

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Uz. Dr. Nur Akgün

ENTÜBASYONDA OLUŞAN HEMODİNAMİK
YANITLARI ÖNLEMEDE ESMOLOL VE FENTANİL'İN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Bora Çatal

İSTANBUL-2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
A. GİRİŞ.....	1
B. GENEL BİLGİLER.....	2
A) Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri.....	4
B) Esmolol.....	11
C) Opioid Analjezikler.....	14
D) Fentanil.....	1
8	
E) Periferik Sinir Stimülatörü.....	21
C. MATERYAL VE METOD.....	23
D. BULGULAR.....	29
E. TARTIŞMA.....	40
F. SONUÇ.....	49
G. ÖZET.....	50
H. KAYNAKLAR.....	52

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, daha iyi yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, destekleyici tavrı ile hekimlik bilgi ve yeteneklerimi geliştirmede yeni olanaklar sunan değerli hocam ve şefim Dr. Nur AKGÜN'e,

İlgi, hoşgörü ve anlayışla her konuda yardımlarını esirmeyen değerli hocam ve şefim Dr. Neşe AYDIN'a,

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, sınırsız hoşgörü ve anlayışlarını benden esirgemeyen, eğitimime sağladıkları katkılardan dolayı şef yardımcılarımız Dr. Emine DİNÇER ve Dr. Asu ÖZGÜLTEKİN'e,

Tezimin oluşmasındaki katkılarından dolayı Dr.Ebru TAŞTAN'a,

Eğitimime emeği geçen başasistan ve uzmanlarıma; Dr. Mustafa BAFALI, Dr. Filiz ORMANCI, Dr. Güldem TURAN, Dr. Gonca DOĞRAMACI'ya,

Hayatımın en unutulmaz dönemlerimden birini beraber paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım hemşire, anestezi teknisyenleri ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan sevgili EŞİM'e,

Bugünlere gelmemi sağlayan sevgili ANNEM'e

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

A. GİRİŞ

Çağdaş genel anestezi uygulamalarının amaçlarından biri de, cerrahi girişim uygulanan hastaların vital organ ve sistem fonksiyonlarının fizyolojik sınırlarda kalmasını sağlamaktır. Anestezi indüksiyonunda endotrakeal entübasyona bağlı fizyopatolojik değişiklikler önem taşımaktadır. Laringoskopi ve endotrakeal tüp yerleştirilmesi sırasında, laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının sempatoadrenerjik aktivitede yaptığı refleks artış sonucu, katekolamin deşarjı, arter basıncı ve kalp atım hızında artış meydana gelmektedir(1,2). Bu yanıt, özellikle hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi intrakranial ve kardiyovasküler problemi olan hastalarda patolojiyi daha da arttırmakta ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir(3,4)

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyonun neden olduğu olumsuz hemodinamik yanıtı en aza indirmek için kullanılan yöntemler arasında; duyuşal reseptörlerin ve afferent sinirlerin lokal anestezi ajanlarla blokajı, ağrılı uyarının santral etkilerinin opioidlerle engellenmesi ve efferent yollar ile efektör reseptörlerin lokal anestezi, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve sempatik ganglion blokerleri ile baskılanması sayılabilir(5).

Biz bu çalışmada, endotrakeal entübasyonun neden olduğu hemodinamik yanıtı önlemede esmolol ve fentanilin etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

B. GENEL BİLGİLER

LARİNGOSKOPI VE TRAKEAL ENTÜBASYONA KARŞI

GELİŞEN SEMPATOADRENERJİK YANIT

Laringoskopi ve trakeal entübasyona alınan kardiyovasküler yanıt, bu işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede yaptığı refleks sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için; derin anestezi, topikal anestezi (direkt veya transtrakeal sprey, lidokain inhalasyon veya gargarası), işlemden birkaç dakika önce intravenöz lidokain verilmesi, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatatörler, α ve β adrenerjik blokerler, opioid verilmesi ve prekürarizasyon gibi önlemler sayılabilir(5).

Solunum sistemi orofarenks, nazofarenks ve proksimal hava yollarındaki duyuşal resöptörlerin oluşturduğu nörolojik refleksler ile korunmaktadır. Glossofaringeal sinir orofarenkste, glottis ön yüzünün üstünde yer alır ve vagal sinire afferent duyuşal uyarıları iletir. Superior ve rekürren laringeal sinirler de diğer laringotrakeal yapıların duyuşal uyarılarını vagal sinire iletir. Bu uyarılar suprasegmental ve hipotalamik sempatik merkezleri aktive ederek periferik sempatoadrenerjik yanıtın oluşmasına neden olur.

Oluşan efferent uyarılar ile glottik nöromusküler, kardiyak ve serebral yanıt ortaya çıkar ve adrenal medulladan sistemik katekolamin salınımı gerçekleşir. Efferent yol; sempatik sinir sisteminin kalbe giden T1-5 dallarını, vasküler yatağa giden T1-2 dallarını ve adrenal bezleri innerve eden T6-L2 dallarını içerir(1,6).

Laringotrakeal entübasyon sonrası meydana gelen sempatik ve sempatoadrenerjik yanıt sonrası fizyolojik değişiklikler meydana gelebilir. Bunlar ortalama olarak kalp hızında 20 atım/dak, sistolik basınçta 50 mmHg ve diastolik basınçta 30 mmHg'lık

artışlar olup bu değişiklikler laringoskopi ile başlamakta, 2-3 dakika içinde maksimum seviyeye ulaşmakta ve 5-7 dakika sonra da laringoskopi öncesi seviyeye inmektedir. Bu fizyolojik yanıtlar dışında aşırı sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak oluşabilen hipertansif yanıt ve taşikardi dışında; ekstrasistol, prematür veya bigemine ventriküler atımlar meydana gelebilir. Solunum yollarında obstruksiyon, ıkınma, öksürme, arteriyel ve venöz basınçta artma, laringospazm ve bronkospazm direkt entübasyona bağlı ya da entübasyonun komplikasyonları sonucu meydana gelebilir. Sonuçta oluşan hiperkapni ve hipoksi, intrakranial ve intraoküler basıncı artırır. Bu etkiler iskemik kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı ve intrakranial patolojisi olan hastalarda oldukça tehlikelidir. Entübasyon işlemi sırasında intragastrik basınç artmaktadır, bu durum midesi dolu olan hastalarda aspirasyon riskini arttırmaktadır.(1,3,5,6,7)

Trakeal entübasyona hemodinamik yanıtın önlenmesinde birçok yaklaşım vardır. Bunlar refleks arkı temelinde üç grupta incelenebilir.

1) Periferik duyu reseptörleri ve afferent yolların blokajı: Topikal uygulama ve sinir infiltrasyonu ile sağlanır. Topikal anesteziplerden tetrakain (% 1-2) ve kokain (% 4) kullanıma uygundur. N. Laringeus Superior'un bloğu kolaydır, 2-4 dakikalık latent bir dönemden sonra çok iyi bir duyu anestezisi sağlanır.

2) Duyusal yolların santral etkilerinin blokajı: Fentanil, morfin gibi opioidler , hipotalamik blokaja yönelik droperidol gibi nöroleptik ajanlar ile sağlanır.

3) Efferent yollar ve efektör reseptörlerin blokajı: Bu blokaj iv lidokain, beta adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, hidralazin ya da sodyum nitroprussid ile arter düz kaslarının direkt blokajı ve sempatik ganglion blokajı ile sağlanır(1).

Beta reseptör antagonistleri (Beta blokerler), trakeal entübasyon sırasında meydana gelen sempatoadrenerjik yanıtı bağıli hipertansiyon ve taşikardiyi kalp ve damarlar üzerinde bulunan beta reseptörlerini bloke ederek engellerler(8).

Opioidler, trakeal entübasyon sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiyi santral opioid reseptörler üzerinden etki ederek engellerler(9).

BETA(β) ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

Bu ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri reversibl olarak bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun ve izoproterenol gibi beta-mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederler.

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan nörotransmitter olan noradrenalin'in ve adrenal medulladan salınan esas hormon olan adrenalin'in kompetitif antagonistidirler.

Beta reseptörlerin iki ana tipi vardır; beta 1 ve beta 2 adrenerjik reseptörlerdir. Halen tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu beta 1 ve beta 2 reseptörlerin her ikisini de eşit olarak bloke ederler. Yalnız betaksolol, atenolol, metaprolol, asebutolol, bisoprolol, seliprolol ve esmolol beta-1 reseptörler üzerinde kısmı bir selektif etki gösterirler(10).

Beta 1 ve beta 2 adrenerjik reseptörlerin vücuttaki efektör organlardaki dağılımı ve aracılık ettikleri fonksiyonlar **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: β reseptörlerin vücuttaki efektör organlardaki dağılımı ve etkileri

Organ	Tip	Fonksiyon
-------	-----	-----------

Kalp Myokard Ventrikül	$\beta 1$	Kontraktilitede otomatistide ve iletim hızında artma
Atrium	$\beta 1$	Kontraktilitede ve iletim hızında artma
Sinüs Düğümü	$\beta 1$	Kalp hızında artma
A-V Düğümü	$\beta 1$	İletim hızında ve otomatistide artma
Damarlar Arteriyoller(Çizgili kaslar,koroner, akciğer ve karın organlarının damar yataklarında) Venüller(Bütün damar yatakları)	$\beta 2$	Vazodilatasyon
Bronşlar	$\beta 2$	Bronkodilatasyon
Böbrek(Jükstaglomeruler aparat)	$\beta 1$ - $\beta 2$	Renin salgılanması
Mide-barsak kanalı	$\beta 2$	Gevşeme(Düz kasa direkt etki)
Uterus	$\beta 2$	Gevşeme(Gebe olmayanlarda daha fazla)
Karaciğer	$\beta 2$	Glikojenoliz,glukonoejenez
Pankreas beta hücreleri	$\beta 2$	İnsülin salgısında artma
Yağ Dokusu	$\beta 1$ - $\beta 2$	Lipoliz
Çizgili Kas	$\beta 1$	Glikojenoliz(laktik asit oluşumu)
Göz	$\beta 2$	Siliyer kasın gevşemesi (lensin akomodasyonu)

BETA BLOKERLERİN TEMEL FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Beta blokerlerin çeşitli efektör hücrelerde beta adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri ve bundan doğan organ düzeyindeki etkiler ortak özelliklerinin esasını oluşturur. Beta blokerler arasında klinik kullanım ile ilgili temel farklar veya benzerlikler vardır. Bu farklılık veya benzerlikler aşağıdaki beş temel gruba ayrılırlar (10,11,12).

1) Selektivite (Seçicilik): Tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu beta-1 ve beta-2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek affinite gösterirler ve bunların her ikisini de aynı derecede bloke ederler ki bunlara non-selektif beta bloker denir. Buna karşılık başta bisoprolol olmak üzere atenolol, aseptolol, betaksolol, metoprolol, seliprolol ve esmolol ise beta-1 reseptörlere karşı beta-2 ye göre daha yüksek affinite gösterirler. Beta-1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif beta blokerler adı verilir.

2) İntrinsik Sempatomimetik Etki (İSE): Bazı beta bloker ilaçlar parsiyel agonisttirler, yani beta reseptörlerini duruma göre bloke veya aktive ederler. İSE'si en yüksek olan beta bloker pindolol'dür. Diğer beta blokerler oksprenolol, aseptolol ve seliprolol'dur. Propranolol ve esmolol'un İSE'si yoktur. Diğer beta bloker ilaçlar böbrek kan akımını genellikle azalttıkları halde, pindolol arttırır.

3) Lipofilikliğin derecesi ve buna bağlı farmakokinetik farklar: Başta propranolol olmak üzere beta blokerlerin çoğu lipofiliktir. Genel olarak lipofilik ilaçların eliminasyon yarı ömürleri kısadır, istenmeyen bir hemodinamik etki meydana geldiğinde ilacın kesilmesi ile bozukluklar hızla düzelebilir. Esmolol lipofilik değildir, hidrofilik özelliği ön plandadır.

4) Membran stabilizasyonu: Propranolol ve bazı beta blokerler uyarılabilir hücrelerin sitoplazma membranındaki sodyum kanallarını bloke ederler, böylece membran depolarizasyonuna karşı stabilize ederler. Esmolol'un böyle bir etkisi yoktur.

5) Melez (Hibrid) etkinlik: Birden fazla reseptör üzerinde blokaj etkisi yapabilme gücüne melez (hibrid) etkinlik denir. Labetolol, beta reseptörler yanında alfa 1 reseptörleride bloke eder.

SELEKTİF OLMAYAN BETA BLOKERLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

En önemli selektif olmayan beta blokerler propranolol, alprenolol, labetolol, oksprenolol, nadolol, karteolol, penbutolol, pindolol, sotalol ve timolol'dur. Non-selektif beta blokerlerin prototipi propranolol'dur. **Tablo 2**'de selektif olmayan beta blokelerin özeti görülmektedir(12,13).

Tablo 2: Selektif olmayan beta blokerlerin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri

Beta Bloker	Selektivite	Yağda Çözünürlük (1)	İSE	Oral biyoyararlanım	Yarı Ömrü (saat)	Eliminasyon Şekli	İ.V. formu
Karteolol	Beta1Beta2	0/+	+	85	5-6	KC,Böbrek	Yok
Labetolol(2)	Beta1Beta2	++	+	30	5	KC	Yok
Nadolol	Beta1Beta2	0/+	0	35	16-24	Böbrek	Yok
Oksprenolol	Beta1Beta2	+	+	20-75	1-2	KC,Böbrek	Yok
Penbutolol	Beta1Beta2	+++	+	>90	27	KC	Yok
Pindolol	Beta1Beta2	+	+++	75	3-4	KC,Böbrek	Var
Propranolol	Beta1Beta2	+++	0	25	3-5	KC	Yok
Sotalol	Beta1Beta2	0/+	0	>90	8-18	KC,Böbrek	Var
Timolol	Beta1Beta2	+	0	50	4-5	KC	Yok

(1) 0: Yağda çözünmez; +++: Yağda çok çözünür.

(2) Labetolol alfa1 reseptörleri de bloke eder.

İSE: İntrinsik semptomimetik etki

Selektif olmayan beta blokerler genel olarak kalbin kontraktilitesini, atış hızını, atış hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini azaltır. Bunun sonucunda meydana gelen kontraktilite azalması, debi düşmesi ve miyokard hücreindeki metabolik etkiler sonucu kalbin yaptığı iş ve oksijen tüketimi belirgin derecede azalır. Sağlıklı kişilerde ise egzersiz dayancını (enduransı) azaltır, performansı düşürür ve çabuk yorulma meydana getirirler; fakat anginalı hastalarda egzersize dayanıklılık artar. Kalpte iletim sistemi, miyokard içindeki impuls iletimi yavaşlar ve A-V iletim süresi uzar. EKG 'de P-R aralığı genişler ve otomatisite inhibe olur. Selektif olmayan beta blokerler; total periferik damar rezistansını arttırır, buna rağmen kalp debisinin düşmesi nedeniyle kan basıncı artmaz hafif düşer.

Beyin damarları hariç koronerler ve böbrekler dahil bütün damar yataklarında kan akımını azaltırlar.

Antitrombotik etkinlikleri vardır. Trombositlerin adezyon ve agregasyon yeteneğini azaltırlar.

Bronş ve bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon yapar ve zorlu ekspiryum hacmini azaltırlar.

Selektif olmayan beta blokerler lipolizi inhibe ederler. Pankreasın sempatik sinirlerinin stimülasyonuna bağlı olarak gelişen insulin salgısındaki artmayı inhibe ederler. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç alan diyabetli hastalarda selektif olmayan beta bloker tedavisine başlanırsa hipoglisemi komasının taşikardi, palpitasyon ve titreme gibi ön belirtileri bu ilaçlar tarafından baskılanacağından hastanın bu belirtilerin farkına vararak önlem alması engellenir ve hasta kolayca komaya girebilir. Bu etkisi esas olarak beta 2 reseptör blokajına bağlıdır.

Renin salgılanması jukstaglomerüler aparatın sempatik sinir sistemi tarafından beta reseptör aracılığı ile yapılır. Selektif olmayan beta blokerler renin salgısını inhibe

ederler. Ayrıca empotans da yapabilirler.

Fazla lipofilik ilaçlar olduklarından santral sinir sistemine kolayca geçerler. Uyuşukluk, bellek bozulması, dezoryantasyon, halisünasyon, uykusuzluk, yorgunluk ve isteksizlik yapabilirler.

KARDİYOSELEKTİF BETA BLOKERLER

Beta blokerlerin kardiyoselektiflikleri mutlak değil, kısmidir ve doza bağlıdır. Düşük dozlarda kardiyoselektiflik belirgindir; yüksek dozlarda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik farkı kaybolur.

Kardiyoselektif beta blokerlerin başlıcaları; Atenolol, Esmolol Metoprolol ve Asebutolol'dür. **Tablo 3**'de selektif beta blokerlerin özeti görülmektedir(12).

Tablo3: Selektif beta blokerlerinin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri

Beta Bloker	Selektivite	Yağda Çözünürlük (1)	İSE	Oral biyoyararlanım	Yarı Ömrü (saat)	Eliminasyon Şekli	İ.V. formu
Asebutolol	Beta1	0	++	40	3-4(2)	KC,Böbrek	Var
Atenolol	Beta1	0	0	50	6-9	Böbrek	Yok
Betaksolol	Beta1	++	0	90	16-22	KC,Böbrek	Yok
Esmolol	Beta1	0/+	0	0	0.15	Eritrositler	Yalnız IV
Metoprolol	Beta1	+	0	40	3-7	KC	Var
Seliprolol	Beta1	0/+	0	70	4-5	Böbrek	Yok

(1) 0:Yağda çözünmez; +++:Yağda çok çözünür.

(2) Asebutololün yarı ömrü 8-12 saat olan aktif metaboliti vardır.

İSE:İntrinsik sempatomimetik etki

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların selektif olmayanlara başlıca üstünlükleri şunlardır(10,13):

1) Astım ve diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde non-selektif blokerlere göre daha az bronkokonstrüksiyon yaparlar.

2) Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokonstrüksiyon yaparlar.

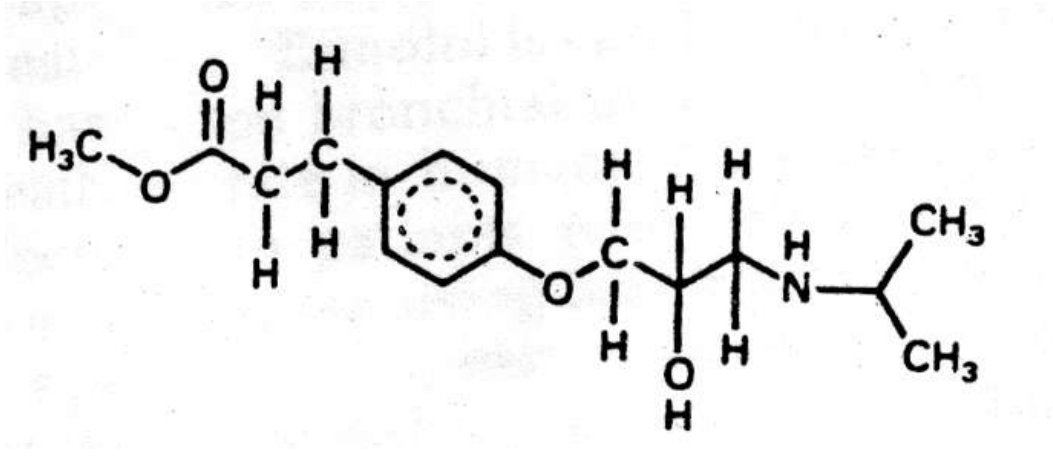
3) Diyabetli hastalarda insülin enjeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönmesini daha az geciktirirler ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskelerler.

Laringotrakeal entübasyona bağlı meydana gelen refleks yanıtın esas sorumlu olan plazma norepinefrin seviyesinin artmasıdır (14,15). Miyokardiyal iskemisi olan hastalarda laringotrakeal entübasyona bağlı olarak meydana gelen kalp atım hızının artması (>100-110 atım/dak. ya da bazal değer %20 fazlası), hipertansiyondan daha zararlıdır (16). Kalp atım hızı artmasının iki yönlü zararlı etkisi vardır; koroner dolaşımı sağlayan efektif akım için gerekli zamanı azaltırken, miyokard O₂ tüketimini artırır (17,18).

Ayrıca laringotrakeal entübasyonun süresi de sempatoadrenerjik yanıtın derecesiyle doğru orantılıdır, bu etki 15. sn.'de başlar, 45. sn.'de maksimum seviyeye ulaşır (19).

Hız - basınç ürünü sistolik kan basıncı ile nabız hızının çarpılması sonucu elde edilen, kalbin iş gücünü gösteren faydalı bir klinik kavramdır. Normal erişkinde 15.000-20.000 kabul edilebilir üst sınırdır. Beta blokerler özellikle kalp hızını azaltarak hız basınç ürünü azaltır (5,20).

ESMOLOL



Şekil 1: Esmolol'un kimyasal yapısı

Esmolol'un kimyasal ismi (metil 3-4[2-hidroksi-3-(isopropilamino) propoksifenil] propiyanathidroklorür)'dür. Etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan Beta 1 selektif (Kardioselektif) adrenerjik reseptör blokeridir(21,22)

Farmakokinetik

Tedavi edici dozlarda anlamlı intrinsik sempatomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Esmolol'un beta blokajının derecesi kandaki düzeyleri ile orantılıdır.

Beta blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur. Faz 4 depolarizasyonu azaltır, böylece otomatisiteyi baskılar, A-V iletiyi uzatır, sinus siklusu süresinde artış sağlar ve sinus düğümünün geri dönüş süresini arttırır. Normal sinus ritmi ve atrial uyarı sırasında A-H aralığında (atrium ile his demeti arasındaki ileti hızı) uzama ve antegrad wenkebach siklus süresinde artış sağlar.

Esmolol'un hayvan çalışmalarında β 1 adrenerjik reseptörlere 40/1 affinite ile kardiyoselektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(23).

Esmolol, ester bağlarının eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından (plazma kolinesterazları ya da eritrosit membranındaki asetilkolinesterazları tarafından değil)

hidrolizi ile hızla metabolize olur. Metabolizması hepatik ya da renal kan akımından etkilenmez.

Esmolol'un total vücut klirensi 285 ml/dak, dağılım yarı ömrü yaklaşık 2 dakika ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır. 50-300 µgr/kg/dak dozlarında kararlı durum kan düzeylerine beş dakika içinde ulaşılır(24,25). Esmolol'ün kandaki kararlı durum düzeyleri bu doz aralığında ender olarak artar ve eliminasyon kinetiği bu doz aralığında dozdan bağımsızdır. Kandaki kararlı durum düzeyleri infüzyon süresince korunur ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır. Bu özelliği hasta yanıtına göre titre edilebilme olanağı sağlar. Bolus uygulamasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dakikada başlar (26).

Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın %2'si idrarla değişmeden hızla atılır. Esmolol'un metabolizasyonu sonucu serbest asit ve metanol oluşur. Asit metaboliti Esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahiptir, ancak kandaki düzeyleri beta blokaj etkisi göstermez. Renal yetmezlikte kan düzeyleri artabilir ancak toksik etki beklenmez.

Esmolol insan plazma proteinlerine (Albumin) %50 oranında, asit metaboliti % 10 oranında bağlanır. Anestezik ajanlar esmololun kardiyak depresan etkilerini artırır. Katekolamin tüketen ilaçlar (Rezerpin) ile birlikte verildiğinde additif etki oluşturabilir.

Farmakodinami

Laringotrakeal entübasyona bağlı meydana gelen hipertansiyon ve kalp atım hızı artması serebrovasküler patolojisi olan hastalarda (kafa içi yer kaplayan oluşum, anevrizma, a-v malformasyon vb..) intraserebral kanamaya yol açabilir . Esmolol'un laringotrakeal entübasyonda kullanılması bu tür komplikasyonları azaltır. Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik arter basıncının idamesi çok önemlidir.

Esmolol diastolik arter basıncını sistolik arter basıncına göre daha az düşürerek sistemik kan basıncını ve kalp atım hızını kontrol altına almaktadır(17).

Anestezi de kullanımı

Esmolol'un anestezi de kullanımı (preoperatif, perioperatif veya postoperatif dönemde);

1) Anksiyeteye bağılı semptomların tedavisinde premedikasyon amaçlı

2) Antihipertansif

3) Antiaritmik

4) İskemik kalp hastalıkları tedavisinde

5) Hipertrofik kardiyomiyopatide preoperatif pulmoner arter akışını ve arteriyel oksijen saturasyonunu düzeltmek amacıyla

6)Kafa travmaları ya da subaraknoid kanamalarda artan sempatik aktiviteyi azaltmak amacıyla kullanılır.

Dozaj ve Uygulama

Esmolol bolus ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Bolus dozu:

0,5-3 mg/kg'dır.

İnfüzyon dozu:

300-500 µgr/kg/dak. yükleme dozu sonrası 50-300 µgr/kg/dak. infüzyon'dur.

Yan Etkiler

Beta bloker kullanımına bağılı yan etkiler Esmolol kullanımında da görülür.

1)Bronkokonstrüksiyon: Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan beta 1 reseptörleri inhibe etmektedir ancak yüksek dozlarda esas olarak bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan beta 2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar.

2)Hipotansiyon: Doza bağımlı olarak meydana gelir ve dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi sonrası 30 dakika içinde normale döner.

3)Bradikardi: Bolus dozlarında beklenmeyen bir yan etkidir.

4)Konjestif Kalp Yetmezliği : Laringotrakeal entübasyonu engellemek için verilen bolus dozlarında bu etki meydana gelmez(27).

5)Santral Sinir Sistemi bulguları: Baş dönmesi, uyuklama, konfüzyon, baş ağrısı, ajitasyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

6)Gastrointestinal sistem bulguları: Bulantı, kusma, çok azında dispepsi, konstipasyon ve ağızda kuruluk gibi yan etkiler görülebilir.

7)Deri: Uygulama yerinde enflamasyon ve sertleşme ile ilişkili yerel reaksiyonlar, çok az miktarda ödem, eritem, deri renginin değişmesi, infüzyon bölgesinde yanma hissi, tromboflebit (ajanın uygun dilusyonu 5 mg/mlt. ile engellenebilir) gibi lokal yan etkiler görülmüştür.

Kontrendikasyonları

- 1) Ciddi bradikardi (<50 atım/dak)
- 2) A-V kalp bloğu
- 3) Kardiyojenik şok
- 4) Belirgin kalp yetmezliği

OPIOİD ANALJEZİKLER

"Opioid", "Narkotik analjezik", "Narkotik anesteziik" terimleri spesifik olarak opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır(28,29,30,31,32). Opioidler doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere 3 grupta incelenir. Opioidlerin etki şekline göre sınıflaması **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

SINIFLANDIRMA

Tablo 4: Opioidlerin etki şekline göre sınıflandırılması

Agonist	Antagonist	Agonist-Antagonist
Doğal opioidler Morfin,kodein	Naloksan, Naltreksen	Pentazosin, Nalbufin, Butorfanol, Siklazosin, Buprenorfin, Meptazinol, Dezosin, Propriam, Nalorfin
Sentetik opioidler Mepridin, Metadon, Fentanil, Sufentanil, Alfentanil, Tilidin, Fenoperidin, Anilerdin, Dekstromoramid		
Yarı sentetik opioidler Hidromorfon, Oksikodon, Oksimorfon, Eroin, Rasemorfon		

Opiodlerin etki mekanizmaları

Opiodlerin 5 tip reseptörü vardır:

1) Mü (μ) reseptörü: Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur.

2) Kappa (κ) reseptörü: Spinal analjezi, myozis ve sedasyondan sorumludur.

3) Sigma (σ) reseptörü: Disfori ve halisünasyondan sorumludur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

4) Delta (δ) reseptörleri: Motor etkiler ve idrar retansiyonunda rolü olduğu düşünülmektedir.

5) Epsilon (ϵ) reseptörleri: Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır(28,29).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Histamin salınması, sempatik tonusta azalma, vagal uyarı ve miyokard depresyonu sonucu hemodinamik etkiler ortaya çıkar. Doza bağımlı olarak medulladaki vagus çekirdeklerini uyarır ve bradikardiye neden olur, bu atropinle bloke edilebilir. Bradikardi, venöz dilatasyon ve azalmış sempatik reflekse bağlı olarak arter kan

basıncı sıklıkla düşer. Koroner arter hastalarında ve miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda oksijen tüketimini, sol ventrikül diastol sonu basıncını ve dolayısıyla kalbin işini azaltır(28,29,30).

Solunum sistemi üzerine etkileri

Mü (μ) reseptör agonisti olan opioidler doza bağımlı olarak solunumda depresyona neden olurlar. Bu etki opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin karbondioksit'e cevap verme yeteneğini azaltırlar, bunun sonucu olarak da apneik eşik ve istirahat end-tidal karbondioksit seviyesini arttırlar. Opioidler hipoksiye karşı solunumsal cevabı da düşürürler. Yüksek doz narkotikler spontan solunumu total olarak bloke eder. Bunu bilinç kaybı oluşturmaksızın yapabilirler. Bu hastalar sözlü emirlere sıklıkla cevap verir ve istenirse soluyabilirler(28,29,30,31).

Nörofizyolojik etkileri

Genel anestezipler doza bağlı olarak merkezi sinir sisteminde yaygın bir depresyon oluştururlar, opioid analjezikler ise daha selektif bir etki gösterirler. Opioidler merkezi sinir sisteminde yaygın bir depresyondan çok, merkezi sinir sistemine gelen afferent iletimi bloke ederek anestezi oluşturur. Opioidler genellikle serebral metabolik hızı, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar(30,31,32).

Kas Rijiditesi

Opioidler kas tonusünü arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonusundaki progresif artmayla karakterizedir. Hızlı veya bolus enjeksiyon, yüksek doz ve ileri yaş kas rijiditesi olasılığını arttırır. Rijiditenin nedeni tam olarak açıklanamamıştır, ancak kaudat çekirdekte dopamin yapımında artma olabileceği belirtilmiştir. Kas gevşeticileri ile azaltılır ya da önlenabilir olması kas

liflerinde direkt etkiyle oluşmadığını göstermektedir. Genelde ilk bulgusu el bileğinde fleksiyondur(30,31,31).

Böbrek üzerine etkileri

Morfin plazma ADH ve renin salgısını arttırarak idrar çıkışını azaltır. Fentanil, sufentanil ve alfentanil'de bu etki görülmez. Tüm opioidler genitoüriner sistem düz kaslarında kasılmaya neden olarak, detrusor kası ve sfinkter tonusunun artmasıyla idrar retansiyonuna neden olabilirler(28,29,30).

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri

Opioidler kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek emetik etki gösterirler. Gastrointestinal sistem (mide, pankreas ve barsaklar) salgılarını, mide ve barsak motilitesini azaltır. Hem sistik kanal hem de oddi sfinkterinin tonusunu arttırarak safra boşalmasını güçleştirirler. Safra yollarındaki basınç artışı naloksan ile kolayca antagonize edilir(31).

Antitüssif etki

Öksürük refleksinin inhibisyonu sekresyon birikimi ve atelektaziye yol açabilir (31).

Myozis

Bütün opioidler pupillalarda konstrüksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı hiçbir zaman tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin en iyi belirtisidir(31,32).

Fiziksel ve psişik bağımlılık

Tekralanan dozlarda kullanıldığında fiziksel bağımlılık gelişebilir, ilacın ani kesilmesi veya antagonistinin verilmesi yoksunluk sendromuna neden olabilir. Opioidlere karşı şiddetli ilaç alma tutkusu ile karakterize psikolojik bağımlılık da gelişebilir(28,29).

Tolerans

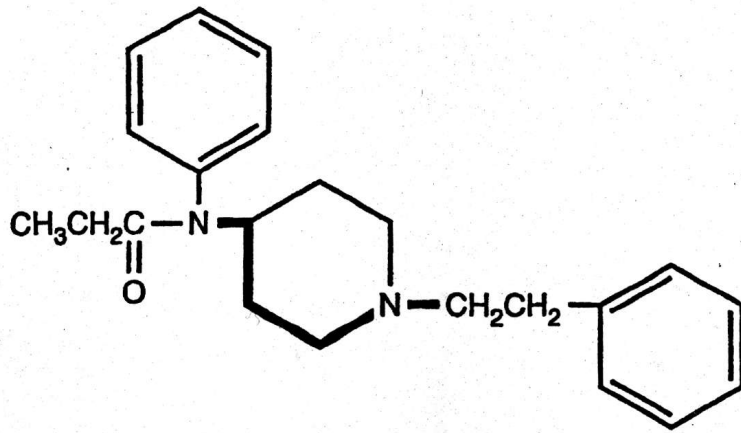
Opioidlerin analjezi, solunum depresyonu ve sedasyon etkilerine karşı hızla tolerans gelişir. Miyozis etkisine karşı ise tolerans gelişmez(31).

Kontrendikasyonları(28,29)

1) Tam agonist bir opioid'in agonist-antagonist özellikteki opioid'le birlikte kullanılması

- 2) Kafa travmaları
- 3) KOAH ve Status astmatikus
- 4) Hipovolemi
- 5) Karaciğer yetmezliği
- 6) Endokrin yetmezlikler
- 7) MAO inhibitörü alanlar
- 8) Akut kolesistit, Prostat hipertrofisi, Glokom
- 9) Gebelik

FENTANİL



Şekil 2: Fentanil'in kimyasal yapısı

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid'dir. Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır(32,33).

Farmakokinetik

Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir(2,15).

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanil'in eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 lt/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dak.'dır. Aynı özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar(34).

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Fentanil hem albumine (%50), hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. Fizyolojik pH'da, pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar.

Fentanil esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil'dir.

Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml iken, 1,5-2 ng/ml konsantrasyonunda ise iyi postoperatif analjezi sağlar.

Farmakodinami

Kardiyovasküler sisteme etkileri

Fentanil analjezik ve anestezi dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner wedge basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır(2,29).

Solunum sistemi üzerine etkileri

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunun uzatır ve arttırır; bunun nedeni kardiyak output ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımın azalmasıdır.

Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı - kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır, bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir (2,28,29).

Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır.

Anestezi kullanımı

Anestezi kullanımı amacına göre aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır.

- 1) Analjezik
- 2) Analjezik-anestezi
- 3) Primer olarak anestezi

Dozaj

Fentanil düşük dozda (1-2 µgr/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µgr/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anestezi ile birlikte, 50-100 µgr/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır(32).

PERİFERİK SİNİR STİMÜLATÖRÜ

Anestezi sonrası kas gevşeticilerin etkisinin geçip geçmediğinin değerlendirilmesinde; klinik olarak ağız, göz açma, dil çıkarma, yutkunma, başı kaldırıp bir süre tutma gibi gözlemler yapılabilir de; en objektif yöntem bir periferik motor sinirinin yapay olarak uyarılması ile ilgili kasta meydana gelen uyarıların gözlenmesi ve ölçülmesidir. Uygulamada en yaygın kullanılan metod; bilekteki ulnar sinir stimülasyonudur.

Uyarı tipleri:

- 1) Single Twitch (ST)
- 2) Train-of-four (TOF)

3) Post tetanik uyarılar (PTC)

4) Double burst stimulation (DBS)

TOF en sık kullanılan monitorizasyon metodudur. Kas gevşeticileri kullanımının başlangıcında, cerrahi sırasındaki gevşemede ve geri dönüş anında başarılı bir şekilde kullanılabilir. Bu yöntemde 2 Hz hızda, 2 sn. süreli 4 supramaksimal uyarıdan oluşan 10 sn'den kısa aralıklarla olmamak üzere tekrarlanabilen bir uyarı dizisi kullanılır. Dördüncü yanıtın birinciye oranı (TOF oranı) rakamsal veya yüzde olarak ifade edilir, eğer dördüncü yanıt yok ise; stimülasyona yanıt numaralarla ifade edilir. %100 blok esnasında TOF stimülasyonuna hiç yanıt yoktur. TOF oranı geri dönüş sırasında da önemli ve kabul edilen bir parametredir. 0,7 veya % 70 TOF oranı güvenli ekstübasyon için uygundur(35,36,37).

C. MATERYAL VE METOD

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, Göz ve Kulak Burun Boğaz kliniklerinde ağustos 2004 - aralık 2004 tarihleri arasında, etik kurul onayı alınarak, elektif ameliyatları planan 15-75 yaş arası, fiziksel durumu ASA I-III olan 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldı (n=20). Çalışma ajanı olarak Grup I'deki hastalara Esmolol 200mgr iv, Grup II'deki hastalara Fentanil 2µgr/kg iv, Grup III'deki hastalara ise İzotonik 5 cc iv verildi.

Kardiyovasküler, pulmoner, hepatik, renal, nöropsikiyatrik, allerjik, endokrin hastalığı olanlar, intrakranial vasküler patolojisi olanlar (anevrizma, A-V malformasyon vb.), vertebra fraktürü gibi primer patolojisi nedeniyle uzun süre yatan hastalar, larenks kanseri gibi genel durumu bozucu hastalığı olanlar, gebeler ve emziren anneler, ideal ağırlığının %35 üstünde veya %20 altında olanlar, alkol ve ilaç bağımlılığı olanlar, beta adrenerjik bloker, sempatomimetik, kalsiyum kanal blokeri ve MAO inhibitörü kullananlar, opioid kullanımı için kontrendikasyonu olanlar ve entübasyon güclüğü beklenen hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca entübasyonun zor olduğu ya da entübasyona bağlı komplikasyon gözlenen hastalar, kalp atım hızı <50 atım/dak veya >100 atım/dak, arter basınçları <90/60 mmHg veya >180/100 mmHg'nin üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastaların isim, protokol, yaş, cins, ağırlık ve ASA değerleri **Tablo 5, 6** ve **7**'de gösterimiştir.

Hastalara bir gün öncesi preoperatif vizit yapıldı ve onayları alındı. Seçilen hastalara premedikasyon olarak operasyondan 30 dakika önce 0,5 mg Atropin Sülfat im ve 10 mg diazepam im uygulandı.

Tablo 5: Esmolol grubu hasta özellikleri

Sıra no	İsim	Protokol	Yaş	Cins	Ağırlık	ASA
1	F.Ç.	3406267	27	K	65	II
2	E.M.	3599745	19	E	75	I
3	M.G.	3475287	52	E	70	II
4	L.Ç.	3591681	21	E	64	II
5	M.A.	3374615	60	K	85	I
6	G.Ö.	3362341	66	K	56	II
7	N.Y.	3411263	45	K	65	II
8	S.A.	3421211	35	K	60	II
9	A.T.	3425610	55	E	55	I
10	N.K.	1237603	35	K	52	I
11	A.K.	3429516	29	E	70	II
12	H.Y.	3601674	41	E	68	II
13	Ş.T.	3597516	42	K	59	II
14	İ.K.	2100443	20	E	65	I
15	T.K.	3552627	40	K	70	II
16	H.Ö.	3611976	42	E	82	II
17	T.Z.	3034751	35	K	77	I
18	K.İ.	3406578	22	K	53	I
19	İ.K.	3239480	36	K	60	I

20	M.Ş.	3432627	67	E	70	III
----	------	---------	----	---	----	-----

Tablo 6: Fentanil grubu hasta özellikleri

Sıra no	İsim	Protokol	Yaş	Cins	Ağırlık	ASA
1	Ş.İ.A.	1442229	45	E	67	II
2	R.A.	3424558	28	K	85	II
3	A.Ç.	3476698	55	E	66	II
4	Z.A.	3501626	45	K	70	III
5	F.T.	3253027	29	K	54	I
6	A.Ö.	2042915	59	E	65	I
7	H.K.	1275715	37	K	50	I
8	O.K.	1284066	54	E	80	I
9	F.T.	3116881	56	E	83	II
10	E.E.	3424233	19	K	54	I
11	İ.G.	3447793	26	E	65	II
12	H.T.	1290790	37	K	68	I
13	U.E.	1288464	19	E	65	I
14	Y.A.	3444188	51	K	55	III
15	A.A.	3421479	19	E	75	I
16	F.B.	907760	24	K	68	I
17	G.C.	3321665	18	K	60	I
18	S.Y.	3412008	33	E	70	II
19	M.Y.	3425113	48	K	60	III

20	N.A.	3441828	44	E	85	II
----	------	---------	----	---	----	----

Tablo 7: Kontrol grubu hasta özellikleri

Sıra no	İsim	Protokol	Yaş	Cins	Ağırlık	ASA
1	S.D.	3465179	44	K	95	II
2	M.B.	2037619	46	K	53	II
3	E.M.	3477045	32	E	86	II
4	İ.Y.	3480484	25	E	60	II
5	H.D.	1344811	45	E	70	II
6	S.O.	1277960	70	E	60	II
7	M.S.Y.	3461709	54	E	85	III
8	N.A	3429951	47	E	65	II
9	G.Ş.	3255612	18	K	53	II
10	F.Ç.	3461214	50	K	60	I
11	M.S.	3461228	42	E	62	II
12	İ.B.	3352774	54	E	65	I
13	S.B.	1351945	36	K	48	II
14	N.S.	3468979	59	K	85	I
15	Ö.B.D.	3468169	28	E	60	I
16	U.Ç.	1338710	23	E	65	II
17	S.K.	3434895	21	K	50	I
18	N.Ş.	3425310	27	K	72	II
19	G.O	1401821	66	K	55	I

20	E.Ö.	3416641	26	E	65	I
----	------	---------	----	---	----	---

Operasyon masasına alınan hastalara 18 G kanül ile damar yolu açılarak % 0,9 NaCl sıvı perfüzyonuna başlandı. Elektrokardiografi, sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı ve oksijen satürasyonu (SpO₂) PETAŞ KMA 260R marka monitör ile takip edildi.

1. gruba Esmolol 200mgr iv (n=20), 2. gruba Fentanil 2 µgr/kg iv (n=20), 3. gruba serum fizyolojik 5 ml iv (n=20) 30 saniyeden fazla olmayacak şekilde verildi, ardından tiyopental sodyum 4-6 mg/kg dozunda kirpik refleksi kayboluncaya kadar 45 sn. içinde verildi. Kas gevşemesi için rokuronyum bromür 1 mg/kg dozunda verilerek 60. saniyede TOF ölçümü yapılarak entübasyon denendi. (Hasta entübasyona kadar %100 O₂ ile solutuldu, entübasyondan sonra %50 O₂ %50 N₂O ve inhalasyon ajanı olarak %1 konsantrasyonda isofluran kullanıldı.)

Entübasyon kalitesi 4 puanlı skala ile değerlendirildi. Bu skalaya göre;

1) Mükemmel: Çene gevşek, vokal kordlar açık ve hareketsiz, diyafragma hareketi yok

2) İyi: Çene gevşek, vokal kordlar açık ve hareketsiz

3) Kötü: Çene gevşek, vokal kordlar hareketli

4) Yetersiz: Çene gevşememiş, vokal kordlar kapalı

Mükemmel ve iyi koşullar mevcutsa entübasyon yapıldı, bunun dışındakiler çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların sistolik, diastolik, ortalama arter basınçları, kalp atım hızları, oksijen saturasyon değerleri;

(t1); indüksiyondan önce bazal değer olarak

(t2); çalışma ajanı ve tiyopental sodyum sonrası

(t3); indüksiyondan sonra entübasyon öncesi

(t4); entübasyon sonrası 1. dak.

(t5); entübasyonda sonra 2. dak.

(t6); entübasyondan sonra 3. dak.

(t7); entübasyondan sonra 5. dak.

(t8); entübasyondan sonra 7. dak.

(t9); entübasyondan sonra 9. dak.

(t10); entübasyondan sonra 11. dak. ölçülüp kaydedildi.

Ayrıca çalışma sırasında oluşan tüm yan etkiler (bradikardi, aritmi, hipotansiyon vb) kaydedildi. Çalışmada ortalama arter basıncında bazale göre %30'dan fazla azalma hipotansiyon, kalp tepe atımının 50 ve altında olması bradikardi, SpO₂'nin %95'in altına düşmesi ve fizik muayenede oskültasyonda bronkospastik seslerin duyulması ve solunum sayısının dakikada 8 veya altında olması ise solunum depresyonu olarak kabul edildi.

İstatiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatiksel metodların (Ortalama Standart Sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova, Student-t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95' lik güven aralığında, $p>0,05$ istatiksel olarak anlamsız, $p<0,05$ istatiksel olarak anlamlı, $p<0,01$ istatiksel olarak çok anlamlı değerlendirildi.

D. BULGULAR

Hastaların özelliklerine göre dağılımı **Tablo 8**'de görülmektedir.

Tablo 8: Gruplara göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması (ort±SD)

	Esmolol Grubu	Fentanil Grubu	Kontrol grubu	<i>p</i>
	Ort. S.D.	Ort. S.D.	Ort. S.D.	
Yaş(yıl)	36,85 ± 14,35	39,60 ± 17,56	40,35 ± 15,63	0,765
Ağırlık(kg)	66,45 ± 9,67	67,25 ± 14,37	61,55 ± 14,46	0,333
Cinsiyet(K/E)	11/9	11/9	10/10	0,935

Grupların yaş, ağırlık ve cinsiyetlere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Çalışmamızda 4 hasta uygun zamanda entübe edilmediğinden, 2 hastada periferik sinir stimülatörü kalibrasyonunda problem meydana geldiği için çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 9 : Grupların Kalp Atım Hızı Ölçümlerine Göre Karşılaştırılması (ort±SD)

	Esmolol grubu	Fentanil grubu	Kontrol grubu	p
Preoperatif	82,05 ± 10,13	88,00 ± 17,67	82,45 ± 20,44	0,456
İndük.sonrası	82,25 ± 8,20	86,30 ± 15,16	88,60 ± 18,74	0,188
Entüb.öncesi	77,10 ± 8,39	88,70† ± 15,68	94,55‡ ± 24,25	0,008**
Ent.son.1.dak	89,20‡ ± 8,69	109,15‡ ± 19,11	107,50‡ ± 24,68	0,002**
Ent.son.2.dak	88,50‡ ± 10,01	107,65‡ ± 17,74	101,89‡ ± 21,66	0,003**
Ent.son.3.dak	85,65† ± 9,74	102,20† ± 18,18	98,05‡ ± 19,80	0,007**
Ent.son.5.dak	84,10 ± 10,26	96,60 ± 18,61	95,20‡ ± 16,88	0,028*
Ent.son.7.dak	83,65 ± 10,90	92,15 ± 16,85	91,30‡ ± 19,06	0,189
Ent.son.9.dak	80,80 ± 10,49	87,40 ± 16,17	89,95† ± 19,92	0,185
Ent.son.11.dak	79,35 ± 10,92	84,60 ± 23,77	90,25† ± 19,71	0,199

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı ** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı
† Grup içi karşılaştırmalarda $p<0,05$ düzeyinde anlamlı
‡ Grup içi karşılaştırmalarda $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Gruplar arası kalp atım hızı karşılaştırılması;

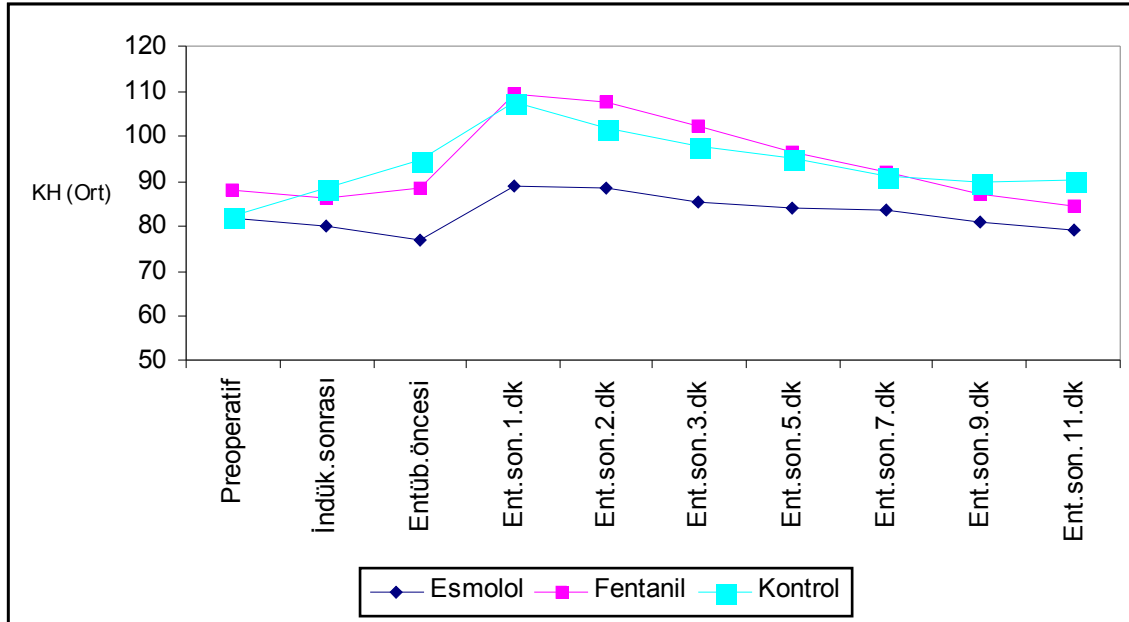
Entübasyon öncesi kalp atım hızındaki düşüş yalnız esmolol grubunda $p<0,01$ düzeyinde anlamlı iken, tüm gruplarda entübasyon sonrası kalp atım hızında artış görülmektedir. Esmolol grubunda entübasyon sonrası 1.dak.,2. dak. ve 3.dak.'da kalp atım hızında görülen artış, fentanil ve kontrol grubuna göre $p<0,01$ düzeyinde, 5.dak.'da kalp atım hızındaki artış, fentanil ve kontrol grubuna göre $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Grup içi Kalp Atım Hızı değerlendirilmesi:

Esmolol grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası değerler anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); entübasyon öncesi $p<0,05$ düzeyinde; entübasyon sonrası 1.dak ve 2.dak'daki olan yükselişler $p<0,01$ düzeyinde; 3.dak'daki yükselme ise $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Entübasyon sonrası 5.dak ve 11.dak'larda ise preoperatif değerlere göre bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Fentanil grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası ve entübasyon öncesi değerler anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); entübasyon sonrası 1.dak'dan 3.dak'ya kadar olan yükselişler $p<0,01$ düzeyinde; 5.dak'daki yükselme $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Entübasyon sonrası 7.dak, 9.dak ve 11.dak'larda ise preoperatif değerlere göre bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası değerler anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); entübasyon öncesinden entübasyon sonrası 7.dak'kaya kadar görülen yükselişler $p<0,01$ düzeyinde; 9.dak ve 11.dak'larda $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur.



Grafik 1: Kalp atım hızı ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı(ort±SD)

Tablo 10: Grupların Sistolik Arter Basınç Ölçümlerine Göre Karşılaştırılması (ort±SD)

	Esmolol grubu	Fentanil grubu	Kontrol grubu	P
Preoperatif	136,45 ±16,50	143,80 ± 24,41	132,85 ± 25,95	0,305
İndük.sonrası	113,10 [‡] ± 17,93	114,15 [‡] ± 19,81	112,45 [‡] ± 16,54	0,956
Entüb.öncesi	121,90 [‡] ± 19,75	123,15 [‡] ± 24,17	123,45 ± 19,38	0,970
Ent.son.1.dak	146,70 ± 17,00	152,85 ± 19,96	161,00 [‡] ±29,55	0,148
Ent.son.2.dak	139,70 ± 15,94	142,05 ± 22,46	143,53 ± 24,79	0,852
Ent.son.3.dak	129,15 [‡] ± 15,78	132,85 [‡] ± 23,85	129,15 ± 24,43	0,825
Ent.son.5.dak	124,00 [‡] ± 15,90	123,35 [‡] ± 19,57	121,45 [‡] ± 20,10	0,904
Ent.son.7.dak	117,35 [‡] ± 16,46	115,00 [‡] ± 15,10	116,10 [‡] ±18,48	0,906
Ent.son.9.dak	114,10 [‡] ± 16,12	110,00 [‡] ± 13,42	116,05 [‡] ±18,43	0,485
Ent.son.11.dak	112,95 [‡] ± 16,04	110,35 [‡] ± 14,27	116,90 [‡] ±19,05	0,458

† Grup içi karşılaştırmalarda $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi karşılaştırmalarda $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Gruplar arası sistolik arter basınçlarının karşılaştırılması:

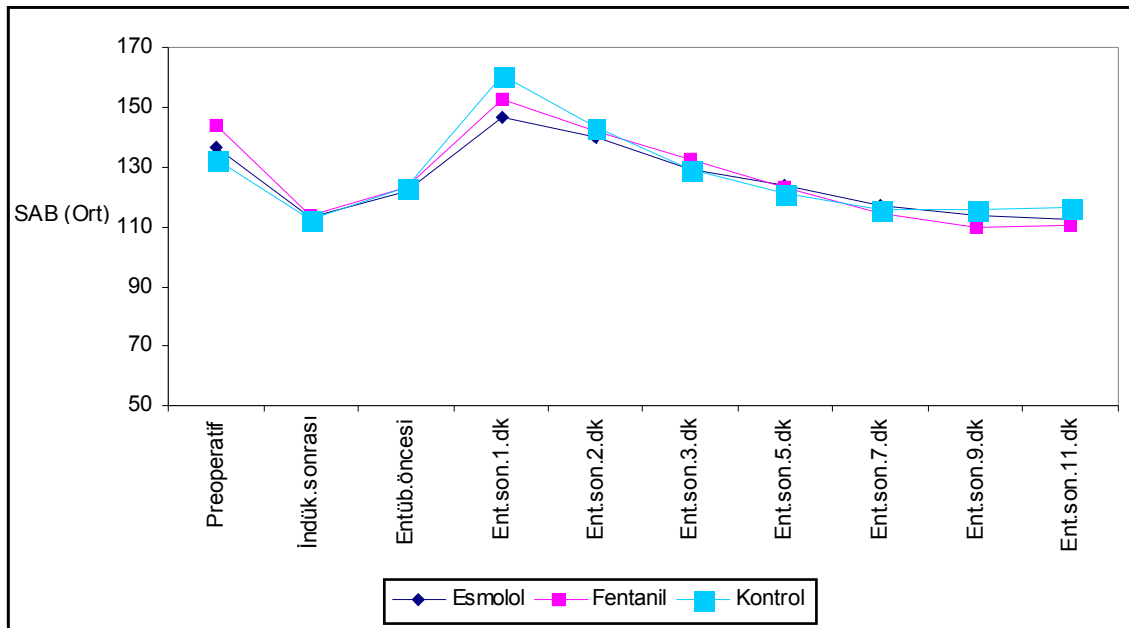
Preoperatif, induksiyon sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1.dak, 2.dak, 3.dak, 5.dak, 7.dak, 9.dak ve 11.dak sistolik arter basınç değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$)

Grup içi sistolik arter basınçlarının değerlendirilmesi:

Esmolol grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası ve entübasyon öncesi düşüş ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,01$); Entübasyon sonrası 1.dak.ve 2.dak.'da preoperatif ölçüme göre anlamlı farklılık göstermezken ($p > 0,05$), 3.dak'dan 11. dakikaya kadar ölçümler ileri düzeyde anlamlı düşüş göstermiştir ($p < 0,01$).

Fentanil grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası ve entübasyon öncesi değerlerdeki düşüş anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$); entübasyon sonrası 1.dak ve 2.dak preoperatif ölçüme göre anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); entübasyon sonrası 3.dak anlamlı düzeyde düşüş göstermiş ($p<0,05$); entübasyon sonrası 5.dak, 7.dak, 9.dak ve 11.dak'daki düşüşler ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Kontrol grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası düşüş ve entübasyon sonrası 1.dak'daki yükseliş ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,01$); entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 2.dak ve 3.dak'lardaki değişim anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Entübasyon sonrası 5. dakikadaki düşüş $p<0,05$ düzeyinde; entübasyon sonrası 7.dak, 9.dak ve 11.dak'daki düşüşler ise ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$)



Grafik 2:Gruplarının sistolik arter basınçlarının ortalamalarına göre dağılımı(ort±SD)

Tablo 11: Gruplara Göre Diastolik Arter Basınçlarının karşılaştırılması(ort±SD)

	Esmolol grubu	Fentanil grubu	Kontrol grubu	p
Preoperatif	87,45 ± 17,13	86,50 ± 16,75	84,60 ± 12,64	0,842
İndük.sonrası	77,70 [‡] ± 15,22	76,10 [‡] ± 18,13	79,70 [†] ± 14,91	0,780
Entüb.öncesi	80,60 [‡] ± 15,61	78,60 [‡] ± 16,72	88,60 ± 22,04	0,198
Ent.son.1.dak	99,80 [‡] ± 16,65	104,95 [‡] ± 14,63	111,05 [‡] ±17,32	0,099
Ent.son.2.dak	90,90 [†] ± 18,44	97,00 [‡] ± 17,68	101,05 [‡] ±16,43	0,200
Ent.son.3.dak	84,45 [†] ± 15,03	88,15 ± 16,11	90,85 ± 16,26	0,443
Ent.son.5.dak	80,30 [‡] ± 14,16	80,80 [†] ± 13,79	84,85 ± 14,22	0,536
Ent.son.7.dak	76,80 [‡] ± 12,86	74,35 [‡] ± 12,10	83,10 ± 14,64	0,107
Ent.son.9.dak	74,15 [‡] ± 12,76	72,60 [‡] ± 10,60	82,65 ± 18,18	0,063
Ent.son.11.dak	71,65 [‡] ± 12,48	70,20 [‡] ± 14,78	82,15 ± 18,39	0,059

† Grup içi karşılaştırmalarda p<0,05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi karşılaştırmalarda p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Gruplar arası diastolik arter basınçlarının karşılaştırılması:

Preoperatif, induksiyon sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1.dak, 2.dak, 3.dak, 5.dak, 7.dak, 9.dak ve 11.dak DAB değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

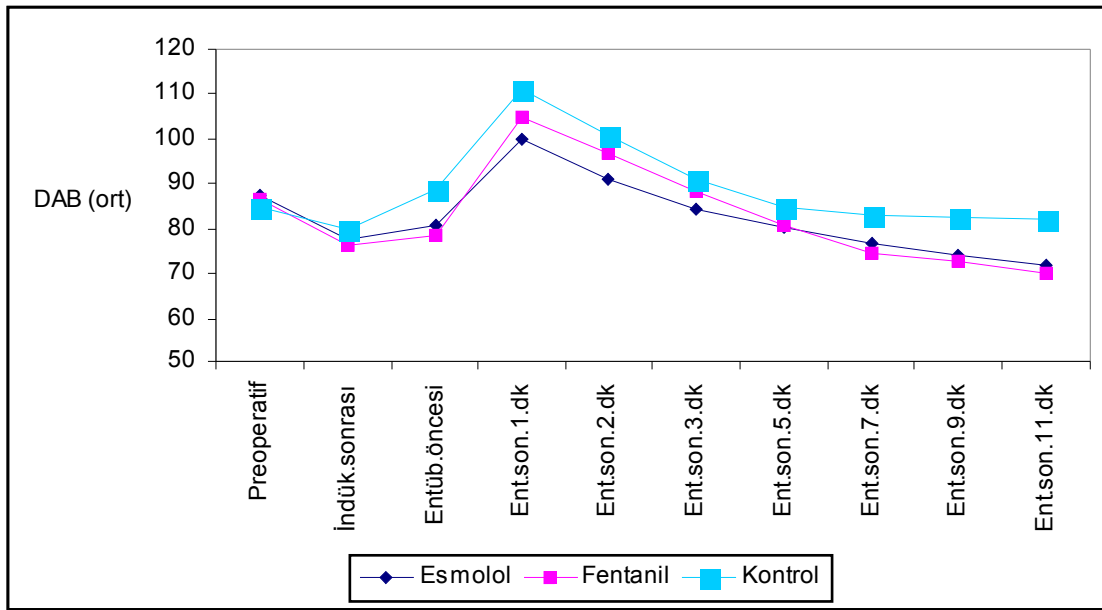
Grup içi diastolik arter basınçlarının karşılaştırılması:

Esmolol grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası ve entübasyon öncesi düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p>0,01); entübasyon sonrası 1.dak'da görülen yükseliş p<0,01 düzeyinde anlamlı; 2.dak'daki yükselme ve 3.dak'daki düşüş p<0,05 düzeyinde anlamlı; 5.dak'dan 11.dak'kaya kadar görülen düşüşler ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,01)

Fentanil grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası, entübasyon öncesi düşüşler, entübasyon sonrası 1.dak ve 2.dak yükseliş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Entübasyon sonrası 3.dak değerleri preoperatife göre

anamlı bir değişim göstermemektedir ($p>0,05$). Entübasyon sonrası 5.dak anlamlı düzeyde düşüş göstermiş ($p<0,05$); entübasyon sonrası 7.dak, 9.dak ve 11.dak'lardaki düşüşler ise ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Kontrol grubu; Preoperatif değerlere göre indüksiyon sonrası düşüş $p<0,05$ düzeyinde ve entübasyon sonrası 1.dak ve 2. dakikalardaki yükseliş $p<0,01$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 3.dak, 5.dak, 7.dak, 9.dak ve 11.dak'lardaki değişim anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



Grafik 3: Grupların DAB ortalama değerlerine göre dağılım(ort±SD)

Tablo 12 : Gruplara Göre Ortalama Arter Basınçlarının karşılaştırılması (ort±SD)

	Esmolol grubu	Fentanil grubu	Kontrol grubu	<i>p</i>

Preoperatif	103,78 ± 14,89	106,80 ± 17,87	100,68 ± 12,33	0,594
İndük.sonrası	89,50 [‡] ± 14,80	88,85 [‡] ± 18,47	91,35 ± 13,55	0,930
Entüb.öncesi	94,36 [‡] ± 15,11	94,75 [‡] ± 18,67	99,79 ± 20,38	0,420
Ent.son.1.dak	115,43 [‡] ± 14,58	121,15 [‡] ± 14,15	126,40 [‡] ±17,80	0,059
Ent.son.2.dak	107,16 [‡] ± 14,88	111,95 ± 18,12	114,16 [‡] ± 13,97	0,299
Ent.son.3.dak	99,35 [‡] ± 13,27	103,30 ± 17,10	104,65 ± 13,91	0,643
Ent.son.5.dak	94,86 [‡] ± 12,63	94,55 [‡] ± 14,47	98,30 ± 12,48	0,847
Ent.son.7.dak	90,31 [‡] ± 12,15	88,10 [‡] ± 12,48	94,05 ± 13,19	0,282
Ent.son.9.dak	87,46 [‡] ± 11,97	85,85 [‡] ± 10,81	93,50 ± 12,41	0,093
Ent.son.11.dak	85,41 [‡] ± 11,45	84,15 [‡] ± 11,97	93,85 ± 14,25	0,056

† Grup içi karşılaştırmalarda p<0,05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi karşılaştırmalarda p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Gruplar arası ortalama arter basınçlarının karşılaştırılması:

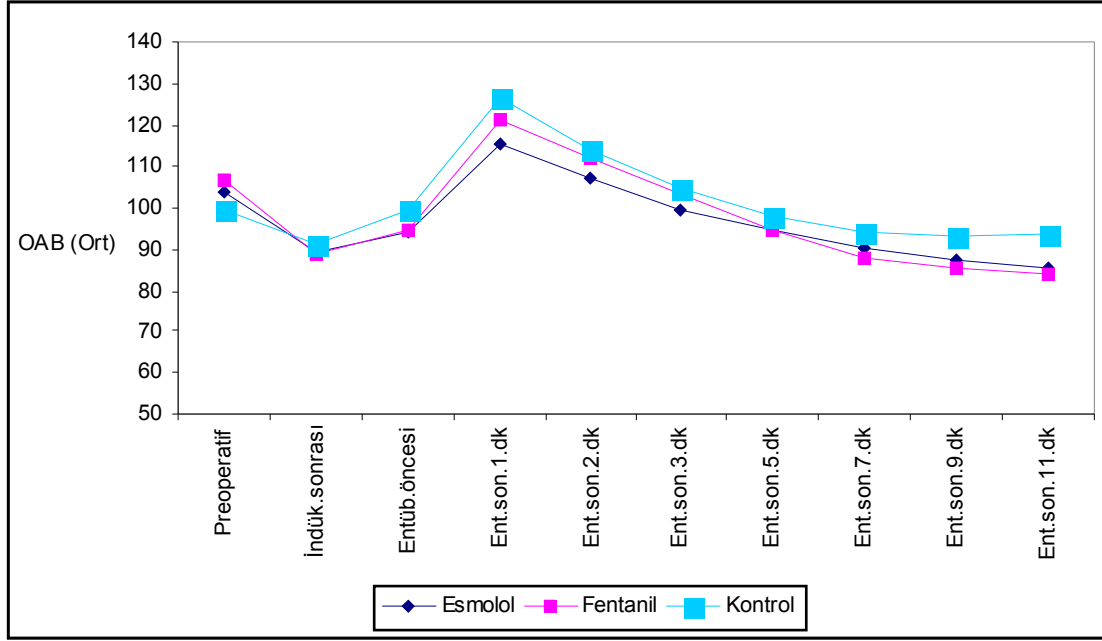
Preoperatif, induksiyon sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1.dak, 2.dak, 3.dak, 5.dak, 7.dak, 9.dak ve 11.dak OAB değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Grup içi ortalama arter basınçlarının değerlendirilmesi:

Esmolol grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası ve entübasyon öncesi düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p>0,01); entübasyon sonrası 1.dak'da ve 2.dak'daki görülen yükseliş p<0,01 düzeyinde anlamlı; yükselme ve 3.dak'daki düşüş p<0,05 düzeyinde anlamlı; 5.dak'dan 11.dak'kaya kadar görülen düşüşler ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

Fentanil grubu; Preoperatif değerlere göre induksiyon sonrası ve entübasyon öncesi düşüşler, entübasyon sonrası 1.dak yükseliş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Entübasyon sonrası 2.dak ve 3.dak değerleri preoperatife göre anlamlı bir değişim göstermemektedir (p>0,05). Entübasyon sonrası 5.dak , 7.dak, 9.dak ve 11.dak'lardaki düşüşler ise ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

Kontrol grubu; Preoperatif değerlere göre entübasyon sonrası 1 dak. ve 2 dakikalardaki yükselişler anlamlı bulunmuş diğer ölçüm zamanları preoperatif ölçümlere göre anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).



Grafik 4: Grupların ortalama arter basıncı değerlerine göre dağılımı(ort±SD)

İndüksiyondaki yan etkilerin değerlendirilmesi:

Fentanil grubunda 2 hastada hipotansiyon, 1 hastada bronkospazm, esmolol grubunda 1 hastada bronkospazm görüldü, solunum depresyonu, bradikardi, rigidite hiçbir hastada görülmedi. Yan etkilerin yüzdeleri **tablo 13**'de görülmektedir.

Yan etkilerin değerlendirilmesi sonucu; gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 13 : İndüksiyondaki Yan Etkiler

	Esmolol grubu	Fentanil grubu	Kontrol grubu
Hipotansiyon	0(%0)	2(%10)	0(%0)
Bronkokonstrüksiyon	1(%5)	1(%5)	0(%0)
Bradikardi	0(%0)	0(%0)	0(%0)
Solunum depresyonu	0(%0)	0(%0)	0(%0)
Rijidite	0(%0)	0(%0)	0(%0)

Entübasyon kalitesinin değerlendirilmesi:

Çalışmamızda entübasyon kalitesinin değerlendirilmesinde esmolol grubunda, 20 hastanın 18'inde mükemmel (%90), 2'sinde iyi (%10) sonuç elde edilmiştir. Fentanil grubunda 20 hastanın 17'sinde mükemmel (%85), 3'ünde iyi (%15) sonuç elde edilmiştir. Plasebo grubunda ise, 20 hastanın 18'inde mükemmel (%90), 2'sinde iyi (%10) sonuç elde edilmiştir.

Entübasyon koşullarının değerlendirilmesi sonucu; gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Entübasyon kalitesi yüzdeleri **tablo 14**'de görülmektedir.

Tablo 14: Entübasyon koşullarının değerlendirilmesi

	Esmolol grubu	Fentanil grubu	Kontrol grubu
Mükemmel	18(%90)	17(%85)	18(%90)
iyi	2(%10)	3(%15)	0(%10)
Kötü	0(%0)	0(%0)	0(%0)
Yetersiz	0(%0)	0(%0)	0(%0)

E. TARTIŞMA

Laringotrakeal entübasyonun fizyopatolojik etkileri hemen her sistemde görülebilir ve zararlı sonuçlara neden olabilir. Sıklıkla hipertansiyon, taşikardi ve serum katekolamin konsantrasyonlarında artış ile karakterize olan kardiyovasküler stres

yanıtlarına yol açmaktadır. Bu durum anestezi alan tüm hastaları etkilemekle birlikte, serebrovasküler hastalar ve kardiyak iskemisi olanlar için daha büyük risk oluşturmaktadır. Bu nedenle laringotrakeal entübasyona bağlı sempatoadrenerjik yanıtın önlenmesi gereklidir.

Bu amaçla sıklıkla kullanılan iki ilaç, beta adrenerjik reseptör blokleri esmolol ve bir opioid olan fentanil'dir.

Thomas ve Ark'larının(38) yaptığı çalışmada esmolol 100 mgr., esmolol 200 mgr. ve plasebo kullanılarak laringotrakeal entübasyona bağlı gelişen hipertansiyon, kalp atım hızı, hız basınç ürünü, strok volüm, kardiyak output, total periferik rezistans ve plazma norepinefrin seviyesindeki değişikliklere bakılmıştır. Laringotrakeal entübasyona yanıt olarak artan kalp atım hızını azaltmada esmolol 200 mgr. grubu, esmolol 100 mgr. ve plasebo grubundan daha etkili bulunmuştur ($p<0,05$). Sistolik arter basıncındaki artışı engelleme bakımından esmolol 100 mgr. ve esmolol 200 mgr. grubu, plasebodan daha etkili bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak sistolik arter basıncındaki artışı engelleme bakımından esmolol 100 mgr. ve esmolol 200 mgr. grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktur. Hız basınç ürünüdeki artışı, esmolol 100 mgr. ve esmolol 200 mgr. grubu, plaseboya göre ($p<0,05$) düzeyinde anlamlı bir şekilde engellemiştir. Strok volüm, kardiyak output, total periferik rezistans ve plazma norepinefrin seviyeleri arasında 3 grup arasında istatistiksel önemli bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda laringotrakeal entübasyona bağlı kalp atım hızı artışını önlemede elde edilen sonuçlar benzerdir. Ancak sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı ve ortalama arter basınç artışları her 3 grupta da önlenememiştir. Thomas'ın çalışmasında, bizim çalışmamızdan farklı olarak lorazepam premedikasyonu, prekürarizasyon, %70 N₂O uygulanmıştır. Farklı sonuçlar bu medikasyona bağlı olabilir.

Gardaz ve Ark'larının(39) yaptığı çalışmada esmolol'un 100 mgr. ve 200 mgr. bolus dozlarının entübasyona bağlı hipertansiyon ve kalp atım hızı artışını önleyip önlemediğine bakılmıştır. Entübasyondan 2 dak. önce esmolol uygulanmış, ancak esmololden 1 dak. önce de 1 µgr/kg fentanil uygulanmıştır. Esmolol 200 mgr. grubu laringotrakeal entübasyon sonrası kalp atım hızı ve ortalama arter basıncındaki artışı entübasyon sonrası 2. dak'da diğer 2 gruba göre anlamlı bir şekilde önlemiştir (p<0,05) . Bizim çalışmamızda esmolol 200 mgr. grubunda induksiyonda fentanil kullanılmamıştır ve ortalama arter basıncında bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada ortalama arter basıncındaki düşüşte, hipotansif etkisi belirgin bir opioid olan fentanil'in induksiyonda kullanılmış olması etkili olabilir.

Colmenares ve Ark'larının (40) yaptığı çalışmada, esmolol 100 mgr., esmolol 200 mgr. ve plasebo'nun rijid bronkoskopiye karşı oluşan hemodinamik yanıtları engellemedeki etkinliklerine bakılmıştır. Esmolol 100 mgr. ve esmolol 200 mgr. grubu plaseboya göre kalp atım hızını azaltmış, ancak ortalama arter basıncına etkileri arasında her 3 grupta fark bulunmamıştır. Bu işlem sırasında bronkokonstriksiyon gibi bir yan etkiyle karşılaşılmamıştır. Esmolol 100 mgr. ve esmolol 200 mgr. grupları bronkoskopiye bağlı kalp atım hızı artışını, bronkomotor tonus artışı olmadan engellemiştir. Hemodinamik bulgular açısından sonuçlar çalışmamız bulguları ile paralel olmakla birlikte çalışmamızda esmolol 200 mgr. grubunda 1 hastada bronkokonstriksiyon meydana gelmiştir. Meydana gelen bronkokonstriksiyon aminofilin 5 mgr./kg ve metilprednizolon 1 mgr./kg ile tedaviye kısa zamanda yanıt vermiştir. Esmolol'un yüksek kardiyoselektivite özelliği nedeniyle hafif solunum yolu problemi olan hastalarda kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

Parnass (41) ve Ark'larının yaptığı çalışmada esmolol 100 mgr., esmolol 200 mgr. ve plasebo'nun laringotrakeal entübasyona karşı gelişen kalp atım hızı ve hipertansiyonu önlemedeki etkinliklerine bakılmıştır. Esmolol 100 mgr. ve esmolol 200

mgr.grupları plaseboya göre, kalp atım hızı ve hipertansiyondaki yükselmeyi önlemişler ($p<0,05$), ancak iki grup arasında bu etkileri açısından fark saptanmamıştır. Çalışma sonucunda esmolol 100 mgr. dozunun yeterli etkiyi sağladığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada her iki esmolol grubundan önce kürar 3mg, fentanil 50 µgr ve midazolam 1 mgr İV uygulanmış, tiyopental ve süksinilkolin ile entübasyon gerçekleştirilmiştir. Bizim çalışmamızda esmolol 200 mgr. dozu yalnızca kalp atım hızındaki artmayı engellemiştir. Parnas'ın çalışmasında 100 mgr. esmololun dozunun yeterli bulunması esmolol uygulamasından önce yapılan çoklu medikasyona bağlı olabilir.

Kapnoudhis ve Ark'larının (42) yaptığı çalışmada kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda laringotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı engellemede esmolol 100 mgr., esmolol 200 mgr., fentanil 500µgr. ve plasebo karşılaştırılmıştır. Kalp atım hızı artışını kontrol açısından esmolol 100 mgr. ve esmolol 200 mgr. grupları arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı ve ortalama arter basıncında ise esmolol 200 mgr. daha etkin koruma sağlamış, esmolol 100 mgr. yetersiz kalmış, fentanil 500 µgr. ise hipotansiyona yol açmıştır. Fentanil 500 µgr. grubundaki hipotansiyon istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Esmolol 200 mgr.'ın bu çalışmada vurgulanan en önemli özelliği diastolik arter basıncını stabil tutmasıdır, koroner dolaşım kalbin diastolik döneminde sağlandığından kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda bunun önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda esmolol 200 mgr., fentanilin 2µgr/kg dozuna göre kalp atım hızı artışını engelledi, ancak arter basınçları arasında fark yoktu. Her iki grupta da sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı ve ortalama arter basıncı üzerine yeterince etkili olmadığı sonucuna varıldı.

Donald ve Ark'larının (43) Kanada'da yaptığı çok merkezli çalışmada laringotrakeal entübasyona bağlı gelişen hemodinamik yanıtı engellemede esmolol 100 mgr., esmolol 200 mgr. ve plasebo tek başlarına ve indüksiyonda düşük doz opioid

(fentanil 2-3 µgr/kg veya sufentanil 0,3 µgr/kg) veya orta doz opioid (fentanil 4-7 µgr/kg) ile birlikte kullanılmasının etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada esmolol 100mgr. ve esmolol 200 mgr. grubu arasında fark bulunmamıştır. Her iki esmolol dozunun kalp atım hızı üzerine etkili, ancak sistolik arter basıncı üzerine yeterince etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak sistolik arter basıncı üzerine etki için düşük doz opioid eklenmesi önerilmektedir. Orta doz opioid'lerin esmolol ile birlikte kullanımının hipotansiyona yol açtığı sonucuna varılmıştır. Esmolol 100 mgr. grubunda %21, esmolol 200 mgr. grubunda ise %33 oranında hipotansif yan etki meydana gelmiştir. Bu yan etki farkından dolayı esmolol 100 mgr. kullanılması önerilmektedir. Çalışmamızda da bu çalışmayla paralel olarak esmolol 200 mgr. dozunun kalp atım hızı üzerine etkili olduğu, ancak arter basınçları üzerine yeterince etkili olmadığı bulunmuştur. Donald ve ark'larının yaptığı bu çalışmada 548 hastanın %33'ünde kronik sigara içimi öyküsü mevcuttu; esmolol 100 mgr. grubunda yalnız 3 hastada, esmolol 200 mgr. grubunda yalnız 1 hastada bronkospazm gelişmesine rağmen insidansı plasebo grubundan farklı değildi. Hiçbir vakada bronkodilatötör ile tedaviye ihtiyaç duyulmadı. Bizim çalışmamızda da yan etki olarak sadece 1 hastada, kolay tedavi edilebilir bronkokonstriksiyon saptanmıştır.

Sam ve Ark'larının (44) yaptığı çalışmada laringotrakeal entübasyona verilen hemodinamik yanıtı önlemede esmolol bolus dozu ile fentanil bolus dozunun etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Esmolol 2 mgr/kg, Fentanil 2 µgr/kg, Esmolol 2mgr/kg + Fentanil 2 µgr/kg ve Fentanil 5µgr/kg karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak laringotrakeal entübasyon sonucu meydana gelen kalp atım hızı artışını önlemede Esmolol 2 mgr/kg + Fentanil 2 µgr/kg grubu ile Fentanil 5 µgr/kg grubu, Esmolol 2mgr/kg grubundan $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Esmolol 2 mgr/kg + Fentanil 2 µgr/kg birlikte ve

Fentanil'in 5 µgr/kg dozunda kullanımının, Esmolol 2mgr/kg ve Fentanil 2µgr/kg dozlarında tek başlarına kullanımlarına göre sistolik arter basınç artışını $p<0,05$ düzeyinde önlediği belirtilmiştir. Sonuç olarak laringotrakeal entübasyona sempatoadrenerjik yanıt sonucu meydana gelen taşikardi ve hipertansiyonu önlemek için yüksek doz fentanil kullanmak yerine, düşük doz fentanil (2 µgr/kg) ile birlikte esmolol kullanımının daha uygun olacağını belirtmişlerdir. Böyle bir alternatifin yüksek doz opioid kullanımına bağlı hipotansiyon, postoperatif uzamış solunum depresyonu, bulantı-kusma ve kas rigiditesi gibi potansiyel yan etkilerden korumada etkili olabileceği belirtilmiştir.

Caryl ve Ark'larının (45) yaptığı benzer çalışmada Esmolol 1mgr/kg + Fentanil 2µgr/kg birlikte, Esmolol 1mgr/kg ve Fentanil 3,5 µgr/kg dozunda induksiyondan önce laringotrakeal entübasyona hemodinamik yanıt sonucu meydana gelen hipertansiyon ve taşikardiye etkisini araştırmak için verilmiştir. Fentanil ve esmololun birlikte kullanıldığı ve yalnız fentanilin kullanıldığı gruplarda kalp atım hızındaki yanıtlar esmololun tek başına oluşturduğu yanıtta düşük olduğunu belirtmişlerdir ($p<0.05$). Yalnızca Esmolol 1 mgr/kg + Fentanil 2 µgr/kg ve Fentanil 3,5 µgr/kg gruplarının laringotrakeal entübasyona yanıt sonucu meydana gelen kan basıncı yükselmesini önlediğini belirtmişlerdir ($p<0,05$). Bu çalışma sonucunda da ağrı duyusunun santral önleyecisi fentanil ile periferik adrenerjik etkileri azaltan esmololun birlikte kullanımının iyi bir kombinasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

Miller ve Ark'larının (46) yaptığı çalışmada periferik vasküler cerrahi uygulanacak hastalara induksiyonda fentanil 2 µgr/kg dozunu takiben esmolol 1,5 mg/kg veya esmolol 3mg/kg ya da salin verilmiştir, bu çalışmada amaç esmolol'un sol ventrikül fonksiyonu üzerine etkilerini saptamaktır. Sonuçta tiyopental induksiyonu öncesinde 1,5 mg/kg esmolol'un periferik damarsal cerrahi uygulanacak hastalarda sol ventrikül fonksiyonunu azaltmadan veya sistemik kan basıncını belirgin olarak

değiştirmeden laringotrakeal entübasyona karşı meydana gelen kalp atım hızı artışını engellediği sonucuna varılmıştır.

Steven ve Ark'larının (47) yaptığı çalışmada laringotrakeal entübasyona yanıtı önlemede Esmolol 150 mgr., Fentanil 200 µgr., Lidokain 200 mgr. ve Plasebo'nun etkinliği karşılaştırılmıştır. Yalnızca esmolol, laringotrakeal entübasyonu takiben oluşan kalp atım hızı ve sistolik arter basıncındaki artışa karşı aynı anda koruma sağlarken, fentanil ve lidokain grupları ise kalp atım hızındaki artışlara karşı korumada yetersiz kalmıştır. Bu 3 grubun sistolik arter basıncındaki artışları plaseboya göre azalttığı, ancak birbirleri arasında istatistiksel fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Steven'ın çalışmasında kullanılan şekliyle fentanil sistolik arter basınç artışını önlemiş, kalp atım hızı artışını önleyememiştir ve ikisini aynı anda önleyen esmolol 150 mgr. bolus uygulanması olduğu söylenmektedir. Burada laringotrakeal entübasyondan 2 dak. (diğerleri de aynı zamanda uygulanmıştır) önce kullanılan 2,5 mg/kg ortalama lidokain dozu kalp atım hızı artışını engellemede yetersiz kalmış, buna karşılık sistolik arter basınç artışlarını engellemiştir. Chung'un çalışmasında fentanil'in 1,5-3 µgr/kg dozunda laringotrakeal entübasyondan 4. dak. önce yapılırsa kalp atım hızı ve sistolik . arter basıncını azalttığı gösterilmiştir(48).

Van den berg ve Ark'larının (49) yaptıkları çalışmada laringotrakeal entübasyonu önlemek amacıyla esmolol 4 mgr/kg, magnezyum sülfat 40 mgr/kg, lidokain 1,5 mgr/kg ve gliseriltrinitrat 7,5 mg/kg kullanılmıştır. Bu çalışmada rutin anestezi uygulamasına ek olarak indüksiyonda çalışma ajanlarından önce %10 lidokain sprej uygulanmıştır. Sonuçta; yalnızca esmolol 4 mgr/kg hem kalp hızı hem de arteriyel basınçtaki yükselmeleri engellemiştir ve bu esnada hız-basınç ürünü 12.000 altında bulunmuştur. Gliseriltrinitrat'ın entübasyona hipertansif yanıtı azalttığı ancak kalp atım hızını azaltmada yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır. Magnezyum sülfat ve lidokain

kullanımının bu dozlarda laringotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı engellemede yetersiz kaldığı belirtilmiştir

Kindler ve Ark'larının (50) yaptığı çalışmada esmolol 1mg/kg ve 2 mg/kg ile lidokain'in 1,5 mg/kg dozları ile esmolol'un her iki dozunun lidokain'le birlikte kullanımının plasebo'ya karşı laringotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı önlemede etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Esmolol 2mg/kg ve lidokain 1,5mg/kg kombinasyonu kalp atım hızı ve sistolik arter basıncının artmasını engellemiştir ($p<0,05$). Burada indüksiyonda tüm gruplarda fentanil kullanılmıştır.

Ebert ve Ark'larının (51) yaptığı çalışmada esmolol (500 μ gr/kg/dak ; 6 dak. yükleme dozunu takiben 300 μ kg/dak; 9 dak. infüzyon) ve fentanil (0,8 μ gr/kg/dak; 10 dak. infüzyon) perfüzyonlarının laringotrakeal entübasyonun kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı ve ortalama arter basıncı üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Entübasyon esmolol perfüzyonu grubunda 11. dak.'da fentanil grubunda ise 10. dak.'da yapılmıştır. Sonuçlara bakıldığında, esmolol laringotrakeal entübasyon sonrası kalp atım hızı ve sistolik arter basıncı artışlarını hafifletmekte, ancak engellememektedir. Esmolol'un sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı ve ortalama arter basıncı üzerindeki etkileri plasebodan daha fazladır, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hız basınç ürünündeki artış plaseboda esmolol'den anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Diğer taraftan fentanil uygulanması laringotrakeal entübasyon sonrası tüm ölçüm parametrelerindeki artışları anlamlı olarak azaltmıştır ($p<0,05$). Fentanil grubunda kalp atım hızı artışları istatistiksel olarak diğer 2 gruba göre düşüktür, ancak esmolol grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada esmolol'un en önemli iki etkisi kalp atım hızı ve sistolik arter basıncını plaseboya göre azaltırken diastolik arter basıncını koruması olarak bulunmuştur. Fentanilin diastolik arter basıncını azaltıcı yöndeki etkisinin, anesteziğin kardiyak depresan etkisiyle birleşmesiyle, özellikle kardiyak hastalığı olanlarda koroner kan

akımını bozarak zararlı olabileceği belirtilmiştir. Fentanil grubunda hız basınç ürünündeki azalma kalp atım hızındaki azalmaya değil sistolik arter basıncındaki azalmaya bağlı olarak meydana gelmiştir, böyle bir azalmanın koruyuculuğu tartışmalıdır çünkü daha önce bahsedildiği gibi kalpte iskemiye arttıran öncelikle kalp atım hızının artmasıdır. Esmolol'deki hız basınç ürünü düşüşü, öncelikle kalp atım hızı azalmasına bağlıdır. Her iki grupta da hiç bir hastada bronkomotor tonus artışı, 1 mm'den fazla ST segment değişikliği ve P-R aralığında farkedilebilir bir artış meydana gelmemiştir. Sonuç olarak laringotrakeal entübasyona hemodimanik yanıtı diastolik arter basıncını koruyarak engelleyebilmek için esmolol dozuna eklenecek daha düşük doz fentanil'in infüzyonla kullanımı önerilmektedir.

Figuerodo ve Ark'larının (52) İspanya'da yaptığı çok merkezli çalışmada esmolol'un farklı uygulama yöntem ve dozlarının etkinliği, meydana gelen yan etkiler ve diğer ilaçlarla etkileşimleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışma 72 yayın, toplam 2009 hasta içermektedir, 11 farklı rejim ve esmolol dozları karşılaştırılmıştır. Sonuçta laringotrakeal entübasyon sonucu meydana gelen kalp atım hızı artışını azaltan en etkili rejimin 500 µgr/kg/dak; 4 dak. süreyle yükleme dozunu takiben 200-300 µgr/kg/dak infüzyon olduğu bulunmuştur. Ayrıca infüzyon ile uygulama yolunun yan etki insidansını azalttığını belirtmişlerdir. İnfüzyon yönteminin uygulama güçlüğüne rağmen hasta için faydalı bir yöntemin ilacın kullanım zorluğundan daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Esmolol'un, vazodilatör ilaçlarla birlikte kullanıldığında hemodinamik stabiliteyi bozarak miyokard iskemisine neden olabileceği belirtilmiştir ve esmolol kullanımı için en uygun hastaların sol ventrikül fonksiyonu iyi miyokard iskemisi olan hipertansif hastalar olduğu sonucuna varılmıştır.

Sheppard ve Ark'larının (53) esmolol'un kardiyoselektivitesini araştırmak için medikal tedavi amacıyla astımlı hastalarda yaptıkları çalışmada 100-300 µgr/kg/dak esmolol perfüzyonu yapılmıştır, plasebo grubu ile esmolol infüzyonu yapılan hastalar

arasında solunum yollarına ait yan etkiler açısından (solunum sıkıntısı, bronkosapzm ve SpO₂ düşmesi) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Gold ve Ark'larının (54) yaptığı çalışmada aktif kalp hastalığı (örn; angina, stabil angina pectoris, yakın zamanda geçirilmiş miyokard iskemisi, aritmi veya hipertansiyon) olan 50 KOAH hastasında esmolol 300 µgr/kg/dak perfüzyonunun solunum yolları üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Esmolol infüzyonu sırasında solunum sıkıntısı ve bronkospazm atakları görülmemiş ve SpO₂'de anlamlı farklılıklar ortaya çıkmamıştır. Fakat 3 hastanın FEV₁ değerlerinde semptom vermeyen azalmalar görülmüştür. Bizim çalışmamızda esmolol 200 mgr. bolus dozu kullanılmasına rağmen yan etki olarak bronkomotor tonus artışı ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir yan etkiye rastlamadık.

F. SONUÇ

Laringotrakeal entübasyona sempatoadrenerjik yanıt sonucu hipertansiyon ve taşikardi meydana gelir. Bu yanıt anestezi alan tüm hastalarda önlenmelidir. Biz bu çalışmada çok kısa etkili, kardiyoselektif bir beta bloker olan esmolol 200 mgr.'ın bolus uygulaması ile orta etki süresine sahip, uzamış solunum depresyonu, hipotansiyon ve kas rijiditesi gibi yan etkilere sahip bir opioid olan fentanil'in 2 µgr/kg dozunda kullanımının laringotrakeal entübasyona bağlı olarak meydana gelen hipertansiyon ve taşikardiyi önlemedeki etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Sonuç olarak; esmolol laringotrakeal entübasyon sonrası kalp atım hızı artışını fentanil ve kontrol gruplarına göre engellemiştir. Her 3 grup arasında sistolik arter

basıncı, diastolik arter basıncı ve ortalama arter basınç sonuçları arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Taşikardiyi önlemek, miyokard iskemisi açısından daha önemlidir ve esmolol 200 mgr. ile bu sağlanmakla birlikte yeterli değildir. Literatür bilgileride göz önüne alınarak kan basıncı üzerine de yeterli etkiyi sağlayabilmek için esmolol 200 mgr. ve düşük doz fentanil (2-4 µgr/kg) ile kullanımı daha uygundur.

G. ÖZET

Çalışmamızda Beyin ve Sinir Cerrahisi, KBB ve Göz kliniklerinde elektif cerrahi girişim planlanan, 15- 75 yaş arası, 60 hasta rastgele 3 gruba ayrılarak esmolol 200 mgr., fentanil 2µgr/kg ve plasebonun laringotrakeal entübasyona bağlı sempatoadrenerjik yanıt sonucu oluşan hipertansiyon ve Kalp Atım Hızı yükselmesini önlemedeki etkinliğine bakılmıştır.

Premedikasyonda 10 mgr. diazepam im ve atropin sülfat im 30 dak. önce uygulandı. Hastaların sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı ve oksijen saturasyonu kayıt edildi. Bu değerler bazal değer olarak kabul edildi. Çalışma ajanları verildi, ardından tiyopental sodyum 4-6 mg/kg dozunda kirpik

refleksi kayboluncaya kadar 45 sn. içinde verildi. Kas gevşemesi için rokuronyum bromür 1 mg/kg dozunda verilerek 60. saniyede TOF ölçümü yapılarak entübasyon denendi. (Hasta entübasyona kadar %100 O₂ ile solutuldu, entübasyondan sonra %50 O₂ %50 N₂O ve inhalasyon ajanı olarak %1 konsantrasyonda isofluran kullanıldı.) Hastaların sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı ve oksijen saturasyonu; bazal değer,indüksiyon öncesi,entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1.dak., 2.dak., 3.dak., 5.dak., 7.dak., 9.dak ve 11. dak'ya kadar ölçüldü.

Esmolol ve fentanil uygulamasından sonra 4 hastada (Esmolol'de 1 bronkokonstriksiyon, fentanil'de 1 bronkokonstriksiyon ve 1 hipotansiyon) komplikasyon meydana geldi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda: laringotrakeal entübasyon sonrası meydana gelen kalp atım hızı artışı, Esmolol grubunda; 1dak., 2dak., 3.dak. ve 5.dak. fentanil ve kontrol grubuna göre düşüktü. Her 3 grup arasında sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı arasında fark yoktu.

Sonuç olarak; esmolol, etkisi hızlı başlayan ve kısa etki süresi sayesinde titre edilebilme özelliği olan, anestezinin her hangi bir döneminde meydana gelen hipertansiyon ve özellikle taşikardinin tedavisinde kullanılabilen kardiyoselektif beta blokerdir. Fentanil, hızlı etkili, ortalama etki süresi 30 dakika olan, histamin salınımı, bulantı-kusma ve solunum sistemine etkileri daha az olan bir opioid'dir. Ancak tüm opioidler gibi solunum depresyonu, hipotansiyon ve kas rijiditesi gibi yan etkileri vardır.Laringotrakeal entübasyon sonrası katekolamin salınımı sonucu artan hipertansiyon ve taşikardinin önlenmesinde duyuşal yolların santral etkilerini önleyerek etkili olan fentanil'in düşük dozu (2-4 µgr/kg) ile efektör reseptör blokajı yolu etkili olan esmolol'un bolus dozu (200 mgr.) birlikte kullanılabilir.

H. KAYNAKLAR

1. Lea-Febirger Endotrakeal Anesthesia Complications. Collins VJ.Editor :Principles of Anesthesia; .3 th edition, , Philedelphia; 1993;Vol 1, 571-75
2. Derbyshire DR., Chimelewski A., Fell D., Vater M., Achola K., Smith G.: Plazma catecolamine responses to tracheal intubation. Br.J.Anesthesia 55:855-59,1993
3. Edwards N.D., Alford A.M., Dobson P.M.S., Peacock J.E.,Reilly C.S.: Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. Br. J. Anesthesia
4. Millar Forbes A., Dally F.G.: Acute hypertension during induction of anasthesia. Br. J. Anaesth. 1970;42:618
5. Esener Z: Endotrakeal entübasyon. Klinik Anestezi, İstanbul 1991 ;177-93
6. Kaplan J.D., Schuster D.P.: Physigolic consequences of tracheal intubation. Clinics in Chest Medicine 1991; Vol 12, No 3:425-32

7. Fox E. J., Sklar G.S., Hill C.H., King B.D.: Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977;47 : 524-25
8. Miller D.R., Martineau R.J.: Esmolol for control of haemodynamic responses during anaesthetic induction. *Can. J. Anaesth* 1989; 36 :S164-S165
9. Martin D.E., Rosenberg H, Aukburg S.J.: Low dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1982; 61: 680-84
10. Kayaalp O.: Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri. *Tıbbi Farmakoloji*. Altıncı baskı, 1992 cilt 2; 1316-49
11. Mary. J. Mycek, Richard. A. Harvey, Pamela C.: Lippincott's Pharmacology 2 nd. Ed. P: 71-80
12. Leonard.S.Jacob: National Medical Series 3rd edition :Beta Adrenoceptor Blockers P : 95-144
13. London M.J.Drug affecting adrenoceptors: β adrenergic antagonists. In: Bowdle T.A.,Horita A. *The pharmacological Bas. Of Anes.* NY:chuchill LivingstoneInc;1994
14. Tomori Z. Widdicombe J.G. Muscular, bronchomotor and cardiyovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the resp. tract. *J.Phis.* 1969;200:25-49
15. ShepardL.C.,Gelman.S.,Reves J.G. Humoral response of hypertensive patients to laryngoscopy. *Anesth. Analg.* 1981; 60: 276-77
16. Stone JG, Sear JW, Johnson LL, Khambatta HJ.: Risk of myocardial ischaemiaduring anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth* 1988;61:675-79
17. Roy WL, Edelist G, Gilbert B: Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesthesiology* 1979;51:393-97

18. Loeb HS, Saudye A, Croke RP.: Effects of pharmacologically-induced hypertension on myocardial ischemia and coronary hemodynamics in patients with fixed coronary obstruction. *Circulation* 1978;57:41-46
19. Stoelting RK. Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation: influence of duration of laryngoscopy with or without prior lidocaine. *Anesth* 1977;47:381-84
20. Gold FL, Nordsham LA, Nelson RR, Jorgensen CR. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 1978;57:549-56
21. Gorczynski RJ, Shaffer JE, Lee RJ. Pharmacology of ASL-8052, a novel β -adrenergic receptor antagonist with an ultrashort duration of action. *J. Cardiovasc Pharm* 1983;5:668-77
22. Sum CY, Yacobi A, Kartznel, Stampfli H. Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta blocker, and of its major metabolite. *Clin. Pharm. Ther.* 1983;34:427-34
23. Murthy VS, Frishman WH. Controlled beta-receptor blockade with esmolol and restolol. *Pharmacotherapy* 1988 ;8 :168-82
24. Lowenthal DT, Porter RS, Saris RS, et al: Clinical pharmacology, pharmacodynamics, and interactions with esmolol. *Am J Cardiol* 1985;56: 14-18F.
25. Kaplan JA: Role of ultrashort-acting beta-blockers in the perioperative period. *Cardiothoracic Anesth* 1988;2:682-91
26. Sinetos AL, Hulse J, Pritchett EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol administered as an intravenous bolus. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41;112-17
27. Prys-Roberts C, Greene LT, Melocho R. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II: Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br. J. Anesth.* 1971;43:531-47

28. Kayaalp O.: Narkotik(Opioid) Analjezikler. Tıbbi Farmakoloji. Altıncı baskı, 1992 cilt 2;1987-2030
29. Erdine S.: Opioid Analjezikler. Ağrı 2000. 494-509
30. Miller RD: Anaesthesia 5th edition. Churchill Livingstone NY 2000; Vol. 1,273-77
31. Morgan GE, Mikhail MS.: Nonvolatil Anesthetic Agents. Clinical Anaesthesiology 2 th edition Apleton& Lange, Stamford,1996;137-41
32. Stoelting RK.: Opioid Agonist And Antagonist. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice 3 th edition, Lippincot-Raven,Philadelphia 1999;77-111
33. Sear JW.: Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the peroperative period. Br.J.Anesth. 1998;81:38-50
34. Collins VJ.: İntravenöz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. Principles of Anesthesia; 3 th edition, Lea-Febirger,Philedelphia,1993;Vol.1,Second 26:701-734
35. Esener Z. : Sinir-Kas iletimi ve Bloğu. Pediatrik Anestezi. Hacetepe-Taş Kitapçılık, Ankara 1995;158-167
36. Erhan Ö.: Kas Gevşetici Monitörizasyonu. VII. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kış Sempozyumu Bülteni Bursa 1998;38-51
37. Ali H.H., Savarese J.J.: Monitoring of Neuromuscular Function. Anestheosiology 1976 ;45(2): 216-249.
38. Thomas JE, Joseph SB, David FS, David R, John PK.: Attenuation of Hemodynamic Responses to Rapid Sequence Induction and Intubation in Healthy Patients with a Single Bolus of Esmolol J. Clin. Anesth., vol. 2, July/August 1990;243-252
39. Gardaz JP, Schumacher D, Thorin D, Freeman J.: Effects of Bolus Esmolol on Intubation-Induced Tachycardia and Hypertension Anesthesiology V 71, No 3A, Sept. 1989; A14

40. Colmenares M, Sandler AN, Leitch L, Badner NH.: Esmolol Attenuates the Sympathetic Response to Rigid Bronchoscopy *Anesthesiology* V 71, No 3A, Sept. 1989; A13
41. Parnass S, Rothenberg D, Kerchberger J, Ivankovich A.: Single Dose Esmolol for Prevention of Hemodynamic Changes of Intubation in An Ambulatory Surgery Unit *Anesthesiology* V 71, No 3A, Sept. 1989; A12
42. Kapnoudhis P, Vaghadia H, Jenkins LC, Turnbull KW, Gorton EA, Grant RP, Malm DM, Lim G.: Esmolol versus Fentanyl for Preventing Haemodynamic Response to Intubation in Cardiovascular Disease *Anesthesiology* V 71, No 3A, Sept. 1989;P145
43. Donald RM, Raymond JM, Wynands JE, Jeremy H.: Bolus Administration of Esmolol for Controlling the Hemodynamic Response to Tracheal Intubation: The Canadian Multicentre Trial *Can J Anaesth* 1991;38:7; 849-58
44. Sam Chung K, Raymond SS, Jonathan DH, David GS.: A Comparison of Fentanyl, Esmolol Their Combination for Blunting the Hemodynamic Responses During Rapid Sequence Induction *Can J Anaesth* 1992;39:8; 774-79
45. Caryl ML, Robert JW.: Evaluation of Esmolol and Fentanyl in Controlling Increases in Heart Rate and Blood Pressure During Endotracheal Intubation *J. Am. Ass. Nurs. Anest.* February 1991, vol 59,no 1; 91-6
46. Miller D, Martineau R, Hull K.: Effects of Esmolol on hemodynamics and Ventricular Function During Anaesthetic Induction *Anaesthesiology* 1989: 71 (suppl): A-15
47. Steven MH, Martin IG, Everard AD, Claire AH.: Which Drug Prevents Tachycardia and Hypertension Associated with Tracheal Intubation: Lidocaine, Fentanyl, or Esmolol? *Anesth. Analg.* 1991;72: 482-6

48. Chung F, Evans D. Low-dose fentanyl: Haemodynamic response during induction and intubation in geriatric patients. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:622-28
49. Van den Berg AA, Savva D, Honjol NM.: Attenuation of the Haemodynamic Responses to Noxious Stimuli in Patients Undergoing Cataract Surgery. A Comparison of Magnesium Sulphate, Esmolol, Lignocaine, Nitroglycerine and Placebo Given i.v. with Induction of Anaesthesia *European Journal of Anaesthesiology* 1997, 14, 134-47
50. Kindler C, Schumacher P, Urwyler A, Schneider M, Hampl K.: Control of Heart Rate and Blood Pressure Response to Intubation by Lidocaine and/or Esmolol *Anaesthesiology* 1994: 81(suppl): A-98
51. Ebert JP, James DP, Gelman S, Harris C, Bradley EL.: Circulatory Responses to Laryngoscopy: the Comparative Effects of Placebo, Fentanyl and Esmolol *Can. J. Anaesth.* 1989 36,3; 301-6
52. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM.: Assessment of the Efficacy of Esmolol on the Haemodynamic Changes Induced by Laryngoscopy and Tracheal Intubation: A Meta-analysis *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45: 1011-22
53. Sheppard D, DiStefano S, Byrd RC.: Effects of Esmolol on Airway Function in Patients with Asthma *J. Clin. Pharmacol.* 1986;26: 169-74
54. Gold MR, Dec GW, Cocca-Spofford D.: Esmolol and Ventilatory Function in Cardiac Patients with COPD *Chest.* 1991; 100: 1215-18