil infüzyonu 0,05-0,9 mcg/kg/dk uygulanan hastalar

Grup E: Esmolol 0,5 mg/kg bolus (30 saniyede)+ esmolol infüzyonu 50-150 mcg /kg/dk uygulanan hastalar Her iki gruba postoperatif analjezi amacıyla operasyon bitmeden 30 dk önce 10 mg/kg parasetamol uygulandı. Operasyonun bitiminde remifentanil / esmolol infüzyonu ile sevofluran kesildi. Nöromüsküler blokajın antagonyasyonu amacıyla neostigmin kullanıldı.

Derlenme ünitesine alınan hastalarda VAS>3 ise intravenöz (iv) 1 mg/kg tramadol yapıldı. Postoperatif bu-

lantı kusması olan hastalara 4 mg iv ondansetron uygulandı, 15 dk sonra bulantı kusmanın devam etmesi halinde ise 4 mg iv ondansetron ek doz yapıldı. Derlenme odasında 30 dk takip edilen hastalar modifiye Alderete Skorlama sistemi >9 ise servise gönderildi.

Postoperatif dönemde takiplerinde VAS>3 olması halinde 10 mg/kg iv parasetamol uygulanması planlandı.

Çalışmamızın primer amacı intraoperatif esmolol ve remifentanil kullanılmış olan hastalarda, postoperatif analjezik tüketimini değerlendirmektir. Bu amaçla postoperatif 30 dk, 3. saat, 6. saatteki analjezik kullanımını karşılaştırıldı. Sekonder amaçlarımız ise intraoperatif dönemde kullanılan anestezi miktarı, nöromüsküler bloker gereksinimini ve postoperatif antiemetik kullanımını değerlendirmektir.

**İstatistiksel yöntem:** Örneklem büyüklüğü % 5 hata payı, % 80 güç ile standart etki büyüklüğü 0,76 olarak belirlendi, her bir gruba 27 vaka olması yeterli bulundu. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmada 65 hasta dosyası incelendi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 39,5±13,8 (16,0-72,0) olup vücut ağırlığı 74,2±12,8 kg (48,0-105,0) idi (Tablo 1). Anestezi uygulama süresi, operasyon süresi ve derlenme süresi her iki grupta benzer bulundu (Tablo 2). Peroperatif sevofluran kullanımını karşılaştırıldığında Grup E'de kullanılan MAK değerleri daha yüksek bulundu (p =0,011) (Tablo 3). Grup E'de daha fazla nöromüsküler bloker ihtiyacı oldu (p =0,012) (Tablo 3). Grup R'de postoperatif 3 ve 6. saatte analjezik ihtiyacı anlamlı yüksek bulundu (p =0,03) (p =0,001) (Tablo4). Postoperatif antiemetik kullanımını karşılaştırıldığında postoperatif 30. dakika, 3 ve 6. saatte gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (0,816; 0,895; 1,000) (Tablo 5).

**Tablo 1.** Demografik veriler.

	Grup R		Grup E		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	41,2 ± 15,0	40,0	37,6 ± 12,2	39,0	0,296 <sup>a</sup>
Boy	165,8 ± 15,5	165,0	169,5 ± 10,0	170,0	0,305 <sup>a</sup>
Ağırlık	75,5 ± 13,1	77,0	72,8 ± 12,6	70,0	0,422 <sup>a</sup>
BMI	28,4 ± 7,9	26,9	25,7 ± 4,7	24,4	0,129 <sup>b</sup>
Ek Hastalık					
(-)	27	77,1%	24	80,0%	0,780 <sup>c</sup>
(+)	8	22,9%	6	20,0%	
HT	3	8,6%	1	3,3%	
DM	4	11,4%	3	10,0%	
KOAH	5	14,3%	4	13,3%	

<sup>a</sup>t test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test, <sup>c</sup>Ki-kare test (Fisher test). BMI: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**Tablo 2.** Gruplara göre operasyon, anestezi ve derlenme süreleri.

	Grup R		Grup E		p
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
Operasyon Süresi-dk	103,7 ± 58,4	95,0	118,2 ± 81,5	97,5	0,674 <sup>b</sup>
Anestezi Süresi	125,1 ± 61,7	109,0	142,7 ± 80,1	120,0	0,413 <sup>b</sup>
Derlenme Süresi	15,4 ± 8,5	15,0	20,9 ± 14,2	15,0	0,136 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>Mann-Whitney U test.

**Tablo 3.** Gruplara göre intraoperatif anestezi ve nöromusküler kullanımı.

	Grup R		Grup E		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Sevofluran MAK değeri	0,92 ± 0,18	1,00	1,10 ± 0,28	1,00	<b>0,011</b> <sup>b</sup>
Noromusküler bloker ihtiyacı	0	0,0%	5	16,7%	<b>0,012</b> <sup>c</sup>

<sup>b</sup>Mann-Whitney U test, <sup>c</sup>Ki-kare test (Fisher test).

**Tablo 4.** Postoperatif analjezik ihtiyacı.

	Grup R		Grup E		p
	n	%	n	%	
<b>Analjezik İhtiyacı</b>					
Postop 30.Dakika	14	40,0%	8	26,7%	0,257 <sup>c</sup>
Postop 3.Saat	9	25,7%	0	0,0%	<b>0,003</b> <sup>c</sup>
Postop 6.Saat	10	28,6%	0	0,0%	<b>0,001</b> <sup>c</sup>

<sup>c</sup>Ki-kare test (Fisher test).

**Tablo 5.** Postoperatif antiemetik ihtiyacı.

	Remifentanil		Esmolol		p
	n	%	n	%	
<b>Anti Emetik</b>					
Postop 30.Dakika	4	11,4%	4	13,3%	0,816 <sup>c</sup>
Postop 3.Saat	2	5,7%	0	0,0%	0,895 <sup>c</sup>
Postop 6.Saat	1	2,9%	0	0,0%	1,000 <sup>c</sup>

<sup>c</sup>Ki-kare test (Fisher test).

## TARTIŞMA

Perioperatif opioid kullanımı solunum depresyonu, bulantı, kusma, idrar retansiyonu, pruritus ve opioid kaynaklı hiperaljeziye yol açabilmektedir. Perioperatif esmolol kullanımının anestezi gereksinimini, opioid kullanımını, postoperatif bulantı ve kusma insidansını azalttığı, daha erken taburcu olunmasına olanak sağladığı ve hasta memnuniyetini artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (11).

Esmololün direkt analjezik özelliği olduğunu savunan yayınlar bulunmaktadır (16). Esmololün intraoperatif opioidlerin kullanımına etkin bir alternatif olduğu aynı zamanda postoperatif opioid kullanımıyla bulantı kusma, hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (8). Jinekolojik laparoskopik cerrahide yapılan bir çalışmada esmolol kullanımı ile remifentanil kadar etkin analjezi sağlanmış, aynı zamanda esmolol kullanılan grupta postoperatif dönemde daha az bulantı kusma görülmüştür (12).

Bazı çalışmalarda ise esmololün direkt analjezik ve anestezi etkisi gösterilememiş adjuvan olarak kullanılması gerekliliğinin üzerinde durulmuştur (17). İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok klinik ve deneysel çalışma esmololün anestezi ve analjezik etkinliği artırdığını göstermektedir (3, 6, 8, 10, 12, 13, 16, 18-23). Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalar üzerinde uygulanan bir çalışmada anestezi idamesi sırasında adjuvan olarak esmolol kullanılması ile anestezi, analjezik gereksinim ve postoperatif ağrının azaldığı bildirilmiştir (24).

Esmololün postoperatif analjezik kullanımını da azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2-8). Ondokuz çalışma ve 936 hastayı içeren sistematik bir derlemede intraoperatif esmolol kullanımının intraoperatif analjezik ve anestezi gereksinimini azalttığı, postoperatif dönemde daha az ağrı şiddeti, opioid gereksinimi, postoperatif bulantı kusmaya neden olduğu gösterilmiştir (9).

Bir metaanalizde 433 hasta üzerinde yapılan yedi çalışma değerlendirilmiş, intraoperatif esmolol kullanımının intraoperatif opioid tüketimini azalttığı bildirilmiştir (1). Aynı metaanalizde, 659 hasta üzerinde yapılan 12 çalışma değerlendirilmiş, intraoperatif esmolol kullanımının postoperatif opioid tüketiminin azalttığı bulunmuş, intraoperatif esmolol kullanımının hem intraoperatif hem de postoperatif opioid tüketimini azalttığı vurgulanmıştır (1).

Bizim çalışmamızda da esmolol kullanılan hastalarda postoperatif dönemde analjezik ihtiyacının daha az olduğu görülmüştür.

Bir başka çalışmada intraoperatif esmolol kullanımı ile intraoperatif inhalasyon anesteziği ve analjezik kullanımının ve postoperatif ilk 3 gün opioid tüketiminin azaldığı bildirilmiştir (10). Farklı çalışmalarda opioid yerine esmolol kullanımının inhalasyon anesteziği tüketimini artırdığı görülmüştür (8, 12).

Opioid ve esmolol kullanımının karşılaştırıldığı 439 katılımcının katıldığı, 8 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde esmolol kullanılan grupta peroperatif inhalasyon anesteziği kullanımı artmış, postoperatif bulantı kusma azalmış, erken postoperatif ağrı skorları,

opioid gereksinimi ve kümülatif opioid tüketiminde esmolol ve opioid grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (25).

Esmolol ve remifentanilin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada esmolol grubunda nöromusküler bloker ihtiyacı daha fazla görülmüştür (12).

Bizim çalışmamızda da esmolol kullanılan grupta daha fazla inhalasyon anesteziği ve nöromusküler bloker ilaç gereksinimi olmuştur.

Avram ve ark. (26)  $\beta$ -adrenerjik reseptör antagonistlerinin, hepatic kan akımını azaltarak, opioidlerin metabolizmasını yavaşlattığını böylece anestezi etkilerini uzattığını ve bu durumun postoperatif analjezik kullanım ihtiyacını azalttığını belirtmiştir. Perioperatif esmolol infüzyonunun postoperatif ağrıyı nasıl azalttığına dair bir başka mekanizma,  $\beta$ -adrenerjik reseptör antagonistlerinin, opioidlerin gerekli perioperatif dozunu azaltması böylece opioid toleransını azaltması ile açıklanabilmektedir (4, 12). Opioidler ve özellikle kısa etkili opioid olan remifentanil veya alfentanil, hızlı eliminasyon oranlarına sahiptirler ve erken tolerans gösterirler. Yüksek perioperatif opioid dozu veya sürekli intravenöz opioid infüzyonu opioid toleransını artırabilir ve ciddi postoperatif ağrıya neden olabilir (14, 15).

Perioperatif bulantı kusmanın değerlendirildiği bazı çalışmalarda beta blokerlerin perioperatif kullanımının perioperatif opioid kullanımını ve buna bağlı olarak postoperatif bulantı kusmayı azalttığı bildirilmiştir (6, 12). Farklı bir çalışmada peroperatif esmolol infüzyonu sonrası ilk 24 saat postoperatif ağrı ve postoperatif bulantı kusmanın azaldığı bulunmuştur (13).

Bizim çalışmamızda postoperatif antiemetik kullanımı her iki grupta benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda esmolol kullanılan hastalarda postoperatif analjezik ihtiyacı daha az olduğu görülmüştür. Ancak intraoperatif anestezi ve nöromusküler gereksinimi artmıştır.

Çalışmanın sınırlamaları:

Çalışma retrospektif olup, bu konuda yapılacak prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**KAYNAKLAR**

- 1- Gelineau AM, King MR, Ladha KS, Burns SM, Houle T, Anderson TA. Intraoperative esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Anesth Analg* 2018; 126: 1035-1049.
- 2- Haghighi M, Sedighinejad A, Mirbolook A et al. Effect of intravenous intraoperative esmolol on pain management following lower limb orthopedic surgery. *Korean J Pain* 2015; 28: 198-202.
- 3- Bhawna, Bajwa SJ, Lalitha K, Dhar P, Kumar V. Influence of esmolol on requirement of inhalational agent using entropy and assessment of its effect on immediate postoperative pain score. *Indian J Anaesth* 2012; 56: 535-41.
- 4- Johansen JW, Flaishon R, Sebel PS. Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol/nitrous oxide/ morphine anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86: 364-71.
- 5- Yu SK, Tait G, Karkouti K, Wijeyesundera D, McCluskey S, Beattie WS. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2011; 112: 267-81.
- 6- Ozturk T, Kaya H, Aran G, Aksun M, Savaci S. Postoperative beneficial effects of esmolol in treated hypertensive patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008; 100: 211-4.
- 7- Celebi N, Cizmeci EA, Canbay O. Intraoperative esmolol infusion reduces postoperative analgesic consumption and anaesthetic use during septorhinoplasty: a randomized trial. *Rev Bras Anesthesiol* 2014; 64: 343-9.
- 8- Collard V, Mistraletti G, Taqi A et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2007; 105: 1255-62.
- 9- Watts R, Thiruvankatarajan V, Calvert M, Newcombe G, Van Wijk RM. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33: 28-39.
- 10- 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: 799-805.
- 11- Harless M, Depp C, Collins S, Hewer I. Role of esmolol in perioperative analgesia and anesthesia: a literature review. *AANA J* 2015; 83: 167-77.
- 12- Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 352-7.
- 13- Lee SJ, Lee JN. The effect of perioperative esmolol infusion on the postoperative nausea, vomiting and pain after laparoscopic appendectomy. *Korean J Anesthesiol* 2010; 59: 179-84.
- 14- White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 577-85.
- 15- Vinik H, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998; 86: 1307-11.
- 16- Davidson EM, Doursout MF, Szmuk P, Chelly JE. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats. *Can J Anaesth* 2001; 48: 59-64.
- 17- Ander F, Magnuson A, de Leon A, Ahlstrand R. Does the  $\beta$ -receptor antagonist esmolol have analgesic effects?: A randomised placebo-controlled cross-over study on healthy volunteers undergoing the cold pressor test. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 165-72.
- 18- Hwang WJ, Moon YE, Cho SJ, Lee J. The effect of a continuous infusion of low-dose esmolol on the requirement for remifentanyl during laparoscopic gynecologic surgery. *J Clin Anesth* 2013; 25: 36-41.
- 19- Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, Sebel PS. Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesth Analg* 1998; 87: 671-6.
- 20- López-Álvarez S, Mayo-Moldes M, Zaballos M, Iglesias BG, Blanco-Dávila R. Esmolol versus ketamine-remifentanyl combination for early postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *Can J Anaesth* 2012; 59: 442-8.
- 21- Moon YE, Hwang WJ, Koh HJ, Min JY, Lee J. The sparing effect of low-dose esmolol on sevoflurane during laparoscopic gynaecological surgery. *J Int Med Res* 2011; 39: 1861-9.
- 22- Orme R, Leslie K, Umranikar A, Ugoni A. Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 112-6.
- 23- White PF, Wang B, Tang J, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 1633-8.
- 24- Dereli N, Baykal Tural Z, Babayigit M, Kurtay A, Sahap M, Horasanli E. Effect of intraoperative esmolol infusion on anesthetic, analgesic requirements and postoperative nausea-vomiting in a group of laparoscopic cholecystectomy patients. *Rev Bras Anesthesiol* 2015; 65: 141-6.

- 25- Thiruvankatarajan V, Watts R, Calvert M, Newcombe G, Van Wijk RM. The effect of esmolol compared to opioids on postoperative nausea and vomiting, postanesthesia care unit discharge time, and analgesia in noncardiac surgery: A meta-analysis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33: 172-80.
- 26- Avram MJ, Krejcie TC, Henthorn TK, Niemann CU. Beta-adrenergic blockade affects initial drug distribution due to decreased cardiac output and altered blood flow distribution. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 617-24.

Döndü GENÇ MORALAR	0000-0002-4229-4903
Mert SUDABATMAZ	0000-0002-6845-4688
Güneş Özlem YILDIZ	0000-0002-4557-9517
Fidan AYGÜN	0000-0002-3650-4169
Bedih BALKAN	0000-0003-3510-6991