

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

**LARİNGOSKOPI VE ENTÜBASYONA
HEMODİNAMİK YANITIN BASKILANMASINDA
ESMOLOL, ALFENTANİL VE ESMOLOL-ALFENTANİL
KOMBİNASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI İLE
BİSPEKTRAL İNDEKS ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Erhan ÇIPLAKLIGİL
İstanbul - 2005

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleriyle ufukumuzu açan, birikimlerini bizlere aktarmaktan büyük keyif duyan, desteğini ve şefkatini hep hissettiğim değerli hocam II.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr.Serhan ÇOLAKOĞLU'na,

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım I.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr.Zuhal ARIKAN'a

Tez çalışmam sırasında bana yardımcı olan Uzm.Dr.Hülya BÜYÜKKIRLI'ya,

Eğitimim süresince desteğini hep hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Şef Yrd. Dr.Banu ÇEVİK'e,

Hoşgörüsü ve iyi niyetiyle yardımlarını esirgemeyen Şef Yrd. Dr.Elif BOMBACI'ya,

Eğitim sürecimi keyifli bir hale getiren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tanımaktan büyük zevk duyduğum Uzm.Dr.Hakan ERKAL'a

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Uzm.Dr.Yaman ÖZYURT'a,

Ve tüm I. ve II .Anesteziyoloji Şef Yardımcılarına, başasistanlarına, uzmanlarına,

Birlikte çalıştığım sürece dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım ekibine saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr.Erhan ÇIPLAKLIGİL

İstanbul 2005

İÇİNDEKİLER

<i>A. Giriş.....</i>	<i>1</i>
<i>B. Genel Bilgiler.....</i>	<i>3</i>
<i>C. Gereç ve Yöntem.....</i>	<i>19</i>
<i>D. Bulgular.....</i>	<i>26</i>
<i>E. Tartışma.....</i>	<i>42</i>
<i>F. Sonuç.....</i>	<i>51</i>
<i>G. Özet.....</i>	<i>52</i>
<i>H. Kaynaklar.....</i>	<i>54</i>

A-GİRİŞ

Anestezi uygulaması sırasında entübasyon işlemi havayolunun açık tutulması, ölü boşluğun ve solunum eforunun azaltılması, aspirasyonun önlenmesi, anesteziistin ve ekipmanın cerrahi sahadan uzaklaştırılması ile cerrahi rahatlık sağlanması, resüsitasyon esnasında havayolu kontrolü gibi faydalar sağlar.

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıt, bu işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik aktivitede yaptığı refleks bir artış sonucu ortaya çıkmaktadır. Böyle bir yanıt plazma katekolamin konsantrasyonlarında artışla taşikardi, hipertansiyon, aritmiler ve özellikle kalp rezervi kısıtlı hastalarda miyokardiyal iskemiye neden olabilir.

Hemodinamik yanıtı baskılamak amacı ile kullanılan birkaç teknik vardır(1);

1. Kuvvetli bir volatil ajan ile 5-10 dakika süre ile anestezi derinliğinin artırılması
2. Herhangi bir opioid ajanın bolus uygulanması
3. İntravenöz veya intratrakeal lidokain uygulanması
4. Beta adrenerjik blokaj sağlanması
5. Topikal havayolu anestezisi (glossofaringeal ve superior laringeal sinir blokları)

Alfentanil, fentanilin dörtte bir etkinliğine sahip, daha kısa etkili bir opioid ajandır. Laringoskopi ve entübasyonun neden olduğu hipertansiyon, taşikardi ve disritmi şeklindeki hemodinamik yanıtın kontrolünde kullanılır.

Çok kısa etkili kardiyoselektif bir beta bloker olan esmolol anestezi uygulamasında, entübasyon, cerrahi uyarı ve uyanma dönemindeki taşikardi ve hipertansiyonun kontrolünde etkindir.

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

Bu çalışmada, kısa etkili bir opioid ajan olan alfentanil ile kardiyoselektif beta-bloker (β 1-selektif) olan esmololün ayrı ayrı ve birlikte kullanımlarında, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıt ve Bispektral indeks (BİS) değerleri üzerine etkileri araştırıldı.

B-GENEL BİLGİLER

ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON VE HEMODİNAMİK YANIT

Endotrakeal entübasyon, solunum yolunu güvenlik altına almak ve/veya solunumu kontrol etmek amacı ile trakea içine bir tüp yerleştirilmesidir. İnsanda taktik yöntemle entübasyon ilk kez 1792'de Curry tarafından, bir laringoskop yardımı ile entübasyon ise 1895'de Kirstein tarafından ve anestezi vermek amacı ile de 1920'de Magill tarafından uygulanmıştır. Laringoskoplar ve endotrakeal tüplerin gelişmesi ile kas gevşeticilerin anestezide kullanılması, bu alanda günümüze dek süren bir gelişme içinde endotrakeal anesteziyi vazgeçilmez bir yöntem haline getirmiştir(2).

Endotrakeal entübasyon sırasında oluşan mekanik ve ağırlı uyaranlar otonom sinir sistemine ait afferent liflerle taşınırlar. Kortekse giderek postsantral girusta sonlanan afferent lifler mezensefalon, bazal ganglionlar, hipotalamus ve talamus seviyesinde verdikleri dallar sonucunda bazı etki ve reaksiyonların meydana gelmesine sebep olurlar(2). Laringoskopi ve endotrakeal entübasyon, larinks ve trakeanın mekanik uyarılmasına bağlı refleks sempatik bir yanıt oluşturarak kalp rezervi kısıtlı hastalarda miyokardiyal iskemiye sebep olabilir(3,4). Genellikle 5 dakikadan az süren bu geçici hemodinamik kararsızlık süreci sağlıklı bireyler tarafından iyi tolere edilebilirse de hipertansif, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortalite riskini arttırabilmektedir.

İskemik kalp hastalığı, diabet, hipertansiyon, periferik damar hastalığı gibi önemli risk faktörleri taşıyan hastalarda cerrahi işlem ve benzeri nedenler ile oluşan stres, miyokardın oksijen ihtiyacın arttırarak peroperatif dönemde miyokard iskemisine yol açabilir. Adrenerjik, strese bağlı yanıt anestezinin ve cerrahi işlemin çeşitli safhalarında ortaya çıkabilir. Bu safhalar arasında laringoskopi ve entübasyon önemli bir yer tutmaktadır.

OPIİD ANALJEZİKLER

Tarihçe

Haşhaş bitkisinin suyunun tıbbi amaçla kullanımına ait ilk belgeler M.Ö. 1552' lere ait Eber papirusuna dayanmaktadır. Opioid analjeziklerle ilgili ilk bilgiler ise M.Ö. 3. yüzyıl başlarında Theophrastus'a aittir.

“Opium” (Yunanca “usare, özsuğu”), haşhaş bitkisinin olgunlaşmamış tohumlarının kapsüllerinden elde edilen 20 adet alkaloidin kurutulmuş ve tozlaştırılmış karışımıdır. “Opiat” kelimesi, opiumdan elde edilen her bir farmakolojik ajanı (alkaloidi) ifade ederken “opiod” kelimesi ise morfin benzeri özelliklere sahip tüm endojen ve eksojen, doğal veya sentetik maddeleri belirtir(5).

Opioid reseptörleri

Eksojen verilen opiodler, endojen opiodlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar. Reseptörler kimyasal tanıma ve biyolojik aktivite olmak üzere iki farklı fonksiyona sahiptirler. Bu fonksiyonlar reseptör kompleksinin farklı bölgelerinde meydana gelir.

Yüksek konsantrasyonda opiodlerle reseptörlerin devamlı blokajı toleransa neden olur. Bu da opiodin etkisinde progresif bir azalmaya ve dolayısıyla aynı düzeyde analjezik etki elde etmek için daha yüksek konsantrasyonda opiod kullanımına yol açar. Opioidler arasında çapraz tolerans söz konusu olabilir(6).

Opioid reseptörlerinin çeşitli tipleri vardır;

- Mü (Mü 1 ve Mü 2)
- Delta
- Kapa
- Sigma
- Epsilon

Mü reseptörlerine bağlanan bir çok opiodin endojen prototipi betaendorfin, eksojen prototipi ise morfindir. Mü reseptörleri özellikle beyinde periakuaduktal gri maddede, nukleus rafe magnusta, medial talamusta ve ayrıca spinal kordda bulunmaktadır(5). Analjezi oluşumunda görev alan diğer opiod reseptörlerinden delta ve kapa reseptörleri ise spinal kordda bulunurlar.

Spinal kordda bulunan Mü reseptörleri supraspinal analjeziden sorumludurlar. Mü reseptörleri iki alt gruba ayrılırlar. Mü 1 reseptörlerinin aktivasyonu analjezik etkiden, Mü 2 reseptörlerinin aktivasyonu ise solunum merkezinde karbon dioksit yanıtını baskılayarak solunum depresyonu, vagal tonusun artışı ile bradikardi ve longitudinal peristaltizmi azaltarak gastrointestinal motilitenin inhibisyonundan sorumludur(7).

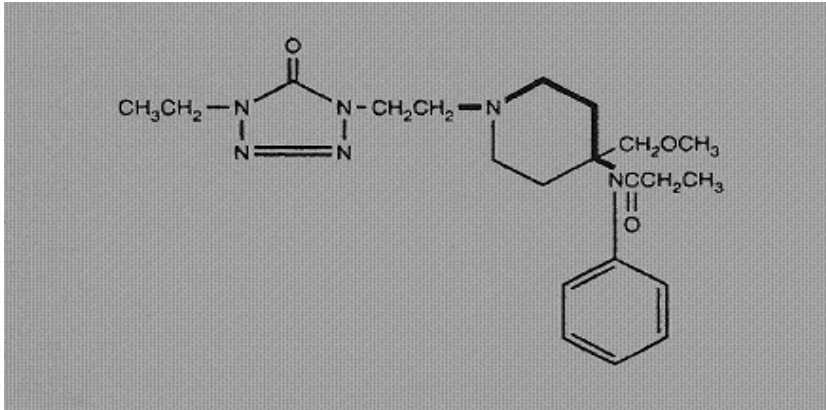
Delta reseptörü aktivatörlerinin prototipi enkefalinlerdir. Delta reseptör aktivasyonu ile gerçekleştirilen spinal analjezide solunum depresyonu görülmez. Çünkü enkefalinler uygulandıktan sonra hızla peptidazlar tarafından elimine edilirler.

Kappa reseptörlerinin aktivasyonu spinal analjezinin yanı sıra sedasyon da sağlar. Endojen prototipik agonisti dinorfin, eksojen prototipik agonisti ise ketosiklazosindir. Ancak morfinin Mü reseptörlerine karşı affinitesi kappa reseptörlerine nazaran 200 misli fazladır(5).

Diğer bir opioid reseptörü sigma reseptörüdür. Disfori, hallüsinasyon gibi psikomimetik etkilerin oluşumundan, ayrıca taşikardi, taşipne ve midriyazisten sorumludur. Birçok agonist ve antagonist opioidler sigma reseptörlerini kısmen aktive edebilirler(7).

ALFENTANİL

Sentetik bir bileşik olan fentanilin türevi olup ilk kez 1976'da sentezlenmiştir.



Şekil 1. Alfentanilin kimyasal yapısı

Fizikokimyasal Özellikleri

Koruyucu içermeyen, steril, nonpirojen bir solüsyon olan alfentanil, fentanilin 1/5-1/3'ü kadar potent olup, etki süresi 1/3'ü kadardır(8).

Yağdaki çözünürlüğü düşük olmasına karşın plazmadaki iyonize olmamış formunun yeterince yüksek olması nedeniyle membranları geçer ve etkisi çabuk başlar. Beyin gibi perfüzyonu yüksek organlara dağılımı sonucu plazma konsantrasyonu hızla azaldığından etkisi kısa sürer. İntravenöz enjeksiyonla verilen ilacın %90 kadarı 30 dakika içerisinde plazmayı terk eder.

Karaciğerde oksidatif N-O dealkilasyon ile inaktif metabolitlere dönüşür. Esas metaboliti noralfentanildir. Çok azı değişmeden böbrekten atılır. Karaciğer hastalığı olanlarda klirensi azalır, eliminasyon yarı ömrü normalin iki katı kadar artabilir.

Farmakolojik özellikleri

Alfentanil indüksiyon amacıyla kullanıldığında etkinin başlaması oldukça hızlıdır. Refleksler 1.5-2 dakika içinde maksimal derecede baskılanır. Bolus enjeksiyonun etkisi 3-4 dakika sürer. Bilinçsizlik süresi kısadır. Bu nedenle devamlı infüzyon halinde veya sık aralıklarla verilmesi gerekir. Kardiovasküler sistemi etkilemeden hipnoz ve analjezi yapabilme özelliği vardır(9). Alfentanilin beyin kan konsantrasyonu, plazma kan konsantrasyonundan 7-9 kez daha düşüktür. Lipiddeki erirliği azdır. Bu nedenle kan-beyin bariyerine, kırmızı kan hücrelerine, kas ve yağ dokularına penetrasyonu sınırlıdır. İndüksiyon dozu intravenöz yoldan 5-50 mcg/kg, infüzyon dozu ise intravenöz yoldan 0,25-1 mcg/kg/dk şeklindedir. Nalokson ile etkisi yarışmalı olarak antagonize edilir.

Tablo I. Alfentanilin başlıca özellikleri

Kimyasal sınıfı	Piperidin
Plazma proteinine bağlanma	%90
Pka	6,5
Yağda çözünürlük	Düşük
Başlıca metabolizma yeri	Karaciğer
Başlıca metaboliti ve aktivitesi	Noralfentanil, inaktif
Başlıca atılım yolu	Böbrekler
Kas gevşeticilerle etkileşim	Yok
Histamin salınımı	Yok
Kas rijiditesi	+
Plasentadan geçiş	+
Koşullara duyarlı yarı ömrü (dk)	44 dakika ve infüzyon süresine bağlı
Klirens (ml/kg/dk)	3-8
Eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) (dk)	60-120 dakika

Farmakodinamik Özellikleri

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

İndüksiyon sırasındaki veriliş hızına bağlı olarak kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı değişmez ya da azalabilir. Sistemik vasküler direnci azaltabilir. Kardiyovasküler yapısı normal olanlarda anlamlı hemodinamik değişikliklere neden olmaz. Laringoskopi ve trakeal entübasyona karşı hemodinamik yanıtı önler.

Solunum Sistemine Etkileri

Solunum frekansını, dakika ventilasyonunu ve tidal volümü azaltır. Ayrıca karbon dioksit (CO₂) solunumsal cevabı azaltır. Plazma konsantrasyonunun 250 ng/ml'nin üzerine çıktığı durumlarda spontan solunumu deprese eder.

Merkezi Sinir Sistemine Etkileri

Mü reseptörleri ile reaksiyona girerek serebral kan akımını, kafa içi basıncını ve serebral metabolizma hızını azaltır.

Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

Sedatif hipnotik ilaçlar ve benzodiazepinlerle beraber kullanıldığında merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler etkileri şiddetlenir. Alfentanil ve propofolün beraber kullanımı bilinç kaybı için gerekli propofol ihtiyacını %50-70 azaltır(9).

Yan etkileri arasında doza ve veriliş hızına bağlı olarak bradikardi, hipotansiyon, solunum depresyonu, kas rijiditesi, bulantı ve kusma sayılabilir(9).

Metabolizması

Alfentanil, karaciğerde oksidatif N-O dealkilasyon yoluyla inaktif metabolitlerine dönüşür. Çok az bir kısmı (<%1) ise değişmeden idrarla atılır(9).

Metabolizmayı etkileyen faktörler

Böbrek yetmezliği

Plazmada büyük oranda alfa-1-asit-glikoproteine bağlı şekilde taşınır. Kronik böbrek yetmezliğinde, zayıf bir baz olan alfentanilin plazma proteinlerine bağlanması azalır ve plazmadaki serbest fraksiyonu artar. Dengeli durumdaki dağılım volümü artmasına rağmen bu hastalarda ilacın sistemik klirensi ve eliminasyon yarı ömrü değişmemiştir(9).

Karaciğer hastalığı

Alfentanil karaciğerde metabolize olduğu için farmakokinetiğini ve narkotik etkilerini bozabilir.Yapılan çalışmalarda, sirotik hastalarda eliminasyon yarı ömrü normalin iki katı kadar yüksek bulunmuştur(9).

Yaş

Yaşlı hastalarda alfentanilin sistemik klirensinin %30 kadar azaldığı gösterilmiştir. Kırk yaşın üstünde eliminasyon yarı ömrü yaşla bağlantılı olarak artar. Bu da kan akımı ve hepatik enzim aktivitesinin azalmasına bağlanmaktadır(9).

Vücut Ağırlığı

Aşırı kilolu hastalarda dağılım volümü değişmedikçe sistemik klirensin değişmediği gösterilmiştir.

Cinsiyet

Sadece santral kompartman volümü üzerinde etkisi vardır. Kadınlarda santral kompartman volümü erkeklerden %15 daha büyüktür(9).

β -ADRENERJİK BLOKERLER

Bu gruptaki ilaçların ortak özelliği katekolaminlerin beta reseptör üzerinden etkilerini antagonize etmeleridir.

Bu ilaçlar, beta adrenerjik reseptörleri geri dönüşümlü ve yarışmalı bir şekilde bloke ederek reseptörlerin katekolaminlere ve diğer beta agonist ilaçlara olan ilgisini önlerler.

Beta adrenerjik reseptörler, molekülleri duyarlı hedef hücrelerde sitoplazma membranında yerleşmiş olan ve bağlanma noktaları membranın dış yüzünde bulunan 7 transmembranal segmentli büyük protein molekülleridir(10).

Beta reseptörlerin 2 ana tipi (beta-1 ve beta-2) vardır. Kalpte sempatoadrenerjik tonusun oluşmasında beta-1 reseptörler aracılık ederler. Bu nedenle beta-1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif ilaçlar adı verilir. Beta-2 reseptörleri selektif olarak bloke eden maddeler de vardır. Ancak selektif beta-2 blokerlerin terapötik bakımdan bir önemi yoktur.

Klinikte beta reseptör antagonist kullanımı:

1. Esansiyel hipertansiyon tedavisi
2. Angina pectoris tedavisi
3. MI sonrası tedavi
4. Hipertiroidi vakalarını operasyona hazırlanması
5. Kardiyak disritmilerin tedavisi
6. Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonunun önlenmesi olarak sıralanabilir
(11).

Tablo II. Beta-blokerlerin özellikleri (11)

Ajan	Selektivite	Parsiyel Agonist Aktiv.	Lokal anestezik etki	Yağda çözünürlük	Eliminasyon yarı ömrü
Asebutalol	Beta-1	+	+	Düşük	3-4 saat
Betaksolol	Beta-1	-	Az	Düşük	14-22 saat
Bisoprolol	Beta-1	-	-	Düşük	9-12 saat
Karvedilol *	---	-	-	Veri yok	6-8 saat
Esmolol	Beta-1	-	-	Düşük	10 dakika
Labetolol *	---	+	+	Orta	5 saat
Metoprolol	Beta-1	-	+	Orta	3-4 saat
Nadolol	---	-	-	Düşük	14-24 saat
Pindolol	---	+	+	Orta	3-4 saat
Propranolol	---	-	+	Yüksek	3,5-6 saat
Sotalol	---	-	-	Düşük	12 saat

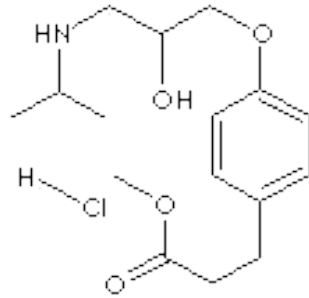
Timolol	---	-	-	Orta	4-5 saat
---------	-----	---	---	------	----------

* Karvedilol ve labetolol alfa-1 blokaj da yaparlar.

ESMOLOL

Esmolol; hızlı başlangıç ve kısa etki özelliklerine sahip β_1 -selektif (kardiyoselektif) antagonisttir. Tedavi edici dozlarda belirgin intrensek sempatomimetik aktivitesi veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur(12).

Esmolol hidroklorid 331.8 Kd molekül ağırlığına sahip bir fenoksipropandamin çekirdeğinden oluşmaktadır(12).



Şekil 2. Esmololün kimyasal yapısı

Esmolol, yaklaşık 2 dakikalık hızlı bir dağılım yarı-ömrüne ve yaklaşık 9 dakika süren kısa bir eliminasyon yarı-ömrüne sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı esmolol, trakeal entübasyon ve cerrahi uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan hemodinamik değişiklikleri tedavide faydalı bir seçenek haline gelmiştir(12).

Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri inhibe etmektedir, fakat bu etki kesin değildir. Yüksek dozlarda bronş ve damarların kas yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörleri de inhibe etmeye başlar. Diğer β -blokerlerin elektrofizyolojik etkileri ile karşılaştırıldığında, esmololün öncelikli etki bölgesi sinüs nodu ve A-V nodal sistemlerdir.

Suda çözünürlüğü fazla olan ve alkolde serbestçe çözünen esmololün pH 7'deki partiyon katsayısı (oktanol/su) 0,42'dir(12).

Esmololün düşük lipid eriyirliği, ilacın kan-beyin bariyerinden ve plasentadan geçişini kısıtlar.

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

Esmolol infüzyonuna devam edildiği sürece, β-1 blokaj etkileri görülür. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından kararlı durum kan düzeyleri hızla azalır ve 10-20 dakika içinde β blokaj ortadan kalkar.

Esmolol; yapısındaki ester bağlarının eritrositlerin sitozollerinde bulunan esterazlar tarafından hidrolize edilmesi sonucu hızlı bir şekilde metanol ve bir asit metabolite (ASL-8123) parçalanır. Bu esterazın türü tam olarak bilinmemekle beraber arilesteraz olabileceği düşünülmektedir(12). Plazma kolin-esterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetil-kolin-esterazlardan etkilenmez.

Esmololün metabolizması ve vücuttan atılımı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır. Çok az (<%1-2) bir kısmı idrarda değişmeden atılır. Büyükçe bir kısmı (%71-83) ise asit metabolite dönüşerek idrarda atılır. Asit metaboliti esmololden 1500 kat daha az β-blokaj aktivitesine sahiptir ve böbrek yetmezliğinde vücutta birikir(12).

İnsanlarda vücuttan tam olarak atılımının 20 lt/kg/saat olduğu saptanmıştır. Bu kalp debisinden daha yüksek bir rakamdır ve dolayısı ile esmololün metabolizması karaciğer gibi metabolize edici dokulardaki kan akımı oranı ile sınırlı değildir(12).

Ciddi bradikardi, birinci dereceden ileri kalp bloğu, kardiyojenik çok, belirgin kalp yetersizliği durumlarında esmololün kullanımı kontrendikedir(12).

Kontrollü klinik çalışmalarda esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etkisi hipotansiyondur(12,13,14,15).

şiddetli bradikardisi, birinci derecenin üstünde kalp bloğu, kardiyojenik şoku ve belirgin kalp yetmezliği olan hastalarda esmolol kullanılması kontrendikedir. Esmolol sol ventrikül fonksiyon kusuru, hipotansiyonu ve bronkospazm olan kimselerde dikkatli kullanılmalıdır(12).

PROPOFOL

Propofol (2,6-diisopropylphenol), iki izopropil grubu eklenmiş fenol halkasından oluşmaktadır (16).

Anestezi indüksiyonu için sadece intravenöz formu vardır. Yüksek yağ çözünürlüğünden dolayı hızlı etki başlama süresine sahiptir. Dağılım yarı ömrünün kısa olmasından dolayı tek bolus dozundan sonra uyanma hızlı olmaktadır. Karaciğerde metabolize olur. Metabolitleri inaktiftir, idrarla atılır(17).

Sistemlere etkileri

Kardiyovasküler sisteme majör etkisi sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktilite ve kalbin ön yükündeki azalmanın neden olduğu arteryel kan basıncında düşmedir. Hipotansiyona karşı oluşan normal baro refleksi engeller. Sistolik ve diyastolik basınçlardaki düşme 1 dakika içinde belirginleşir ve en az 5 dakika sürer. Bu düşüş kontrol değere göre %25-30 oranında olabilir (17).

İndüksiyon dozlarında apneye varan solunum depresyonu yapabilir. Laringeal refleksleri deprese eder. Çene ve farinks kaslarını gevşetir. Tek başına veya narkotiklerle birlikte trakeal entübasyona imkan sağlar.

Serebral kan akımını, kafa içi basıncını ve göz içi basıncını azaltır(17).

Histamin salınımına neden olmaz.

Hepatik, renal veya hematolojik parametrelerde belirgin olumsuz etkisine rastlanmamıştır(17).

Tablo III. Propofolün klinik kullanımdaki dozları

Uygulama	Uygulama yolu	Doz
İndüksiyon	IV	1-2.5 mg/kg

İnfüzyon	IV	3-12 mg/kg/saat
Sedasyon	IV	10-50 µg/kg/dakika

Yan Etkileri

İndüksiyonda enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, apne, arter kan basıncında düşme, hıçkırık, anestezi sonrasında bulantı ve kusma (%2-5), tromboflebit, baş ağrısı (%12.5), ajitasyon, huzursuzluk, konfüzyon, öfori, depresyon yapabilir(17). El sırtındaki venler kullanıldığında %58 oranında enjeksiyon yerinde ağrıya neden olurken, antekubital fossadan verildiğinde bu oran %10'a düşmektedir. Yanlışlıkla arter içine verildiğinde ağrı dışında bir sekel bildirilmemiştir(17).

ROKURONYUM

Vekuronyumun monokuarternal steroid analogu olan rokuronyum, hızlı etki başlama süresine sahip nondepolarizan bir kas gevşeticisidir. Orjinal ismi ORG 9426'dır. Dağılım hacminin az olmasına bağlı olarak hızlı bir indüksiyon sağlar.

Büyük dozlarda vagolitik etki yapar.

Yarılanma ömrü 60-70 dakikadır. Etki süresinin de 25-30 dakika olduğu, 0.6mg/kg dozda kullanıldığında 60-90 saniye içinde iyi, mükemmel entübasyon koşulunun oluştuğu bildirilmektedir(18).

Histamin salınımına neden olmaz.

Plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır. Metabolize edilmeden, öncelikle karaciğer ve daha az oranda böbrek tarafından elimine edilir. Etki süresi, böbrek hastalıklarında belirgin olarak etkilenmezken, karaciğer yetmezliğinde uzar. Ancak etki başlama süresi değişmemektedir(18).

SEVOFLURAN

Sevofluran, 1970'te izole edilmiş, 1975'te ilk klinik uygulaması bildirilmiş bir metil propil eterdir. Kaynama noktası 58,5 °C, partiyon katsayıları kan:gaz için 0,69, yağ:gaz için 47,2'dir. Minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değeri ortalama bir erişkin için oksijen içinde 2, %60 azot protoksit içinde 0,66 olarak bulunmuştur(19).

Kardiyovasküler sistem etkileri

Miyokardiyal kontraktileti hafifçe deprese eder. Periferik vasküler rezistans ve arteryal kan basıncında hafif bir düşme gözlenir(20).

Solunum sistemi etkileri

Hoş kokulu ve iritan olmayışı nedeniyle indüksiyonu iyi tolere edilir. Bronkodilatasyon yapar. Solunum depresyonu yapabilir(20).

Santral sinir sistemi etkileri

Normokarbide serebral kan akımı ve kafa içi basıncı önemsiz derecede arttırır. Serebral metabolik oksijen gereksinimini azaltır. Nöbet aktivitesi bildirilmemiştir(19,20).

Nöromusküler etkileri

İnhalasyon yolu ile yapılan indüksiyon sonrası çocuklarda entübasyon için yeterli kas gevşemesi sağlar(19,20).

Renal ve hepatik etkileri

Renal kan akımını önemsiz derecede düşürür. Böbrek fonksiyonu normal gönüllülerde uzun süreli kullanımda bir sorun görülmemiştir(20).

Portal ven akımını azaltır, hepatik arter kan akımını arttırır. Böylece total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunur(20).

ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜ

Prys-Roberts anesteziyi, ilaca bağlı bilinç kaybı ile gelişen, hastanın tüm dış uyaranlara karşı tamamen tepkisiz ve yanıtız olma hali olarak tanımlamıştır(21). İlerleyen dönemlerde analjezi, kas gevşemesi ve otonomik aktivitenin baskılanmasının anestezinin birer komponenti olmadığı ancak anestezinin durumuna göre vazgeçilemez olduklarını belirtmiştir(21).

Genel anestezi sırasında uyanıklık hali “awareness”, psikolojik travmaya neden olabilecek düzeyde korkunç bir deneyim olabilir. Anestezi derinliğini tayin etmede larengoskopi, endotrakeal entübasyon ve/veya cilt insizyonuna hemodinamik yanıt baz olarak alınmaktadır. İlaç konsantrasyonunu tayin etmede ve klinik olarak anestezi derinliğini ölçmede EEG ve EEG versiyonu yöntemler de kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen tüm bu parametrelerin ölçümü bile ne yazık ki anestezi derinliğini ölçmede pek başarılı olamamıştır(22).

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

BİSPEKTRAL İNDEKS

BİS 1985’den bu yana geliştirilmekte olan kompleks bir EEG parametresidir(23).

Anestezi derinliğini ölçmede kullanılacak olan ideal monitörde olması gereken özellikleri sıralayacak olursak; kullanım kolaylığı, kalibrasyon ihtiyacı olmaması ve yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olarak hastaların yaş, boy, cinsiyet, mevcut hastalık ve kullanılan anesteziik ilacın veya ilaçların özelliklerinden etkilenmemesi sayılabilir(24).

“Food and Drug Administration” (FDA) 1996 yılında, beyinde anesteziik etkinin bir göstergesi olarak elektroensefalogram (EEG) parametrelerini ölçüt alan yeni bir monitöre onay vermiştir. BİS; EEG sinyalinin bileşenleri arasında akut faz etkileşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir(21,22).

BİS monitorü (Aspect Medical Sistemleri, Natick, MA) kortikal EEG kayıtlarını kullanarak anesteziik ilaçların hipnotik etkilerini belirlemede kullanılır(25).

Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölgeye yerleştirilen bir alıcı yardımıyla BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. Uyanıklık durumunda BİS 100'e yakın değerlerde iken, 0 izoelektrik EEG'yi gösterir. Sedasyon ve hipnozun derecesinin artması ile BİS değeri azalır. 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik düzeyi, 40 ise derin hipnotik düzeyi yansıtmaktadır(21,22).

BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Bu bilgiler, ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS'deki gereksiz dalgalanmalar önlenmektedir. Aynı zamanda hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda da BİS değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir(23).

Potansiyel olarak BİS kullanımı, uyanma riskinin azalması, kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması ile daha iyi derlenme ve derlenme süresinin kısalması gibi kazançlar sağlayabilir.

C-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan onay alınarak Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği ameliyathanesinde yapıldı.

Çalışmamıza ASA I, II gruba dahil 20-40 yaşları arasında, elektif cerrahi uygulanacak normotansif 60 hasta rastgele 3 grup oluşturulmak kaydı ile dahil edildi.

İlaç ve benzeri allerji öyküsü olanlar, KOAH ve astım öyküsü olanlar, kalp, böbrek ve karaciğer hastalığı bulunanlar, nörolojik, psikiyatrik hastalığı bulunanlar, kafa travması veya kraniyal cerrahi geçirmiş olanlar ile entübasyon güçlüğü düşünülenler ve morbid obez hastalar çalışma grubu dışında bırakıldı.

Hastalar bir gün önceden görülerek fizik muayeneleri yapıldı, laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar ameliyat öncesinde bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Ameliyat öncesi bekleme salonunda antekubital bölgeden veya el sırtından 20G'lik bir kanül ile damaryolu açılarak izotonik NaCl 2 ml/kg/saat dozundan verilmeye başlandı. Midazolam 0,03 mg/kg dozundan intravenöz yolla premedikasyon uygulandı.

Ameliyathaneye alındıktan sonra CAMS II "Comprehensive Anesthesia Monitor" ile standart DII derivasyonunda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızları (KAH), noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi. Hız basınç ürünü (HBÜ) değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$HBÜ = SAB \times KAH$$

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

%100 oksijen ile 3 dakika preoksijenize edildi.

Hastalar rastgele üç çalışma grubuna ayrıldı.

Her üç gruba da anestezi induksiyonunda önce 2 mg/kg propofol 60 saniye içerisinde ve hemen ardından 0,6 mg/kg rokuronyum intravenöz yolla bolus olarak verilerek induksiyon tamamlandı.

1 dakika sonra çalışma ilacı intravenöz yoldan verildi.

Çalışma ilacı olarak;

Grup I (n=20) : Esmolol 1mg/kg

Grup II (n=20) : Alfentanil 30 mcg/kg

Grup III (n=20): Alfentanil 15mcg/kg + esmolol 0,5 mg/kg, uygulandı.

Tüm olgularda 2 dk sonra orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi (erkeklerde no:8-8,5, bayanlarda no:7-7,5 entübasyon tüpü kullanıldı).

Endotrakeal entübasyon her seferinde aynı anesteziist tarafından uygulanırken entübasyon süreleri (laringoskobun yerleştirilmesinden entübasyon tüpü güvenli bir şekilde tespit edilene kadar geçen süre) kaydedildi.

Anestezi idamesi %40 O₂- %60 N₂O karışımı içinde BIS değeri 40-60 olacak şekilde titre edilen sevofluran inhalasyon ajanı ile sağlandı.

Hastaların induksiyon öncesi bazal değerleri (BD) ile induksiyon sonrası (İS), test ilacı sonrası (TİS), entübasyon sonrası (ES) ve entübasyon sonrası 1., 3., 5. dakika verileri kaydedildi.

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona ait yan etki ve komplikasyonlar dikkate alındı.

KAH 50 atım/dk nın altındaki değerler bradikardi olarak kabul edildi. 0,5 mg iv atropin uygulanması planlandı.

İnhalasyon ajanının dozu BIS değeri 40-60 olacak şekilde titre edilerek azaltılmasına rağmen, SAB 60 sn den uzun süre ile bazal değer % 30 unun altında ise hipotansiyon olarak kabul edildi. 5 mg iv efedrin uygulanması planlandı.

Derlenme odasında ve operasyondan 24 saat sonra, hastanın operasyon süresince ki uyanıklılığı ve boğaz ağrısı sorgulandı.

Kaydedilen parametreler:

1. KAH
2. SAB

3. DAB
4. OAB
5. HBÜ
6. SpO₂
7. BIS
8. Entübasyon süresi

Ölçüm dönemleri:

1. indüksiyon öncesi bazal değerler (BD)
2. İndüksiyon sonrası (İS)
3. Test ilacı sonrası (TİS)
4. Entübasyondan hemen sonra (ES)
5. Entübasyonun 1. dakikası (ES1)
6. Entübasyonun 3. dakikası (ES3)
7. Entübasyonun 5. dakikası (ES5)

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler Oneway Anova test ve t Student testi ile normal dağılım göstermeyen parametreler (sadece SpO₂) ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi; başlangıç değerlerine göre olan değişimler iki eş arasındaki t testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo IV. Esmolol (Grup I) grubundaki olguların dökümü

N O	PROTOK OL	AĞIRLI K (kg)	BO Y (cm)	CİNSİY ET	YA Ş (yıl)	AS A
1	27006	58	170	E	29	I
2	24229	65	162	K	40	I
3	26876	86	174	E	39	I
4	24949	50	163	K	20	II
5	26942	54	157	K	23	I
6	25933	52	160	K	20	I
7	25754	62	172	E	25	I
8	24392	60	165	K	38	I
9	24282	62	165	E	37	I
10	25242	90	168	E	40	I
11	24571	82	176	E	23	I
12	24498	50	162	K	32	II
13	24098	55	176	E	20	I
14	25534	90	174	E	37	I
15	25912	77	172	E	34	I
16	3374935365 2	70	174	E	34	I

17	346608	57	162	E	2 5	I
18	4383753447 8	75	158	E	3 5	I
19	2180079173 8	73	170	E	2 9	I
20	3399411136 0	80	175	E	3 9	II

Tablo V. Alfentanil (Grup II) grubundaki olguların dökümü

N O	PROTOK OL	AĞIRLI K (kg)	BO Y (cm)	CİNSİY ET	YA Ş (yıl)	AS A
1	26905	60	171	E	21	I
2	25752	58	163	E	39	I
3	25038	72	163	K	40	I
4	24195	75	160	K	39	I
5	22847	65	160	K	27	I
6	23138	56	155	K	31	I
7	23260	60	178	E	23	I
8	23279	75	165	K	34	I
9	26733	84	165	K	40	I
10	22941	50	165	K	22	I
11	25552	70	150	K	38	I
12	26007	70	172	E	21	I
13	25867	100	164	K	40	I
14	27222	80	170	E	32	I
15	27249	65	168	E	30	I
16	3936311838 6	92	172	E	40	I
17	6316	70	164	E	26	I
18	5547728806 2	84	180	E	34	I

19	4635711904 0	65	172	E	26	I
20	3538101768 2	52	158	K	21	I

Tablo VI. Esmolol-alfentanil (Grup III) grubundaki olguların dökümü

N O	PROTOK OL	AĞIRLI K (kg)	BO Y (cm)	CİNSİY ET	YA Ş (yıl)	AS A
1	2049849046 6	78	178	E	32	I
2	11924	70	170	E	32	I
3	24113	78	176	E	30	I
4	3895035003 6	60	168	E	32	I
5	3555738602	60	160	E	27	II
6	5159852876 6	90	174	E	27	II
7	4554541234 5	70	164	K	20	I
8	1755754497 2	60	154	K	40	I
9	2478139473 8	70	180	E	20	I
10	4898253869 2	90	182	E	27	I
11	1196852198 2	56	168	E	26	I
12	2336647550	50	160	K	30	I
13	11862	55	165	K	29	I
14	11925	80	175	E	33	I
15	5141264212 8	75	163	K	40	II
16	2894258239 2	70	165	K	34	I

17	3828201406	100	180	E	39	II
18	34082	85	175	E	40	I
19	26031	80	175	E	27	I
20	25094	72	168	E	30	I

D-BULGULAR

Olguların demografik özelliklerine ait veriler Tablo VII'de gösterilmiştir.

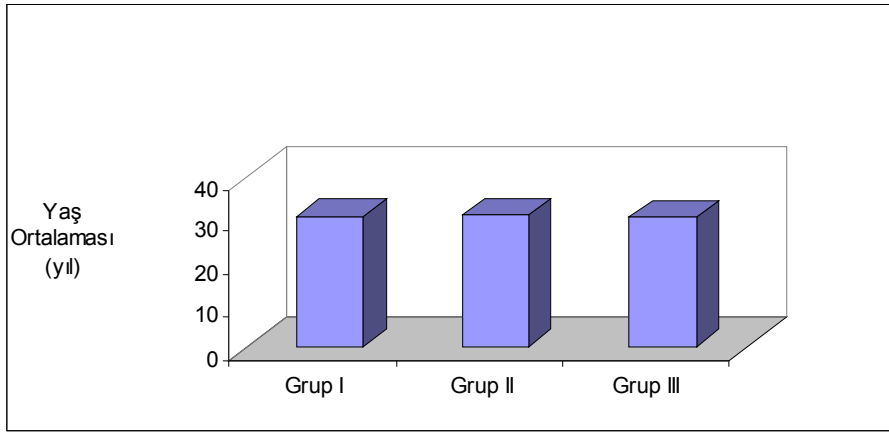
Tablo VII. Olguların demografik özelliklerine göre dağılımı (Ort±SS)

		Grup I	Grup II	Grup III	<i>p</i>
Yaş(yıl)		30,95±7,31	31,20±7,36	30,75±5,89	0,979
Ağırlık(kg)		67,40±13,41	70,15±13,11	72,45±13,14	0,486
Boy(cm)		167,75±6,32	165,75±7,37	170,0±7,73	0,182
Cinsiyet	Erkek	13 (%65,0)	10 (%50,0)	1 14 (%70,0)	0,400
	Kadın	7 (%35,0)	10 (%50,0)	6 6 (%30,0)	

Çalışmaya dahil edilen olgularda yaş, vücut ağırlığı, boy ve cinsiyet açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Entübasyon süresi Grup I'de 19,35±1,42 sn, Grup II'de 19,30±1,52 sn, Grup III'de 19,00±0,97 sn olarak bulundu ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Olguların yaşları 20 ile 40 arasında değişmekte olup ortalama yaş $30,96 \pm 6,77$ yıl bulundu.



Şekil 3: Grupların yaş ortalamalarına göre dağılımları

HEMODİNAMİK PARAMETRELER

KALP ATIM HIZI (KAH)

Tablo VIII. Grupların KAH değerlerinin karşılaştırılması (atım/dk) (Ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	<i>p</i>
<i>Bazal</i>	81,95±8,79	80,05±11,74	81,30±9,74	0,835
İndüksiyon sonrası	87,25±9,98††	82,80±9,58	84,80±12,27	0,424
İlaç sonrası	75,75±9,36††	77,95±11,56	73,05±9,47††	0,321
Entübasyon sonrası	80,90±9,16	83,10±12,08	75,90±10,84††	0,105
Ent.sonrası 1.dk	82,60±7,29	81,75±12,45	75,25±11,18††	0,063
Ent. sonrası 3.dk	81,25±7,75	79,45±11,75	73,10±10,20††	0,033*
Ent.sonrası 5.dk	78,85±9,54	76,05±10,18	71,60±10,18††	0,077

* Gruplar arası $p < 0,05$ anlamlı

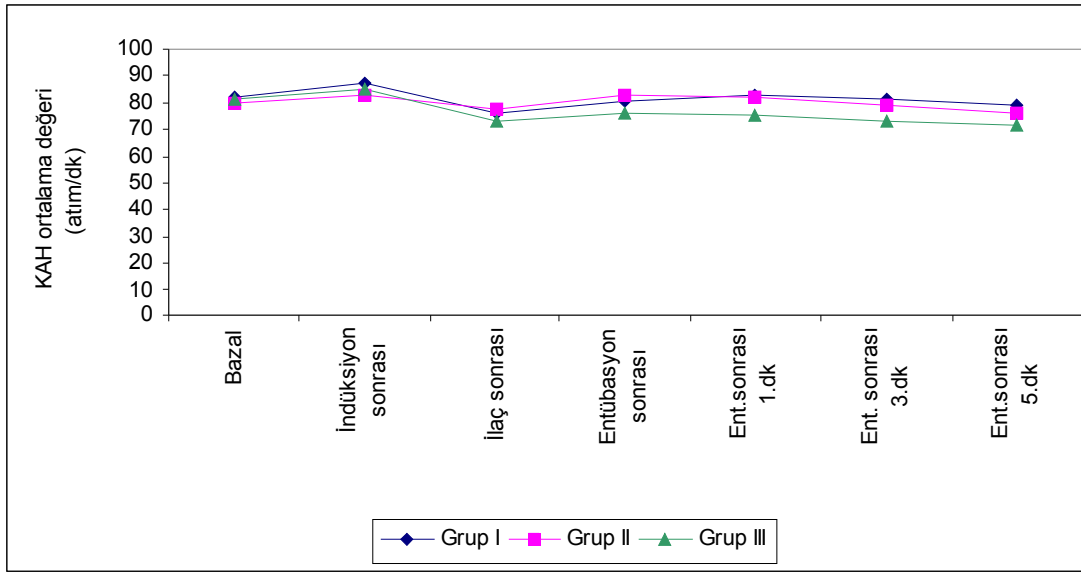
†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı

Grup I'de KAH değerlerinde bazal ölçümlere göre indüksiyon sonrası artış ve test ilacını takiben oluşan düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,01$), diğer ölçümlerde farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

Grup II'de tüm ölçümler bazal verilerle karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı değişimler saptanmadı ($p>0,05$).

Grup III'de bazal değerlere oranla test ilacı sonrası kaydedilen tüm ölçümlerde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$).

Gruplar arası KAH verileri değerlendirildiğinde, Grup III'de entübasyon sonrası 3. dk ölçümlerinde görülen azalmalar istatistiksel yönden anlamlı iken ($p<0,05$), diğer eş zamanlı ölçümlerde dikkat çekici değişiklik saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4: Grupların KAH değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

SİSTOLİK ARTER BASINCI (SAB)

Tablo IX. Grupların SAB değerlerinin karşılaştırılması (mmHg) (Ort±SS)

	Grup I	GrupII	GrupIII	<i>p</i>
<i>Bazal</i>	128,65±14,24	136,55±15,99	132,90±13,23	0,236
İndüksiyon sonrası	111,75±10,50††	117,60±14,60††	115,80±9,93††	0,287
İlaç sonrası	103,70±8,13††	103,35±9,30††	103,60±9,02††	0,992
Entübasyon sonrası	126,95±7,40	120,40±12,26††	111,85±9,47††	0,001**
Ent.sonrası 1.dk	117,05±28,63	117,90±14,18††	115,40±11,43††	0,919
Ent. sonrası 3.dk	114,70±12,73††	114,55±13,89††	111,40±10,66††	0,644
Ent.sonrası 5.dk	111,10±11,35††	110,05±9,74††	110,10±8,91††	0,933

** Gruplar arası $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı

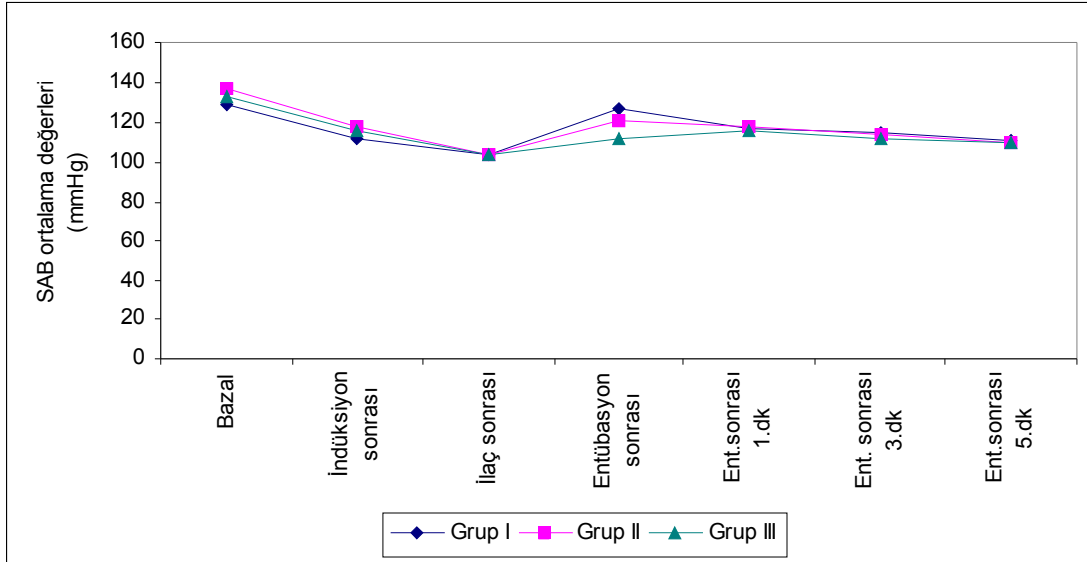
Grup I'de entübasyon sonrası ve 1. dk SAB ölçümleri bazal değerlere göre belirgin değişim göstermezken ($p > 0,05$), diğer tüm ölçümlerde ki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

Grup II'de bazal değerlere göre diğer tüm ölçüm zamanlarında kaydedilen SAB'da ki düşüşler

istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$).

Grup III'de indüksiyon sonrası kaydedilen tüm değerlerde bazal veriler göz önüne alındığında anlamlı düşüşler saptandı ($p<0,01$).

SAB değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Grup III'ün entübasyon sonrası ölçümlerinde ki düşüşler, Grup I ve Grup II'de eş zamanlı alınan SAB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,01$), diğer kaydedilen değerlerde belirgin bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 5: Grupların SAB değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

DİYASTOLİK ARTER BASINCI (DAB)

Tablo X. Grupların DAB değerlerinin karşılaştırılması (mmHg) (Ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	p
<i>Bazal</i>	76,40±7,92	80,60±10,12	79,50±11,02	0,377
İndüksiyon sonrası	69,00±7,77††	73,85±13,32††	73,00±7,19††	0,257
İlaç sonrası	67,60±10,25††	65,10±9,68††	67,90±8,36††	0,593
Entübasyon sonrası	81,00±8,91†	75,50±11,93	70,30±7,03††	0,003**
Ent.sonrası 1.dk	76,65±11,53	73,30±12,25††	70,85±8,44††	0,247
Ent. sonrası 3.dk	72,40±10,62	68,15±11,82††	69,30±6,70††	0,384
Ent.sonrası 5.dk	70,65±11,04†	68,60±8,86††	69,50±6,34††	0,769

** Gruplar arası p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0,05 düzeyinde anlamlı

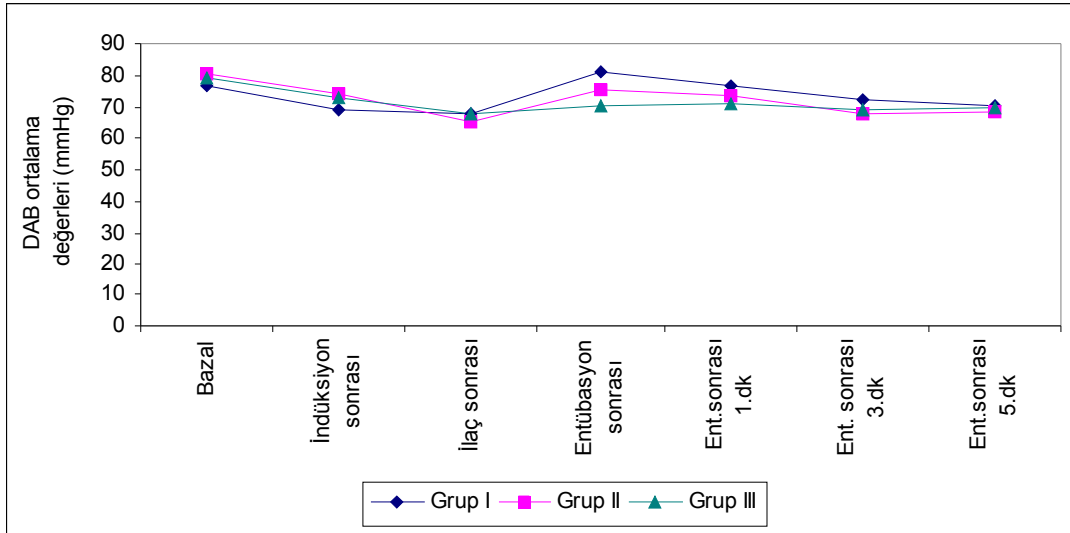
†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0,01 düzeyinde anlamlı

Grup I'de bazale göre entübasyon sonrası 1.dk ve 3.dk DAB ölçümleri istatistiksel olarak belirgin değişim göstermezken ($p>0,05$), induksiyon sonrası, test ilacı sonrası ve entübasyon sonrası 5.dk 'da ki düşüşler anlamlı bulundu ($p<0,05$). Entübasyon sonrası DAB'da görülen artış bazal veriler göz önüne alındığında istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$).

Grup II'de entübasyon sonrası DAB değerlerinde ki düşüş bazal verilerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermezken ($p>0,05$), diğer tüm ölçümlerde ki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Grup III'de bazal değerlere göre diğer tüm ölçümlerde DAB'da saptanan düşüşler istatistiksel açıdan anlamlı olarak gözlendi ($p<0,01$).

Gruplar arası DAB ölçümlerinde gözlenen değişimler istatistiksel yönden anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), Grup III'de entübasyon sonrası DAB değeri Grup I'e göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,01$).



Şekil 6:Grupların DAB değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

ORTALAMA ARTER BASINCI (OAB)

Tablo XI. Grupların OAB değerlerinin karşılaştırılması (mmHg) (Ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	<i>p</i>
<i>Bazal</i>	96,25±9,10	100,35±12,32	100,60±11,25	0,377

İndüksiyon sonrası	85,60±7,61††	90,90±13,22††	89,25±6,98††	0,217
İlaç sonrası	81,85±8,77††	80,20±8,38††	81,85±6,93††	0,758
Entübasyon sonrası	98,75±7,40	93,80±10,47††	85,95±7,63††	0,000**
Ent.sonrası 1.dk	94,50±12,10	90,70±12,42††	88,25±8,55††	0,212
Ent. sonrası 3.dk	88,80±11,25†	85,95±13,04††	85,50±7,89††	0,588
Ent.sonrası 5.dk	86,15±10,75††	84,80±9,36††	85,05±5,92††	0,878

** Gruplar arası $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

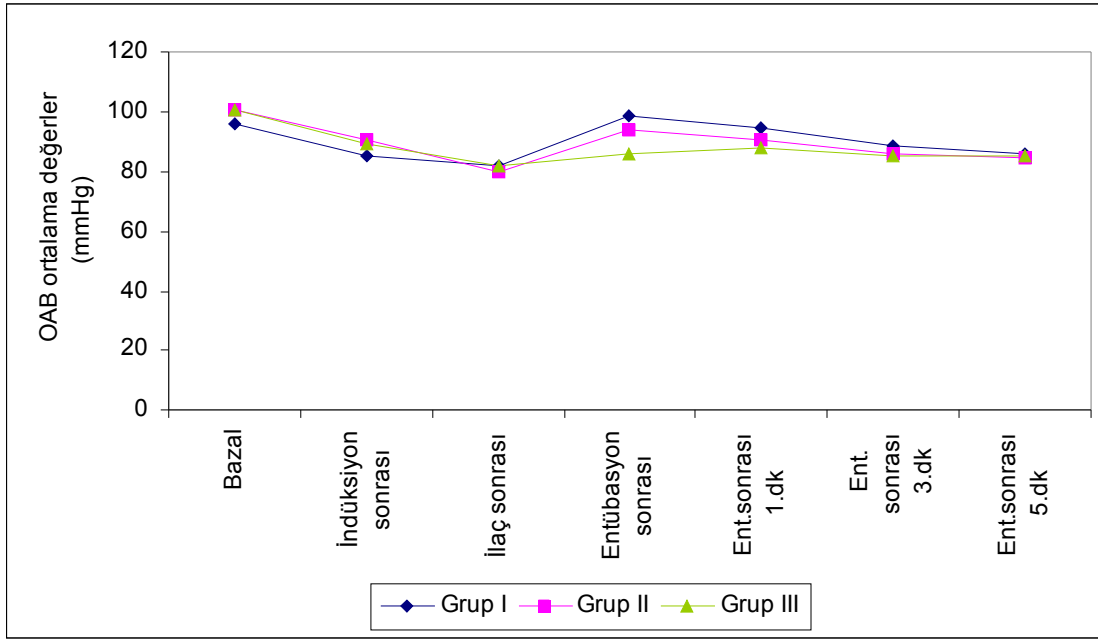
†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,01$ düzeyinde anlamlı

Grup I'de bazale göre entübasyon sonrası ve 1.dk OAB değişimleri istatistiksel olarak önem göstermezken ($p>0,05$), diğer ölçüm zamanlarında ki düşüşler anlamlı idi ($p<0,01$).

Grup II'de tüm ölçüm zamanlarında OAB'de ki azalmalar bazal verilerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Grup III'de bazal OAB değerlerine karşın diğer tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlemlendi ($p<0,01$).

Grupların OAB'leri karşılaştırıldığında Grup III'de entübasyon sonrası kaydedilen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,01$), eş zamanlı alınan diğer verilerde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 7: Grupların OAB değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

HIZ BASINÇ ÜRÜNÜ (HBÜ)

Tablo XII. Grupların HBÜ değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	<i>p</i>
--	--------	---------	----------	----------

<i>Bazal</i>	10546,0±1648,1	10949,2±2142,4	10838,4±1909,3	0,789
İndüksiyon sonrası	9757,8±1441,0†	9759,1±1824,7††	9876,0±1960,5†	0,971
İlaç sonrası	7865,4±1221,4††	8071,6±1509,9††	7597,0±1350,4††	0,548
Entübasyon sonrası	10263,8±1241,7	10051,2±1992,6†	8534,5±1680,0††	0,003**
Ent.sonrası 1.dk	9670,1±2363,7	9686,3±2062,7†	8721,3±1822,3††	0,257
Ent. sonrası 3.dk	9309,3±1286,8††	9142±2023,9††	8201,4±1716,1††	0,094
Ent.sonrası 5.dk	8774,4±1486,3††	8387,8±1444,2††	7917,8±1510,2††	0,196

** Gruplar arası p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0,05 düzeyinde anlamlı

††Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0,01 düzeyinde anlamlı

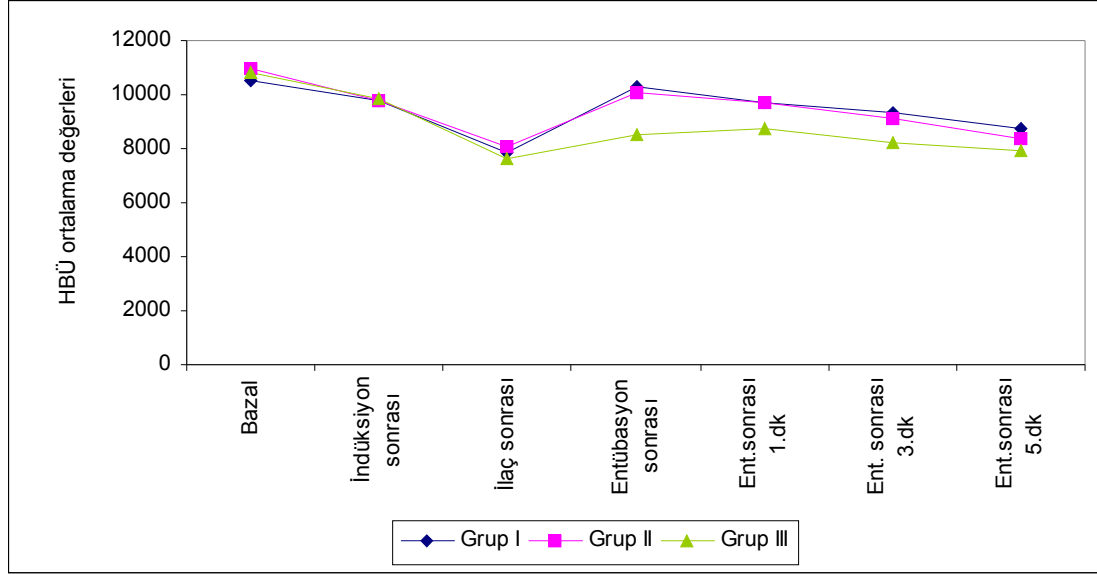
Grup I’de bazale göre entübasyon sonrası ve 1.dk HBÜ değerleri istatistiksel açıdan farklılık göstermezken (p>0,05), yapılan diğer bütün ölçümlerdeki azalmalar anlamlı bulundu (p<0,01).

Grup II’de tüm ölçüm zamanlarında görülen düşüşler bazal veriler ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0,01).

Grup III’de bazale oranla kaydedilen tüm ölçümlerdeki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,01).

Gruplar arası değerlendirmede Grup III’de, Grup I ve Grup II’ye göre entübasyon sonrası HBÜ değerlerinde gözlenen azalma istatistiksel olarak farklı bulunurken (p<0,01), diğer eş zamanlı

alınan kayıtlarda anlamlı sonuçlar görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 8: Grupların HBÜ değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

PERİFERİK OKSİJEN SATURASYONU (SpO_2)

Tablo XIII. Grupların SpO2 değerlerinin karşılaştırılması (%) (Ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	p
<i>Bazal</i>	97,45±0,83	97,75±0,85	98,05±0,69	0,063
İndüksiyon sonrası	98,40±0,82††	98,50±0,51††	98,65±0,67††	0,532
İlaç sonrası	98,30±0,98††	98,45±0,51††	98,80±0,62††	0,102
Entübasyon sonrası	98,40±0,99††	98,55±0,60††	98,85±0,74††	0,295
Ent.sonrası 1.dk	98,45±0,99††	98,60±0,68††	98,80±0,70††	0,434
Ent. sonrası 3.dk	98,60±0,88††	98,65±0,67††	98,85±0,81††	0,669
Ent.sonrası 5.dk	98,55±0,94††	98,65±0,67††	99,00±0,72††	0,171

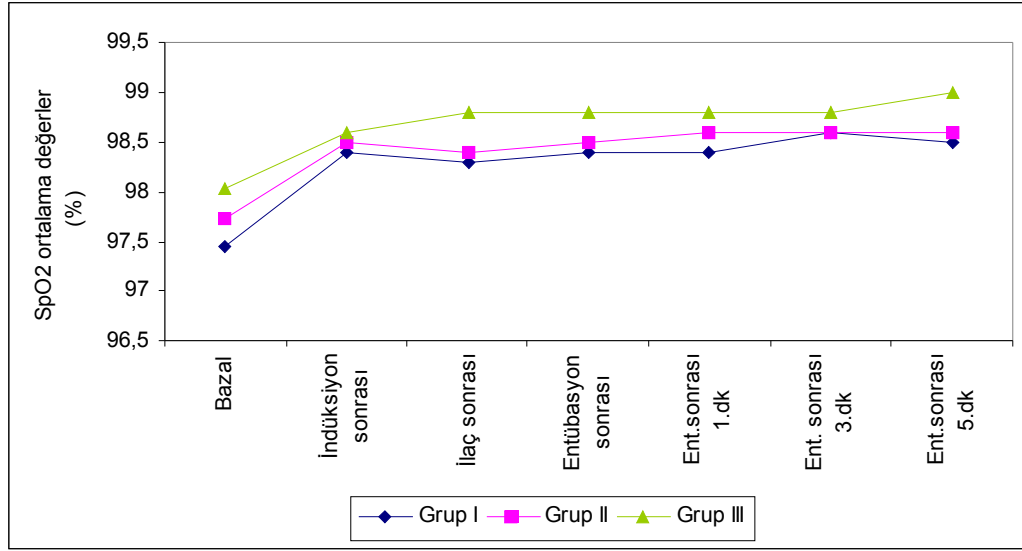
†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0,01 düzeyinde anlamlı

Grup I'de bazale göre tüm ölçümlerde gözlenen yükseliş istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,01).

Grup II'de SpO₂ değerlerinde görülen yükseliş bazal veriler göz önüne alındığında istatistiksel yönden anlamlı idi (p<0,01).

Grup III'de bazal ölçümlere oranla SpO₂ değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,01).

Gruplar arası eş zamanlı gözlemlenen tüm değerlerde ki değişim istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$).



Şekil 9: Grupların SpO2 değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

Tablo XIV. Grupların BİS değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	<i>p</i>
<i>Bazal</i>	96,25±1,83	96,45±2,06	97,15±1,18	0,235
İndüksiyon sonrası	28,70±7,99††	25,65±5,49††	31,00±7,60††	0,066
İlaç sonrası	32,95±5,92††	30,80±8,15††	32,15±4,61††	0,565
Entübasyon sonrası	42,70±7,59††	39,55±9,32††	40,40±4,90††	0,394
Ent.sonrası 1.dk	44,60±6,88††	41,55±8,27††	40,95±4,65††	0,197
Ent. sonrası 3.dk	42,95±5,97††	41,65±6,80††	39,45±5,12††	0,185
Ent.sonrası 5.dk	45,05±6,00††	40,30±7,12††	37,95±6,35††	0,004**

** Gruplar arası $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

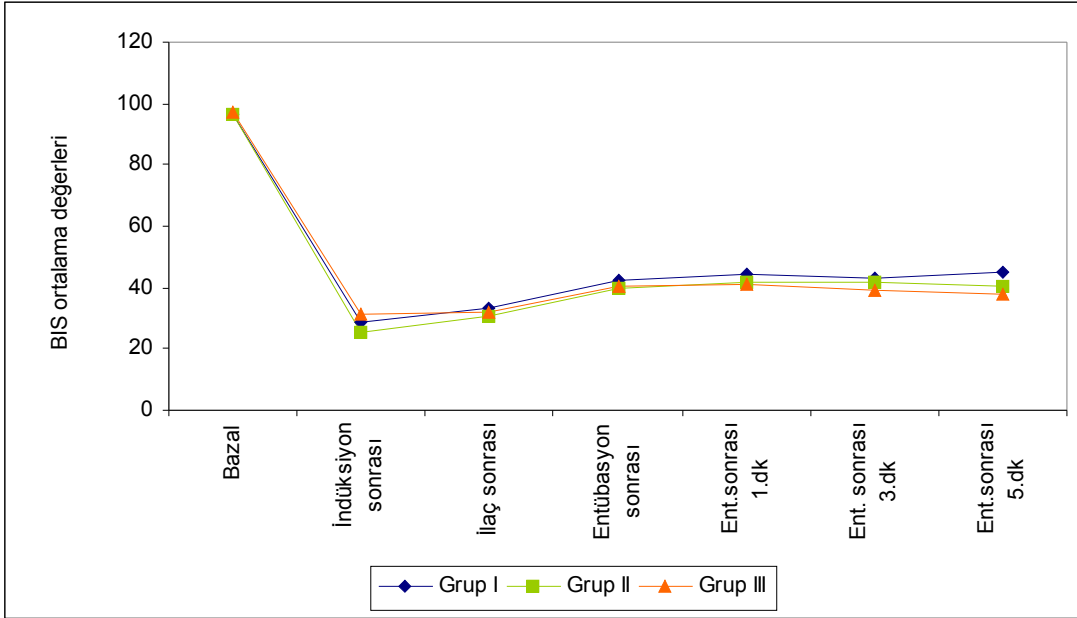
†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,01$ düzeyinde anlamlı

Grup I’de bazal BİS değerlerine göre yapılan tüm ölçümlerde ki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$).

Grup II’de kaydedilen tüm BİS parametrelerinde ki düşüklük bazale göre istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Grup III’de bazal değerlere oranla diğer tüm BİS ölçümlerinde ki azalma istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,01$).

Gruplar arası BİS değerlerine bakıldığında Grup III’de entübasyon sonrası 5.dk ölçümlerinde ki düşüş, Grup I’e oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken ($p<0,01$), diğer eş zamanlı kaydedilen değerlerdeki değişim anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil 10: Grupların BİS değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

Her üç grubumuzda da çalışmaya dahil ettiğimiz olgularda beklenen yan etkilerden (bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, kas rijiditesi) hiç birini gözlemedik.

Hastaların operasyon sonrası derlenme odasında ve operasyondan 24 saat sonraki sorgulamalarımızda operasyona dair uyanıklık bulguları (hatırlama, ses duyma) ve boğaz ağrısı görülmedi.

E-TARTIŞMA

Laringoskopi ve entübasyona yanıt olarak kan basıncı ve kalp atım hızında artış görülür. Bu refleks hemodinamik yanıtı glossofaringeal ve vagal yoldan taşınan afferent uyarılar başlatır. Bu uyarının suprasegmental ve hipotalamik sempatik merkezleri aktive etmesi sonucu, adrenalın ve noradrenalin salınımına neden olan periferik sempatik cevap oluşur. Endotrakeal tüpün trakeaya yerleştirilmesi esnasında infraglottik reseptörler uyarılır(26). Bu etkiler normal sağlıklı bireylerde tolere edilebilir. Ancak oluşan hipertansiyon ve taşikardi miyokardın oksijen gereksinimini arttırmakta ve koroner perfüzyon zamanını kısaltmaktadır. Bu nedenle kalp rezervi kısıtlı hastalarda ciddi problemlerle karşılaşılabilir. Hemodinamik yanıtta istenmeyen değişiklikleri önlemek için derin anestezi, topikal veya intravenöz lidokain, doğrudan etkili vazodilatörler, alfa veya beta adrenerjik blokerler, opioidler, magnezyum ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı önerilmektedir(1).

Kalp atım hızı (KAH), miyokardın oksijen tüketimini etkileyen önemli bir hemodinamik parametredir(27). Esmolol, hızlı başlangıç ve kısa etki süresi özelliklerine sahip kardiyoselektif bir beta bloker ajandır. Laringoskopi ve entübasyon da dahil olmak üzere pek çok peroperatif uyarıya karşı adrenerjik yanıtı baskılamada klinik olarak etkindir(14). Peroperatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtın tedavi edilmesinde ve postoperatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır(15).

Alfentanil ise hızlı başlangıç ve kısa etki süresine sahip potent bir opioiddir. Alfentanilin trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı önlediği kanıtlanmıştır(28,29). Düşük doz narkotikler refleks hemodinamik yanıtı önlemede etkindir. Ancak solunum depresyonu, iskelet kas rijiditesi, hipotansiyon, bradikardi ve anesteziden uyanmayı geciktirme gibi yan etkileri vardır. Ek olarak postoperatif bulantı ve kusma yine kısa etkili bir opioid olan fentanile oranla daha az sıklıkla gözlenir(30,31).

Kardiyak ve kardiyak olmayan cerrahiye hazırlanan hastalarda kullanılan tek doz esmolol 100 mg veya 200 mg dozlarının trakeal entübasyonun hemodinamik etkilerini kontrol altına almada etkin olduğu gözlenmiştir(32,33).

Sharma ve ark'nın(13) yaptıkları bir çalışmada 3 gruba ayrılan 45 tedavi edilmiş hipertansif hastaya esmolol 100 mg, esmolol 200 mg ve normal salin intravenöz uygulanarak entübasyona hemodinamik yanıtlar karşılaştırılmıştır. Plasebo grubunda entübasyon sonrası hemodinamik yanıtın belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. Esmolol 100 mg grubunun ve esmolol 200 mg grubunun hemodinamik yanıtı kontrol altına almada eşdeğer etkiye sahip olduğu ancak esmolol 200 mg grubunda test ilacın uygulanmasını takiben arteriyel tansiyonda ve KAH'da belirgin düşüş gözlemlendiği belirtilmiştir. Araştırmacılar yan etkiler de göz önüne alındığında esmolol 100 mg dozun tedavi edilmiş hipertansif hastalarda entübasyona hemodinamik yanıt kontrolünde etkin olduğunu ortaya koymuşlardır.

Helfman SM ve ark(34) laringoskopi ve trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı önlemede lidokain 200 mg, fentanil 200 mcg ve esmolol 150 mg'ı karşılaştırmışlar ve yanıt olarak KAH'daki artışları önlemede esmolol grubunun lidokain ve fentanil grubuna göre daha etkin olduğunu bulmuşlardır.

Pathak D ve ark.nın(35) 60 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, lidokain 2 mg/kg ile alfentanil 15 mcg/kg ve alfentanil 30 mcg/kg dozları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Lidokain 2 mg/kg dozun laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı önlemede yetersiz kaldığı, alfentanil 15mcg/kg ve 30 mcg/kg dozlarının ise etkili olduğu gözlenmiştir.

Kirby IJ ve ark(36) yaşlı hastalarda laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı baskılayan optimum dozu araştırdıkları bir çalışmada alfentanilin 400, 600, 800 ve 1000 mcg dozlarını karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda alfentanil 600 mcg dozun yaşlı hastalarda laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı önleyen ve minimal kardiyovasküler depresyon yapan doz olduğu belirtilmiştir.

Hiller A ve ark(37) 2-6 yaşları arasında çocuk hastalarda nöromusküler bloker ajan kullanmadan trakeal entübasyona hemodinamik yanıtları ve en iyi entübasyon koşullarını araştırmışlardır. Alfentanil 20 mcg/kg, alfentanil 40 mcg/kg ve alfentanil 20 mcg/kg-lidokain 1 mg/kg dozlarını karşılaştırmışlar ve çalışma sonucunda alfentanil 40 mcg/kg kullanılan grupta daha iyi hemodinamik stabilite ve entübasyon şartlarını elde etmişlerdir.

Çalışmamızda esmolol 1 mg/kg kullandığımız grupta (Grup I), bazal değerlere göre induksiyon sonrası KAH'da bir miktar artış, esmolol sonrası ise düşüş gözlemledik. Bu değişimler istatistiksel açıdan anlamlı olmakla birlikte klinik olarak normal sınırlar arasında idi. Bazal değerler ile kıyaslandığında tüm ölçümlerde kabul edilebilir KAH düzeylerini gözlemledik. Esmolol 1 mg/kg dozun KAH'nı kontrol etmede etkin olabileceğini düşündük.

Alfentanil 30 mcg/kg kullandığımız grupta (Grup II), bazal değerler göz önüne alındığında tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptamakla birlikte bütün verilerimizde istenen KAH değerlerine yakın sonuçlara ulaştık. Bunları ışığında alfentanil 30 mcg/kg dozun da KAH'nı normal sınırlar içinde tutabildiğini gözlemledik.

Laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtın kontrolünde yüksek doz opioid kullanımı öncelikle akla gelendir. Alfentanil kısa etkili bir opioid olmasına rağmen alfentanile bağlı solunum depresyonu doza bağımlı olarak gözlenir(30). Ayrıca genç ve yaşlı hastalarda farmakodinamik etkisi benzer olmasına rağmen yaşlı hastalar daha az tolere ederler(36). Bundan dolayı da gününbirlik anestezide, kısa süreli girişimlerde ve yaşlı hastalarda alfentanil dozu azaltılmalıdır. Esmolol ise kısa etki süreli kardiyoselektif bir beta bloker ajan olmakla beraber en önemli yan etkilerinden birisi doza bağımlı bradikardidir(38). Yüksek dozlarda (2,5-3 mg/kg) sağlıklı bireylerde kardiyak indeks ve ejeksiyon fraksiyonunu düşürür(39).

Feng CK ve ark(40) entübasyona bağlı hemodinamik yanıtın kontrolünde lidokain, fentanil ve esmololü karşılaştırmışlardır. Sadece esmolol grubunun KAH ve kan basıncında ki artışa karşı güvenli bir koruma sağladığını bulmuşlardır. Düşük doz fentanil taşikardiyi engellemiş ancak hipertansiyonu kontrol altına alamamıştır. Esmolol, 1 mg/kg dozunda taşikardiyi önlemiş ancak etkin korunmanın esmolol-fentanil kombine kullanımında olduğunu ortaya koymuşlardır.

Miller DR ve ark(41) entübasyona hemodinamik yanıtta KAH ve kan basıncının kontrolünde esmolol 100 mg-fentanil 2-3 mcg/kg kombinasyonunun etkin olduğunu gözlemlemişlerdir.

Korpinen R ve ark'nın(42) yapmış olduğu bir çalışmada araştırmacılar esmolol 2 mg/kg, alfentanil 30 mcg/kg, ve esmolol 1 mg/kg-alfentanil 15 mcg/kg kombinasyonu dozlarını karşılaştırmışlardır. Sonuçlara bakıldığında esmolol-alfentanil grubu ile alfentanil grubunda entübasyon sonrası hem KAH hem de arteriyel kan basıncında (SAB, DAB, OAB) ki artışın, esmolol grubunda ise sadece KAH daki artışın önlendiği gözlenmiştir. Esmolol-alfentanil yarı doz kombinasyonu kullanımı ile ilaç dozu azaltılarak ilaçların yan etkilerinin de en aza indirgenebileceği anlatılmak istenmiştir.

Bu çalışmamızda esmolol-alfentanil yarı doz kombinasyonu kullandığımız grupta (Grup III) ise, bazale göre test ilacı sonrası KAH değerlerinde tüm ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı düşüşler gözlemledik. Klinik olarak da KAH'da en belirgin azalmaları bu grupta saptamamıza rağmen tüm sonuçlar diğer iki grupta olduğu gibi normal sınırlar aralığında idi. Benzer çalışmaların ışığında (30,35,37,40,41,42), olgularımızda esmolol-alfentanil kombinasyonunun

hem doz azaltımı ile ilaç yan etkilerinden korunabileceğini, hem de laringoskopi ve trakeal entübasyona hemodinamik yanıtın baskılanabileceğini gördük.

Kan basıncı (SAB, DAB, OAB), ani değişimleri ile istenmeyen kardiyovasküler yanıtla yol açabilen ve postoperatif dönemde karşımıza çıkabilecek miyokard iskemisinin gelişimini engellemek açısından kontrol altında tutulması gereken önemli bir hemodinamik parametredir.

Wang L ve ark'larının(43) bir çalışmasında 1-2 mg/kg esmolol dozunun entübasyona bağlı hemodinamik yanıtı önlemede etkin olduğu gösterilmiştir.

Figueredo ve ark(15) bir çalışmalarında esmololün entübasyona bağlı taşikardi ve SAB artışında etkin olduğunu, buna rağmen induksiyon esnasında doza bağımlı tansiyon düşüklüğü gözlenebileceğini belirtmişlerdir. Bu ve benzeri yan etkilerden korunmak için de 500 mcg/kg yükleme dozunun takiben 4. dakika sonunda 200-300 mcg/kg/dk dozunda esmolol infüzyonuna başlanmasını önermişlerdir.

Martineau RJ ve ark(29) alfentanilin 30mcg/kg, 45 mcg/kg ve 60 mcg/kg dozlarının laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı önlemede etkilerini karşılaştırmışlardır. Alfentanil 45 mcg/kg ve 60 mcg/kg dozlarının KAH ve OAB değerlerini önemli derecede azalttığı, alfentanil 30 mcg/kg dozun ise hemodinamik dengeyi sağlamada etkin olduğunu bulmuşlardır.

Hartley ve ark(44) 60 hastada yaptıkları çalışmada fiberoptik trakeal entübasyon sırasında 10 mcg/kg alfentanilin entübasyona hipertansif yanıtı minimale indirdiğini bulmuşlardır.

Göğüş D ve ark(45) trakeal entübasyonun stres yanıtına fentanil ve alfentanilin etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada Grup I'e 6 mcg/kg fentanil, Grup II'ye 30 mcg/kg alfentanil entübasyondan önce verilmiştir. Her iki grupta KAH ve SAB değerlerinde induksiyon sırasında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Entübasyonla her iki gruba ait KAH ve SAB değerlerinde induksiyon değerlerine göre anlamlı bir yükselme saptanırken, bu artışlar anestezi öncesi değerlerden düşük kalmıştır.

Ashton WB ve ark(46) sezaryen operasyonu geçirecek hipertansif ve proteinürik 38 hastada magnezyum sülfat 40 mg/kg ile alfentanil 7,5 mcg/kg-magnezyum sülfat 30 mg/kg kombinasyonunu karşılaştırmışlar, alfentanil-magnezyum sülfat kombinasyonunun OAB ve KAH değerlerinde daha iyi kontrol sağladığını bulmuşlardır.

Chung KS ve ark(47) esmolol 2 mg/kg-fentanil 2 mcg/kg kombinasyonunun laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıt kontrolünde yüksek doz fentanil (5 mcg/kg) kullanımına alternatif olduğunu ortaya koymuşlardır.

Cheng MH ve ark(48) esmolol 2 mg/kg ve fentanil 2 mcg/kg'ın ayrı ayrı kullanımında entübasyona hemodinamik yanıtın kısmen kontrol altına alınabildiğini, ancak kombine esmolol-fentanil kullanımı sonucu hemodinamik yanıtın tamamen kontrol altına alınabildiğini gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda kan basıncı (SAB, DAB, OAB) değerleri bazale göre kıyaslandığında Grup I'de indüksiyon sonrası ve esmolol sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterirlerken, entübasyon sonrası olan artışlar istatistiksel önem göstermiyordu. Klinik değerlendirmede ise tüm ölçümler normal sınırlar içinde bulundu. Sonuçlarımız benzer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulundu. Bu verilerin ışığında kullandığımız esmolol dozunun kan basıncını kontrol altında tutmada yeterli olabildiği kanısına vardık.

Alfentanil kullandığımız Grup II'de bazal değerlerle karşılaştırıldığında SAB ve OAB verilerinde indüksiyon sonrası tüm ölçümlerde görülen azalma istatistiksel açıdan anlamlı iken klinik olarak da normal sınırlarda idi. DAB verilerinde ise entübasyon sonrası gözlenen artış istatistiksel yönden anlamlı olarak değerlendirilmemekle beraber bazal değerlerin altında seyrederek klinik açıdan istenen düzeylerde saptandı. Alfentanil grubunda, esmolol grubundaki gibi yeterli hemodinamik baskılamının sağlanabildiğini düşündük.

Esmolol-alfentanil grubunda (Grup III) ise tüm zamanlardaki kan basıncı (SAB, DAB, OAB) ölçümleri, bazal değerler ile kıyaslandığında, gözlenen düşüşler gerek istatistiksel açıdan gerekse klinik olarak anlamlı seviyelerde idi. Bu grupta entübasyon sonrası değerler diğer iki grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak azalma gözlenirken, bu düşüşler klinik yönden istenmeyen düzeylere inmedi.

Hipertansiyon ile kıyaslandığında, taşikardi miyokard iskemisi ile daha yakın ilişki içerisindedir. KAH ve kan basıncının yanı sıra kalbin iş yükünün monitörizasyonunda kullanılan bir diğer parametre de hız basınç ürünüdür (HBÜ). HBÜ, miyokardın oksijen tüketimini gösteren ve KAH ile SAB verilerinin çarpımı ile elde edilen rakamsal bir değerdir. Üst sınırı 12000-15000'dir. 15000-20000 kritik sınır olup kardiyak iskemiyi gösterir(27,49).

Gobel FL ve ark(50) koroner arter hastalığı bulunan normotansif hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada HBÜ'nün kalbin egzersiz sırasındaki oksijen ihtiyacının ve tüketiminin saptanmasında önemli bir parametre olduğunu vurgulamışlardır.

Willigers HM ve ark(27) köpeklerde esmolol ile deksmedetomidinin miyokardiyal oksijen tüketimine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, HBÜ'yü esmololün $\%16 \pm 3$, deksmedetomidinin ise $\%26 \pm 3$ azalttığını bulmuşlardır. Sonuçta her iki ilacın da miyokardiyal oksijen gereksinimini belli bir seviyeye indirmediğini, ancak miyokardiyal oksijen tüketimi üzerine direkt etkileri olmadığını ortaya koymuşlardır.

Kelsaka ve ark(51) çalışmalarında magnezyum sülfat, lidokain ve fentanil kullanarak entübasyona hemodinamik yanıtı değerlendirmişlerdir. Fentanil hariç diğer iki grupta da HBÜ'nün 12000'in üzerine çıktığını gözlemlemişlerdir. Kaplan (52), koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda, HBÜ'nün by-pass öncesi 12000'in üzerinde olduğunda iskemik elektrokardiyografik değişikliklere neden olduğunu belirtmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada grupların HBÜ verilerini grup içi bazal değerlere göre ve gruplar arası karşılaştırdık. Grup I'de bazal değerlere göre entübasyon sonrası ve 1.dk değişimleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmez iken, klinik olarak normal aralıklar içinde idi.

Grup II de bazal sonuçlarla karşılaştırıldığında tüm ölçümlerde azalma gözlemledik. HBÜ, KAH ve SAB verilerinin çarpımı ile elde edilen rakamsal bir değer olduğundan görülen düşüş eş zamanlı KAH ve SAB ölçümlerine paraleldi. Klinik olarak normal seviyelerde değerlendirilen bu düşüşlerin her hangi bir iskemik paterne yol açmadığını izledik.

Grup III'de ise bazal değerler ile diğer ölçümler kıyaslandığında belirgin düşüş gözlemlendi. Bu düşüş istatistiksel yönden anlamlı değerlendirildi. Ayrıca diğer iki grupla karşılaştırıldığında Grup III'de entübasyon sonrası gözlenen belirgin düşüş indüksiyon sonrası değerlerin de altında seyrederek istatistiksel açıdan farklılık yarattı. Ancak klinik olarak bazal değerlere göre arzu edilmeyen seviyelere inmedi.

Sonuç olarak HBÜ verileri değerlendirildiğinde üç grupta da klinik açıdan beklenen ve istenen değerlere ulaştık. Her üç grubun, HBÜ değerleri normal aralıklarda bulunarak miyokardın oksijen tüketimini arttırmadığı kanısına vardık.

Hastaların SpO₂ değerleri bazale bakıldığında, Grup I, Grup II ve Grup III'de tüm ölçümlerde yükseliş gösterdi. Hastaların hemodinamik seyrini etkileyebilecek değişim gözlenmedi. Oksijenlenmeleri tam olarak sağlanan üç grubumuzda da SpO₂ değerleri normal aralıklarda gözlemlendi.

Propofol, hızlı etki başlangıcı, kısa etki süresi, derlenmenin çabuk olması ve bulantı kusmanın diğer intravenöz anestezi ajanlardan daha az sıklıkla görülebilmesi nedeniyle tercih edilen bir intravenöz anesteziiktir. Anestezi indüksiyonunda bolus tarzda intravenöz verilimini takiben hipotansiyon ve/veya bradikardi gözlenebilir.

Kelsaka ve ark'nın(51) lidokain 1,5 mg/kg, magnezyum 50 mg/kg ve fentanil 2 mcg/kg'ı karşılaştırdıkları bir çalışmalarında kan basıncı değerleri entübasyondan 1 dakika sonra başlangıç değerlerine dönmüş ve 3. ve 5. dk değerleri induksiyon öncesi değerlerden düşük seyretmiştir. İndüksiyon öncesi değerden düşük bulunması induksiyonda hipnotik ajan olarak propofolün tercih edilmesine bağlanmıştır.

Çalışmamızda da esmolol, alfentanil ve esmolol-alfentanil kombinasyonu grublarında, 3. ve 5. dk ölçümlerinde kan basıncı değerlerini (SAB, DAB, OAB) induksiyon öncesi bazal değerlere göre ileri derecede anlamlı düşük bulduk. Bu düşüşün induksiyonda hipnotik ajan olarak propofol kullanımına bağlı olduğunu düşündük.

BİS, anestezi ilaçlarının santral sinir sistemi üzerine etkilerini objektif ve güvenilir bir biçimde monitörize etmek amacıyla geliştirilmiş EEG kökenli bir parametredir. Teorik olarak BİS, beyinin hipnotik durumunun monitörizasyonunu ve diğer monitörize oluşumlarla ve klinik bulgularla beraber hipnotik, analjezik ilaç kullanımını daha iyi dengeleyebilir. Sedasyon ve hipnozun BİS ile sayısal olarak ölçülebilmesi klinik avantajlar sağlamaktadır(53,54,55). BİS kullanımının kazançları arasında uyanma riskinin azalması, kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ilaç verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz ilaç verme ihtimalinin azalması sayılabilir. Ayrıca hipnotik düzeyin 40-60 arasında tutulabilmesi ile belli bir standart düzey sağlanarak kısa sürede derlenme sağlanması gibi faydaları vardır. Sleight JW(56), yapmış olduğu bir çalışmada BİS'in sensitivitesini %97,3, spesifitesini ise %94,4 olarak bildirmiştir. Kerssens ve ark'nın(57) yapmış olduğu bir çalışmada en ideal anestezi derinliği BİS'in 40-60 arasında olduğu durumda sağlanmıştır. Vernon ve ark(58) ortalama BİS değerini 55 olarak belirtirken, Leslie ve ark(59) bu değeri 57 olarak belirtmişlerdir. BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Buradan da anlaşılacağı gibi BİS değeri daima 20-30 saniye önceki anestezi düzeyini gösteren bir belirteçtir(56,60).

Kearse ve ark(61) EEG değişkenlerinden BİS'i % 95 spektral keskinlik, ortalama frekans ve göreceli delta gücü gibi parametrelerle kıyaslamışlardır. Bu parametreler arasında BİS'in, propofol-nitroz oksit anestezisi altında cilt insizyonuna hasta cevabının önceden belirlenmesinde daha iyi bir gösterge olabileceğini bildirmişlerdir.

Guignard ve ark(55) da ağırlı uyaranlara karşı kalp atım hızı ve ortalama arter basıncında değişiklik gösteremeyen hastalarda anestezi derinliğinin takibinde BİS monitörizasyonunun daha güvenli olacağını bildirmişlerdir.

Johansen JW ve ark(62) propofol-alfentanil intravenöz anestezisinde esmolol infüzyon uygulamasının serebral kortikal aktiviteyi baskıladığını bulmuşlardır.

Meningaux C ve ark(14) propofol ile anestezi uygulanmış hastalarda, esmololün laringoskopi ve entübasyon öncesi BİS üzerine belirgin etkisi olmadığını ancak laringoskopi ve entübasyon sonrası ortaya çıkan gerek hemodinamik yanıtı gerekse de BİS değerinde artışı önlediğini belirtmişlerdir.

Berkenstadt ve ark(63) diz artroskopisi planlanan hastalarda yaptıkları çalışmada propofol indüksiyonunu takiben bir gruba fentanil, bir gruba plasebo vererek laringeal maske uygulamışlardır. İndüksiyonun 5. dakikasında her iki gruba da esmolol 80 mg vermişlerdir. Sonuç olarak esmololün her iki grupta da KAH ve SAB'ı etkilemesine karşın BİS değerlerine etkisiz olduğu tesbit edilmiştir.

Sedatif hipnotik bir intravenöz anestezi ajanı olan propofole opioid ilaç (fentanil, remifentanil, alfentanil vs.) ilavesiyle hem propofol dozuna olan gereksinim azalmakta hem de anestezi kalitesi arttırılmaktadır. BİS ise bir EEG paterni olup anestezi ve sedatif ilaç uygulamalarında anestezi derinliğini objektif olarak gösterirken, ilaç dozlarının ayarlanması ve miktarlarının azaltılması gibi faydalar sağlar(55).

Gan ve ark(64) da BİS monitörizasyonunun propofol-alfentanil-N₂O anestezisinde propofol kullanımının azalmasına yardımcı olduğunu, bunun sonucunda daha hızlı bir uyanma ve derlenme elde edildiğini bildirmişlerdir.

Koitaşashi ve ark(65) rejonel anestezi uyguladıkları hastalara propofol sedasyonu ile opioid olarak remifentanil infüzyonu başlamışlar, remifentanil infüzyonunun BİS'in 60 olması için gereken propofol dozunu azalttığını gözlemlemişlerdir. Irene ve ark(66) ise propofol ile genel anestezi uygulanan hastalara alfentanil verilmesiyle gerekli propofol dozunda azalma olduğunu ancak BİS'in etkilenmediğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda entübasyona hemodinamik yanıtı kontrol amacıyla genel anestezi protokolümüze ilaveten kullandığımız ilaçların (esmolol 1 mg/kg, alfentanil 30 mcg/kg ve esmolol 0,5 mg/kg-alfentanil 30 mcg/kg) birbirleriyle karşılaştırılmaları esnasında her 3 grupta hastalarda standart bir hipnotik düzeyin (BİS 40-60) sağlandığını gözlemledik.

F-SONUÇ

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona yanıt olarak ortaya çıkan artmış kan basıncı ve kalp hızını kontrol altına almak amacıyla çeşitli yöntemler denenmiştir. Bunlar arasında; opioidlerle anestezi derinliğini arttırmak, lidokain ile laringeal reflekslerin baskılanması, bolus veya infüzyon şeklinde esmolol kullanımı, verapamil, nikardipin veya diltiazem kullanımı sayılabilir.

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıtta oluşabilecek değişimleri kontrol altına almak amacıyla esmolol ve alfentanil pek çok çalışmada kullanılmıştır (14,15,27,28,35,36). Aynı amaçla her iki ilacın ayrı ayrı ve birlikte yarı doz kombinasyonu kullanımlarını karşılaştırmayı hedefledik.

Standart hipnotik düzeyin (BİS 40-60) olduğu her üç grupta da hemodinamik stabilitenin sağlandığını gözlemledik. Grup III'de, diğer iki grupta da (Grup I ve Grup II) tesbit edilen benzer KAH ve kan basıncı (SAB, DAB, OAB) değerlerine ulaşmamızın yanısıra esmolol-alfentanil yarı doz kombinasyonunun (Grup III) olası ilaç yan etkilerini azaltarak kulanımda avantaj sağlayabileceği kanısına vardık.

G-ÖZET

Bu çalışmada, kısa etkili bir opioid ajan olan alfentanil ile kardiyoselektif beta-bloker olan esmololün ayrı ayrı ve birlikte kullanımlarında, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıt ve Bispektral indeks (BİS) değerleri üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik.

ASA I, II gruba dahil, 20-40 yaşları arasında 60 hastayı rastgele 3 grup oluşturularak çalışmamıza dahil ettik. Anestezi indüksiyonunda 2 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rokuronyum intravenöz yolla verdik ve 1 dakika sonra Grup I'e (n=20) esmolol 1mg/kg, Grup II'ye (n=20) alfentanil 30 mcg/kg ve Grup III'e (n=20) alfentanil 15mcg/kg + esmolol 0,5 mg/kg uyguladık. 2 dk sonra tüm olguları orotrakeal entübe ettik. Hastaları indüksiyon öncesi bazal değerleri (BD) ile indüksiyon sonrası değerleri (İS), test ilacı sonrası değerleri (TİS), entübasyon sonrası (ES) ve ES 1., 3., 5. dakika verilerini kaydettik.

Çalışmamızda esmolol 1 mg/kg kullandığımız grupta (Grup I) ve alfentanil 30 mcg/kg kullandığımız grupta (Grup II), tüm ölçüm zamanlarında istenen KAH değerlerine yakın sonuçlara ulaştık. Esmolol-alfentanil yarı doz kombinasyonu kullandığımız grupta (Grup III) ise klinik olarak KAH'da en belirgin azalmaları saptamamıza rağmen tüm sonuçlar diğer iki grupta olduğu gibi normal sınırlar aralığında idi.

Kan basıncı (SAB, DAB, OAB) değerleri Grup I'de tüm ölçümlerde normal sınırlar içinde bulundu. Kullandığımız esmolol dozunun kan basıncını kontrol altında tutmada yeterli olabildiği kanısına vardık. Alfentanil grubunda (Grup II) da esmolol grubundaki gibi yeterli hemodinamik baskılamanın sağlanabildiğini düşündük. Esmolol-alfentanil grubunda (Grup III) ise kan basıncı (SAB, DAB, OAB) ölçümleri klinik olarak anlamlı seviyelerde idi. Bu grupta entübasyon sonrası değerler diğer iki grupta karşılaştırıldığında daha düşük seviyelerde iken bu değerler klinik yönden istenmeyen düzeylere inmedi.

HBÜ verileri değerlendirildiğinde üç grupta da klinik açıdan normal aralıklarda bulunarak miyokardın oksijen tüketiminin artmadığı kanısına vardık.

Hastaların SpO₂ değerlerinde ki değişim tüm gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ve üç grubumuzda da SpO₂ değerleri normal aralıklarda gözlendi.

Her üç grupta da yeterli hipnotik düzeyin sağlandığını (BİS 40-60) BİS ölçümleriyle tespit ettik.

Sonuç olarak; esmolol, alfentanil ve esmolol-alfentanil yarı doz kombine gruplarında, standart hipnotik düzey sağlanarak (BİS 40-60) uygulanan laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtın kontrolünde, benzer KAH ve kan basıncı (SAB, DAB, OAB) değerlerine ulaştık. Esmolol-alfentanil kombinasyonu ile doz azaltılarak ilaç yan etkilerden korunmanın yanında laringoskopi ve trakeal entübasyona hemodinamik yanıtın da baskılanabileceğini düşündük.

H-KAYNAKLAR

- 1) Morgan GE, Mikhail MS. Anaesthesia for patients with cardiovascular disease. Clinical Anesthesiology, 3th Ed. Appleton & Lange, Stamford 2002: 393-4.
- 2) Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon. Klinik Anestezi, 3üncü Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 2004: 243-73.
- 3) Collins JV. Endotracheal Anaesthesia Complications. Principles of Anesthesiology, 3th Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1993: 565-95.
- 4) Atlee LS, Dhamee SM. The use of esmolol, nicardipine or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation: Anesth Analg 2000; 90: 280-6.
- 5) Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi, 1. Baskı. MER Matbaacılık ve Yayıncılık İstanbul 1997: 64-76.
- 6) B-J Collett. Opioid tolerance: The clinical perspective. Br J Anaesth 1998; 81: 58-68
- 7) Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji 9. Baskı Haccettepe TAŞ Kitapçılık, Ankara 2000: 986-91.
- 8) J.W-Sear. Recent advances and developments in the clinical use of i.v. opioids during preoperative period. Br J Anaesth 1998; 81: 38-50.
- 9) Collins JV. Intravenous Anaesthesia: Narcotic Agents. Principles of Anesthesiology, 3th Ed. Lea & Febiger Philadelphia 1993: 722-6.

- 10) Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji 9uncu Baskı Haccettepe TAŞ Kitapçılık, Ankara 2000: 545-53.
- 11) Katzung GB. Basic & Clinical Pharmacology 8th Edition Lange-Medical Books 2001: 144-6.
- 12) Wiest D. Clinical Pharmacokinetic. Aclis International Limited 1995: 190-202.
- 13) Sharma, Suman, MD, Mitra, Sukanya, MD, Grover, Vinod Kumar, MD. Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. Can J Anaesth 1996; 43(8):778-82.
- 14) Meningaux C, Guignard B, Adam F, Sesler DI, Joly V, Chauvin M. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. Br J Anaesth 2002; 89(6):857-62.
- 15) 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 Anaesth Scand 2001; 45:1011-22.
- 16) Collins JV. Intravenous Anaesthesia: Non-barbiturates, Non-narcotic Agents. Principles of Anesthesiology, 3th Ed. Lea & Febiger Philadelphia 1993: 768-72.
- 17) Morgan GE, Mikhail MS. Nonvolatile Anesthetic Agents. Clinical Anesthesiology, 3th Ed. Appleton & Lange, Stamford 2002: 173-4.
- 18) Morgan GE, Mikhail MS. Neuromuscular Blocking Agents. Clinical Anesthesiology, 3th Ed. Appleton & Lange, Stamford 2002: 196.
- 19) Kayhan Z. İnhalasyon Anestezikleri. Klinik Anestezi 3üncü Baskı Logos Yayıncılık, İstanbul 2004: 91.

- 20) Morgan GE, Mikhail MS. Inhalation Anesthetics. Clinical Anesthesiology, 3th Ed. Appleton & Lange, Stamford 2002: 145.
- 21) Deman TW, Swanson LE, Rosow D. Pediatric evaluation of the BIS monitor and correlation of BIS with end tidal sevoflurane concentration in infants and children Anesth Analg 2000; 90: 872-7.
- 22) Tempe KD. In search of a reliable awareness monitor. Anesth Analg 2001; 92:802-4.
- 23) Goto T, Nakata Y. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. Br J Anaesth 2000; 85: 359-63.
- 24) Watcha FM. Investigations of the Bispectral Index Monitor in pediatric anesthesia. Anesth Analg 2001; 92: 805-7.
- 25) Genidağlı S, Demirbilek S, Baysal Z. Anestezi derinliği ve BIS monitörizasyonu. Türk Anes ve Rean Der Dergisi 2001; 9: 260-4.
- 26) Collins JV. Endotracheal Anaesthesia Basic Considerations. Principles of Anesthesiology, 3th Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1993: 460-8.
- 27) Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts HJ. Comparison of the effects of dexmedetomidine and esmolol on myocardial oxygen consumption in dogs. E J A 2004; 21(12):957-66.
- 28) Black TE, Kay B, Healy TEJ. Reducing the haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. A comparison of alfentanil with fentanyl. Anaesthesiology 1984; 39: 883-7.
- 29) Martineau RJ, Tousignant CP, Miller DR, Hull KA. Alfentanil controls the haemodynamic response during rapid-sequence induction of anaesthesia. Can J Anaesth 1990; 37: 755-61.

- 30) Scamman F, Ghoneim M, Korttila K. Ventilatory and mental effects of alfentanil and fentanyl. *Acta Anaesth Scand* 1984; 28:63-7.
- 31) Patrick M, Eager BM, Toft DF, Sebel PS. Alfentanil supplemented anaesthesia for short procedures. A double-blind comparison with fentanyl. *Br J Anaesth* 1984; 56: 861-6.
- 32) Sheppard S, Eagle CJ, Strunin L. A bolus dose of esmolol attenuates tachycardia and hypertension after tracheal intubation. *Can J Anaesth* 1990; 37: 202-5.
- 33) Oxorn D, Knox JW, Hill J. Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Can J Anaesth* 1990; 37: 206-9.
- 34) Helfman SM, Gold MI, DE Lisser EA. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol ? *Anesth Analg* 1991; 72: 482-6.
- 35) Pathak D, Slater RM, Ping SS. Effects of alfentanil and lidocaine on the hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *J Clin Anesth* 1990; 2: 81-5.
- 36) Kirby IJ, Northwood D, Dodson ME. Modification by alfentanil of the haemodynamic response to tracheal intubation in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 384-7.
- 37) Hiller A, Klemola UM, Saarnivara L. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and lidocaine without neuromuscular blocking drugs in children. *Acta Anaesth Scand* 1993; 37: 725-9.
- 38) Reid C, Crosby E, Reid D. Sinus arrest following administration of alfentanil. *Can J Anaesth* 1991; 38: 540-1.
- 39) Miller D, Martineau R. Esmolol for control of haemodynamic responses during anaesthetic induction. *Can J Anaesth* 1989; 36: 164-5.

- 40) Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY. A comparison of lidocaine, fentanyl and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesth* 1996; 34(2):61-7.
- 41) Miller D, Martineau R, Wynands JE, Hill J. Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian multicentre trial. *Can J Anaesth* 1991; 38:849-58.
- 42) Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K, Sarna S. Modification of the haemodynamic responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation with alfentanil, esmolol and their combination. *Can J Anaesth* 1995; 42: 298-304.
- 43) Wang L, Luo A, Wu X. Bolus administration of esmolol for preventing the haemodynamic response to tracheal intubation: a multicenter clinical study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1999; 79(11): 828-31.
- 44) Hartley M, Morris S, Vaughan RS. Teaching fiberoptic intubation. Effect of alfentanil on the haemodynamic response, *Anaesthesiology* 1994; 49: 335-7.
- 45) Göğüş D, Tahtacı N, Öner Ü ve ark. Trakeal entübasyonun stres yanıtına fentanil ve alfentanilin etkileri, *Türk Anest ve Rean Dergisi*, 1996, 24: 29-33.
- 46) Ashton WB, James MF, Janicci P. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation by magnesium sulphate with and without alfentanil in hypertensive proteinuric patients undergoing caesarian section. *Br J Anaesth* 1991; 67: 741-7.
- 47) Chung KS, Sinatra RS, Halevy JD, Paige D, Silverman DG. A comparison of fentanyl, esmolol and their combination for blunting the haemodynamic responses during rapid-sequence induction. *Can J Anaesth* 1992; 39: 774-9.
- 48) Cheng MH, Gong Z, Luo A. Effects of alfentanil and esmolol on hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. *China Med Sci J* 1999; 14(3):189-92.

- 49) Kayhan Z. Kardiyovasküler Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi, 3üncü Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 2004: 308-10.
- 50) Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1978; 57(3): 549-56.
- 51) Kelsaka E, Barış S, Karakaya D. Laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıtın önlenmesinde lidokain, magnezyum ve fentanilin karşılaştırılması. *Türk Anes ve Rean Der Dergisi*. 2002; 30: 369-75.
- 52) Kaplan JA. Hemodynamic monitoring. *Clinical Cardiology Monographs*. Grunne&Stratton, Newyork1979: 71-115.
- 53) Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 872-7.
- 54) Renna M, Venturi R. Bispectral index and anesthesia in the elderly. *Minerva Anesth* 2000 ; 66 : 398-402.
- 55) Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 161-7.
- 56) Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 666–71.
- 57) Kerssens C, Klein J, van der Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalographic bispectral index. *Anesth Analg* 2001; 92: 1210–4.

- 58) Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 53: 780-5.
- 59) Leslie K, Sessler DI, Smith WD, et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 53: 52-63.
- 60) Sebel PS. Can we monitor depth of anesthesia? *Anesth Analg* 2001; 92: 94–8.
- 61) Kearse LA Jr, Manberg P, Chamoun N, Debros F. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994 ; 81: 1365-70.
- 62) Johansen JW. Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol-alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93(6): 1526-31.
- 63) Berkenstadt H, Loebstein R. Effect of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89(3): 509-11.
- 64) Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997 ; 87:808-15.
- 65) Koitabashi T, Johansen JB, Peter S. Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anaesthesia. *Anaesth Analg* 2002; 94: 1530-3.
- 66) Irene A, Iselin-Chaves, Ginoberg B et al. Changes in the auditory evoked potentials and bispectral index following propofol or alfentanil. *Anaesthesiology* 2000; 92: 1300-10.