

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I. ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
Şef. Uzm. Dr. SİBEL OBA

İNTRAKRANİAL CERRAHİDE PROFİLAKTİK ESMOLOL İNFÜZYONUNUN
HEMODİNAMİ VE FENTANYL TÜKETİMİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Gelincik Semra Özten

İSTANBUL 2005

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr.Sibel Oba'ya,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr.Ayşe Hancı'ya,

Tez çalışmalarımda yardım ve desteğinden dolayı Dr.İnci Paksoy'a,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şef Yardımcısı Dr.Birsen Ekşioğluna,

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım I ve II Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği şef yardımcıları, başasistanları ve uzmanlarına, beraber zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenleri, yoğun bakım hemşireleri ve personeline,

Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan sevgili ailem özellikle de Özlem ve Ümit İskender Özten'e, sonsuz teşekkürlerimle....

Dr.Gelincik Semra Özten

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	4
GENEL BİLGİLER	6
GEREÇ YÖNTEM	35
BULGULAR	37
TARTIŞMA VE SONUÇ	57
ÖZET	61
KAYNAKLAR	64

GİRİŞ

Intrakraniyal girişimlerde, stabil hemodinami sağlamak için pek çok ilaç ve yöntem kullanılmıştır. Nöroşirürji operasyonlarında uygulanacak anestezi yöntemi hemodinamik stabilite sağlamalı, intrakraniyal basınç ve beyin genişlemesi üzerine minimal etkili olmalıdır. Anesteziden hızlı ve öngörülebilir bir uyanma sayesinde, cerrahi sonrasında erken nörolojik durum değerlendirmesi yapılabilirdir.

Çeşitli hasta gruplarında risk oluşturduğu için (Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık vb.) stabil hemodinami önemlidir. Bu sırada bir seri metabolik ve hormonal değişiklikler gelişir. Vital organların fonksiyonlarını korumaya yönelik bu değişikliklerin, aşırı gelişmesi organizma için oldukça zararlıdır. Hormon rezervleri aşırı şekilde mobilize olur, metabolizma katabolik hale geçer, oksijen tüketimi artar. Sonuçta miyokard iskemisi, ventriküler aritmi, sol ventrikül yetersizliği, serebral hemoraji ve ani ölüm meydana gelebilir. Taşikardi, kalbe kan basıncı artışına göre daha fazla yük oluşturmaktadır. Çünkü taşikardi, kalbin miyokard oksijen tüketiminin artırırken, diastolik dolumu da azaltmaktadır. Bu da etkili koroner akımı engellemektedir.

İntrakraniyal girişimler ağrı verici stimulus yoğunluğunda sık değişimlerin olduğu girişimlerdir. İndüksiyon, çivili başlık, kraniotomi, ekstubasyon ve peroperatif dönemlerde, intrakranial kompliansı bozulmuş ve artmış kafa içi basıncı olan hastalar için hemodinamik stabilite çok önemlidir.

Belirgin ve uzun süreli hipertansiyon kafa içi basınçta belirgin artışa sebep olur ve bu da beyin perfüzyon basıncını azaltır ve herniasyon riski yaratır. Beyin perfüzyon basıncı ; ortalama arter basıncı ile kafa içi basınç arasındaki farktır. Arteriyel hipertansiyon beyin kan akımını artırır. Beyin ödemeine sebep olur.

Anestezi laringoskopi ve trakeal entubasyon, ekstubasyonla oluşan stres cevap, anestezi idamesinde karşılaşılan hipertansiyon, taşikardi; narkotik analjezikler, inhalasyon yoluyla sağlanan derin anestezi, lokal anestezi, adreno reseptör blokörleri, vazodilatörler gibi ilaçlarla baskılanmaya çalışılmaktadır.

Esmolol acil müdahale gerektiren durumlar için kullanılan bir B₁ selektif (kardioselektif) antagonisttir. İntraoperatif ve postoperatif şartlarda hipertansiyon ve taşikardinin kontrol altına alınması için kullanılır.

Hedef, kafa içi basıncını artırmadan veya beyin kan akımını bozmadan kontrollü bir şekilde trakeal entubasyon, anestezi idamesi ve trakeal ekstubasyon gerçekleştirmektir.

GENEL BİLGİLER

NÖROFİZYOLOJİ VE ANESTEZİ

Anestezik ajanların, beyin metabolizması, kan akımı, beyin omurilik sıvısı dinamikleri, intrakranial volüm ve basınç üzerine belirgin etkileri vardır.

Beyin kan akımı: Erişkinlerde beyin kan akımı 750 ml dak^{-1} dır (kalp debisinin % 10-15'i), ortalama 100 gramı dak'da 50 ml ile perfüze olur. 20-25 ml olunca elektroensefalogramda yavaşlama olur, 15-20 ml olunca elektroensefalogram düz olur. 10 ml'nin altında geriye dönüşü olmayan beyin hasarı oluşur.(1, 2)

Beyin kan akımının düzenlenmesi: 1) Beyin perfüzyon basıncı, ortalama arter basıncı ile kafa içi basıncı arasındaki farktır. Normalde 80- 100 mmHg arasındadır. Ayrıca kafa içi basıncı normalde 10 mmHg'nin altında olduğu için primer olarak ortalama arter basıncına bağlıdır. Kafa içi basınçta orta ile ileri derecede artışlar ($> 30 \text{ mmHg}$), ortalama arter basıncı normal olsa dahi, beyin perfüzyon basıncı ve beyin kan akımında belirgin bozulmaya neden olur. Beyin perfüzyon basıncı 50 mmHg'nin altına düştüğünde elektroensefalogram'da yavaşlama görülürken 25-40 mmHg arasında tipik olarak düz elektroensefalogram gözlenir. Perfüzyon basıncının 25 mmHg'dan az olması geriye dönüşü olmayan beyin hasarı ile sonuçlanır.(1, 2)

2)Otoregülasyon: Beynin damar yapısı beyin perfüzyon basıncındaki değişikliklere hızla adapte olur. Ancak ortalama arter basıncındaki ani değişiklikler, otoregülasyon sağlam olsa bile bazal kan akımında geçici değişikliğe sebep olur. Beyin perfüzyon basıncında düşme serebral vazodilatasyon, yükselme ise vazokonstriksiyona sebep olur. Normal kişilerde , ortalama arter basıncı 60-160 mmHg arasında olduğunda beyin kan akımı neredeyse sabit kalır. Bu sınırların dışında kan akımı basınca bağımlı hale gelir. 150-160

mmHg'nın üzerindeki basınçlar, kan beyin bariyerini bozar ve beyin ödemi ve kanama ile sonuçlanır. Kronik arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda, serebral koruma daha yüksek basınçlarda oluşur.(1, 2)

3)Respiratuar Gaz Basınçları: Beyin kan akımı 20 ile 80 mmHg arasındaki basınçlarda direkt olarak PaCO₂ ile orantılıdır. Kan akımı, PaCO₂' nda her mmHg değişikliğe yaklaşık 1-2 ml.100 mg⁻¹ dak⁻¹ değişir. Belirgin hiperventilasyon (PaCO₂ < 20 mmHg)oksijen Hb eğrisini sola kaydırır ve beyin kan akımı değişikliği ile birlikte normal kişide dahi beyin fonksiyonlarında bozukluğu düşündüren EEG değişikliklerine yol açar.

Otonomik etkiler: İntrakranial damarlar sempatik (vazokonstriktif), parasempatik (vazodilatör) ve nonkolinerjik nonadrenerjik lifler (serotonin, VIP) tarafından innerve edilir. Yoğun sempatik uyarı beyin damarlarında belirgin vazokonstrüksiyonla beyin kan akımında kısıtlama yapar.

Şiddetli hipertansiyon, tümörler, travma, stroklar, enfeksiyon, belirgin hiperkapni, hipoksi ve sürekli epileptik aktivite kan beyin bariyerini bozabilir.

Kitle lezyonu olan hastalarda anestezi ve kraniyotomi

Premedikasyon: İntrakraniyal hipertansiyondan kuşku duyuluyorsa premedikasyondan kaçınılmalıdır. Solunum depresyonuna sekonder gelişen hiperkapni kafa içi basıncını artırır ve ölümcül olabilir. Kafa içi basıncı normal olan hastalara çoğunlukla benzodiazepin (oral diazepam veya intravenöz ya da intramüsküler midazolam) verilir.

İndüksiyon: İntrakraniyal kompliansı bozulmuş veya zaten artmış kafa içi basıncı olan hastalar için anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entubasyon kritik dönemlerdir. Hedef kafa içi basıncını artırmadan veya beyin kan akımını bozmadan yavaş kontrollü bir şekilde trakeal entubasyonu gerçekleştirmektir. İndüksiyon sırasındaki arteriyel hipertansiyon beyin kan akımını artırır ve serebral ödeme neden olur. Belirgin ve uzun süreli hipertansiyon kafa

içi basınçta belirgin artışa neden olur ve serebral perfüzyon basıncını azaltır ve herniasyon riski yaratır. Arter kan basıncındaki aşırı düşüşler, beyin perfüzyon basıncını bozduğu için aynı oranda zarar vericidir (1, 2).

Yüzeysel genel anestezi altında yapılan trakeal entübasyon sırasında; öksürme, ıkınma, hipoksi, hiperkapni bulunmasa da laringoskopi ve tüpün trakea içine yerleştirilmesi sırasında sempatik aktivite artışının bir göstergesi olarak taşikardi ve kan basıncında yükselme olmaktadır(3, 4). Anestezinin derinleştirilmesi sonucu bu etkiler azalmakta veya tamamen kalkmaktadır. Kalp hızındaki artış yaklaşık olarak 20 atım. dak⁻¹, sistolik basınçta 50 mmHg, diastolik basınçta 30 mmHg dolayında yükselme olup, bu değişiklikler laringoskopi ile başlamakta, 1-2 dakika içinde maksimuma ulaşmakta ve 5. dakikada laringoskopi öncesi değerlerine inmektedir(3). Taşikardi dışında ekstrasistol ve prematüre ventriküler atımlar da görülebilmektedir. Bu etkiler sağlıklı bireylerde sorun yaratmazken, hipertansif ve/veya iskemik kalp hastalığı olanlarda sorun yaratabilmektedir (3, 5).

Laringoskopi ve entübasyona alınan kardiovasküler yanıt, bu işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede yaptığı bir refleks sonucu ortaya çıkmaktadır (3, 4, 5, 6).

Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için; derin anestezi, topikal anestezi (direkt veya transtrakeal sprey, lidokain inhalasyonu veya gargarası), işlemden birkaç dakika önce intravenöz lidokain, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatörler, alfa ve beta adrenerjik blokerler, prekürarizasyon, alfentanil ve fentanil gibi ilaçlar kullanılmaktadır (3, 4, 5, 6,).

En sık uygulanan indüksiyon tekniği, kafa içi basıncını azaltmak ve laringoskopi ve entübasyonun kötü etkilerini yok etmek için tiyopental veya propofol ile beraber hiperventilasyon uygulanmasıdır. Özellikle genç hastalarda tiyopentalden hemen önce uygulanabilen intravenöz opioid-örneğin fentanil -sempatik yanıtı baskılayabilir.Hipertansif

hastalarda taşikardiyi önlemek için esmolol etkilidir.(1, 2)

Kontrollü hiperventilasyonu hızlandırmak ve trakeal entübasyonu sağlamak için genellikle nondepolarizan kas gevşetici bir ajan verilir. (1, 2)

Anestezi idamesi: Anestezi idamesi inhalasyon anesteziği, opioid, kas gevşetici ile sürdürülür. Öğürme, ıkınma veya hareketi önlemek için tam paralizi sağlanmalıdır.

Laringoskopi, deri insizyonu, duranın açılması, periost manipülasyonu ve kapatma gibi en çok uyarının olduğu dönemlerde anestezi gereksiniminin artması beklenir. (1, 2)

İntraoperatif dönemde, PaCO₂ değeri 25-30 mmHg tutulacak şekilde hiperventilasyon yapılmalıdır. PaCO₂'nin düşük olduğu durumların çok az yararı vardır, serebral iskemi ve oksijenin Hb'den disosiasyonunu bozar. PEEP ve düşük hızda yüksek tidal volüm uygulamalarından kaçınılmalıdır. Çünkü santral venöz basıncı artırarak kafa içi basıncı artırabilirler.

İntravenöz sıvı tedavisi, glukoz içermeyen izotonik kristaloidler (laktatlı ringer veya normal salin) veya kolloidler ile sınırlandırılmalıdır.

Derlenme: Nörolojik fonksiyon kaybı olmadığı sürece, kraniyotomi yapılan hastalar ekstübe edilebilir. Bu sırada ıkınma intrakranial kanama başlatabilir ve beyin ödemi kötüleştirebilir. Bunun için pek çok anestezi ekstübasyon öncesi propofol, tiyopental düşük dozda uygulayabilir. Aşırı dozda opioid veya uzun süreli volatil anestezi uygulanması sonrası uyanma gecikebilir. Nörolojik muayenenin yapılması gecikir .(1, 2,)

BARBİTURATLAR

Barbituratların santral sinir sistemi üzerine dört major etkisi vardır.1) Hipnoz 2) Bazal metabolik hızın depresyonu 3) Serebral vasküler direnç artışına bağlı olarak bazal kan akımında azalma 4) Antikonvulsif aktivite . Bu özellikleri nedeni ile barbituratlar, özellikle tiyopental, nöroanestezi en sık kullanılan indüksiyon ajanlarıdır.

Barbituratlar, elektroensefalografi izoelektrik olana dek, bazal metabolik hız ve bazal kan akımını doza bağlı olarak azaltır. Bu noktada, yaklaşık %50 oranında maksimal azalma gözlenir; ek barbiturat metabolik hızı daha fazla azaltmaz. Bununla birlikte izofluranın aksine, barbituratlar metabolik hızı beyin her yerinde eşit olarak azaltır. Beyin metabolizma hızı, bazal kan akımından biraz daha fazla deprese olur, bu şekilde metabolik sunum metabolik gereksinimden fazla olur (beyin parsiyel basıncı korunduğu sürece). Barbituratlara bağlı gelişen serebral vazokonstriksiyon yalnız normal alanlarda olduğu için, bu ajanlar kan akımının beyin normal alanlarından iskemik alanlarına yönlenmesine neden olur (ters steal fenomeni). İskemik alanlardaki damar yatağı maksimal olarak genişler ve iskemik vazomotor paralizi nedeni ile barbiturat tarafından etkilenmez.

Barbituratlar aynı zamanda beyin omurilik sıvısı emilimini artırmaktadır. Beyin omurilik sıvısı hacmindeki azalma, bazal kan akımı ve beyin kan volümündeki azalmalarla birlikte barbituratları kafa içi basıncını azaltmada çok etkili kılmaktadır. Aynı zamanda antikonvülzan etkileri nöbet geçirme riski yüksek olan nöroşirürji hastalarında avantajlıdır. Nöbet aktivitesi ile artan metabolik gereksinim iskemik alanlarda sekonder hasarı hızlandırmaktadır. Metoheksitalin düşük dozları epilepsi hastalarında nöbet odaklarını aktive edebilir, ancak yüksek dozları diğer barbituratlar gibi antikonvülzan etkilidir. Barbituratların diğer olası etkileri arasında sodyum kanallarını bloke etmesi, kalsiyumun hücre içinde birikimini azaltması, serbest radikal oluşumunu önlemesi ya da baskılaması ve iskemik beyin hasarı sonrası beyin ödemi azaltması sayılabilir. (7, 8)

TİYOPENTAL

Anestezi uygulamasında kullanılan tiyobarbitüratlarda 2. karbondaki oksijen atomunun yerini bir sülfür (S) atomu almıştır. Bu küçük kimyasal değişiklikler barbitüratın santral sinir sistemindeki etkisinin çabuk başlamasını ve kısa sürmesini sağlar(9).

Tiyopentalin intravenöz uygulanmasını takiben santral sinir sistemindeki etkisinin başlangıç zamanı, fizikokimyasal özellikleri ile özellikle yüksek lipid eriyebilirliği ve pKa değeriyle ilgilidir. Tiyopentalin santral etkilerinin şiddeti ise dozla ilgilidir. Yüksek doz etki süresini uzatabilir. Tiyopentalin 3 - 5 mg. kg⁻¹ dozda uygulanması, 10 - 15 dakika süren bilinç kaybı ve 5 - 10 dakika süren bir anestetik devre oluşturur.

Tiyopentalin etkisinin kısa olmasının nedeni ilacın beyinden diğer dokulara yeniden dağılımıdır. Tiyopentalin beyinden yeniden dağılımında kaslar ve cilt dokusu yağ dokusundan daha önemli bir rol oynar. Yağ dokusu gibi az kanlanan dokulara yavaş redistribüsyonu ise tiyopentalin postanestetik santral sinir sistemi etkilerinden kurtulmaya yardım eder. Yağ dokusunun tiyopentale ilgisi çok azdır. Bu nedenle yağ dokusunda tutulması uzun bir zaman alır. Çok kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi çabuk yıkılmalarından değil, kandan çok kısa sürede taşınmalarındandır. Tiyopentalin hepatik metabolizması yavaştır, % 1'den azı değişmeden idrarla atılır. Majör metabolizma yolu oksidasyondur(9).

Etki Mekanizmaları :

Barbitüratlar esas olarak retiküler aktive edici sistemi deprese ederler. Santral sinir sisteminde spesifik sinapslarda iki tip etki oluştururlar;

İnhibitör nörotransmitterlerin etkilerini kolaylaştırır veya artırır. GABA'nın etkisi ile açılan Cl⁻ iyon kanallarının uzun süre açık durumda kalmasına neden olarak ve kanalların içini tıkayarak (kanal blokörü gibi) etki ederler.

Eksitator nörotransmitterlerin (asetilkolin, glutamik asit) sinaptik etkilerini inhibe eder, yüksek dozlarda sinaptik iletimi bloke ederler. Tüm bu bulgular barbitüratların santral sinir sistemindeki etkilerinin spesifik barbitürat reseptörleri aracılığı ile oluştuğunu düşündürmektedir(9).

Santral Sinir Sistemindeki Etkileri

A - Yüksek (Anestetik) dozlarda: Tiyopental

1. Beynin oksijen tüketimini azaltır, beyin metabolizma hızını önemli derecede düşürür. Beyin metabolizma hızındaki azalma beyin kan akımı gereksiniminde azalmaya neden olur, bu beyin damarlarında vazokonstriksiyon oluşması ile sağlanır.

2. Beyin kan akımındaki azalma, beyin kan volümünde ve intrakraniyal basınçta düşmeye neden olur. Beyin metabolizması üzerindeki bu etki beynin hem hasara uğrayan hem de perfüze olan sağlam bölgelerini korur. Tiyopental, beynin kan akımını azaltması, perfüzyon basıncını artırması, metabolizma hızını düşürmesi nedeniyle kafa içi basınç artışı olan hastaların endüksiyonunda çok yararlı bir ajandır.

3. Hipnoz, Sedasyon ve Bilinç kaybı,

4. Antikonvülzif etki.

B - Düşük dozlarda (25 - 50 mg): Ağrı eşliğini düşürür. Bu nedenle «antianaljezik» veya «hiperaljezik» etki gösterir. Yüksek dozlarda da cerrahi anestezi oluşturmaz, aksine kardiyovasküler ve solunum depresyonu oluşturur. Analjezik etkisi yoktur(10,11).

Kardiyovasküler Etkileri

Kalp : Doza bağlı olarak direkt miyokard depresyonu oluşturur. Aynı zamanda koroner kan akımı, kalp hızı ve miyokardın oksijen tüketimini artırır. Kesin sonuç doza bağlı olarak kan basıncı, kardiyak output ve stroke volümdeki düşmedir. Tiyopental enjeksiyon hızına bağlı olarak kardiyovasküler depresyon oluşturur.

Erişkinde 50 mg. kg⁻¹ dozunda verilmesi halinde kan basıncında hiç bir değişiklik oluşturmaz. Damarlarda : Direkt olarak damar düz adalesini etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Venöz tonüsü azaltır ve venöz dönüşte azalmaya neden olur. Histamin salınımına neden olur : Hipotansiyon, ürtiker, allerjik reaksiyon oluşturabilirler(9).

Solunuma Etkileri

Tiyopental dozla ilgili olarak :Solunumu deprese eder. Solunum merkezinin CO₂'e cevap verme yeteneğini baskılar. Laringospazm ve bronkospazmı davet edebilir(9, 10).

Karaciğere Etkileri

Tiyopental indüksiyon dozlarında (3 - 5 mg. kg⁻¹) karaciğer fonksiyonunda önemli bir değişiklik oluşturmaz. Yüksek dozlarda hepatik fonksiyonda geçici değişikliklere neden olabilir. Ancak bu değişikliklerin klinik olarak önemi yoktur. Yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımı (beyin travmasında) hepatik enzim fonksiyonunu indükleyebilir(9, 10).

Böbreklere Etkisi

Tiyopentalin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi primer olarak renal kan akımı ile ilgilidir. Kardiyovasküler depresyon renal kan akımında azalma ve böylece böbrek fonksiyonunun düşmesine neden olur(9, 10).

Diğer Farmakolojik Etkileri

Tiyopental plasentadan fötüse geçmesine karşın gebe uterus üzerinde çok az etkilidir. Tiyopental nöromusküler kavşakta önemli bir etki oluşturmaz ve kas gevşetici ilaçlarla etkileşmez.

Yan Etkileri

Barbitüratların kullanılmasından sonra derlenme uzun sürer. Tiyopental veya metoheksitalden sonra hastalar 24 saat araba kullanmamalıdır. Lokal etkileri : Tiyopentalin % 2,5 veya metoheksitalin % 1 konsantrasyonda intravenöz olarak enjeksiyonu çok nadiren venöz irritasyon veya tromboza neden olur(10).

Kontrendikasyonları

Akut intermitant porfiri ve muhtemelen hem sentezinde yetmezlik gösteren diğer porfirilerde kontrendikedir. Rölatif kontrendikasyonları; infantlar, yenidoğanlar ve yaşlı

hastalar, kardiyak rezervi sınırlı hastalar (Mitral stenozu, kalp tamponatı, hipovolemi), karaciğer, böbrek yetmezliği ve endokrin bozuklukları bulunan hastalardır (9).

OPIOİDLER

SINIFLAMA

Doğal olanlar: Morfin, kodein, papaverin

Yarı sentetik olanlar; Eroin, dilaudid

Sentetik olanlar;

Morfin deriveleri (levarfonol)

Metadon deriveleri (Metadon)

Fenilpiperidin deriveleri (dolantin, fentanil vb)(11)

Morfin opioidlerin prototipidir. Moleküler yapısı iç içe geçmiş beş adet halkadan oluşur. Beş halkadan oluşan bu iskelet yapıya bağlı olan fonksiyonel grupların modifiye edilmesi ile farmakolojik özellikleri değişir. Semisentetik opioidlerin oluşturulmasında bu özellikten yararlanılmıştır. Sentetik opioidler ise kaynaşmış olan halkaların sayısının giderek azalması sonucu elde edilirler. Bugün opioidlerin bir çok temel özelliklerinin morfin benzeri etkiden sorumlu olmadığı, stereokimyasal yapısının bu etkiyi yarattığı düşünülmektedir.(13, 14)

Opioid reseptörleri

Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar (tablo 1)(13)

Tablo 1: Opioid reseptörlerin tiplerine göre sınıflamaları ve etkiler

Reseptör tipi	Prototip ligand		Etkiler
	Endojen	Eksojen	
Mü1	Betaendorfin	Morfın	Supraspinal analjezi
Mü2	Betaendorfin	Morfın	Solunum depresyonu, kardiovasküler etkiler, gastrointestinal etkiler
Delta	Enkefalin	–	Spinal analjezi
Kappa	Dinorfin	Ketosiklazosin	Spinal analjezi, sedasyon
Epsilon	Betaendorfin	–	Hormon
Sigma	–	N-allilnonnetazosin	Psikomimetik etkiler, disfori

Tablo 2: Opioidlerin İntrensek Aktiviteleri ve Sentetik Orijinlerine Göre Sınıflanması

(12, 13)

Agonistler	AgonistAntagonistler	Antagonistler
Fenantrenalkaloidler -Morfin -Kodein -Tebain Semisentetik opioidler -Diasetil morfin (Eroin) -Hidrokodeon -Hidromorfon -Oksimorfon Sentetik opioidler -Morfinan türevleri Levorfanol -Fenilpiperidin deriveleri Meperidin Fentanil Alfentanil Sufentanil Remifentanil	Semisentetik opioidler -Buprenorfin -Nalbufin Sentetik opioidler -Benzomorfon deriveleri Pentazosin -Morfinan türevleri Butorfanol Dezosin	Nalokson Naltreksen

Santral sinir sistemine etkileri

Opioidler santral sinir sistemini eskite ya da deprese edebilirler. Santral sinir sisteminin depresyonu klinik olarak analjezi, solunum ritminde değişiklik, Őuur düzeyinde değişiklik ve EEG değişiklikleri Şeklinde ortaya çıkar. Uyarıcı etkileri ise miyozis, bulantı ve kusmadır (12).

Analjezi:Tüm eksojen verilen opioidler analjezik etkilerini endojen opioid nörotransmitterlerin spesifik reseptörlerde oluşturdukları etkileri taklit ederek meydana getirirler (12)

Tablo 3: Opioidlerin eş analjezik dozları (12, 13)

OPIOİD	Veriliş yolu	Eş analjezik dozları(mcg)
Morfin	Parenteral	10
	Oral	30
Kodein	Parenteral	130
	Oral	200
Oksikodin	Parenteral	15
	Oral	30
Hidromorfon	Parenteral	11.5
	Oral	7.5
Meperidin	Parenteral	75
	Oral	300

Solunuma etkileri: Tüm mü agonistleri ve parsiyel agonist olan buprenorfin, beyin sapındaki solunum merkezinin karbondioksit düzeyindeki artmaya bağlı olan cevabında, doza bağlı bir azalmaya sebep olur. Agonist-antagonist opioidler doza bağlı solunum depresyonu yapmasalar da sınırlı bir etki oluştururlar. Opioid agonistleri ponsu deprese ederler. İki inspirium arasındaki süreyi kısaltırlar, ekspiriumu geciktirir ve periyodik soluma oluştururlar. Mü agonistlerinin etkisiyle solunum merkezinin PCO_2 düzeyine cevabının azalması sonucunda kanda PCO_2 miktarı artar, CO_2 cevap eğrisi sağa kayar. Eş analjezik dozda uygulandıklarında tüm Mü agonistleri eşit derecede solunum depresyonu oluşturur. Agonist-antagonistlerde CO_2 cevap eğrisi sağa kaydırır. Klinikte opioidlere bağlı solunum depresyonu, solunum frekansında azalma şeklinde ortaya çıkar. Bu durum; tidal volüm artışıyla kompanse edilir. PCO_2

eliminasyonunun istenilen düzeye ulaşması için bu kompensasyonun yetersiz olduğunu göstermektedir. Mü agonist ve parsiyel agonistlerin yüksek dozları apneye sebep olur (12, 16, 18). Opioidler (fentanil, alfentanil, sulfentanil), yeterli ventilasyonla önlenebilen göğüs duvarı rijiditesine sebep olabilirler(16).

Bilinç düzeyinde değişiklikler

Ağrı hastaları opioidlerin etkisi ile sıcaklık hissi, iyilik hali, uyuşukluk ve öfori şeklinde duygular tanımlamaktadır. Bu ruh halinde ve çevreyi algılamada oluşan değişikliklerin limbik sistem tarafından yönetildiği düşünülmektedir.Eş analjezik dozlarda uygulanan opioidler arasında hipnotik etki açısından farklılıklar vardır(16).

Antitussif etki

Bütün opioidler medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskılar.

Pupillalara etki

Mü ve kapa agonislerinin Edinger Westphal çekirdeğini uarması sonucunda ortaya çıkar. Yüksek dozlarda ‘pintpoint’ pupillalar oluşabilir.Atropin ile antagonize olabilir.

Bulantı ve kusma

Kemoreseptör trigger zonun uyarılması ile ortaya çıkar.Bu etki, opioidlerin dopamin reseptörlerinde parsiyel dopamin agonisti şeklinde etki gösterdiklerini düşündürmektedir .Ayrıca gastrointestinal boşalmayı yavaşlatarak bulantı ve kusmaya da eden olur. Eş analjezik dozda opioidler arasında bu etki açısından farklılık yoktur.(13)

Tolerans-fiziksel bağımlılık –alışkanlık

Önemli miktarlarda opioidin devamlı kullanımı, opioidin etki gücünün ilerleyici olarak

azalmasına ve aynı düzeyde analjezi sağlayabilmek için daha fazla ilaç gereksiniminin oluşmasına neden olur. Opioidler için karakteristik olan bu duruma ‘tolerans ‘ denir. Eğer bu opioide karşı tolerans mevcutsa, diğer opioidlere karşı da inkomplet çapraz tolerans görülür.

Fiziksel bağımlılık: Opioid kullanımı kesildiğinde ortaya çıkan ve yoksunluk sendromu ile karakterize fizyolojik bir durumdur. Yoksunluğun başlangıç belirtileri; esneme, göz yaşarması, taşikardi, terleme ve burun akıntısıdır. Bunları abdominal kramplar, bulantı ve kusma izler. Yetmiş iki saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır.Yoksunluk durumunda opioidlere karşı gelişmiş tolerans kaybolur.(12)

Alışkanlık: Psişik, ancak bazen fizyolojik de olabilen bir durumdur. Kişi, ilacın oluşturduğu psişik etkileri tekrar denemek veya yoksunluğundan dolayı hissettiği huzursuzluğu yok etmek için ilacı devamlı veya periyodik olarak kullanmak zorunluluğu hisseder. Alışkanlığın oluşumunda ilacın kullanımı tek başına major faktör değildir. Hastanın kişiliği, sosyal çevresi, major koşullar gibi faktörler de etkili olmaktadır.(12)

Gastrointestinal sisteme etkileri

Opioidler, bağırsak hareketlerini azaltır, midede ise motilite azalmasına ve antral tonus artışına neden olur. Gastrik boşalmanın azalması duodenum birinci bölümünde tonus artışına sebep olur. Opioidler, pilor, anal sfinkter ve ilioçekal valvde sfinkterik tonusu artırır. Buna bağırsaklarda ilerleyici aktivitenin azalması ve geçiş süresinin uzaması eşlik eder.Böylece intestinal içerikten daha fazla su absorbiyonu olur.İçeriğin vizkositesi artar ve kabızlık gelişir. Mü agonisleri safra yolları basıncında belirgin artışa sebep olur(12, 13)

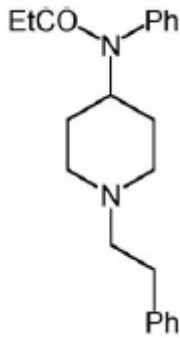
Kardiovasküler etkileri

Opioidler, kronotropik, inotropik ve periferik vasküler değişiklikler yapar. Medulladaki vagal çekirdeğin uyarılması ile doza bağlı bradikardi oluşturur (18). Bu atropin ile bloke

edilebilir. Meperidin atropine yapısal benzerlik gösterdiği için taşikardi oluşturabilir. Ancak düşük dozlarda negatif inotropik etki oluşturabilir. Meperidin hariç diğer opioidler, klinik kullanım dozlarında miyokard kontraktilitesini baskılamaz. Yüksek anestezi dozlarında bile bu etki ortaya çıkmaz. Morfin, hem vasküler düz kaslara doğrudan etki ederek hem de histamin salınımına neden olarak arteriyoller ve venüler dilatasyona neden olur. Meperidin ve kodein histamin salınımı yaparken, fentanil ve sulfentanilde böyle bir etki yoktur. (12,13)

FENTANİL

Günümüzde dengeli anestezinin analjezik komponenti olarak en yaygın kullanılan ilaç durumundadır. Kimyasal ismi N(1-fentanil-4-piperinil)dir. Sentetik bir opioid agonistidir; potent bir narkotik analjeziktir ve diğer opioidlerle aynı özelliklere sahiptir.



Yani analjezi, sedasyon, solunum depresyonu, vagal uyarı ile bulantı kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılığa neden olur (18).

Farmakokinetik

Fentanil yağda erirliği son derecede fazla olan bir ilaçtır. Dağılım volümünün büyük olmasının nedeni, yağda fazla erimesi ve büyük dokulara hızla geçmesidir. PH 7,4'de partiyon katsayısı 950'dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak geniş olarak vücut içinde dağılıma uğrar.

Klirensi 10-12 ml. kg⁻¹ dak⁻¹, dağılım volümü 3-5 lt. kg⁻¹ ve buna bağlı olarak eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasında değişir. İnaktif dokulara geçmesi plazma konsantrasyonunun devamlılığına neden olur. Proteinlere bağlanma miktarı kan PH değerine bağlıdır; PH 7.4'de yaklaşık % 80, PH 7.2'de ise %60 oranında proteine bağlanır (18, 19).

Tablo 4. Fentanilin Farmakokinetik özellikleri

Dağılım t _{1/2} dk	13.4±1.6
Dağılım volümü (L/kg)	4
Klirens (mL/kg/dk)	11.6±2.6
Eliminasyon t _{1/2} (saat)	3.7±0.4
Proteine bağlanma pH 7.4 %	84.4

Metabolizma ve atılım

Fentanil klirensi esas olarak hepatik metabolizma ile oluşur. Alınan fentanilin %85'i ilk 72 saat içinde vücuttan atılır, %7'si değişmeden (%6 idrar, %1 dışkı), %78'i karaciğerde metabolize olarak (%70 idrar, %8 dışkı) atılır. Metabolitleri inaktiftir(21).

Klinik Kullanım

Fentanil klinik olarak geniş doz aralığında kullanılır. Düşük dozda (1-2µg. kg⁻¹) analjezi sağlamak için, 2-10 µg. kg⁻¹ dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için inhalasyon anestezikleriyle birlikte 50-100 µg. kg⁻¹ gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır(20).

Farmakodinamik Özellikleri

Farmakolojik etki 90 saniyelik bir enjeksiyon periyodunun bitimine doğru 30-60 saniye içinde başlar. Enjeksiyondan 2 saniye sonra hastalar gevşer ve analjezik etki ortaya çıkar. Maksimum analjezik etki plazma düzeyi 2ng. ml⁻¹ olduğunda veya 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Plazma seviyesi 1.9- 1.5 ng. ml⁻¹'nin altına indiğinde derlenme oluşur ve yeterli spontan solunum geri

döner. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (22).

Solunum Sistemi Etkileri

Fentanil de diğer opioid agonistler gibi doza bağımlı solunum depresyonuna neden olur. Düşük dozlarda ($2\mu\text{g. kg}^{-1}$) solunum hızı azalır, kompensatuar olarak tidal volüm artar.

Yüksek dozlarda solunumun üç komponentinde belirgin depresyon meydana gelir: solunum sayısı %50, dakika volümü %30-40 azalır, öksürük refleksi baskılanır.

CO₂ cevap eğrisinde iki saatten daha uzun bir süre eğrinin sağa kayması ile birlikte belirgin depresyon meydana gelir. Bir çok araştırmacı anestezi sırasında fentanil kullanımını takiben gelişen bifazik solunum depresyonu tanımlamıştır (21). Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte bu fenomen yüksek hepatik klirens nedeniyle oluşan entero-hepatik sirkülasyon ile açıklanmaktadır. Sebep ne olursa olsun, solunum desteği gerektiren depresyonunun, belirgin bir fentanil derlenmesinden sonra bile 30 dakika ile 4 saat içinde olabileceği gösterilmiştir (23).

Kardiyovasküler Sisteme etkileri

Fentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi oldukça azdır. İnhalasyon ajanları ile birlikte kullanılırsa orta derecede bir sinüzal bradikardi görülebilir. Fentanil kullanımı ile görülen bradikardinin nedeni kesin olarak bilinmekle beraber santral vagal stimülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir $5\mu\text{g. kg}^{-1}$ fentanilin kalp hızında %8-20 azalma yaptığı gösterilmiştir (21, 22).

Aynı dozda SVR' de (Sistemik Vasküler Rezistans) %8'lik bir düşme görülmesine rağmen kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. $10\mu\text{. Kg}^{-1}$ 'lık dozda ise kalp atım hızında %12-18'lik azalma ve buna eşlik eden kan basıncında %20 'lik bir düşme gözlemlenmiştir (21, 22).

Santral Sinir Sistemine Etkileri

Arteriyel CO₂ basıncı, solunum depresyonuna sekonder olarak yükselmediği takdirde genelde tüm opioidlerin bazal kan akımı, bazal metabolik hız ve kafa içi basıncı üzerine etkileri minimaldir. İntrakranial tümörü olan bazı hastalarda sufentanil ve daha az olmak üzere alfentanil verilmesinin ardından kafa içi basınç artışı bildirilmiştir. Bunun nedeni kan basıncında düşme, refleks serebral vazodilatasyon sonucu artan intrakranial kan volümü ve kafa içi basınç artışı olarak görülmektedir. Hipotansiyon fentanilden çok sufentanil ve alfentanil ile gelişebilirse de kan basıncında belirgin düşme seçilen opioide bağlı olmaksızın beyin parsiyel basıncını kötü etkiler. Ek olarak, alfentanilin düşük dozları (<50µ⁻¹ kg), epilepsi hastalarında nöbet odaklarını aktive edebilir. Lipid çözünürlüğünün zayıf olması nedeniyle morfin nöroanesteziye genellikle tercih edilmez. Santral sinir sistemine girişi yavaş ve sedatif etkileri uzun sürelidir. Normeperidinin birikici olması ve kardiyak depresyon yapıcı etkisi meperidinin kullanımını sınırlar (25).

Fentanyl, bilinç kaybı olmadan psişik sedasyon, sersemlik ve mental bulanıklık yapar. Kafa içi basıncında minimal bir artışa neden olabilir, ortalama arter basıncındaki düşüşe bağlı olarak serebral perfüzyon basıncını düşürür(23). CMRO₂'yi (Cerebral Metabolic Rate for Oxygen) azaltır. Serebral damarların CO₂'ye duyarlılığını artırır(24).

Otonom Sinir Sistemine Etkileri

Bulantı, kusma, miyozis, kabızlık gibi kolinerjik etkiler görülebilir. Koledokoduedonal sfinkter spazmı ve safra yolları basıncında artmaya neden olur(21).

İmmün Sisteme Etkisi

Histamin salınımına neden olmaz(21).

NÖROMÜSKÜLER BLOKE EDİCİ AJANLAR

Kas gevşeticilerin beyin üzerine direkt etkileri yoktur. Ama önemli sekonder etkileri

olabilir. Hipertansiyon ve histamine bağlı serebral vazodilatasyon kafa içi basıncını artırırken sistemik hipotansiyon (histamin salımı ya da ganglionik blokaja bağlı) beyin parsiyel basıncını düşürür. Süksinilkolin, muhtemelen kas iğcik aktivitesindeki artışa bağlı olarak oluşan serebral aktivasyon sonucu kafa içi basıncını artırabilir; ancak yeterli doz tiopental verilir ve indüksiyon sırasında hiperventilasyon başlatılırsa bu artış minimal olur. Ek olarak, bir nondepolarizan kas gevşeticinin küçük dozda (defasiklan) verilmesi en azından kısmen bu artışı azaltır.

Tbokrarin, atrakuryum, metokrin ve mivacuryum histamin salınımına yol açabilen ajanlardır. Yüksek doz pankuronyum verilmesinin ardından taşikardi ve hipertansiyon olabilirken, tübokürarin verilmesinin ardından ganglion blokajı görülebilir.

Çoğu zaman, kas gevşetici ajanların verilmesinden sonra oluşan kafa içi basıncın artışı, laringoskopi ve endotrakeal entubasyon sırasındaki yüzeysel anesteziye bağlı gelişen hipertansif yanıt sonucudur. Uzamış apne sonucu hiperkapni ya da hipoksemi gelişirse kafa içi basınçta akut artışlar olabilir.

ATRAKURYUM

Fiziksel Yapı

Tüm kas gevşeticiler gibi atrakuryumun da bir kuvaterner grubu mevcuttur; bununla beraber içerdiği bir benzil isokinolin yapısı, atrakuryumun kendine özgü parçalama yönteminden sorumludur.

Metabolizma ve atılım

Atrakuryum o kadar aşırı bir şekilde metabolize olur ki farmakokinetikleri böbrek ve hepatic fonksiyondan bağımsızdır ve %10'undan azı değişime uğramadan böbrek ve safra yoluyla atılır. Metabolizmadan iki ayrı işlem sorumludur.

Ester Hidrolizi

Bu reaksiyon asetilkolinesteraz veya pseudokolinesteraz ile değil nonspesifik esterazla katabolize olur.

A. Hoffman Eliminasyonu

Fizyolojik PH ve ısıda spontan nonenzimatik kimyasal bir parçalanma oluşur.

Dozaj

Entübasyon için 30-60 saniyeyi aşan bir sürede 0.5 mg. kg^{-1} 'lık bir doz intravenöz olarak uygulanır. İntraoperatif gevşeme başlangıçta 0.25 mg. kg^{-1} veya takriben her 10-20 dakikada 1 mg. kg^{-1} tekrarlanan dozlarla sağlanır. $5-10 \text{ } \mu\text{g. kg}^{-1}\text{dak}^{-1}$ 'lık infüzyon etkin olarak aralıklı bolusların yerine geçebilir.

Her ne kadar doz gereksinimi yaşla önemli ölçüde değişirse de atrakuryum çocuklar ve bebeklerde erişkinlerden daha kısa etkili olabilmektedir.

Atrakuryum 10 mg. ml^{-1} 'lik solüsyon şeklinde bulunur. Oda sıcaklığında her ay etkisinin % 5-10 'unu kaybettiğinden $2-8 \text{ } ^\circ\text{C}$ ' de muhafaza edilmelidir.

Yan Etkiler ve Klinik yaklaşımlar

A. Hipotansiyon ve Taşikardi

0.5 mg. kg^{-1} dan fazla verilmediği sürece kardiyovasküler yan etkiler seyrekdir. Atrakuryum histamin salınımdan bağımsız olarak sistemik vasküler rezistanstan bağımsız olarak sistemik vasküler rezistansta geçici bir düşme ve kardiak indekste yükselmeye neden olabilir. Yavaş hızda enjeksiyon bu etkileri azaltır.

B. Bronkospazm

Astımlı hastalarda atrakuryum kullanılmamalıdır. Astım hikayesi olmayan hastalarda bile aşırı bronkospazm görülebilir.

Lodanozin Toksisitesi

Lodanozin atrakuryum' un Hoffman eliminasyon ürünüdür ve santral sinir sisteminin

uyarılmasına eşlik ederek minimum alveolar konsantrasyonun yükselmesine hatta nöbetlerin başlamasına neden olur. Hasta çok yüksek total doz almadığı veya karaciğer yetmezliği (lodanozin karaciğerde metabolize olur) olmadığı sürece lodanozin toksisitesi gelişmez ve bunlar yersiz düşüncelerdir.

C. Isı ve PH Duyarlılığı

Hipotermik veya asidotik hastalarda kendine özgü metabolizması nedeniyle, atrakuryumun etki süresi önemli ölçüde uzayabilir.

E. Kimyasal Uyuşmazlık

Tiyopental gibi alkalın bir çözelti içeren bir serum setine verildiği zaman atrakuryum serbest asit olarak çöker. (26)

SEVOFLURAN

A. Fiziksel ve kimyasal özellikler

Sevofluran [Florometil-2,2,2,-trifloro-1- (triflorometil) etileter alev almayan patlamayan hoş kokulu bir sıvıdır (27).

İndüksiyon sırasında apne, nefes tutulması, heyecanlanma, laringospazm, öksürük gibi solunum komplikasyonları görülme sıklığı daha yüksek olan izofluran, enfluran veya desfluranın tersine sevofluranın hoş ve noniritan kokusu maske indüksiyonu açısından halotana benzerdir. Fakat indüksiyon zamanı daha kısa ve solunum komplikasyonları daha azdır (28).

Düşük kan-gaz ve doku-kan katsayıları, anestezi idamesi sırasında alveoler konsantrasyonunda hızlı değişikliklere izin verir, böylece anestezi derinliğinin kontrolü kolaylaşır. Daha yüksek eririliliklere sahip inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında bu hızlı değişme yeteneği, total anestezik kullanımını azaltır ve anesteziden sonra hızlı bir derlenmeye katkıda bulunur. Sevofluranın kauçuk ve plastiklerde çözünürlüğü daha

düşüktür, bu özelliği ajanın anestezisi devresinde daha az oranda absorbe edilmesine neden olur (29).

Metabolizma ve eliminasyon

Sevofluran Faz 2 biyotransformasyon gösteren tek halojenlenmiş inhalasyon anestezisidir (30).

C. Toksikite

Biotransformasyon sırasında flor iyonu oluşumuna, CO₂ absorbanlarıyla bağlı nefrotoksite konusunda söylenenlerin gerçek olmaktan çok teorik olduğunu göstermiştir. (31).Gönüllüler ve hastalarda sevofluran ile yapılan çalışmalarda inorganik florid konsantrasyonlarında (çalışmaya alınanların yaklaşık %7'si) renal toksisiteye ait hiçbir kanıt bulunmamıştır (32).

C. Farmokodinami

Merkezi sinir sistemi etkileri

Scheller ve meslektaşları sıçan ve kedilerde sevofluran verilmesinin EEG'de konsantrasyona bağlı değişimlere neden olduğunu saptamışlardır (33). Normokapnide serebral kan akımını ve intrakranyal basıncı biraz arttırır.Serebral oksijen tüketimini azaltır. Epileptik etkisi yoktur (34).

Kardiyovasküler etkileri

Son çalışmalarda, sevofluran anestezisinin, izoflurana oranla daha sabit ve düşük kalp hızı ile seyrettiği bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ise, izofluran ile sevofluran arasında farka rastlanmamış ve her ikisinde de taşikardi insidansı çok seyrek bulunmuştur (35).

İnhalasyon anestezikleri, epinefrinin potansiyelize ettiği kardiyak aritmi eşliğini değiştirmektedir. Yapılan çalışmalarda izofluran ile sevofluranın aritmojenik etkisi açısından benzer olduğu, 5 mg/kg'lık dozun altındaki epinefrinin aritmojenik etki göstermediği

bulunmuştur (36).

Arteriel kan basıncına etkileri

Volatil anesteziklerle kan basıncı, kardiyak output ve vasküler rezistans değişikliklerine bağlı olarak değişir. Kan basıncı hemostazisinin bu iki majör komponenti, anestezinin kalp ve vasküler düz kasa direkt etkileri ile otonom sinir sistemine indirekt etkileri yoluyla etkilenmektedir (37). Tüm potent volatil anestezikler bu faktörleri, doza bağımlı olarak değiştirmektedir. Sevofluran 1,2 MAC'da ortalama arter basınçlarında %30'luk bir düşüş meydana getirir (38).

β -ADRENERJİK BLOKERLER

Kontraktiliteyi azaltarak ve kalp ritmini yavaşlatarak kalbin oksijen gereksinimini ve antihipertansif etkileri nedeniyle "after load"u azaltırlar. Optimal etkileri kalp atım hızının istirahatte 50-60'a düşmesi şeklinde izlenir. Membran stabilitesi (kinidine benzer) yapmaları antiaritmik etkilerini açıklar. Entrensik (agonist) aktivitesi olanlar, hafif veya orta dereceli ventriküler disfonksiyonu olan hastalar için yararlıdır(39).

Tablo 5- β -ADRENERJİK BLOKERLER -adrenerjik blokerlerin karşılaştırılması

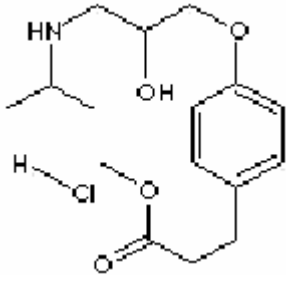
Ajan	B- Selektivitesi	Yarı ömrü	Sempatomimetik	Alfa blokaj	Membran stabilizasyonu
Asebutalol	+	2-4 saat	+		+
Atenolol	++	5-9 saat			
Betaksolol	++	14-22 saat			
Esmolol	++	9 dakika			
Metoprolol	++	3-4 saat			+
Bisoprolol	+	9-12saat			
Oxprenolol		1-2 saat	+		+
Alprenolol		2-3 saat	+		+
Pindolol		3-4 saat	++		+
Pendutolol		5 saat	+		+
Carteolol		6 saat			
Labetolol		4-8 saat		+	+
Propranolol		3-6 saat			++
Timolol		3-5 saat			
Sotalol ¹		5-13 saat			
Nadolol		10-24 saat			

1 antiaritmik etkiside vardır.

β -blokerler iletim anomalileri, bronşiyal hastalığı ve önemli derecede ventriküler disfonksiyonu olanlarda kontrendikedir. B2 reseptörlerinin de bloke edilmesi diyabetiklerde hipoglisemik semptomları maskeleyebilir, hipoglisemiden çıkışı geciktirebilir ve verilen potasyumun kullanılmasını önler. Selektif olmayan β -blokerlerin teorik olarak koroner spazmını arttıracığı kabul edilir ve vazospastik anjinası olan hastalarda önerilmezler.

Kardiyoselektif (β_1 -bloker) olanlar da havayolu irritabilitesi artmış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü selektiviteleri doza bağımlıdır(39).

ESMOLOL



Esmolol kısa etkili β_1 -selektif (kardioselektif) antagonisttir. Etkisinin başlaması çok hızlıdır ve etki süresi oldukça kısadır. Eliminasyon yarı-ömrü yalnızca 9 dakikadır(40).

Şekil III. Esmololün kimyasal yapısı bunların sonucu olarak, esmolol tam bir β blokaj düzeyine hızla titre edilebilir ve eğer gerekirse etkileri hızla geri çevirebilir. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından, 10 ila 20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı görülür. Ayrıca, tedavi edici dozlarda esmololun belirgin bir intrinsek sempatomimetik aktivitesi veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Bu özellikleri esmolola; kalp hızı ve kan basıncının acil kontrolünde parenteral β blokerler arasında kendine özgü bir kullanışlılık sağlamaktadır(40).

Metabolizma

Esmolol yapısındaki ester bağlarının esas olarak eritrositlerin sitozellerinde bulunan esterazlar tarafından hidrolize edilmesi ile hızla metabolize edilir. Plazma kolin-esterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetil-kolin-esterazlardan etkilenmemektedir.

Hayvan deneylerinde, asit yapıdaki metabolitin esmololdaki aktivitenin yaklaşık 1/1500'ü oranında bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Normal gönüllülerde ise bu metabolitin kandaki seviyeleri β blokaj yapacak düzeylere ulaşmamıştır(40).

Dağılım eliminasyon ve yarı ömür

Esmolol yaklaşık 2 dakikalık hızlı bir dağılım yarı-ömrüne ve yaklaşık 9 dakika süren kısa bir eliminasyon yarı-ömrüne sahiptir.

Uygun yükleme dozuyla birlikte, 50 ila 300 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dk}^{-1}$ (0.05 ila 0.3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dk}^{-1}$) dozunda uygulanan esmolol'un kan düzeyleri 5 dakika içinde kararlı duruma ulaşmaktadır (Yükleme dozu uygulanmadığında, kararlı duruma ulaşma süresi yaklaşık 30 dakikadır). Bu sınırlar arasındaki dozlarda uygulandığında, dozla doğru orantılı hemodinamik etkiler ortaya çıkmaktadır. Eliminasyon dozdan bağımsızdır(40).

Etki süresi

Esmolol infüzyonuna devam edildiği sürece, β blokaj etkileri görülür. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından kararlı durum kan düzeyleri hızla azalır ve 10 ila 20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı gözlenir(40).

Kardiyoselektivite

Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri inhibe etmektedir. Fakat bu etki kesin değildir ve yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörleri de inhibe etmeye başlar.

Esmolol'un göreceli kardiyoselektivitesi, aktif kalp hastalığının yanında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan kimselerde ve astımlı hastalarda gösterilmiştir. Hafif şiddette astımı olan hastalarda esmolol kullanımı bronkokonstrüksiyona yol açmaz. Esmolol infüzyonu sırasında SR_{aw} 'da doza bağımlı bir miktar yükselme eğilimi ortaya çıkmışsa da klinik olarak anlamlı değildir. Buna karşın, propranolol kullanıldığında klinik olarak belirgin bronkokonstrüksiyon ortaya çıkmaktadır(41). Esmolol infüzyonu sırasında, solunum sıkıntısı ve "wheezing" atakları görülmez ve arteriyel oksijen saturasyonunda anlamlı değişiklikler ortaya çıkmamaktadır(42).

Endikasyonlar ve uygulamaları

Esmolol aşağıdaki durumların tedavisi için endikedir.

a) Supraventriküler taşikardiler (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve sinüs taşikardisi)

b) Peroperatif dönemde oluşan taşikardi ve hipertansiyon

Kontrendikasyonları

- Ciddi bradikardi
- Birinci dereceden ileri kalp bloğu
- Kardiyojenik şok
- Belirgin kalp yetersizliği

Cerrahi ve anestezide esmolol

a) Hemodinamik Kontrol

İskemik kalp hastalığı olan veya diyabet, hipertansiyon ve periferel damar hastalığı gibi önemli risk faktörlerine sahip olan hastalar; cerrahi işlemin neden olduğu stres dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacının artması nedeniyle perioperatif dönemde miyokard iskemisi geçirme riski taşır. Adrenerjik, strese bağlı yanıt anestezinin ve cerrahi işlemin çeşitli safhalarında ortaya çıkabilir. Bu safhalar arasında indüksiyon, entübasyon insizyon, manipülasyon, ekstübasyon ve derlenme dönemlerini saymak mümkündür(43, 44). Özellikle kalp hızı olmak üzere hemodinaminin kontrol altında tutulması; Kötü kardiyak sonuçlara yol açabilen ve post-operatif dönemde daha sık görülen miyokard iskemisinin gelişimini engellemek açısından önemlidir(43, 44).

Peri-operatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının tedavi edilmesinde ve post-operatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenliliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır(43, 44).

b) İntraoperatif taşikardilerin tedavisinde kullanılır.

İntravenöz yoldan bolus olarak uygulanan esmolol'un intra-operatif taşikardi tedavisinde ki etkinliğini kanıtlanmıştır(45).

c) Kalp cerrahisi

Kalp cerrahisi uygulanmış hastaların operasyon sonrası dönemde özel gereksinimleri vardır. İlk olarak bu hastaların yatkın oldukları supraventriküler taşikardilerin (SVT) kontrolü gerekir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların %30'una varan kısmında atriyal fibrilasyon gelişmektedir. İkinci olarak, yeni greftlerin zarar görmesini engellemek için kan basıncının kontrolü gerekir. Esmolol hem kan basıncının ve hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltır(46).

d) Beyin cerrahisi

Beyin cerrahisi uygulamaları büyük miktarda adrenalin salınımına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon cerrahi sahasında aşırı kanamalara, kafa içi basıncının artmasına ve miyokard iskemisine yol açabilir. Esmolol adrenerjik stres yanıtını önlemek açısından bu tür durumlar için oldukça uygundur. Ayrıca hastalar çoğunlukla stabil değildirlir ve esnek hemodinamik kontrole ihtiyaç duyarlar. Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik basıncın idamesi de ayrıca önemlidir. Esmolol diastolik kan basıncını idame ettirirken, kalp hızını ve sistemik kan basıncını da kontrol altına almaktadır.

Bu özelliği, böylesi endikasyonlarda kullanılan örneğin, vazodilatörler ve labetalol gibi ajanlardakinden farklıdır. Çünkü diğer ajanlar sistemik kan basıncını, düşürse de vazodilatasyon serebral perfüzyonun azalmasına ve refleks taşikardiye neden olabilmektedir(47)

Güvenlik profili

Kontrollü klinik şartlarında Esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etki hipotansiyondur. 900'ün üzerinde hastayı kapsayan klinik çalışmalarda, bu hastaların %12'inde semptomlu hipotansiyon görüldüğü (sersemlik hissi gibi) ve hastaların %11'inde tedavinin yarıda kesildiği tespit

edilmiştir. Semptomatik hipotansiyonlu hastalar, tüm semptomatik vakaların yaklaşık yarısı kadarıdır. Hastaların yaklaşık %25'inde ise semptomsuz hipotansiyon belirmiştir. Bu hastaların %63'ünde hipotansiyon Esmolol infüzyonu sırasında düzelmiş ve geri kalan hastaların %80'inde de tedavinin sonlandırılmasından sonraki 30 dakika içinde düzelmiştir(48)

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(49).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u onayı alındıktan sonra Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Ameliyathanesinde yapılmıştır.

Prospektif, rastlantısal ve çift kör olarak planlandı. Yazılı olur onayı alınan, ASA I-II, 20 -70 yaşları arasında, elektif kraniyotomi operasyonu olacak 50 olgu rastgele iki grup oluşturularak çalışmaya alındı. Ciddi bradikardi, birinci dereceden ileri kalp bloğu, hasta sinüs sendromu, kardiyojenik şok, belirgin kalp yetersizliği olanlar (sol ventrikül disfonksiyonu-EF <%30). Semptomatik mitral ve aort kapak hastalığı , kalp tamponatı, hipovolemisi olanlar. Karaciğer, böbrek yetmezliği ve endokrin bozukluğu olan hastalar. Bronkospazm ve astım, periferik damar hastalığı, akut intermitant porfiri, allerjik reaksiyon hikayesi olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar bir gün önceden görülerek fizik muayeneleri yapıldı. Laboratuvar değerleri görüldü. Operasyonla ilgili bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Hastalara el sırtından 20 G kanül ile damar yolu açılıp, 10 ml. kg⁻¹h⁻¹ ten isolyte-s infüzyonuna başlandı. 0.025 mg . kg⁻¹ midazolamla I.V. premedikasyon yapıldı. Ameliyathaneye alınan hastalara, drager julian DR 02 027 monitör ile standart D II derivasyonunda EKG, puls oksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), radial arter kanüle edilerek invaziv kan basıncı, kapnografla end tidal CO₂ monitörizasyonu uygulandı.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı;

Grup I 'e entubasyondan 1 dak. önce 500 µ. kg⁻¹ dan esmolol , 1 dak'da gidecek şekilde bolus verildi. Hemen devamında 100 µ. kg⁻¹dak⁻¹ dan infüzyon başlandı. Hastanın ekstubasyonundan sonra 15.dakikaya kadar esmolol infüzyonuna devam edildi.

Grup II 'e entubasyondan 1dak önce 500 µ. kg⁻¹ dan serum fizyolojik 1 dak' da gidecek şekilde bolus verildi. Hemen devamında 100 µ. kg⁻¹ dak⁻¹ dan infüzyon başlandı. Hastanın

ekstubasyonundan sonra 15.dakikaya kadar serum fizyolojik infüzyonuna devam edildi. Her iki grup bolus dozlarının bitiminden sonra, tiopental $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, atrakuryum $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, fentanyl $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ verilerek entübe edildi. Sonrasında $\%40$ ($2 \text{ lt} \cdot \text{dak}^{-1}$) O_2 , $\%40$ ($2 \text{ lt} \cdot \text{dak}^{-1}$) hava, $\%1.5$ MAC sevorane ile inhalasyona, atrakuryum $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ fentanyl $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ten infüzyon ile idameye geçildi. Hastalar end-tidal CO_2 değeri 30-35 mmHg arasında tutulacak şekilde mekanik ventilasyon ile solutuldu.

Operasyonun sonuna doğru dura tabakası kapatıldığında fentanyl infüzyonuna, kemik kapanınca atrakuryum infüzyonuna, cilt kapanınca sevorane inhalasyonuna son verildi. $\%100$ oksijene geçildi. Hasta uyandırıldı.

İnfüzyon seti ve ilaçlar, çalışmaya dahil olmayan anestezi doktoru tarafından hazırlandı. Takip eden kişi verilen ilaçlardan habersiz oldu.

Tüm hastaların, monitör takiplerine (SAB, DAB, OAB, KTA, SpO_2 , EtCO_2) esmolol infüzyonundan önce başlandı. İnfüzyon bitiminde, entubasyonun 1. 5. 10.dakikasında kaydedildi. Sonrasında, ilk 1 saatte 10 dakikada bir , operasyonun bitimine kadar 20 dakikada bir kaydedildi. Ekstubasyon sonrasında da 1. 5. 10. 15. dakikalar da kaydedildi. Her iki grupta, OAB ve KTA'ı başlangıç değerinin $\%30$ ' una yükseldiğinde bolus fentanyl $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ dozdan yapıldı.

Her iki grupta, OAB başlangıç değerinin $\%30$ 'unun altına düştüğünde 5 mg bolus efedrin yapıldı, KTA $\%30$ ' un altına düştüğünde $0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ dan atropin yapıldı. Bunlarla yeterli yükselme sağlanmadığında fentanyl infüzyonu $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ e indirildi veya stoplandı. Toplam esmolol ve fentanyl tüketimi her iki grupta kaydedildi. Yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, allerjik reaksiyon v.b.) kaydedildi.

BULGULAR

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için “SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 10.00” programı kullanılmıştır. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma), Student-t testi ve Ki-Kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar %95 güvenlik aralığında ve $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Tablo 6 Demografik Veriler

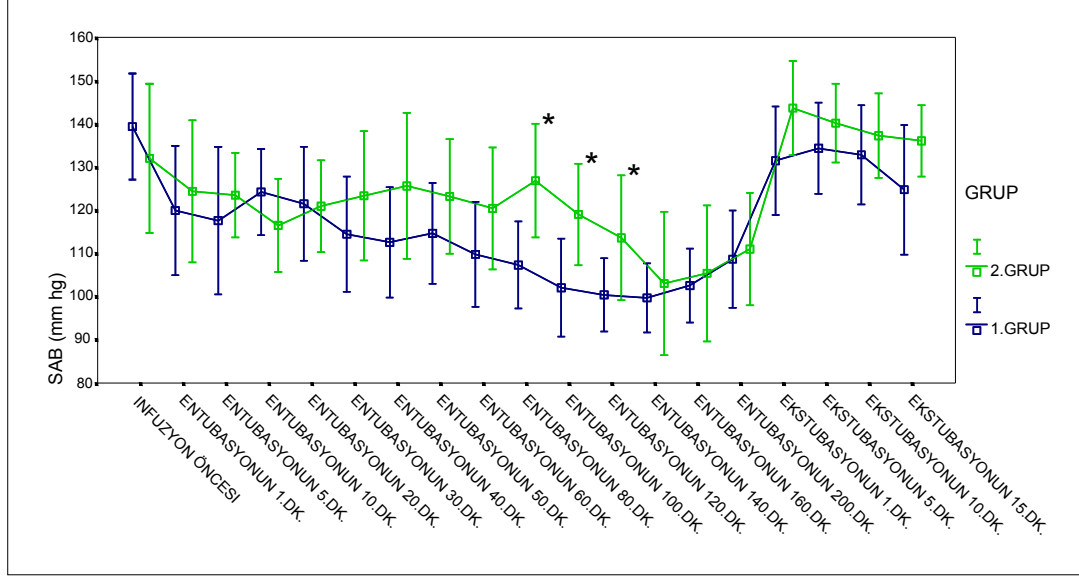
	1.grup	2.grup
Hasta (N)	25	25
Yaş	48.20±15.55	51±11.55
Cinsiyet (E\K)	11\14	12\13
Ağırlık	69.36±11.70	65.20±13.02
Boy	166.50±8.08	164.12±7.29
ASA		
1	3 (%12)	6 (%24)
2	22 (%88)	19 (%76)
SAB	139.48±24.64	132.12±34.66
DAB	76.24±13.79	83.52±20.78
OAB	96.92±17.88	91.32±25.46

Toplam hasta popülasyonunun yaş ortalaması 49.60' dır ve 1. grup ve 2. grup arasında yaş ($t=0.72$, $p=0.47$), cinsiyet ($X^2=0.08$, $p=0.77$), ağırlık ($t=1.18$, $p=0.24$), boy ($t=1.13$, $p=0.26$), ASA ($X^2=1.22$, $p=0.26$) düzeyleri ve operasyon öncesi SAB ($t=0.86$, $p=0.39$) ve DAB ($t=1.45$, $p=0.15$) değişkenleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. 1. grup ve 2. grup bu özellikler açısından benzer gruplardır.

Tablo 9. Grupların SAB açısından karşılaştırılması

İşlem	1.grup	2.grup	P Değeri
İnfüzyon Öncesi	139.48±24.64	132.12±34.66	0.391
Entubasyonun 1.dak	121.16±30.05	124.44±33.02	0.715
Entubasyonun 5.dak	117.64±34.29	123.56±19.58	0.457
Entubasyonun 10.dak	124.28±19.99	116.52±19.62	0.172
Entubasyonun 20.dak	121.56±26.49	121±21.38	0.935
Entubasyonun 30.dak	114.48±26.78	123.40±30.03	0.273
Entubasyonun 40.dak	112.60±25.68	125.68±33.90	0.131
Entubasyonun 50.dak	114.68±23.43	123.24±26.60	0.233
Entubasyonun 60.dak	109.80±24.32	120.48±28.28	0.159
Entubasyonun 80.dak	107.32±20.23	126.92±26.36	0.005*
Entubasyonun 100.dak	102.04±22.75	119.08±23.53	0.012*
Entubasyonun 120.dak	100.40±16.97	113.64±29	0.055*
Entubasyonun 140.dak	99.68±16.02	103.04±33.34	0.652
Entubasyonun 160.dak	102.56±17.16	105.40±31.61	0.695
Entubasyonun 200.dak	108.68±22.61	111.04±26.07	0.734
Ekstubasyonun 1.dak	131.56±25.23	143.76±21.88	0.074
Ekstubasyonun 5.dak	134.44±21.16	140.28±18.27	0.302
Ekstubasyonun 10.dak	132.92±23.11	137.36±19.65	0.468
Ekstubasyonun 15.dak	124.80±30.09	136.16±16.59	0.105

*p< 0.05 düzeyinde anlamlıdır.



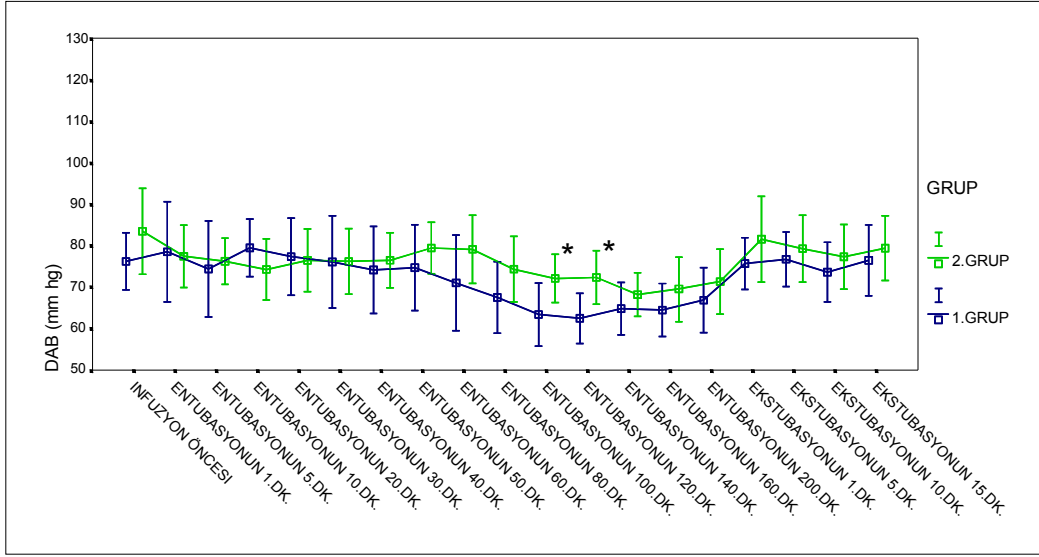
Şekil 1. Grupların SAB açısından karşılaştırılması

Gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup I ve grup II hastalarda entubasyon sonrası 80-100-120 dakikalarda yapılan ölçümlerde **sistolik arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu. Sırasıyla ($p=0.005, 0.012, 0.055$).

Tablo 10. Grupların DAB açısından karşılaştırılması

İşlem	1.grup	2.grup	P Değeri
İnfüzyon Öncesi	76.24±13.79	83.52±20.78	0.151
Entubasyonun 1.dak	78.56±24.28	77.48±15.10	0.851
Entubasyonun 5.dak	74.40±23.21	76.28±11.19	0.717
Entubasyonun 10.dak	79.52±13.97	74.28±14.76	0.203
Entubasyonun 20.dak	77.40±18.63	76.48±15.19	0.849
Entubasyonun 30.dak	76.12±22.28	76.24±15.82	0.983
Entubasyonun 40.dak	74.16±21.02	76.52±13.30	0.637
Entubasyonun 50.dak	74.72±20.73	79.48±12.40	0.329
Entubasyonun 60.dak	71.04±23.16	79.16±16.43	0.159
Entubasyonun 80.dak	67.52±17.27	74.36±15.82	0.151
Entubasyonun 100.dak	63.40±15.25	72.12±11.73	0.028*
Entubasyonun 120.dak	62.48±12.16	72.36±12.98	0.008*
Entubasyonun 140.dak	64.80±12.67	68.20±10.55	0.308
Entubasyonun 160.dak	64.48±12.81	97.64±14.94	0.247
Entubasyonun 200.dak	66.88±15.71	71.36±15.71	0.318
Ekstubasyonun 1.dak	75.72±12.47	81.60±20.72	0.230
Ekstubasyonun 5.dak	76.76±13.17	79.32±16.12	0.542
Ekstubasyonun 10.dak	73.64±14.47	77.36±15.63	0.387
Ekstubasyonun 15.dak	76.48±17.14	79.44±15.62	0.526

*p< 0.05 düzeyinde anlamlıdır



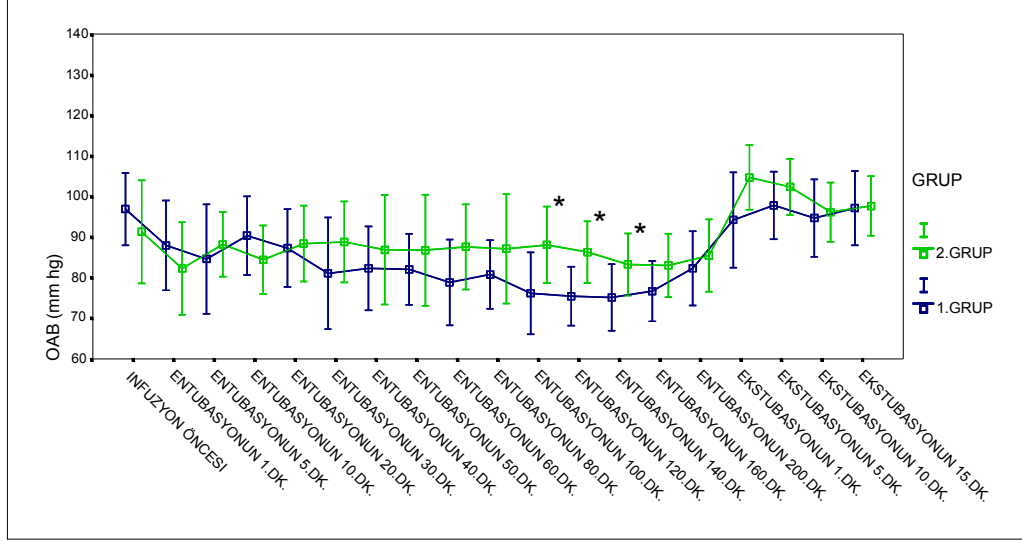
Şekil 2 Grupların DAB açısından karşılaştırılması

Gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup I ve grup II hastalarda entubasyon sonrası 100-120 dakikalarda yapılan ölçümlerde **diastolik arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu. Sırasıyla (P= 0.028, 0.08).

Tablo 11. Grupların OAB açısından karşılaştırılması

İşlem	1.grup	2.grup	P Değeri
İnfüzyon Öncesi	96.92±17.88	91.32±25.46	0.373
Entübasyonun 1.dak	87.96±22.19	82.24±22.89	0.374
Entübasyonun 5.dak	84.60± 27.07	88.20±15.93	0.569
Entübasyonun 10.dak	90.36±19.50	84.40±16.91	0.254
Entübasyonun 20.dak	87.28±19.21	88.40±18.78	0.836
Entübasyonun 30.dak	81.04±27.57	88.80±20.06	0.261
Entübasyonun 40.dak	82.28±20.77	86.84±27.05	0.507
Entübasyonun 50.dak	82.04±17.61	86.76±27.42	0.472
Entübasyonun 60.dak	78.80±21.20	87.60±21.04	0.147
Entübasyonun 80.dak	80.76±16.97	87.12±27.03	0.324
Entübasyonun 100.dak	76.12±20.27	88.08±18.93	0.036*
Entübasyonun 120.dak	75.40±14.50	86.28±15.27	0.013*
Entübasyonun 140.dak	75.08±16.48	83.24±15.36	0.076*
Entübasyonun 160.dak	76.64±14.89	83.00±15.66	0.148
Entübasyonun 200.dak	82.28±18.35	85.44±17.89	0.540
Ekstübasyonun 1.dak	94.24±23.57	104.72±15.98	0.072
Ekstübasyonun 5.dak	97.84±16.72	102.40±13.91	0.300
Ekstübasyonun 10.dak	94.72±19.12	96.16±14.56	0.766
Ekstübasyonun 15.dak	97.16±18.33	97.68±14.73	0.912

*p< 0.05 düzeyinde anlamlıdır.



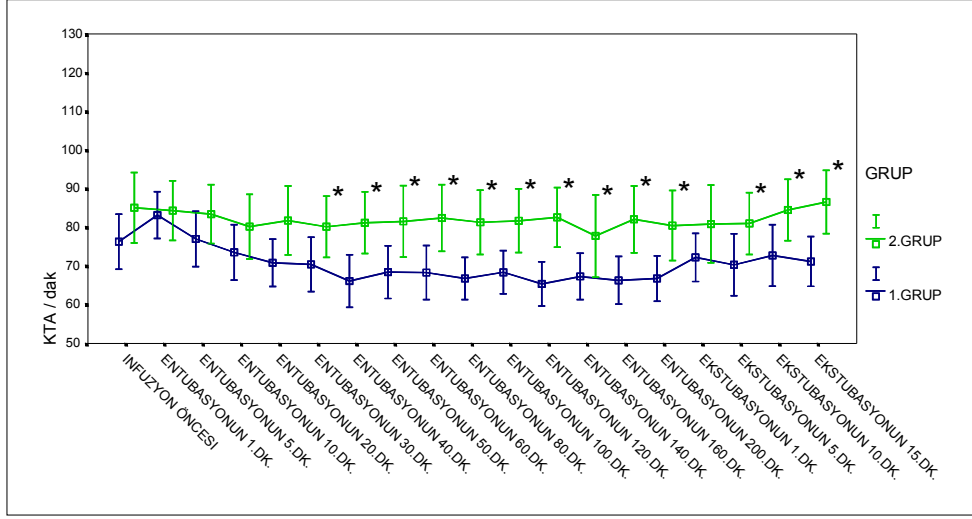
Şekil 3. Grupların OAB açısından karşılaştırılması

Gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup I ve grup II hastalarda entubasyon sonrası 100-120-140 dakikalarda yapılan ölçümlerde **ortalama arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu. Sırasıyla ($p = 0.036, 0.013, 0.076$).

Tablo 12. Grupların KTA açısından karşılaştırılması

İşlem	1.grup	2.grup	P Değeri
İnfüzyon Öncesi	76.36±14.27	85.16±18.27	0.064
Entubasyonun 1.dak	83.24±12.12	84.40±15.47	0.769
Entubasyonun 5.dak	77.04±14.41	83.48±15.24	0.131
Entubasyonun 10.dak	73.56±14.34	80.24±16.83	0.137
Entubasyonun 20.dak	70.88±12.29	81.84±17.89	0.015
Entubasyonun 30.dak	70.44±14.12	80.20±15.93	0.026*
Entubasyonun 40.dak	66.12±13.67	81.16±15.96	0.001*
Entubasyonun 50.dak	68.44±13.68	81.60±18.47	0.006*
Entubasyonun 60.dak	68.32±13.98	82.48±17.28	0.003*
Entubasyonun 80.dak	66.80±10.97	81.36±16.65	0.001*
Entubasyonun 100.dak	68.40±11.22	81.76±16.56	0.002*
Entubasyonun 120.dak	65.36±11.46	82.64±15.45	0.000*
Entubasyonun 140.dak	67.32±12.07	77.80±21.31	0.037*
Entubasyonun 160.dak	66.32±12.39	82.12±17.31	0.001*
Entubasyonun 200.dak	66.76±11.77	80.52±18.15	0.003*
Ekstubasyonun 1.dak	72.24±15.41	80.92±20.16	0.094
Ekstubasyonun 5.dak	70.32±16.09	81.04±16.02	0.022*
Ekstubasyonun 10.dak	72.76±15.90	84.56±15.96	0.012*
Ekstubasyonun 15.dak	71.20±12.90	86.64±16.48	0.001*

*p< 0.05 düzeyinde anlamlıdır.



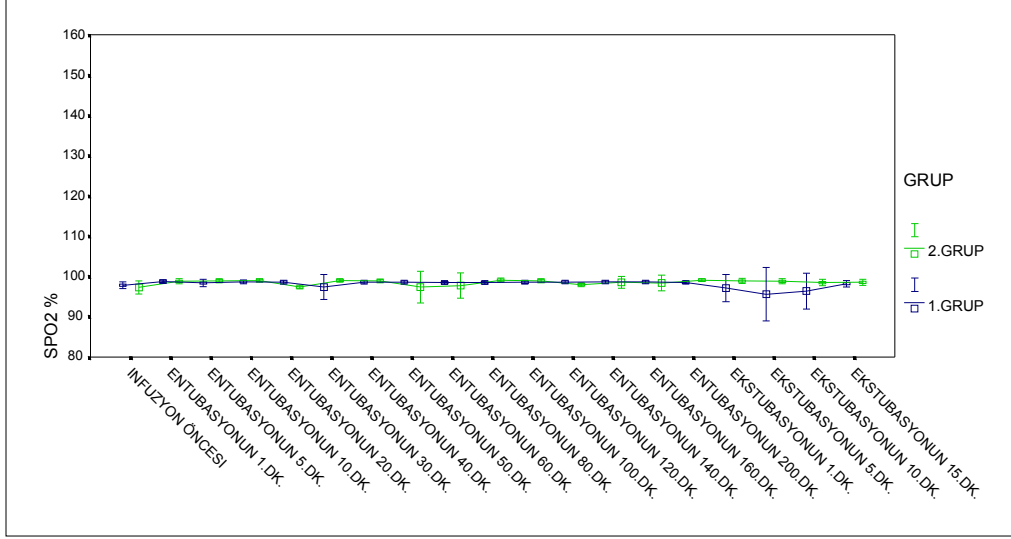
Şekil 4. Grupların KTA açısından karşılaştırılması

Gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup I ve grup II hastalarda entubasyon sonrası 30- 40- 50- 60- 80- 100- 120- 140- 160- 200. dakikalarda, ekstubasyon sonrası 5- 10- 15. dakikalarda yapılan ölçümlerde **kalp tepe atımları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu.Sırasıyla (P= 0.026, 0.001, 0.006, 0.03, 0.001, 0.002, 0.00, 0.037, 0.01, 0.003, 0.022, 0.012, 0.01).

Tablo13.Grupların SPO2 açısından karşılaştırılması

İşlem	1.grup	2.grup	P Değeri
İnfüzyon Öncesi	97.88±1.67	97.36±3.30	0.486
Entubasyonun 1.dak	98.84±0.99	98.88±1.30	0.903
Entubasyonun 5.dak	98.48±1.85	99±1.04	0.227
Entubasyonun 10.dak	98.76±0.93	99.08±0.91	0.224
Entubasyonun 20.dak	98.68±0.95	97.44±0.96	0.240
Entubasyonun 30.dak	97.44±6.21	99.08±0.91	0.197
Entubasyonun 40.dak	98.68±0.95	99±0.96	0.438
Entubasyonun 50.dak	98.68±0.95	97.44±7.86	0.319
Entubasyonun 60.dak	98.56±1.00	97.80±6.30	0.554
Entubasyonun 80.dak	98.56±1.00	99.16±1.03	0.042*
Entubasyonun 100.dak	98.64±0.91	99±1.00	0.189
Entubasyonun 120.dak	98.68±0.85	99.04±0.93	0.161
Entubasyonun 140.dak	98.72±0.89	98.64±2.93	0.897
Entubasyonun 160.dak	98.72±0.89	98.44±3.92	0.729
Entubasyonun 200.dak	98.60±0.91	99.16±0.75	0.022*
Ekstubasyonun 1.dak	97.20±6.77	98.96±1.27	0.208
Ekstubasyonun 5.dak	95.64±13.31	98.88±1.30	0.232
Ekstubasyonun 10.dak	96.44±8.94	98.56±1.56	0.249
Ekstubasyonun 15.dak	98.28±1.57	98.64±1.52	0.415

*p< 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

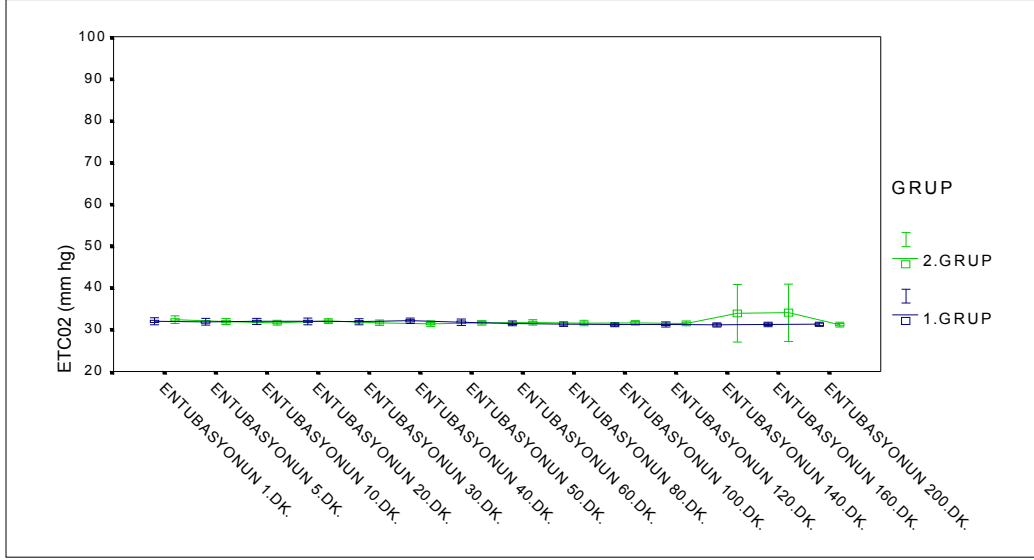


Grafik 5. Grupların SPO2 açısından karşılaştırılması

Gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup I ve grup II hastalarda entubasyon sonrası 60- 200.dakikalarda yapılan ölçümlerde **SPO2** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu. Sırasıyla (P = 0.042, 0.022).

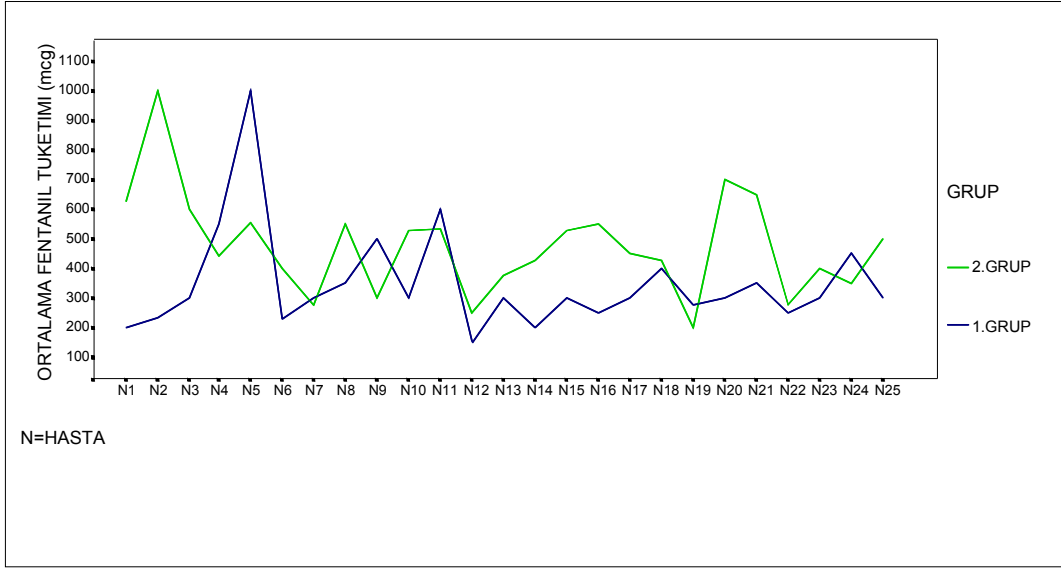
Tablo 14. Grupların ETCO₂ açısından karşılaştırılması

İşlem	1.grup	2.grup	P değeri
Entubasyonun 1.dak	32±1.68	32.40±1.89	0.434
Entubasyonun 5.dak	31.88±1.62	31.96±1.46	0.855
Entubasyonun 10.dak	32±1.50	31.68±1.18	0.406
Entubasyonun 20.dak	32±1.61	32.08±1.19	0.842
Entubasyonun 30.dak	31.92±1.50	31.68±1.28	0.546
Entubasyonun 40.dak	32.16±1.31	31.44±1.29	0.057
Entubasyonun 50.dak	31.80±1.61	31.68±1.07	0.757
Entubasyonun 60.dak	31.52±1.12	31.76±1.27	0.482
Entubasyonun 80.dak	31.36±1.04	31.60±1.35	0.485
Entubasyonun 100.dak	31.24±0.97	31.68±1.07	0.134
Entubasyonun 120.dak	31.28±1.21	31.52±1.12	0.470
Entubasyonun 140.dak	31.16±1.03	33.92±13.82	0.324
Entubasyonun 160.dak	31.28±1.06	34.08±13.77	0.316
Entubasyonun 200.dak	31.32±1.03	31.20±1.15	0.700



Grafik 6. Grupların ETCO2 açısından karşılaştırılması

Gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup I ve grupII hastalarda ETCO2 açısından karşılaştırıldığında tüm ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.



Grafik 7. Esmolol kullanımının Fentanil miktarına etkisi

Kullanılan fentanil miktarı açısından gruplar karşılaştırıldığında esmolol grubu ($X=331.20\pm 121.50 \mu$) ile kontrol grubu ($X= 458.80\pm 134.56 \mu$) arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($t=3.51, p=0.001$). Esmolol kullanımı kullanılan fentanil miktarını anlamlı olarak azaltmaktadır.

Yan Etki

Esmolol ile kontrol grubu yan etkiler açısından karşılaştırıldığında ($X^2=21.42, p=0.00$), esmolol grubunun (N=25) %40'nda yan etki görülmezken, %8'nde bradikardi, %36'sında hipotansiyon, %16'nda ise hem bradikardi hem de hipotansiyon gözlenmiştir.

Tablo 15. Çalışma gruplarında başlangıç değerine göre sonraki ölçümlerdeki SAB değişiminin karşılaştırılması. (Her bir grup kendi içinde karşılaştırılmıştır)

SAB		GRUP 1		GRUP 2	
		OR.FARK	P DEĞERİ	OR.FARK	P DEĞERİ
Bolus doz bitiminin 4.dak	İNfüZYON ÖNCESİ	-9.16	.018	-7.00	.425
ENT. 1. DK.		-18.32	.001	-7.68	.385
ENT. 5. DK.		-21.84	.002	-8.56	.271
ENT. 10. DK.		-15.2	.005	-15.6	.041
ENT. 20. DK.		-17.92	.000	-11.12	.171
ENT. 30. DK.		-25	.000	-8.72	.194
ENT. 40. DK.		-26.88	.000	-6.44	.496
ENT. 50. DK.		-24.8	.000	-8.88	.330
ENT. 60. DK.		-29.68	.000	-11.64	.136
ENT. 80. DK.		-32.16	.000	-5.2	.518
ENT. 100. DK.		-37.44	.000	-13.04	.122
ENT. 120. DK.		-39.08	.000	-18.48	.040
ENT. 140. DK.		-39.8	.000	-29.08	.007
ENT. 160. DK.		-36.92	.000	-26.72	.004
ENT. 200. DK.		-30.8	.000	-21.08	.030
EKST. 1. DK		-7.92	.168	11.34	.102
EKST. 5. DK		-5.04	.384	8.16	.257
EKST. 10. DK		-6.56	.284	5.24	.475
EKST. 15. DK		-14.68	.082	4.04	.566

Hastaların SAB'larında, indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda, entubasyondan ekstubasyon dönemine kadar tüm ölçümlerde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark meydana gelmiştir($p < 0.05$). İndüksiyon öncesine göre tüm değerler azalmıştır. Etkiler benzerdir.

Tablo 16.Çalışma gruplarında başlangıç değerine göre sonraki ölçümlerdeki DAB değişiminin karşılaştırılması. (Her bir grup kendi içinde karşılaştırılmıştır)

DAB		GRUP 1		GRUP 2	
		OR.FARK	P DEĞERİ	OR.FARK	P DEĞERİ
Bolus doz bitiminin 4.dak	İNfüZYON ÖNCESİ	.16	.964	-6.15	.100
ENT. 1. DK.		2.32	.526	-6.04	.102
ENT. 5. DK.		-1.84	.669	-7.24	.076
ENT. 10. DK.		3.28	.350	-9.24	.028
ENT. 20. DK.		1.16	.731	-7.04	.081
ENT. 30. DK.		-.12	.976	-7.28	.082
ENT. 40. DK.		-2.08	.579	-7	.148
ENT. 50. DK.		-1.52	.703	-4.04	.367
ENT. 60. DK.		-5.2	.214	-4.36	.216
ENT. 80. DK.		-8.72	.014	-9.16	.029
ENT. 100. DK.		-12.84	.001	-11.4	.023
ENT. 120. DK.		-13.76	.000	-11.16	.014
ENT. 140. DK.		-11.44	.001	-15.32	.003
ENT. 160. DK.		-11.76	.002	-13.6	.010
ENT. 200. DK.		-9.36	.013	-12.16	.027
EKST. 1. DK		-.52	.848	-1.92	.703
EKST. 5. DK		.52	.833	-4.2	.391
EKST. 10. DK	-2.6	.404	-6.16	.261	
EKST. 15. DK	.24	.938	-4.08	.462	

Hastaların DAB'larında, induksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent.sonrası 80., 100., 120., 140., 160., 200. dk.lardaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark meydana gelmiştir($p < 0.05$). Değerler azalmıştır. Etkiler benzerdir.

Tablo 17. Çalışma gruplarında başlangıç değerine göre sonraki ölçümlerdeki OAB değişiminin karşılaştırılması. (her bir grup kendi içinde karşılaştırılmıştır)

OAB		GRUP 1		GRUP 2	
		OR.FARK	P DEĞERİ	OR.FARK	P DEĞERİ
Bolus doz bitiminin 4.dak	İNfüZYON ÖNCESİ	-4.28	.118	--	--
ENT. 1. DK.		-8.96	.005	-9.08	.180
ENT. 5. DK.		-12.32	.009	-3.12	.611
ENT. 10. DK.		-6.56	.174	-6.92	.257
ENT. 20. DK.		-9.64	.005	-2.92	.559
ENT. 30. DK.		-15.88	.005	-2.52	.676
ENT. 40. DK.		-14.64	.008	-4.48	.595
ENT. 50. DK.		-14.88	.001	-4.56	.580
ENT. 60. DK.		-18.12	.000	-3.72	.547
ENT. 80. DK.		-16.16	.001	-4.2	.433
ENT. 100. DK.		-20.8	.000	-3.24	.541
ENT. 120. DK.		-21.52	.000	-5.04	.363
ENT. 140. DK.		-21.84	.000	-8.08	.181
ENT. 160. DK.		-20.28	.000	-8.32	.166
ENT. 200. DK.		-14.64	.002	-5.88	.223
EKST. 1. DK		-2.68	.615	13.4	.040
EKST. 5. DK		0.92	.792	11.08	.079
EKST. 10. DK		-2.2	.629	4.84	.379
EKST. 15. DK		0.24	.952	6.36	.343

Hastaların OAB'lerinde indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda bolus doz bitiminin 4.dak'sı, ent. 10.dak ve ekst.dönemi hariç tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark meydana gelmiştir ($p < 0.05$). Değerler azalmıştır. Etkiler benzerdir.

Tablo 18. Çalışma gruplarında başlangıç değerine göre sonraki ölçümlerdeki KTA değişiminin karşılaştırılması. (her bir grup kendi içinde karşılaştırılmıştır)

KTA		GRUP 1		GRUP 2	
		OR.FARK	P DEĞERİ	OR.FARK	P DEĞERİ
Bolus doz bitiminin 4.dak	İNÜZYON ÖNCESİ	-0.8	.667	-0.65	.800
ENT. 1. DK.		6.88	.016	-0.76	.726
ENT. 5. DK.		0.68	.827	-1.68	.369
ENT. 10. DK.		-2.8	.301	-4.92	.054
ENT. 20. DK.		-5.48	.050	-3.32	.199
ENT. 30. DK.		-5.48	.086	-4.96	.092
ENT. 40. DK.		-10.24	.004	-4	.270
ENT. 50. DK.		-7.92	.009	-3.56	.210
ENT. 60. DK.		-8.04	.008	-2.68	.375
ENT. 80. DK.		-9.56	.002	-3.8	.212
ENT. 100. DK.		-7.96	.018	-3.4	.353
ENT. 120. DK.		-11	.002	-2.52	.506
ENT. 140. DK.		-9.04	.005	-7.36	.096
ENT. 160. DK.		-10.04	.003	-3.04	.348
ENT. 200. DK.		-9.6	.009	-4.64	.230
EKST. 1. DK		-4.12	.185	-4.24	.384
EKST. 5. DK		-6.04	.063	-4.12	.349
EKST. 10. DK		-3.6	.214	-0.6	.870
EKST. 15. DK	-5.16	.085	1.48	.712	

Hastaların KAH'larında, indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. nun 1. ve 5. ve 30. dak. sı hariç tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p < 0.05$) Entubasyonun 1.dak sıdaki değer artmış, diğerleri azalmıştır. Etkiler benzerdir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tartışma

İntrakranial operasyonlarda gelişen hemodinamik değişiklikler intracranial basınç ve beyin genişlemesi üzerinde minimal etkili olmalıdır. Tüm operasyonlarda olduğu gibi, induksiyon döneminde, laringoskopi ve entubasyon anında gelişen sempatik stimülasyonla taşikardi ve kan basıncında artış meydana gelmektedir. İntrakranial girişimlerde kullanılan çivili başlık bu artışın daha fazla olmasına neden olmaktadır. Bu artış kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde de olumsuzluklara neden olmaktadır. Bilindiği gibi taşikardi kalbe, kan basıncı artışına göre daha fazla yük oluşturmaktadır. Çünkü taşikardi kalbi miyokard oksijen tüketimini arttırırken, diyastolik dolumu da azaltmakta, bu da etkili koroner akım engellemektedir(50). Laringoskopi, trakeal entubasyon kan basıncı ve kalp hızında artışların daha fazla olduğu dönemlerdir. Bu artışlar miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmaktadır(50). Laringeal entübasyona karşı oluşan refleks yanıtın derecesi anestezi derinliği, süresi ve aynı zamanda hastanın yaşı, diabet ve kalp hastalığı öyküsüne göre değişmektedir(51). Laringoskopi, trakeal entubasyon ve operasyon esnasında ki diğer stres faktörleri postoperatif komplikasyonları provoke etmekte intracranial basınçları arttırmaktadır. Gelişen hipertansiyon kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Schaffer ve arkadaşları induksiyonda esmolol vererek bu dönemin olumsuz etkilerinden hastalarını korumayı amaçlamışlardır . (52). Bensky ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde etmişlerdir(53).

Ravussin ve arkadaşları nöroanestezide propofolün klinik kullanımı isimli çalışmada; düşük intrakranial basınç, serebral kan akım hızı ve oksijen tüketimi sağlamak için kullanılan propofole alternatif ajanlar arasında esmololü de göstermiştir(54). Bizim kraniotomi operasyonlarında esmololü kullanma amacımız da buydu.

Davies ve arkadaşları feokromasitomali, adrenelektomi operasyonu olan hastalarda kalp

hızı 90/dak nın üstüne çıkınca esmolol yüksek doz uygulanmış, anlamlı düşme sağlanmıştır(55). Figueredo ve arkadaşları laringoskopi ve trakeal entübasyonun indüklediği adrenerjik stres yanıtın esmolol tarafından baskılanabileceği göstermişlerdir. Tespit edilen 72 yayından 38 randomize kontrollü klinik çalışma (toplamda 2009 hasta) analize dahil edildi. Dozdan bağımsız olarak, laringoskopi ve trakeal entübasyonun sonrasında kalp hızı ve kan basıncı, artışlarının baskılanmasında esmolol'un 11 farklı protokolü ve dozunun etkili olduğu gösterilmişti. En etkili protokoller 500 µg /kg/dak yükleme dozunun 4 dakika üzerinde bir sürede uygulanmasını takiben 200-300 µg/kg/dak dozdan sürekli infüzyon uygulamasıydı [AOF: 20.2 vuru/dak (%95 CI: 15.6 ila 24.7)]. Esmolol'un yüksek bolus dozu (200 mg) DKB'ında önemli düşme sağladı [AOF 10.1 mmHg %95 CI: 7.3 ila 12.8)]. (56)

Helfman SM ve arkadaşları trakeal entübasyonla oluşan taşikardi ve hipertansiyonun hangi ilaçla daha iyi kontrol edilebileceği konusunda bir çalışma yapmışlar, 200 mg lidokain, 200 µg fentanil ve 150 mg esmolol verilen üç grubu karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda esmolol grubunun laringoskopi ve trakeal entübasyona eşlik eden SAB ve KAH değerlerini önlemede fentanil ve lidokaine göre daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Entübasyon sırasında ve sonrasında yüzde olarak maksimum kalp hızı artışı (ortalama ±SH) plasebo (%44±%6), lidokain (%51±%10) ve fentanil (%37±%5) gruplarında benzerdi. Ancak esmolol grubunda bu artış çok daha azdı (%18±%5) (P <0.05). Maksimum sistolik kan basıncı yüzdesinde artış plasebo grubuna göre (%36±%5), lidokain (%20±%6), fentanil (%12±%3) ve esmolol (%19±%4) gruplarında daha düşük olarak gerçekleşti (P<0.05), ancak bu grupların kendi arasındaki farklılık anlamlı değildi (P>0.05). Sadece esmolol laringoskopi ve entübasyona eşlik eden KTA & SAB artışlarına karşı sürekli ve güvenilir bir korunma sağlamıştır. (57).

Kanitz ve arkadaşları, taşikardi tedavisinde esmolölü intraoperatif bolus dozlar şeklinde kullanmışlar, Kırk sekiz ASA II-IV hasta, plasebo veya esmolol 50 mg veya esmolol 100 mg

alacak şekilde üç gruba randomize edilmişlerdir. Premedikasyon (lorazepam) ve anestetik indüksiyon teknikleri (Tiopental sodyum ve suksinilkolin) tüm gruplara aynı şekilde uygulandı. Yaklaşık olarak entübasyondan 20 dakika sonra, izofluran N₂O/O₂ idame anestezi sırasında, sistolik basıncı (SKB) ≥ 110 mmHg olan hastalarda şu iki durumdan biri sağlanıyorsa 10 dakikalık çalışma ilacı periyoduna geçildi: 1) Kalp Hızı (KH) ≥ 95 vuru/dak ise veya 2) indüksiyon öncesi bazal KH'dan en az $> \%20$ 'lik bir artış gerçekleşmiş ise. İki ardışık KH ve kan basıncı (KB) kaydından sonra çalışma ilacı (veya pasebo) enjekte edildi. KH her 30 saniyede bir ve KB dakikada bir 10 dakikalık periyot boyunca kaydedildi. Yanıtlar plasebo ile karşılaştırıldığında, KH bolus enjeksiyonun ilk dakikası içinde her iki esmolol dozunda da anlamlı derecede azaldı ve 50 mg esmolol sonrası 5 dakika, 100 mg esmolol sonrası 9.5 dakika süresince plasebo seviyelerinin altında seyretti. Bununla birlikte SKB, diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basıncı (OKB) değişiklikleri açısından gruplar arasında sadece küçük farklılık vardı. Sonuç: Esmolol'un bolus uygulaması sağlıksız cerrahi popülasyonda göreceli olarak az yan etki ile KH'nda hızlı bir düşüş sağlayabilir. Bu hızlı etki cerrahi stres altında gelişebilecek potansiyel bir miyokard baskılanması olasılığını azaltır ve anesteziste stres yanıtını dikkate almaksızın daha etkin anestezik ek uygulamalar yapabilme olanağı verir(58).

Biz çalışmamızda, esmolölü $500 \mu. Kg^{-1}$ dozdan 1 dak'da bolus uyguladıktan sonra $100 \mu. Kg^{-1} dak^{-1}$ dan infüzyona geçtik. Operasyon süresince ve ekstubasyonun 15. dak'sına kadar infüzyona devam ettik. Hastaların SAB'larında grup içi değerlendirmede, esmolol grubunda indüksiyon öncesine göre, entübasyondan ekstubasyon dönemine kadar tüm ölçümlerde, istatistiksel önemli bir fark meydana gelmiştir. KAH'ında, esmolol grubunda indüksiyon öncesine göre ent. nun 1. ve 5. ve 30. dak. sı hariç tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Entübasyonun 1.dak sındaki değer artmış, diğerleri azalmıştır. Esmolol grubunun kontrol grubuyla olan karşılaştırmasında ise entübasyon sonrası sadece 80-100-120 dakikalarda yapılan ölçümlerde **sistolik arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak

anlamli olacak sekilde daha dusuk bulundu. Gruplar arasi karstilas-tirmada, sistolik arter basinci, diastolik kan basinci ve ortalama arter basincinda Kanitz'in calismasinda oldu-ru gibi kucuk farklılıklar elde ettik. Entubasyon sonrası 30- 40- 50- 60- 80- 100- 120- 140- 160- 200. dakikalarda, ekstubasyon sonrası 5- 10- 15. dakikalarda yapılan ölçümlerde **kalp tepe atımları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu. Biz çalışmamızda esmololu tüm operasyon boyunca kullandık. Grup içi karşılaştırmalarda görüldüğü gibi; amacımız stabil hemodinami sağlamak ve bunu fentanyl tüketimini azaltarak sağlamaktı. Anesteziden hızlı ve öngörülebilir bir uyanma sayesinde, cerrahi sonrasında erken nörolojik durum değerlendirmesi yapabilmektir. Operasyon esnasında stabil hemodinami sağlamayı başardık. Gruplar arasi karstilas-tirmada ise entubasyon esnasında KTA 'larında anlamlı bir fark göremedik fakat operasyonun 30.dak'sından sonra ki tüm dakikalarında ve ekstubasyonda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark elde ettik.Ama esmolol grubunda daha az fentanyl kullandık.

Esmolol, genel anestezi uygulanan operasyonlarda, kullanılan anestezi dozlarını azaltmak amacıyla çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. White ve arkadaşları operasyon sonrası eve gidiş süresini kısaltmak için, esmololle genel anestezi miktarını sabit oranlarda tutmuş, hasta uyanmasını hızlandırmışlardır(59). Whirley ve arkadaşları operasyon esnasına cerrahi stimülasyonla gelişen taşikardilerde 50 ve 100 mg bolus dozlarında esmolol kullanmışlar, plasebo gruba göre anlamlı düzelme sağlamışlardır (60). Chia ve arkadaşları histerektomi operasyonu öncesi esmolol infüzyonu yapmışlar ve operasyonda kullanılan fentanyl miktarını azaltmışlardır(61). Bizim çalışmamızda da kullanılan fentanil miktarı açısından gruplar karşılaştırıldığında esmolol ($X=331.20\pm 121.50$) ile kontrol grubu ($X= 458.80\pm 134.56$) arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($t=3.51$, $p0.001$). Esmolol kullanımı kullanılan fentanil miktarını anlamlı olarak azaltmaktadır.

Weissman ve arkadaşları arteriovenöz malformasyon operasyonlarında stabil kardiyak output ve arteriyel nabız sağlamak amacıyla esmolol kullanmışlardır (62). Korpinen ve arkadaşları propofol ve alfentanil anestezisi altında kısa süreli laringoskopi girişimlerinde salın verilen grupta, bolus esmolol verilen grubu, EKG ile QT intervallerindeki değişiklikleri, kalp hızı ve arteriyel basınç değişiklikleri açısından karşılaştırmıştır. Esmolol verilen grupta kardiyak açıdan stabil, güvenli EKG ve hemodinami sağlamışlardır(63).

Bizim çalışmamızda gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup I ve grup II hastalarda entubasyon sonrası sadece 80-100-120 dakikalarda yapılan ölçümlerde **sistolik arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu, grup I ve grup II hastalarda entubasyon sonrası 100-120 dakikalarda yapılan ölçümlerde **diastolik arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu, grup I ve grup II hastalarda entubasyon sonrası 100-120-140 dakikalarda yapılan ölçümlerde **ortalama arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu, grup I ve grup II hastalarda entubasyon sonrası 30- 40- 50- 60- 80- 100- 120- 140- 160- 200. dakikalarda, ekstubasyon sonrası 5- 10- 15. dakikalarda yapılan ölçümlerde **kalp tepe atımları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu.

Grillo ve arkadaşları, beyin cerrahisi hastalarının acil ameliyatlarının devamında gelişen aşırı sempatik aktivitenin serebral hiperemiye katkısını, esmololle körleştirmeyi amaçlamışlar. Cerrahi bitiminde 300 µ. Kg⁻¹dak⁻¹ dan esmolol infüzyonuna başlamışlar, 60.dak da doppler ultrasoundla serebral kan akım hızı, kardiyak output ve kalp hızı esmolol grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(64).

Esmololün hipotansiyon ve bradikardik özelliğinden hipotansif anestezide de yararlanılmıştır. Larsen ve arkadaşları hipotansif anestezi için kullanılan nitroprussid,

nitrogliserin, urapidilin yan etkileri refleks taşikardi, rebound hipertansiyondan kaçınmak için alternatif esmololü göstermişlerdir(65).

Lim ve arkadaşları spinal cerrahide esmolol ve akut normovolemik hipotansiyon kombinasyonu ile kontrollü hipotansiyon sağlamışlar. İntraoperatif kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azaltmışlardır. Daha temiz cerrahi saha sağlamışlardır(66).

Genel anestezi ajanlarının da hipotansif ve bradikardik etkileri olduğunda esmolol infüzyon dozunu $100 \mu. Kg^{-1}dak^{-1}$ 'da tuttuk. Esmolol ile kontrol grubu yan etkiler açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur ($X^2=21.42, p=0.00$). Esmolol grubunun (N=25) %40'nda yan etki görülmezken, %8'nde bradikardi, %36'sında hipotansiyon, %16'nda ise hem bradikardi hem de hipotansiyon gözlenmiştir.

Sonuç

Esmololün cerrahi girişimlerde kullanımının, araştırılan yayınlar sonrasında ya preoperatif, ya indüksiyon;laringoskopi ve entubasyon anında, ya da postoperatif olduğu görülmüştür. Bu nedenden, tüm operasyon boyunca boyunca ve ekstubasyon döneminde elde ettiğimiz hemodinamik değerleri karşılaştırabileceğimiz yapılmış bir çalışma bulunamamıştır.

Intrakranial cerrahide profilaktik esmolol kullanımı stabil hemodinami sağlamakta, fentanyl tüketimini azaltmaktadır. Sonuç olarak esmololün intrakranial cerrahide kullanılabileceği, ancak yan etkiler yönünden temkinli olunulması gerektiği düşünülmektedir.

ÖZET

Bu çalışmada, intrakranial cerrahide profilaktik esmolol infüzyonunun hemodinamiye ve fentanyl tüketimine etkisini araştırmayı amaçladık.

Elektif kraniyotomi operasyonu planlanan, ASA I-II, 20 -70 yaşları arasında, 50 olgu rastgele iki grup oluşturularak çalışmaya alındı. Grup 1'e (N=25), entubasyondan 1 dak. önce 500 μ . kg^{-1} dan esmolol , 1 dak' da gidecek şekilde bolus verildi. Hemen devamında 100 μ . $\text{kg}^{-1}\text{dak}^{-1}$ dan infüzyon başlandı. Hastanın ekstubasyonundan sonra 15.dakikaya kadar esmolol infüzyonuna devam edildi.

Grup II 'ye (N= 25) entubasyondan 1dak önce 500 μ . kg^{-1} dan serum fizyolojik 1 dak' da gidecek şekilde bolus verildi. Hemen devamında 100 μ . $\text{kg}^{-1}\text{dak}^{-1}$ dan infüzyon başlandı. Hastanın ekstubasyonundan sonra 15.dakikaya kadar serum fizyolojik infüzyonuna devam edildi.

Her iki grup bolus dozlarının bitiminden sonra, tiopental 6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, atrakuryum 0.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, fentanyl 2 μ . kg^{-1} verilerek entübe edildi. Sonrasında %40 (2 lt . dak^{-1}) O₂, %40 (2 lt . dak^{-1}) hava, %1.5 MAC sevorane ile inhalasyona, atrakuryum 0.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ fentanyl 1 μ . $\text{kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ ten infüzyon ile idameye geçildi. Hastalar end-tidal CO₂ değeri 30-35 mmHg arasında tutulacak şekilde mekanik ventilasyon ile solutuldu.

Operasyonun sonuna doğru dura tabakası kapatıldığında fentanyl infüzyonuna, kemik kapanınca atrakuryum infüzyonuna, cilt kapanınca sevorane inhalasyonuna son verildi. %100 oksijene geçildi. Hasta uyandırıldı.

Tüm hastaların, monitör takiplerine (SAB, DAB,OAB,KTA, SpO₂, EtCO₂) esmolol infüzyonundan önce başlandı. İnfüzyon bitiminde, entubasyonun 1. 5. 10.dakikasında kaydedildi. Sonrasında, ilk 1 saatte 10 dakikada bir, operasyonun bitimine kadar 20 dakikada bir kaydedildi. Ekstubasyon sonrasında da 1. 5. 10. 15. dakikalar da kaydedildi.

Her iki grupta, OAB ve KTA'ı başlangıç değerinin %30' una yükseldiğinde bolus fentanyl 2 µ. kg⁻¹ dozdan yapıldı.

Her iki grupta, OAB başlangıç değerinin %30'unun altına düştüğünde 5 mg bolus efedrin yapıldı, KTA %30'un altına düştüğünde 0.01 mg . kg⁻¹dan atropin yapıldı.Bunlarla yeterli yükselme sağlanmadığında fentanyl infüzyonu 0.5 µ. kg⁻¹h⁻¹ e indirildi veya stoplandı. Toplam esmolol ve fentanyl tüketimi her iki grupta kaydedildi.Yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, allerjik reaksiyon v.b.) kaydedildi.

Esmolol grubu ve kontrol grubu hastalarda, entubasyon sonrası sadece 80-100-120 dakikalarda yapılan ölçümlerde **sistolik arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu, 100-120 dakikalarda yapılan ölçümlerde **diastolik arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu,100-120-140 dakikalarda yapılan ölçümlerde **ortalama arter basınçları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu, 30- 40- 50- 60- 80- 100- 120- 140- 160- 200. dakikalarda, ekstubasyon sonrası 5- 10- 15. dakikalarda yapılan ölçümlerde **kalp tepe atımları** esmolol lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu.

Hastaların SAB'larında grup içi değerlendirmede, indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda, entubasyondan ekstubasyon dönemine kadar tüm ölçümlerde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İndüksiyon öncesine göre tüm değerler azalmıştır. DAB'larında, indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent.sonrası 80., 100., 120., 140., 160., 200. dk.lardaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark meydana gelmiştir. Değerler azalmıştır. OAB'ında, indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda bolus doz bitiminin 4.dak'sı, ent. 10.dak ve ekst.dönemi hariç tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark meydana gelmiştir. Değerler azalmıştır. KTA'ında, indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. nun 1. ve 5. ve 30. dak. sı hariç tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde

edilmiştir. Entubasyonun 1.dak sındaki değer artmış, diğerleri azalmıştır.

Kullanılan fentanil miktarı açısından gruplar karşılaştırıldığında esmolol ($X=331.20\pm121.50$) ile kontrol grubu ($X= 458.80\pm134.56$) arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($t=3.51$, $p0.001$). Esmolol kullanımı kullanılan fentanil miktarını anlamlı olarak azaltmaktadır.

Entubasyon sonrası SAB'nı grup içi karşılaştırmada entubasyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak azaltmaktadır. KTA 'ında entubasyonun 1.dak'sında artış olmakta, sonrasında anlamlı azalma olmaktadır. Esmolol grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada ise KTA'ında esmolol lehine anlamlı bir azalma meydana gelmektedir. Yine bu iki grubun karşılaştırmasında esmolol lehine fentanil tüketiminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

İntrakranial cerrahide profilaktik esmolol kullanımı stabil hemodinami sağlamakta, fentanil tüketimini azaltmaktadır. Sonuç olarak esmololün intrakranial cerrahide kullanılabilceği, ancak yan etkiler yönünden temkinli olunulması gerektiği düşünölmektedir.

KAYNAKLAR

1. Klinik anesteziyoloji. Nörofizyoloji ve anestezi. Lange 3.baskı. Güneş Kitabevi Ankara 2004 (567- 582)
2. Kayhan Z. Nöro anestezi Anestezi 2.Baskı, İstanbul 1997; (639- 646)
3. Kayhan Z. Entübasyonun Fizyopatolojik etkileri ve Komplikasyonları. Klinik Anestezi 2.Baskı, logos Yayıncılık, İstanbul 1997; (239- 40)
4. Morgan E, Maged M. Complications of Laryngoscopy & intubation. In: Clinical Anesthesiology. 1.ed. Prentice-Hall International Inc, Los Angeles, 1991; 3 (59: 67-68)
5. Miller RD. Anesthesia. Churchill- Livingstone 4.ed. 1994; 42 (8); (17449-74)
6. Fassoulaki A, Kanieris P. Does atropine premedication affect the cardiovascular resposne to laryngoscopy and intubation? Br J Anaesth 1982; 54: 1065
7. Kayhan Z, Barbituratlar, Anestezi 2.Baskı, logos Yayıncılık, İstanbul 1997; 87
8. Klinik anesteziyoloji.Barbituratlar serebral etkileri Lange 3.baskı. Güneş Kitabevi Ankara 2004 (158-159)
9. Morgan GE, Mikhail SM, Murray MJ, Larson CP.Spesific nonvolatile anesthetic agents. Barbiturates. In: Clinical Anesthesiology. 3. ed, Lange Medical Books, New York,USA, 2002; 157-164
10. Hemmings HC: Pharmacology of nonopioid intravenous anesthetics. In: Weinberg GL. (Ed). Basic Science Review of Anesthesiology, 1. Ed, The McGraw-Hill Companies, USA, 1997; 16-27
11. Kayhan Z. Narkotik analjezikler Anestezi 2.Baskı, logos Yayıncılık, İstanbul 1997;89
12. Yücel A. Hasta Kontrollü analjezi. 1. Baskı. MER matbaacılık & Yayıncılık. İstanbul 1997; 64-76
13. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı. Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara. 1998; 986-

14. Way WL and Way EL. Narcotic analgesics and antagonists. Basic and Clinical Pharmacology. Ed: Katzung BG, Lange, Los Altos, 1982; 309
15. Snyder SH, Childers SR. Opiate receptors and peptides. Annu Rev Neurosci 1979; 2:35
16. Marino PL. Intravenous Opioids. In: the ICU Book 2. ed. Williams&Wilkins, Pennsylvania, USA 1997; 2(8): 124-127
17. Simon EJ, Hiller JM. The opiate receptors. Annu Rev Pharmacol toxicol 1987; 18: 371
18. Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. Drug Safety 1992; 7: 200-213
19. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Systemic analgesics. Drug in anaesthetic practice. Butterworth-Heinemann Ltd. 1991; 161
20. Stoelting RK. Opioid agonists and antagonists. Pharmacology and physiology in anesthetic practice JB Lippincott Company, Philadelphia. 1987; 68
21. Andrews CJH, Prys-Roberts C. Fentanyl-a Review. Clinics in Anesthesiology 1983; (1):97-123
22. Collins JA. Principles of anaesthesiology. General anesthesia-special considerations. Third ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 1993; 384
23. White PF, Miller RD. Outpatient Anesthesia. Anesthesia 2. ed, Churchill Livingstone, New York, 1986; 1895
24. Moss E, Kay B. Total intravenous anaesthesia and sedation for neurosurgery. Total intravenous anesthesia. Elsevier Science Publishers Amsterdam 1991; 247
25. Klinik anesteziyoloji. Non Volatil anestezi ajanlar. Lange 3.baskı. Güneş Kitabevi Ankara ;167-168
26. Klinik anesteziyoloji. Non depolarizan nöromusküler bloke edici ajanlar. Güneş

Kitabevi Ankara ;187-192

27. Richart İ.Mazze. Sevofluran Kompendiyum Deomet Med. Yay. 2001:1

28. Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth.* 1993 Feb;40(2):122-6.

29. Targ AG, Yasuda N, Eger EI 2nd. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *AnesthAnalg.* 1989 Aug;69(2):218-25.

30. Gibson GG, Kett P: Inyraduction t odrug metabolism. New York, NY. Chapman and Hall 1986;113-141

31. Frink EJ Jr, Ghantous H, Malan TP, Morgan S, Fernando J, Gandolfi AJ, Brown BR Jr. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg.* 1992 Feb;74(2):231-5.

32. Frink EJ Jr, Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown BR Jr. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg.* 1992 Feb;74(2):241-5.

33. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology.* 1988 Apr;68(4):548-51.

34. Klinik Anesteziyoloji. G Edward Morgan, Jr Moged S. Michail S: 2002:123.

35. Frink EJ Jr, Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown BR Jr. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg.* 1992 Feb;74(2):241-5.

36. Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, Lockhart S, Eger EI 2nd, Koblin D, Lu G,

- Wilson C. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology*. 1994 Mar;80(3):545-9.
37. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*. 1995 Dec;81(6 Suppl):S11-22.
38. Kazama T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth*. 1988 Mar 1;2(1):63-8.
39. Morgan GE, Mikhail SM, Murray MJ, Larson CP. Adrenergic Antagonists. In: *Clinical Anesthesiology*. 3. ed, Lange Medical Books, New York, USA, 2002; 220-223
40. Turlapaty P, Laddu A, Murthy VS, Singh B, Lee R. Esmolol: a titratable short-acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. *AmHeartJ*. 1987 Oct ;114(4Pt1): 866-85. Review. PMID: 2889341 [PubMed - indexed for MEDLINE]
41. Sheppard D, DiStefano S, Byrd RC, et al. Effects of esmolol on airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986; 26:169-174
42. Gold MR, Dec GW, Cocca-Spofford D, et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD, *chest* 1991;100:1215-18
43. Mangona DT, Hollenberg M, Fegert G, et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-I: incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Vasc Surg* 1991;17:843- 850
44. McCann RL, Clements FM. Silent myocardial ischemia in patients undergoing peripheral vascular surgery: incidence and association with perioperative cardiac morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1989; 9:583-587
45. Kanitz DD, Ebert TJ, Kampine JP. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin Anesth* 1990;2:238-242
46. Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin Cand Matloff JM Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56: 49-56

47. Gibson BE, Black S, Maass L, and Cucchiara RF: Esmolol for the control of hypertension after neurologic surgery. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44(6):650-653
48. Mooss An, Hilleman DE, Mohiuddin SM, et al. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann Pharmacother* 1994;28:701-703.
49. Kirshenbaum JM, Kloner RA, McGowan N, et al. Use of an ultrashort- acting beta blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:773-780.
50. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A metaanalysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:1011-22
51. Wolman RL, Fiedler MA. Esmolol and beta-adrenergic blockade. *AANA J*. 1991 Dec;59(6):541-8. Review. PMID: 1686346 [PubMed - indexed for MEDLINE]
52. Schaffer J, Karg C, Piepenbrock S.
[Esmolol as a bolus for prevention of sympathetic adrenergic reactions following induction of anesthesia] *Anaesthesist*. 1994 Nov;43(11):723-9. German. PMID: 7840400 [PubMed – indexed for MEDLINE]
53. Bensky KP, Donahue-Spencer L, Hertz GE, Anderson MT, James R. The dose-related effects of bolus esmolol on heart rate and blood pressure following laryngoscopy and intubation. *AANA J*. 2000 Oct;68(5):437-42. PMID: 11759128 [PubMed - indexed for MEDLINE]
54. Ravussin P, Revelly JP, Chiolero R. [Clinical use of propofol in neuroanesthesia] *Agressologie*. 1991;32(8-9 Spec No):407-11. French. PMID: 1844205 [PubMed - indexed for MEDLINE]

55. Davies MJ, McGlade DP, Banting SW. A comparison of open and laparoscopic approaches to adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *Anaesth Intensive Care*. 2004 Apr;32(2):224-9. PMID: 15957720 [PubMed - indexed for MEDLINE]
56. E. FIGUEREDO and E. M. GARCIA-FUENTES Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. Department of Anaesthesia, Torrecardenas Hospital, Almeri´a, Spain *Acta. Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1011–1022
57. Helfman SM, Gold MI, DE Lisser EA. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol? *Anesthesia & Analgesia*, 1991; 72: 482-486
58. Dan D. Kanitz, MD, Thomas J. Ebert, MD, PhD, P. Kampine, MD, PhD+ Intraoperative Use Doses of Esmolol Tachycardia Department of Anesthesiology, The Medical College of Wisconsin and VA Medical Center. Milwaukee. WI. *J. Clin. Anesthesiology*. 2. July/august 1990
59. White PF, Wang B, Tang J, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1633-8.
60. Whirley-Diaz J, Gold MI, Helfman SM, deLisser EA. Can esmolol manage surgically-induced tachycardia? Bolus esmolol treatment of intra-operative tachycardia due to surgical stimulation. *Anaesthesia*. 1991 Mar;46(3):220-3. PMID: 1673050 [PubMed - indexed for
61. Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K. Role of beta-blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br J Anaesth*. 2004 Dec;93(6):799-805. Epub 2004 Sep 17 PMID: 15377583 [PubMed - indexed for MEDLINE]
62. Weissman C, Ornstein EJ, Young WL Arterial pulse contour analysis trending of cardiac output: hemodynamic manipulations during cerebral arteriovenous malformation resection. T,

Krafft R, et al. Stress response to tracheal intubation: direct laryngoscopy compared with blind oral intubation. *Anaesthesia* 1995;50:17-22

63. Korpinen R, Simola M, Saarnivaara L. Effect of esmolol on the hemodynamic and electrocardiographic changes during laryngomicroscopy under propofol-alfentanil anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1998;49(2):123-32.

64. Grillo P, Bruder N, Auquier P, Pellissier D, Gouin F. Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. *Anesth Analg.* 2003 Apr;96(4):1145-9, table of contents. PMID: 12651674 [PubMed - indexed for MEDLINE]

65. Larsen R, Kleinschmidt S. [Controlled hypotension] *Anaesthesist.* 1995 Apr;44(4):291-308. Review. German. PMID: 7785759 [PubMed - indexed for MEDLINE]

66. Lim YJ, Kim CS, Bahk JH, Ham BM, Do SH. Clinical trial of esmolol-induced controlled hypotension with or without acute normovolemic hemodilution in spinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Jan;47(1):74-8. PMID: 12492801 [PubMed - indexed for MEDLINE]