

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

II. ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Şef.Uzm.Dr. AYŞE HANCI

ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANITTA

İNTRAVENÖZ LİDOKAİN VE ESMOLOLUN

ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Murad Kaya

İstanbul 2006

ÖNSÖZ

**Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Şefi Uzm.Dr Ayşe Hancı' ya ve I.**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Şefi Uzm.Dr Sibel Oba' ya,

**Tez çalışmalarımda ki ilgi ve desteğinden dolayı Uzm. Dr. Ulufer
Sivrikaya 'ya**

**Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım,
I. ve II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinikleri şef yardımcıları,
başasistanları ve uzmanlarına,**

**Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,
Beni her zaman destekleyen ve doğduğum günden beri hep yanımda
olan aileme,**

Sabrı ve gülümsemesiyle hep yanımda olan Pınar' ıma

Sonsuz teşekkürlerimle ...

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ.....	50
ÖZET.....	51
KAYNAKLAR.....	53

GİRİŞ VE AMAÇ

Endotrakeal entübasyonun fizyopatolojik etkileri travmatik veya mekanik komplikasyonları kadar önemlidir. (1). Hava yolu kontrolü gerektiren genel anestezi uygulamalarında laringoskopi ve entübasyon sırasında hastaların hava yolunda, başlıca larenkste olmak üzere trakea ve bronşlarda bulunan reseptörler mekanik ve kimyasal etkenler ile uyarılırlar.(2)

Anestezi indüksiyon uygulamaları sırasında, solunum yollarının uyarılması respiratuar ve kardiyovasküler refleks yanıtları oluşturur.(1,3). Laringoskopi ve entübasyon sırasında noradrenalin ve adrenalinin plazma konsantrasyonları yükselir. Bu da kan basıncı artışı, kalp hızında artış, ventriküler ekstrasistol atımlar, preventriküler erken atımlar ile aritmilere neden olarak miyokardiyal oksijen sunumu ve tüketimini etkiler (4).

Arter kan basıncı ve kalp atım hızındaki bu ani yükselmeler sağlıklı kişilerde sorun yaratmazken; hipertansif, iskemik kalp hastalığı, intrakraniyal basıncı yüksek, penetran oftalmik ve benzeri arter yaralanmaları olan kişilerde tehlikeli olabilmektedir (5,6). Bu etkiler özellikle kardiyak rezervi kısıtlı hastalarda istenmeyen sonuçlar doğurabileceğinden önlenmelidir.

Entübasyona bağlı istenmeyen yan etkileri ortadan kaldırmak için; uygulanan genel anestezinin derinleştirilmesi, genel anestezi eşliğinde laringeal alana topikal anestezi uygulanması, işlemde birkaç dakika önce intravenöz lidokain verilmesi, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatatörler, alfa ve beta adrenerjik blokerler, prekürarizasyon, anestezi indüksiyonu öncesinde kısa etkili (alfentanil,remifentanil) narkotik analjezikler uygulanması gibi önlemler alınabilir (1).

Bu çalışmada, genel anestezi uygulamaları sırasında, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin kontrolünde

intravenöz lidokain ve kısa etkili bir beta bloker olan esmololun etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Endotrakeal entübasyon işlemi trakea içine solunum yolunu güvenlik altına almak veya solunumu kontrol etmek amacı ile bir tüp yerleştirilmesidir(1).

Entübasyon işlemi, havayolunun açık tutulması; havayolu ve solunumun kontrol edilmesi; solunum eforunun azalması; aspirasyonun önlenmesi; anestezistin ve diğer aygıtların sahadan uzaklaşması ile cerrahi rahatlık sağlanması; herhangi bir sorun olduğunda resüsitasyon kolaylığı ve ölü boşluk volümü azalması gibi faydalar sağlarken, işlemin zaman alması ve özellikle güçlük çıktığında özel beceri gerektirmesi, daha derin anestezi gerektirmesi ve bazı komplikasyonlara neden olabilmesi gibi sakıncalar taşır(1,3).

Endotrakeal entübasyonda entübasyonun kalitesi kullanılan indüksiyon ajanlarına ve uygulanan dozlara bağlı olduğu kadar entübasyon yapmanın mümkün olacağı koşullara da bağlıdır. Bu nedenle hastanın iyi hazırlanması ve kullanılacak araç ve gereçlerin önceden kontrolü komplikasyonsuz bir entübasyon için önemlidir(1,3).

Entübasyondan önce ve entübasyon sırasında PaO₂ tehlikeli düzeye düşmemesi için preoksijenizasyon uygulanır. Preoksijenizasyon %100 O₂ ile 2–5 dakika arasında yapılan spontan solunumu içerir. Hastanın oksijen rezervini arttırmayı amaçlar. Bu sayede indüksiyondan sonra ventilasyonu zor olan hastalarda ve oksijen rezervi kısıtlı hastalarda bir emniyet marjı sağlanmış olur(1,3).

Entübasyon sırasında laringoskopi, vokal kord pozisyonu, ıkınma-öksürme, ekstremitte hareketi, maske ile ventilasyon ve çene gevşemesi özelliklerine göre koşulları değerlendirme skalası oluşturulmuştur. Endotrakeal entübasyon işlemi bazen güç hatta imkânsız olabilmektedir.

Havayolunun açık tutulmasında güçlüğü derecesi ile beyin hasarı ve ölüm riski paralel seyretmekte, doğrudan anesteziye bağlı ölümlerin %30' unda temel neden bu olmaktadır(1,3).

LARİNGOSKOPİ VE ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONA KARŞI GELİŞEN SEMPATOADRENERJİK YANIT

Laringoskopi ve trakeal entübasyona alınan kardiyovasküler yanıt, bu işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede yaptığı refleks sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için; derin anestezi, topikal anestezi, işlemde birkaç dakika önce intravenöz lidokain verilmesi, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatatörler, α ve β adrenerjik blokerler, opioid verilmesi ve prekürarizasyon gibi önlemler sayılabilir(1).

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

Oluşan efferent uyarılar ile glottik nöromuskuler, kardiyak ve serebral yanıt ortaya çıkar ve adrenal medulladan sistemik katekolamin salınımı gerçekleşir. Efferent yol; sempatik sinir sisteminin kalbe giden T1–5 dallarını, vasküler yatağına giden T1–2 dallarını ve adrenal bezleri innerve eden T6-L2 dallarını içerir(7,8)

Laringotrakeal entübasyon sonrası meydana gelen sempatik ve sempatoadrenerjik yanıt sonrası fizyolojik değışiklikler meydana gelebilir. Bunlar ortalama kalp hızında 20 atım/dak., sistolik basınçta 50 mmHg ve diastolik basınçta 30 mmHg'lık artışlar olup bu değışiklikler laringoskopi ile başlamakta, 2-3 dakika içinde maksimum seviyeye ulaşmakta ve 5-7 dakika sonra da laringoskopi öncesi seviyeye inmektedir. Bu fizyolojik yanıtlar dışında aşırı sempatoadrenerjik aktiviteye bağılı olarak oluşabilen hipertansif yanıt ve taşikardi dışında; ekstrasistol, prematür veya bigemine ventriküler atımlar meydana gelebilir. Solunum

yollarında obstruksiyon, ıkınma, öksürme, arteriyel ve venöz basınçta artma, laringospazm ve bronkospazm direkt entübasyona bağlı ya da entübasyonun komplikasyonları sonucu meydana gelebilir. Sonuçta oluşan hiperkapni ve hipoksi, intrakranial ve intraoküler basıncı artırır. Bu etkiler iskemik kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı ve intrakranial patolojisi olan hastalarda oldukça tehlikelidir. Entübasyon işlemi sırasında intragastrik basınç artmaktadır, bu durum midesi dolu olan hastalarda aspirasyon riskini arttırmaktadır(1,7,8, 9,10).

Trakeal Entübasyona Hemodinamik yanıtın önlenmesinde birçok yaklaşım vardır.

Bunlar refleks arkı temelinde 3 grupta incelenebilir.

- 1) Periferik duyu reseptörleri ve afferent yolların blokajı: topikal uygulama ve sinir infiltrasyonu ile sağlanır. Topikal anesteziplerden %1–2 lik tetrakain ve %4 lük kokain kullanıma uygun ajanlardır. Nervus laringeus superiorun bloğu kolaydır ve 2-4 dakikalık latent bir dönemden sonra larinkste çok iyi bir duyu anestezisi sağlanır.
- 2) Duyusal yolların santral entegrasyonunun blokajı: Fentanil, morfin, gibi opioidler, hipotalamik blokaja yönelik droperidol gibi nöroleptik ajanlar ile sağlanır.
- 3) Efferent ve efektör reseptörlerin blokajı: Bu blokaj lidokain, beta adrenerjik blokerler ve sempatik ganglion blokajı, kalsiyum kanal blokerleri ve hidralazin yada nitroprussit ile arter düz kaslarının blokajı ile sağlanır(7).

Beta reseptör antagonistleri, trakeal entübasyon sırasında meydana gelen sempatoadrenerjik yanıtı bağlı hipertansiyon ve taşikardiyi kalp ve damarlar üzerinde beta reseptörleri bloke ederek engellerler(11).

Opioidler, trakeal entübasyon sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiyi santral opioid reseptörler üzerinden etki ederek engellerler(12).

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 anestezide sık kullanılan indüksiyon ajanlarından birisidir.

Barbituratlar, elektroensefalografi izoelektrik olana dek, bazal metabolik hız ve bazal kan akımını doza bağımlı olarak azaltır. Bu noktada yaklaşık %50 oranında maksimal azalma gözlenir; ek barbiturat metabolik hızı daha fazla azaltmaz. Bununla birlikte izofluranın aksine, barbituratlar metabolik hızı beynin 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 oldu için, bu ajanlar kan akımının beynin 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 sıvısının emilimini arttırmaktadır. Beyin omurilik sıvısının hacminde azalma, bazal kan akımı ve beyin kan volumündeki azalmalarla birlikte barbituratları kafa içi basıncını azaltmada çok etkili kılmaktadır. Aynı zamanda antikonvülsan etkileri nöbet geçirme riski yüksek olan nöroşirurji 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 antikonvülsan 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 ödemi azaltması sayılabilir(13,14).

SODYUM TİYOPENTAL

Anestezi uygulamasında kullanılan tiyobarbitüratlarda 2. karbondaki oksijen atomunun yerine bir sülfür (S) atomu almıştır. Bu küçük kimyasal değişiklikler barbitüratın santral sinir sistemindeki etkisinin çabuk başlamasını ve kısa sürmesini sağlar(15).

Tiyopentalin intravenöz uygulamasını 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 dozda uygulanması 10–15 dakika süren bilinç kaybı ve 5–10 dakika süren 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 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. Major metabolizma yolu oksidasyondur(15).

Etki Mekanizmaları

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

İnhibitör nörotransmitterlerin etkilerini kolaylaştırır ve 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(15).

Santral Sinir Sistemindeki Etkileri

A-Yüksek (anestezik) 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 anestezisi indüksiyonunda çok yararlı bir ajandır.
3. Hipnoz, sedasyon, bilinç kaybı.
4. Antikonvulsif etki.

B-Düşük Dozlarda (25–50 mg):

Ağrı eşliğini düşürür. Bu nedenle antianaljezik veya hiperanaljezik etki gösterir. Yüksek dozlarda da cerrahi analjezi oluşturmaz, aksine kardiyovasküler ve solunum depresyonu oluşturur. Analjezik etkisi yoktur(16,17).

Kardiyovasküler Etkileri

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

Erişkinde 50 mg/kg dozunda verilmesi halinde kan basıncında hiçbir değişiklik oluşturmaz.

Damarlarda: Direkt olarak damar düz kas adalesini etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Venöz tonusu azaltır ve venöz dönüşte azalmaya neden olur. Histamin salınımına neden olur: Hipotansiyon, ürtiker, alerjik reaksiyon oluşturabilirler(15).

Solunuma Etkileri

Tiyopental dozla ilgili olarak solunumu deprese eder. Solunum merkezinin CO₂'e cevap verme yeteneğini baskılar. Laringospazm ve bronkospazmı davet edebilir(15,16).

Karaciğere Etkileri

Tiyopental indüksiyon dozlarında (3–5 mg/kg) karaciğer fonksiyonunda önemli bir değişiklik oluşturmaz. Yüksek dozlarda hepatik fonksiyonlarda geçici değişikliklere neden olabilir. Ancak bu değişikliklerin klinik olarak önemi yoktur. Yüksek dozlarda uzun süre kullanımı (beyin travmasında) hepatik enzim fonksiyonunu indükleyebilir(15,16).

Böbreklere Etkileri

Tiyopentalin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi primer olarak renal kan akımı ile ilgilidir. Kardiyovasküler depresyon renal kan akımında azalma ve böylece böbrek fonksiyonunun azalmasına neden olur(15,16)

Diğer Farmakolojik Etkileri

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

Yan Etkileri

Barbitüratların kullanılmasından sonra derlenme uzun sürer. Tiyopental veya metohexitalden sonra hastalar 24 saat araba kullanmamalıdır.

Lokal Etkileri

Tiyopentalin %2,5 veya metohexitalin %1 konsantrasyonda intravenöz olarak enjeksiyonu çok nadiren venöz irritasyon veya tromboza neden olur(16).

Kontrendikasyonları

Akut intermitant porfiri ve muhtemelen hem sentezinde yetmezlik gösteren diğer porfirilerde kontrendikedir. Rölatif kontrendikasyonları: infantlar, yeni doğanlar ve yaşlı hastalar, kardiyak rezervi sınırlı hastalar (Mitral stenozu, kalp tamponadı, hipovolemi), karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve endokrin bozuklukları bulunan hastalar(15).

OPIOİDLER

SINIFLAMA

Doğal olanlar: morfin, kodein, papaverin

Yarı sentetik olanlar: eroin, dilaudid

Sentetik olanlar: 1) Morfin deriveleri (levarfonol)

2) Metadon deriveleri (metadon)

3) Fenilpiperidin deriveleri (dolantin, fentanil vb.) (17)

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 birçok temel özelliklerinin morfin benzeri etkiden sorumlu olmadığı, sterokimyasal yapısının bu etkiyi yarattığı düşünülmektedir(18,19).

Opioid Reseptörleri

Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar (tablo1)(18).

Tablo 1: Opioid reseptörlerin tiplerine göre sınıflamaları ve etkiler

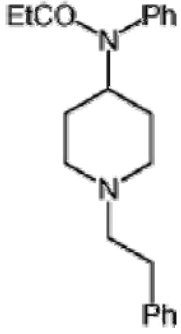
Reseptör tipi	Prototip ligand		Etkiler
	Endojen	Eksojen	
Mü1	Betaendorfin	Morfin	Supraspinal analjezi
Mü2	Betaendorfin	Morfin	Solunum depresyonu, kardiovasküler etkiler, gastrointestinal etkiler
Delta	Enkefalin	–	Spinal analjezi
Kappa	Dinorfin	Ketosiklazosin	Spinal analjezi, sedasyon
Epsilon	Betaendorfin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

Tablo 2: Opioidlerin intrinsek aktiviteleri ve sentetik orjinlerine göre sınıflandırılması(18-20)

Agonistler	Agonist Antagonistler	antagonistler
—Fenantrenalalkalidler	—Semisentetik opioidler	Nalokson
—morfin	—bubrenorfin	Naltrekson
—kodein	—nalbufin	
—tebain	—Sentetik opioidler	
—Semisentetik opioidler	—benzomorfon deriveleri	
—diasetil morfin (eroïn)	pentazosin	
—hidrokodon	—morfinan türevleri	
—hidromorfon	butorfanol	
—oksimorfon	dezosin	
—Sentetik opioidler		
—fenilpiperidin deriveleri		
meperidin		
fentanil		
alfentanil		
sufentanil		
remifentanil		
—Morfinan türevleri		
levorfanol		

FENTANİL

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



Şekil 1:Fentanilin kimyasal yapısı

Yani analjezi, sedasyon, solunum depresyonu, vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılığa neden olur(21).

Farmakokinetik

Fentanil yağda erirliği son derece fazla olan bir ilaçtır. Dağılım volümünün büyük olmasının nedeni, yağda fazla erimesi ve büyük dokulara hızla geçmesidir. pH 7,4 de partision 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 v buna bağlı olarak eliminasyon yarı ömrü 2–4 saat arasında değişir. İnaktif dokulara geçmesi plazma konsantrasyonun 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 (21,22).

Tablo 3. Fentanilin Farmakokinetik Özellikleri

Dağılım t _{1/2} dk.	13,4±1,6
Dağılım volümü (lt/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 hepatic 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(23).

Klinik Kullanım

Fentanil klinik olarak geniş doz aralığında kullanılır. Düşük dozda (1-2 µg.kg⁻¹) analjezi sağlamak için, 2-10 µg.kg⁻¹ dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için inhalasyon anestezikleri ile birlikte 50-100 µg.kg⁻¹ gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır(24).

Farmakodinamik Özellikleri

Farmakolojik etki 90 saniyelik bir enjeksiyon periyodunun bitimine doğru 30-60 saniye içinde başlar. Enjeksiyondan 2 saniye sonra hasta gevşer ve analjezik etki ortaya çıkar. Maksimum analjezik etki plazma düzeyi 2 ng. 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 altına indiğinde derlenme oluşur ve yeterli spontan solunum geri döner. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir(25).

Solunum Sistemine 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. Birçok araştırmacı anestezi sırasında fentanil kullanımını takiben gelişen bifazik solunum depresyonu tanımlanmıştır(23). 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(26).

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 bilinmemekle beraber santral vagal stimulasyona bağlı olduğu düşünölmektedir. $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanilin kalp hızında %8–20 azalma yaptığı gösterilmiştir(23,25).

Aynı dozda SVR'de (sistemik vasküler rezistans) %8'lik bir düşme görülmesine rağmen kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlememiştir. $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ lık dozda ise kalp atım hızında %12-18'lik azalma ve buna eşlik eden kan basıncında %20'lik bir düşme gözlemlenmiştir(23).

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 üzerinde etkileri minimaldir. İntrakraniyal 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 intrakraniyal 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 (<50 µg.kg⁻¹) 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 normeperidinin kullanımını sınırlar(27).

Fentanil 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(26). CMRO₂ (cerebral metabolic rate for oxygen) azaltır. Serebral damarların CO₂'ye duyarlılığını arttırır(28).

Otonom Sinir Sistemine Etkileri

Bulantı, kusma, miyozis, kabızlık gibi kolinerjik etkiler görülebilir. Koledokoduodenal sfinkter spazmı ve safra yolları basıncında artmaya neden olur(23).

İmmun Sisteme Etkileri

Histamin salınımına neden olmaz.

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 içcik 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 (defasikulan) verilmesi en azından kısmen bu artışı azaltır.

Tübokürarin, atrakuryum, metokürin 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 entübasyon 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 içerdği 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 hepatik 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.

Hoffman Eliminasyonu

Fizyolojik PH ve ısıda spontan nonenzimatik kimyasal bir parçalanma oluşur.

Dozaj

Entübasyon için 30-60 saniyeyi asan 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 Tg. kg⁻¹dak⁻¹'lık infüzyon etkin olarak aralıklı bolusların yerine geçebilir. Her ne kadar doz gereksinimi yaşla önemli ölçüde değişmese 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 santigrat derecede muhafaza edilmelidir.

Yan Etkiler ve Klinik yaklaşımlar

A. Hipotansiyon ve Taşikardi

0.5 mg. kg⁻¹'dan fazla verilmediği sürece kardiyovasküler yan etkiler seyrek olur. Atrakuryum histamin salınımdan bağımsız olarak sistemik vasküler rezistanstan bağımsız olarak sistemik vasküler rezistansta geçici bir düşme ve kardiyak 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.

D. Kimyasal Uyuşmazlık

Tiyopental gibi alkalın bir çözelti içeren bir serum setine verildiği zaman atrakuryum serbest asit olarak çöker. (29)

SEVOFLURAN

A. Fiziksel ve kimyasal özellikler

Sevofluran [Florometil-2,2,2,-trifloro-1- (triflorametil) etileter] alev almayan patlamayan hoş kokulu bir sıvıdır (30).

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 (31).

Düşük kan-gaz ve doku-kan katsayıları, anestezi idamesi sırasında alveoler konsantrasyonunda hızlı değişikliklere izin verir, böylece anestezi derinliğinin kontrolü kolaylaşır. Daha yüksek erirliliklere sahip inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında bu hızlı değişme yeteneği, total anestezi kullanımını azaltır ve anestezi sonrası hızlı bir derlenmeye katkıda bulunur. Sevofluranın kauçuk ve plastiklerde çözünürlüğü daha düşüktür, bu özelliği ajanın anestezi devresinde daha az oranda absorbe edilmesine neden olur (32).

B. Metabolizma ve eliminasyon

Sevofluran Faz 2 biyotransformasyon gösteren tek halojenlenmiş inhalasyon anesteziğidir (33).

C. Toksikite

Gönüllüler ve hastalarda sevofluran ile yapılan çalışmalarda inorganik florid konsantrasyonlarında (çalışmaya alınanların yaklaşık %7'si) renal toksisiteye ait hiçbir kanıt bulunmamıştır (34).

D. Farmokodinami

Merkezi sinir sistemi etkileri

Normokapnide serebral kan akımını ve intrakranial basıncı biraz artırır. Serebral oksijen tüketimini azaltır. Epileptik etkisi yoktur (35).

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 (34).

İnhalasyon anestezikleri, epinefrinin potansiyelize ettiği kardiyak aritmi eşiğini 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, anesteziğin 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).

LİDOKAİN

Başlangıçta lokal anestezi olarak çıkarılmış ve sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır. Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut miyokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve ortada kaldırılmasında intravenöz yoldan verilmek sureti ile başarı ile ve sık kullanılan bir antiaritmiktir(39). Anesteziye entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin kontrolünde lidokain anestezi indüksiyonundan birkaç dakika önce intravenöz olarak verilmektedir.(1)

Farmakokinetik

Plazmada proteinlere fazla bağlanırlar(%55-96). Bağlanma daha çok α -1 asit glikoproteine olur. α -1 asit glikoprotein düzeyindeki değişimler lidokain in inaktive edilmek üzere karaciğere sunumun etkileri (40). Karaciğerden ilk geçiş sırasında %70 inaktive edilir. Ağızdan etkisizdir. Vücutta geniş bir sıvı hacmine dağılırlar. Metabolizma ve atılımı hepatik yolla olur (39).

Farmakodinamik Özellikleri

Etkin plazma konsantrasyonu 2-6 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Sınırlar aşılırsa öncelikle santral sinir sistemi ile ilgili sonra da kardiyovasküler sistemle ilgili yan etkileri ortaya çıkar. 24 saat den uzun kullanımlarda hepatik eliminasyon yavaşlar ve dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda 24 saat den fazla süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dakika kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede injekte edilmişse redistribüsyon nedeniyle plazmadan, bu yarı ömrü değerinden beklenene göre çok daha çabuk kaybolur.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Ventriküler kaynaklı aritmileri engellemede kullanılırlar. Günümüzde lidokain infüzyonu seçilmiş hastalarda (dakikada 6'dana fazla, yakından kenetlenmiş T üzerinde R gösterenlerde, multiform konfigürasyonlu veya 3'lü yada daha fazla atışlı diziler halinde ortaya çıkan ventriküler ektopi gösterenlerde) tedavi amacıyla kullanılması tavsiye edilir.

Yan Etkileri

Hastaya verilen doz fazla gelirse başlangıçta uyuşukluk, pareteziler, ataksi, dizartri, nistagmus, dezoryantasyon ve ajitasyon gibi nispeten hafif santral sinir sistemi belirtilerine neden olur. Bunlar ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvulsiyonlar, solunum depresyonu ve koma gelişebilir. Özellikle karaciğer bozukluğu olanlarda ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmazsa, eliminasyonun yavaşlaması nedeniyle intoksikasyon belirtileri kolay ortaya çıkar(39).

BETA (β) ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

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

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınana nörotransmitter olan noradrenalinin ve adrenal medulladan salınan esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistidirler.

Beta reseptörlerin iki ana tipi vardır; beta 1 ve beta 2 adrenerjik reseptörlerdir. Halen tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu beta 1 ve beta 2 çoğu beta 1 ve beta 2 reseptörlerin her ikisini de eşit olarak bloke ederler. Yalnız betaksolol, atenelol, metaprolol, asetobutolol, bisoprolol, seliprolol ve esmolol beta 1 reseptörler üzerine kısmi selektif etki gösterirler.(41)

Beta 1 ve beta 2 adrenerjik reseptörlerin vücuttaki efektör organlardaki dağılımı ve aracılık ettikleri fonksiyonlar Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4: β reseptörlerin vücuttaki efektör organlardaki dağılımı ve etkileri

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

KARDİYOSELEKTİF BETA BLOKERLER

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

Kardiyoselektif beta blokerlerin başlıcaları: Atenolol, esmolol, metoprolol ve asebutolol'dur. Tablo 5' de selektif beta blokerlerin özellikleri görülmektedir(42).

Tablo 5: selektif beta blokerlerin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri

Beta Bloker	Selektivite	Yağda Çözünürlük(1)	İSE (3)	Oral Biyoyararlanım	Yarı Ömrü (Saat)	Eliminasyon şekli	İ.V. Formu
Asebutolol	Beta 1	0	++	40	3-4 (2)	KC,böbrek	Var
Atenolol	Beta 1	0	0	50	6-9	Böbrek	Yok
Betaksolol	Beta 1	++	0	90	16-22	KC,böbrek	Yok
Esmolol	Beta 1	0/+	0	0	0.15	eritrositler	Yalnız IV
Metoprolol	Beta 1	+	0	40	3-7	KC(4)	Var
Seliprolol	Beta 1	0/+	0	70	4-5	Böbrek	Yok

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların selektif olmayanlara başlıca üstünlükleri şunlardır(43,44).

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

2. Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokontrüksiyon yaparlar.
3. Diyabetli hastalarda insülin enjeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönmesini daha az geciktirirler ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskelerler.

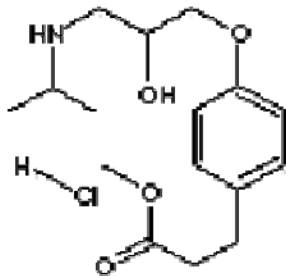
Laringotrakeal Entübasyona bağlı meydana gelen refleks yanıtın esas sorumlu olan plazma norepinefrin seviyesinin artmasıdır(44,45). Miyokardiyal iskemisi olan hastalarda laringotrakeal entübasyona bağlı olarak meydana gelen kalp atım hızının artması (>100-110 atım/dakika yada bazal değerin %20 fazlası), hipertansiyondan daha zararlıdır(46). Kalp atım hızı artmasının iki yönlü zararlı etkisi vardır: koroner dolaşımı sağlayan efektif akım için gerekli zamanı azaltırken, miyokard oksijen tüketimini artırır(47,48).

Ayrıca laringotrakeal entübasyonun süresi de sempatoadrenerjik yanıtın derecesiyle doğru orantılıdır. Bu etki 15. saniyede başlar 45. saniyede maksimum seviyeye ulaşır(49).

Hız- basınç ürünü sistolik kan basıncı ile nabız hızının çarpılması sonucu elde edilen kalbin iş gücünü gösteren faydalı bir klinik kavramdır. Normal erişkinde 15.000-20.000 kabul edilebilir üst sınırdır. Beta blokerler özellikle kalp hızını azaltarak hız basınç ürününü azaltırlar (50).

ESMOLOL

Esmolol kısa etkili β_1 selektif (kardiyoselektif) antagonistdir. Etkisinin başlaması çok hızlıdır ve etki süresi oldukça kısadır. Eliminasyon yarı ömrü yalnızca 9 dakikadır(41).



Şekil 2: Esmololun kimyasal yapısı

Şekil II. Esmololun kimyasal yapısı bunların sonucu olarak, esmolol tam bir β blokaj düzeyine hızla titre edilebilir ve eğer gerekirse etkileri hızla geri çevrilebilir. İnfüzyonun

sonlandırılmasının ardından 10 ila 20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı görülür.

Ayrıca tedavi edici dozlarda esmololun belirgin bir intrinsik 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 kullanılabilirlik sağlamaktadır(51).

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 1/1500 oranında bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Normal gönüllülerde bu metabolitin kandaki seviyeleri β blokaj yapacak seviyeye ulaşmamıştır(51).

Dağılım eliminasyon ve yarı ömür

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

Uygun yükleme dozuyla birlikte, 50 ila 300 $\mu\text{g. Kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ (00.5 ila 0.3 $\text{mg Kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$) dozunda uygulanan esmololun 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(51).

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(51).

Kardiyoselektivite

Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan $\beta 1$ reseptörleri bloke etmektedir. Fakat bu etki kesin değildir ve yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler yapılarında yerleşmiş olan $\beta 2$ reseptörleri de inhibe etmeye başlar.

Esmololun göreceli kardiyoselektivitesi, aktif kalp hastalığının yanında kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) olan kimselerde ve astımlı hastalarda gösterilmiştir. Hafif şiddette astımı olan hastalarda esmolol kullanımı bronkokonstrüksiyona yol açmaz. Esmolol infüzyonu sırasında SRaw ' da doza bağımlı bir miktar yükselme eğilimi ortaya çıkmışsa da klinik olarak anlamlı değildir. Buna karşın, propranolol kullanıldığında klinik olarak belirgin bronkokonstrüksiyon ortaya çıkmaktadır(52). Esmolol infüzyonu sırasında solunum sıkıntısı ve wheezing atakları görülmemektedir ve arteriyel oksijen saturasyonunda anlamlı değişiklikler ortaya çıkmamaktadır(53).

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

- a) Ciddi bradikardi
- b) Birinci dereceden ileri kalp bloğu
- c) Kardiyojenik şok
- d) Belirgin kalp yetersizliği

Cerrahi ve anesteziye Esmolol

a) Hemodinamik Kontrol

İskemik kalp hastalığı olan veya diyabet, hipertansiyon ve periferel damar hastalığı gibi önemli risk faktörlerine sahip hastalar; cerrahi işlemin neden olduğu stres dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacının artması nedeniyle peroperatif dönemde miyokard iskemisi geçirme riskini taşır. Adrenerjik, strese bağlı yanıt anestezinin ve cerrahi işlemin çeşitli safhalarında ortaya çıkabilir. Bu safhalar arasında indüksiyon, entübasyon, insizyon, manipulasyon, ekstübasyon ve dönemlerini saymak mümkündür(54,55). Özellikle kalp hızı başta olmak üzere hemodinaminin kontrol altında tutulması; kötü kardiyak sonuçlara yol açabilen ve post-operatif dönemde daha sık görülen miyokard iskemisinin gelişiminin engellemek açısından önemlidir(58,59).

Peri-operatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının tedavi edilmesinde ve post-operatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır(54,55).

b)İntraoperatif taşikardilerin tedavisinde kullanılır

İntravenöz yoldan bolus olarak uygulanan esmololun intra-operatif taşikardi tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır(56).

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 kontrol gerekir. Esmolol hem kan basıncının hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltır(57).

d)Beyin Cerrahisi

Beyin cerrahisi uygulamaları büyük miktarda adrenalalin salınımına neden olur.Sonuçta ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon cerrahi sahasında aşırı kanamalara, kafa içi basıncın

artmasına ve miyokard iskemisine yol açabilir. Esmolol adrenerjik stres yanıtı önlemek açısından tür durumlar için çok uygundur. Ayrıca hastalar çoğunlukla stabil değildirler 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 kan basıncını da kontrol altına almaktadır.

Bu özelliği, böylesine endikasyonlarda kullanılan örneğin, vazodilatatörler ve labetolol gibi ajanlarınkinden farklıdır. Çünkü diğer ajanlar sistemik kan basıncını, düşürse de vazodilatasyon serebral perfüzyonun azalmasına ve refleks taşikardiye neden olabilmektedir(58).

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'sinde semptomlu hipotansiyon görüldüğü (sersemlik hissi gibi) ve hastaların %11' inde tedavinin yarıda kesildiği tespit edilmiştir. Semptomatik hipertansiyonlu hastalar vakaların yaklaşık yarısı kadardır. Hastaların yaklaşık %25'inde ise semptomsuz hipotansiyon belirmiştir. Bu hastaların %63'ünde hipotansiyon esmolol infüzyonu sırasında düzelmiş ve geri kalan hastaların %80'inde tedavinin sonlandırılmasından sonraki 30 dakika içinde düzelmiştir(59).

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(60).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u onayı alındıktan sonra Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri hastalarında yapıldı. Kontrollü, prospektif, rastlantısal ve çift kör olarak planlandı. Yazılı olur onayı alınan, ASA I-II, 20-70 yaşları arasında elektif alt batın cerrahisi planlanan 100 olgu rastgele üç grup oluşturularak çalışmaya alındı. Ciddi bradikardi, birinci dereceden ileri kalp bloğu, hasta sinüs sendromu, kardiyojenik şok, belirgin kalp yetersizliği (sol ventrikül disfonksiyonu- EF<%30), semptomatik mitral ve aort kapak hastalığı, kalp tamponadı, hipovolemisi, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, endokrin bozukluğu, bronkospazm, astım, periferik damar hastalığı, akut intermittant porfirisi, alerjik reaksiyon hikayesi, ideal ağırlığının %35 üstünde veya %20 altında olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar bir gün önceden görülerek fizik muayeneleri yapıldı. Laboratuvar değerleri görüldü. Operasyonla ilgili bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Hastalar laringoskopi öncesi entübasyon kalitesi skorlaması ile değerlendirildiler (61).

Tablo 6: Entübasyon Kalite Skorlaması

	1	2	3	4
Laringoskopi	Çok rahat	Rahat	Zor	İmkansız
Vokal Kordlar	Açık	Hareketli	Kapanmaya eğilimli	Kapalı
Öksürme	Yok	Diafram hareketli	Belirgin	Şiddetli

Hastalara operasyon öncesi 20 G kanül ile el sırtından damar yolu açıldı. 10 ml/kg/saat %0.9'luk izotonik infüzyonuna başlandı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı.

Ameliyathaneye alınan hastalara Petaş KMA 275 monitör ile standart D II derivasyonunda EKG, otomatik non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu (sPO₂) monitorizasyonu uygulandı.

Hastaların sistolik, diastolik, ortalama arter basınçları, kalp atım hızları, oksijen satürasyon değerleri :

(T1) indüksiyondan 2 dk önce bazal değer olarak ölçüldü. Ölçümün ardından hastanın dahil olduğu gruba uygun olarak; Grup K' da izotonik 5 ml., Grup L'de lidokain 1mg.kg⁻¹ izotonik ile 5 ml volüme tamamlanarak, Grup E' de esmolol 500 µgr.kg⁻¹ izotonik ile 5 ml volüme tamamlanarak İV bolus olarak 30 saniyede verildi. Tüm gruplara 1µgr. kg⁻¹ fentanil çalışma ilaçları verildikten sonra eşzamanlı uygulandı.

(T2) indüksiyondan hemen önce çalışma ilaçları verildikten sonra ölçüldü.İndüksiyonda hastalara tiopental 6mg.kg⁻¹, atrakuryum 05 mg kg⁻¹, fentanil 0,5µgr. kg⁻¹ uygulandı.

(T3) indüksiyondan sonra, entübasyondan hemen önce ölçüldü. Entübasyon sonrası %50 O₂ % 50 N₂O, 1.5 MAC Sevoflorane ile anestezi idamesine başlandı.

(T4) entübasyon sonrası 1. dakika ölçüldü.

(T5) entübasyon sonrası 2. dakika ölçüldü.

(T6) entübasyon sonrası 3. dakika ölçüldü.

(T7) entübasyon sonrası 4. dakika ölçüldü.

(T8) entübasyon sonrası 5. dakika ölçüldü.

(T9) operasyon insizyonundan hemen önce ölçüldü.(Entübasyon sonrası 6. dakika)

(T10) operasyon insizyonundan hemen sonra ölçüldü.

(T11) operasyon insizyonundan 5 dakika sonra ölçüldü.

Her üç grupta da ortalama arter basıncının başlangıç değerine göre %30 azalması hipotansiyon, kalp tepe atımının 50 atım/dakika ve altında olması bradikardi olarak değerlendirildi. Hipotansiyon gelişen hastalara 5 mg efedrin IV., bradikardi gelişen hastalara 0.01 mg.kg⁻¹ atropin IV. uygulandı. Yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, alerjik reaksiyon vb.) kaydedildi.

Grup K' dan bir hasta veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 10.00 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri tamamlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma), repeated measures ANOVA kullanılarak analiz edilmiştir. Ayrıca post-hoc analizlerde Tukey ve Scheffe testlerinin yanısıra contrast analizi kullanılmıştır. Sonuçlar p<.05 anlamlılık düzeyi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Demografik veriler

Tablo 7: Demografik veriler

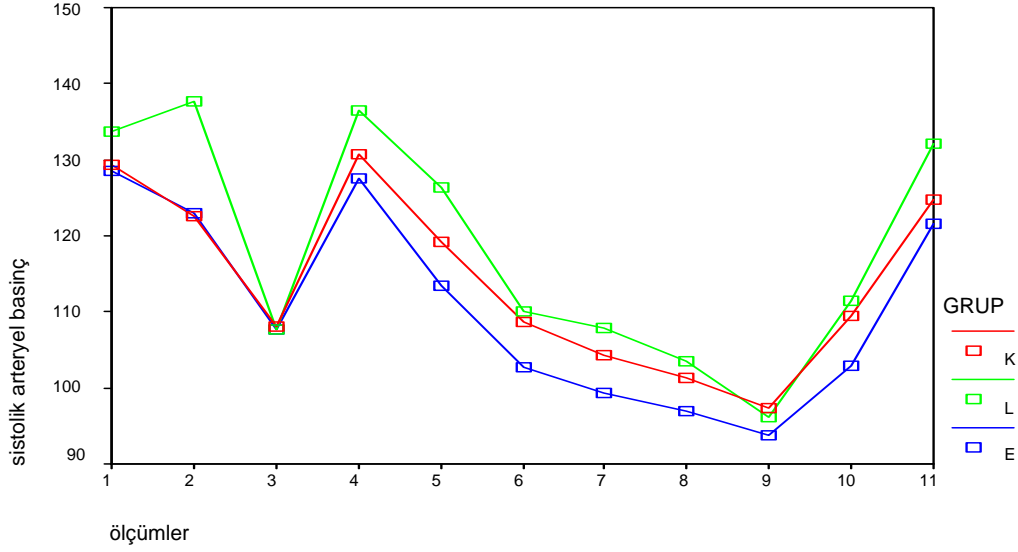
	Kontrol Grubu		Lidokain Grubu		Esmolol Grubu		Toplam	
	Ortalama	Sd	Ortalama	Sd	Ortalama	Sd	Ortalama	Sd
Yıl	45,15	9,12	47,33	10,26	44,16	6,72	45,51	8,86
Ağırlık (kg)	67,07	10,51	71,76	11,95	74,76	13,74	70,79	12,30
Entübasyon Skoru	4,15	0,73	4,60	0,56	4,40	0,67	4,36	0,68
ASA	1,65	0,43	1,30	0,47	1,30	0,50	1,52	0,50

Toplam hasta popülasyonu yaş ortalaması 45,51' dir. Grup K, Grup L ve GrupE arasında yaş, ağırlık, ASA düzeyleri ve entübasyon skorları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamıştır. Grup K, Grup L ve Grup E bu özellikler açısından benzer gruplardır ($p>.05$)

I.Grupların Sistolik arteryel basınçlar açısından karşılaştırılması

Tablo 8: Sistolik arteryel basınç ölçümleri

	Kontrol Grubu		Lidokain Grubu		Esmolol Grubu	
	Ortalama	Sd	Ortalama	Sd	Ortalama	sd
T1	131.17	22.47	133,93	14,86	131,13	18,11
T2	123.45	19.35	136,50	19,83	125,3	20,44
T3	109.97	17.12	109,03	19,31	106,90	16,45
T4	134.97	21.36	139,8	21,07	130,16	26,04
T5	121.61	14.96	127,16	18,56	115,80	20,91
T6	110.61	14.52	113,83	16,31	104,63	16,09
T7	105.35	14.16	110,70	22,18	100,73	13,93
T8	102.71	15.35	105,76	17,23	97,96	13,42
T9	99.46	16.31	99,33	14,52	95,2	12,98
T10	110.87	18.14	112,63	17,80	106,6	28,17
T11	127.20	19.73	130,60	24,82	124,73	18,57



Şekil 3: Gruplara göre sistolik arteryel ölçümleri grafiği

Gruplar arası sistolik arteryel basınçlar değişimi

Yapılan 11 ardışık sistolik arteryel basınç ölçümünde grup, ASA ve entübasyon skorunun etkisini incelemek için yapılan repeated measure ANOVA analizinde, hiçbir değişkenin (grup, ASA ve entübasyon skoru) sistolik arteryel basınç değişiminde anlamlı fark yaratmadığını gösterdi. ($p > .05$). Grup ve entübasyon skoru için uygulanan Tukey ve Scheffe post-hoc testinde K ve E grupları arasında farklılık eğilimi görülse de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > .05$).

Grup içi sistolik arteryel basınç değişimi

Grup K

Grup K'da yapılan 11 sistolik arteryel basınç ölçümü üzerinde uygulanan repeated measures anova, grup içindeki sistolik arteryel basınç ölçümlerinin farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi. [$F(10,38) = 36,35$ $p < .000$]. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Scheffe testleri ardaşıl her ölçümün birbirinden farklı olduğunu gösterdi ($p < .00$). T3 T2'ye göre, T5 T4' e göre anlamlı olarak düşüktü. T4 T3'e göre ve T10 T9 a göre anlamlı olarak yüksekti ($p < .00$). Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle

karşılaştırıldığında T3, T5, T6, T7, T8, T9 ve T10 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (bütün $p < .05$).

Grup L

Grup L'de yapılan 11 sistolik arteriyel basınç ölçümü üzerinde uygulanan repeated measures anova, grup içindeki büyük tansiyon ölçümlerin farklarının, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi [$F(10,29) = 29,65$ $p < .000$]. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Schaffe testleri, T1 ve T2 ölçüm ile, T6 ve T7 ölçüm farkı dışında tüm ardaşıl ölçümün birbirinden farklı olduğunu gösterdi ($p < .05$).

T3 T2'ye göre, T5 T4' e göre anlamlı olarak düşüktü. T4 T3'e göre ve T10 T9 a göre anlamlı olarak yüksekti ($p < .00$). Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında, T3, T5, T6, T7, T8, T9 ve T10 T1 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < .05$).

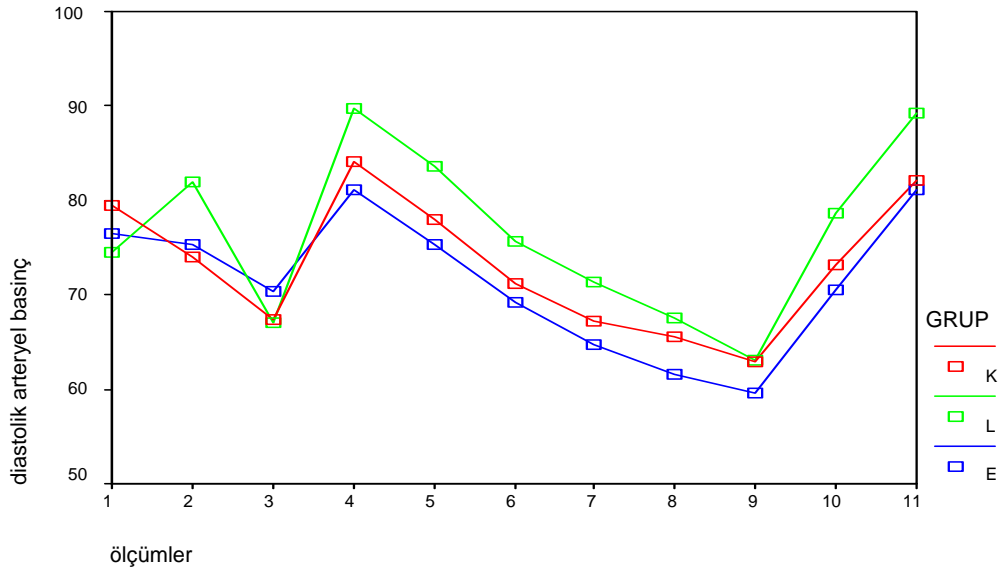
Grup E

Grup E'de yapılan 11 sistolik arteriyel basınç ölçümü üzerinde uygulanan repeated measures anova, grup içindeki sistolik arteriyel basınç ölçümlerinin genel anlamda farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi. [$F(10,29) = 23.37$ $p < .000$]. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Scheffe testleri, T8 ve T9 ölçüm farkı dışında tüm ardaşıl ölçümün birbirinden farklı olduğunu gösterdi ($p < .05$). T3 T2'ye göre, T5 T4' e göre anlamlı olarak düşüktü. T4 T3'e göre ve T10 T9 a göre anlamlı olarak yüksekti ($p < .00$). Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında T2, T3, T5, T6, T7, T8, T9, T10 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < .05$).

II. Grupların Diastolik Arteriyel Basınçları açısından karşılaştırılması

Tablo 9: Diastolik arteriyel basınç ölçümleri

	Kontrol Grubu		Lidokain Grubu		Esmolol Grubu	
	Ortalama	Sd	Ortalama	Sd	Ortalama	sd
T1	80,8	17,16	81,06	13,26	79,56	11,09
T2	74,38	11,08	81,36	11,15	77,33	12,87
T3	68,28	10,62	67,56	10,10	70,63	13,77
T4	86,17	13,19	91,46	13,57	85,20	15,23
T5	79,48	11,74	83,00	13,80	78,00	15,14
T6	71,97	8,643	77,16	14,65	72,13	13,11
T7	68,15	10,24	71,60	13,95	67,50	12,34
T8	66,56	9,58	67,76	13,66	63,66	9,60
T9	63,58	9,89	65,13	16,82	61,80	11,08
T10	74,41	11,38	76,90	15,27	74,33	16,52
T11	83,76	15,88	88,43	14,73	84,63	15,96



Şekil 4: gruplara göre diastolik arteriyel basınç ölçümleri grafiği

Gruplar arası diastolik arteriyel basınç değişimi

Diastolik arteriyel basıncın 11 ardaşık ölçümünde uygulanan grup, ASA ve entübasyon skorunun yarattığı farkı ölçmek için repeated measure ANOVA kullanıldı. Diastolik arteriyel basıncın, değişim faktörü üzerinde etkisi incelendiğinde bu değişkenlerden hiçbirinin fark yaratmadığı ortaya çıktı ($p > .05$). Post hoc analizi olarak yapılan tukey ve Scheffe testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p > .05$) (tablo 9) (şekil 4).

Grup diastolik arteriyel basınç değişimi

Grup K

Grup K'daki diastolik arteriyel basınç değişimleri incelendiğinde grup içindeki diastolik arteriyel basınç ölçümlerinin farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi.

{F(10,38)= 22.96 p<.000}. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Scheffe testleri yedinci ve sekizinci ölçüm dışında ardaşıl her ölçümün birbirinden farklı olduğunu gösterdi. (p<.00) T3 T2'ye göre,T5 T4' e göre anlamlı olarak düşüktü. T4 T3'e göre ve T10 T9 a göre anlamlı olarak yüksekti. (p<.00) Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında T2, T3, T6, T7, T8, T9, T10 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<.05).

Grup L

Grup L'deki diastolik arteriyel basınç değişimleri incelendiğinde grup içindeki diastolik arteriyel basınç ölçümlerinin farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi

{F(10,29)= 28.34 p<.000}. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Schaffe testleri birinci ve ikinci ölçüm dışında ardaşıl her ölçümün birbirinden farklı olduğunu gösterdi (p<.00). T3 T2'ye göre,T5 T4' e göre anlamlı olarak düşüktü. T4 T3'e göre ve T10 T9 a göre anlamlı olarak yüksekti. (p<.00) Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında T3, T7, T8, T9 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<.05). T4 ve T11 ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<.05).

Grup E

Grup E'deki diastolik arteriyel basınç değişimleri incelendiğinde grup içindeki diastolik arteriyel basınç ölçümlerinin farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi.

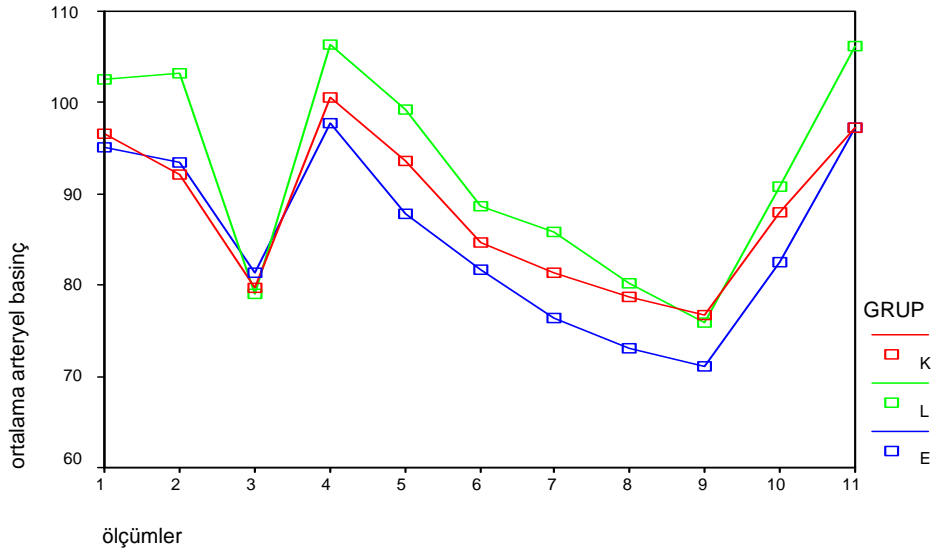
{F(10,29)= 20.06 p<.000}. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Schaffe testleri T1 ve T2 ölçümleri, T8 ve T9 ölçümleri dışında ardaşıl her ölçümün birbirinden farklı olduğunu gösterdi (p<.00). T3 T2'ye göre,T5 T4' e göre anlamlı olarak düşüktü. T4 T3'e göre ve T10

T9 a göre anlamlı olarak yüksekti ($p<.00$). Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında T3, T6, T7, T8, T9 ve T10 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. T4 ve T11 ise T1' e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<.05$).

III. Grupların Ortalama Arteriyel Basınç Açısından Karşılaştırılması

Tablo 10: Ortalama Arteriyel Basınç ölçümleri

	Kontrol grubu		Lidokain Grubu		Esmolol Grubu	
	Ortalama	Sd	Ortalama	Sd	Ortalama	sd
T1	97,92	18,86	101,86	11,44	98,10	13,78
T2	93,20	15,30	101,23	13,50	95,00	16,99
T3	80,97	12,97	80,16	13,61	80,93	12,99
T4	103,82	16,04	107,93	15,87	103,00	20,35
T5	95,66	12,54	98,93	14,62	90,46	15,56
T6	85,82	11,33	90,93	14,74	84,56	14,06
T7	82,20	11,51	87,30	15,01	78,96	12,73
T8	79,46	11,08	82,00	15,54	75,40	11,13
T9	77,61	13,28	77,20	13,50	73,23	10,32
T10	89,10	13,81	89,96	16,38	86,90	19,91
T11	99,20	16,54	105,60	18,99	100,46	16,17



Şekil 5: gruplara göre ortalama arteriyel basınç ölçümleri grafiği

Gruplar arası ortalama arteriyel basınç değişimi

Ortalama arteriyel basınçlarının 11 ardaşıl ölçümünde uygulanan grup, ASA ve entübasyon skorunun yarattığı farkı ölçmek için repeated measure ANOVA kullanıldı.

Değişim faktörü üzerinde ilaç grubunun, asa ve entübasyon skorunun etkisi incelendiğinde bu değişkenlerden hiçbirinin fark yaratmadığı ortaya çıktı ($p > .05$). Grup ve entübasyon skoru için ayrıca yapılan tukey ve Schaffe testlerinde de hem entübasyon skorunun hem de farklı ilaç uygulaması grubunun kendi içinde fark yaratmadığı da bulundu. ($p > .05$). (tablo 10) (şekil 5)

Grup içi ortalama arteriyel basınç değişimleri

Grup K

Grup K'da ortalama arteriyel basınç değişimleri incelendiğinde grup içindeki ortalama arteriyel basınç ölçümlerinin farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi [$F(10,38) = 28.71$ $p < .000$]. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Schaffe testleri T1 ve T2, T7 ve T8 ölçümleri dışında ardaşıl her ölçümün birbirinden farklı olduğunu gösterdi. ($p < .00$) T3 T2'ye göre, T5 T4' e göre anlamlı olarak düşüktü. T4 T3'e göre ve T10 T9 a göre anlamlı olarak yüksekti ($p < .00$). Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında T3, T6, T7, T8, T9 ve T10 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < .05$).

Grup L

Grup L'deki tansiyon ortalaması değişimleri incelendiğinde grup içindeki ortalama arteriyel basınç ölçümlerinin farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi [$F(10,29) = 33.76$ $p < .000$]. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Schaffe testleri T1 ve T2 ölçümleri dışında ardaşıl her ölçümün birbirinden farklı olduğunu gösterdi ($p < .00$). T3 T2'ye göre, T5 T4' e göre anlamlı olarak düşüktü. T4 T3'e göre ve T10 T9 a göre anlamlı olarak yüksekti ($p < .00$). Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında T3, T6, T7, T8, T9 ve T10 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. T4 T1' e göre , istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < .05$).

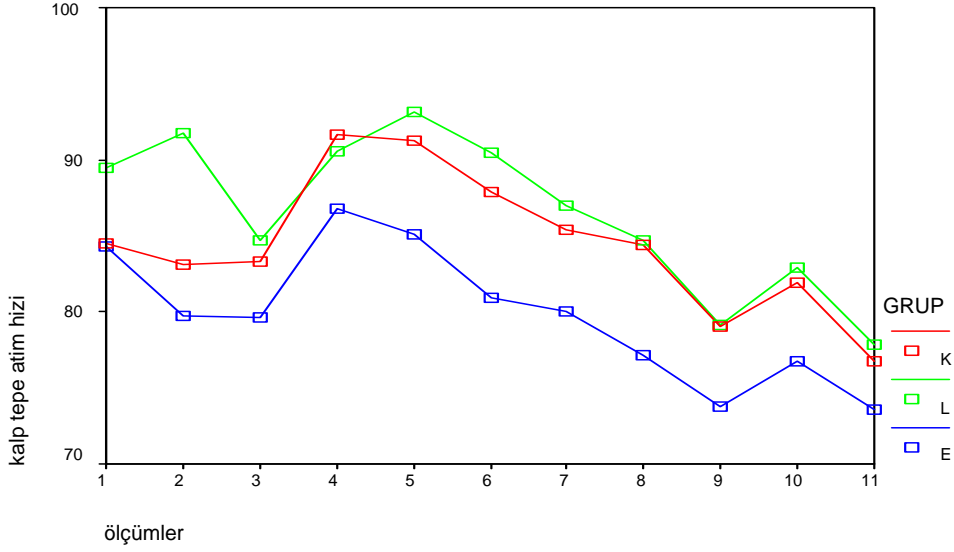
Grup E

Grup E’de ortalama arteriyel basıncı değişimleri incelendiğinde grup içindeki ortalama arteriyel basıncı ölçümlerinin farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi {F(10,29)= 23.51 p<.000}. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Schaffe testleri T1 ve T2, T8 ve T9 ölçümleri dışında ardaşıl her ölçümün birbirinden farklı olduğunu gösterdi (p<.00). T3 T2’ye göre, T5 T4’ e göre anlamlı olarak düşük, T4 T3’e göre ve T10 T9 a göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<.00). Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında T3, T5, T6, T7, T8, T9 ve T10 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<.05).

IV.Grupların Kalp Tepe Atım Hızı açısından karşılaştırılması

Tablo 11: Kalp tepe atım hızı ölçümleri

	Kontrol grubu		Lidokain grubu		Esmolol grubu	
	Ortalama	Sd	Ortalama	Sd	Ortalama	sd
T1	84,50	13,81	89,43	11,72	84,46	13,36
T2	83,07	10,60	91,76	15,38	79,70	13,70
T3	83,32	10,89	84,70	9,83	79,66	12,71
T4	91,65	12,66	90,60	18,72	86,76	12,93
T5	91,30	12,19	93,10	10,56	85,06	11,96
T6	87,87	11,39	90,46	12,71	80,96	11,22
T7	85,35	10,97	86,96	11,53	80,03	11,10
T8	84,37	11,14	84,66	12,44	77,20	10,92
T9	79,05	9,56	79,13	11,24	73,76	9,59
T10	81,95	11,87	82,93	12,76	76,80	11,89
T11	76,72	11,67	77,83	10,09	73,56	10,87



Şekil 6: Gruplara göre kalp tepe atımı hızı ölçümleri grafiği

Gruplar arası Kalp Tepe Atım Hızı farkları

Farklı gruplarının, entübasyon ve ASA skorunun kalp tepe atım hızı değişimleri üzerine etkisini incelemek için repeated measures ANOVA kullanıldı. Gruplarının birbirine farklılık gösterdiği bulundu [$F(2,98)=3,46$ $p=.03$]. Gruplar için yapılan Tukey ve Schaffe post-hoc testleri Grup E ve GrupK ile Grup L ve Grup E 'nin birbirinden farklı olduğunu gösterdi. (sırasıyla $p=.04$ ve $p=.008$). Kalp tepe atım hızı en düşük Grup E'de seyrederken, en yüksek Grup K'daydı (Tablo 11) (şekil 6).

Grup içi Kalp Tepe Atım Hızı değişimleri

Grup K

Grup K'daki kalp tepe atım hızı değişimleri incelendiğinde grup içindeki kalp tepe atım hızı ölçümlerinin genel anlamda farklarının istatistiksel olarak anlamlı bulundu. [$F(10,38)=14.18$ $p<.000$]. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Schaffe testleri T3 ve T4, T5 ve T6, T6 ve T7, T8 ve T9, T9 ve T10, T10 ve T11 ölçümlerinin birbirinden farklı olduğunu gösterdi. ($p<.00$) Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında. T4 ve T5 istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu, T9 ve T11 ise istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<.05$).

Grup L

Grup L' deki kalp tepe atım hızı değişimleri incelendiğinde, grup içindeki nabız ölçümlerinin farklarının istatistiksel olarak anlamlı bulundu. {F(10,29)= 8.49 p<.000]. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Schaffe testleri T5 ve T6, T6 ve T7, T8 ve T9, T9 ve T10, T10 ve T11 ölçümlerinin birbirinden farklı olduğunu gösterdi. (p<.00) Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında T3, T9, T11 istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<.05).

Grup E

Grup E'deki kalp tepe atım hızı değişimleri incelendiğinde, grup içindeki ölçümlerin farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi. {F(10,29)= 7.18 p<.000]. Yapılan repeated contrast, Tukey ve Schaffe testleri T3 ve T4, T5 ve T6, T7 ve T8, T8 ve T9, T9 ve T10 ölçümlerinin birbirinden farklı olduğunu gösterdi (p<.00). Simple contrast uygulanarak, T1 diğer tüm ölçümlerle karşılaştırıldığında T4 T1' e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. T9 ve T11 ise T1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<.05).

TARTIŞMA

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyonun neden olduğu sempatoadrenerjik yanıt kardiyovasküler sistemde sistemik kan basıncında ve kalp tepe atımında artış gibi istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Bu istenmeyen olayların gelişmemesi için sempatoadrenerjik yanıt engellenmelidir.

Entübasyona bağlı istenmeyen yan etkileri ortadan kaldırmak için; uygulanan genel anestezinin derinleştirilmesi, genel anestezi eşliğinde laringeal alana topikal anestezi uygulanması, işlemden birkaç dakika önce intravenöz lidokain verilmesi, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatatörler, alfa ve beta adrenerjik blokerler, prekürarizasyon, anestezi indüksiyonu öncesinde kısa etkili (alfentanil,remifentanil) narkotik analjezikler uygulanması gibi önlemler alınabilir (1).

Bizler de çalışmamızda laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin kontrolünde intravenöz lidokain ve kısa etkili bir beta bloker olan esmololun etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Bansal ve ark.'nın (62) yapmış olduğu çalışmada, gebeliğe bağlı hipertansiyonu olan hastalarda intravenöz esmolol ve intravenöz esmolol+intravenöz lidokainin farklı dozlarının laringoskopi ve endotrakeal entübasyonda hemodinamik yanıtı baskılamadaki rollerine bakılmıştır. Çalışmaya alt segment sezeryan operasyonu yapılacak 80 hasta dahil edilmiştir. Hastalar rastgele 4 gruba bölünmüştür. Grup 1' e esmolol 1mg. kg⁻¹, Grup 2' ye esmolol 2 mg. kg⁻¹, Grup 3' esmolol 1mg. kg⁻¹+ lidokain 1,5 mg. kg⁻¹ ve Grup 4' e esmolol 2 mg. kg⁻¹+ lidokain 1,5 mg. kg⁻¹ çalışma ilaçları entübasyondan önce verilmiştir.

Hastalara premedikasyon olarak yarım saat önce metokloropamid 10 mg. ve ranitidin 50 mg verilmiştir.

Hastaların kalp tepe atımları, sistolik arteryel basınçları, diastolik arteryel basınçları, ortalama arteryel basınçları, parmak ucu sPO₂ değerleri, EtCO₂ değerleri kaydedilmiştir. Yapılan analizler sonucunda esmolol 1 mg. kg⁻¹+ lidokain 1,5 mg. kg⁻¹ grubunun entübasyona

bağlı hemodinamik yanıtı baskılamakta diğer gruplara göre daha iyi olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamız da kalp tepe atımı hızını entübasyondan sonraki dönemde bazal değere göre baskılamada esmolol grubu daha anlamlı bulundu. Ancak sistolik arteriyel basınçta, diastolik arteriyel basınçta ve ortalama arteriyel basınçta görülen laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı artışlar çalışmamızda hiç bir grupta önlenememiştir.

Christoph ve ark.'nın (63) yaptığı çalışmada laringoskopiye hemodinamik yanıtı baskılamada esmolol ve esmolol+ intravenöz lidokain' in etkilerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada jinekolojik operasyon olacak, ASA I-II 90 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar randomize edilerek 6 gruba ayrılmıştır. Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu standardize edilmiştir. Hastalara premedikasyon olarak oral bromazepam 3 mg. peroral, operasyondan 2 saat önce verilmiştir. Çalışma ilacı olarak Grup 1' de IV lidokain 1,5 mg. kg⁻¹, Grup 2' de Esmolol 1 mg. kg⁻¹, Grup 3'te Esmolol 2 mg. kg⁻¹, Grup 4'te lidokain 1,5 mg. kg⁻¹+ esmolol 1mg. kg⁻¹, grup 5' e lidokain 1,5 mg. kg⁻¹+ esmolol 2 mg. kg⁻¹, Grup 6' ya plasebo (izotonik) verilmiştir. Sistolik arteriyel basınç ve kalp tepe atım hızı; indüksiyon öncesi, test ilacı verilmeden önce, laringoskopi öncesi, intubasyon sonrası (1. dk., 2.dk, 5. dk) kaydedilmiştir. Sadece plasebo grubunda kalp tepe atım hızı bazal değere göre yüksek bulunmuştur. Kalp tepe atımı 90/dk.' yı aşan hasta oranı plasebo grubunda diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Sistolik arteriyel basıncı esmolol ve lidokain kombinasyonlarının kullanıldığı gruplarda entübasyon öncesi değerlere göre düşük bulunmuştur. Diğer tüm gruplarda sistolik basınç değerleri entübasyon öncesi değerlere benzer değerlerdir. Sonuç olarak sadece esmolol ve lidokain kombinasyonu içeren gruplar, entübasyon ve laringoskopi ye bağlı hemodinamik yanıtları engelleme de başarılı bulunmuştur. Bizim çalışmamız da her 3 grupta da arteriyel basınç değerlerinde entübasyon ve laringoskopi sonrası görülen artışlar engellenememiştir. Yapılan çalışmada gerek lidokain ve

esmololun kombinasyon halinde kullanılmasının, gerekse kullanılan ilaç dozlarının bizim çalışmamızdan daha yüksek dozlar olmasının bu farkı yarattığını düşünüyoruz.

Keskin ve ark.'nın (64) yaptığı çalışmada, laringoskopi, endotrakal entübasyon ve ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıtın önlenmesinde esmolol ve lidokainin etkilerinin karşılaştırılmasına bakılmıştır. Yapılan çalışmada ASA I-II, 18-70 yaş arası 150 olgu rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Hastalara operasyondan 10 dk. önce 0,03 mg. kg⁻¹ midazolam ile sedasyon uygulanmıştır. Anestezi indüksiyonu sonrası çalışma ilaçları uygulanmıştır. Grup E (esmolol) olgulara (n=50): esmolol 500 µg. kg⁻¹ + serum fizyolojik ile 8 ml.'ye tamamlanarak 1dk.'da İV bolus verilip sonrasında 200µg.kg⁻¹ + serum fizyolojik ile 8 ml.'ye tamamlanarak 4 dk.'da İV infüzyon uygulanmıştır. Grup L (lidokain) olgulara (n=50) lidokain 1,5 mg. kg⁻¹+ serum fizyolojik ile 8 ml.'ye tamamlanarak 1 dk.'da İV bolus verilip, sonrasında 8 ml. serum fizyolojik İV. infüzyon uygulanmıştır. Grup SF (serum fizyolojik) (n=50) 8 ml serum fizyolojik 1 dk.'da İV bolus verilip, sonrasında 8 ml. serum fizyolojik İV. infüzyon uygulanmıştır. Kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı; kontrol, ilacın bolus dozu uygulamasından sonra, laringoskopi öncesinde, entübasyonun 1., 3., 5., 7., 10., dakikalarında, cerrahi bitiminde, ekzyübasyondan sonra 1., 5., 10., ve 15. dakikalarda kaydedilmiştir. Sonuç olarak esmolol ve lidokainin entübasyona bağlı sistolik kan basıncı yanıtının kontrolünde etkin olmakla beraber birbirlerine bir üstünlüklerinin olmadığı, ekstübasyonda ise hemodinamik yanıtı baskılamada yetersiz oldukları sonucuna varılmıştır. Çalışmamıza baktığımızda esmolol ve lidokainin entübasyona bağlı sistolik kan basıncı yanıtını baskılamada yetersiz kaldığı görülmüştür. Bunun nedeni olarak ta esmololun infüzyonu dozunun kullanılmaması ve çalışmamızda lidokainin daha düşük bir dozdan (1 mg. kg⁻¹) kullanılmasını düşünmekteyiz. Çalışmamızda ekstübasyon değerleri kaydedilmemiştir.

Van den Berg ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada katarakt operasyonu geçiren olgularda zararlı uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtın kontrolünde, magnezyum sülfat, esmolol, lidokaine, nitrogliserin ve plasebo'nun etkileri anestezi indüksiyonunda verilerek karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 100 katarakt cerrahisi olacak orta yaş civarı ve yaşlı hasta alınmıştır. Hastaların n=52 si sağlıklı, n=48 yandaş bir hastalığa (diabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı veya bu 3 hastalığın kombinasyonu) sahip olanlardan seçilmiştir. Hastalarda laringoskopi, trakeal entübasyon, anestezi, cerrahi, trakeal ekstübasyon ve gözün bandaja alınmasının zararlı etkileri incelenmiştir. Anestezi indüksiyonu sırasında hastalara serum fizyolojik (kontrol grubu), magnezyum sülfat 40 mg. kg⁻¹, esmolol 4 mg. kg⁻¹, lidokain 1,5 mg. kg⁻¹, ve gliseril trinitrat 7,5µg. kg⁻¹ verilmiştir. Kalp tepe atımı hızı, kan basıncı, hız-basınç ürünü ve basınç-kalp tepe atım hızı katsayısına bakılmıştır. Anestezi tüm hastalarda standardize edilmiştir. Cerrahi sırasında, hemodinamik yanıtlar ve buna göre oluşan atropin, efedrin, labetalol ihtiyaçları sağlıklı ve hastalığı olan kişilerde ve çalışma gruplarında benzerdir. Değişiklikler entübasyonu izleyen ilk 5 dakikada olmuştur. Esmolol laringoskopi ve entübasyona yanıt olarak gelişen kalp hızındaki ve kan basıncındaki artışı engellemiştir. Gliseril trinitrat kan basıncındaki artışı engellemiştir ama taşikardiye ve basınç-kalp tepe atım hızı katsayısında düşmeye yol açmıştır. Lidokain ve magnezyum sülfat laringoskopi ve endotrakeal entübasyona yanıt olarak gelişen hemodinamik yanıtı baskılayamamışlardır ve kalp tepe atım hızında artışa neden olmuşlardır. Çalışmanın sonunda yapılan göz bandajı ve ekstübasyon ise tüm gruplarda kalp tepe atımı hızı ve kan basınçlarında artışa neden olmuştur. Çalışmamızda esmolol bu çalışmaya benzer olarak kalp tepe atımı hızındaki artışı engellesede kan basıncına herhangi bir etkisi olmamıştır. Lidokain bu çalışmaya benzer olarak çalışmamızda da endotrakeal entübasyon ve laringoskopiye hemodinamik yanıt da yetersiz kalmıştır.

Levitt ve ark.' ı (66), izole kafa travmalı hastalarda laringoskopi ve endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtta esmolol ve lidokain in etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya izole kafa travması olan 30 olgu alınmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Esmolol grubu n=16 kişi, Lidokain grubu n=14 kişiden oluşmuştur. Her iki grubunda anestezi induksiyonu standardize edilmiştir. Esmolol grubuna induksiyonda 2 mg.kg⁻¹ IV bolus verilmiştir. Lidokain grubuna ise 2 mg.kg⁻¹ IV bolus uygulanmıştır. Entübasyon sırasında uygulanan 2 dakikalık aralar her ilacın etkinliğinin görülmesi için kullanılmıştır. Gruplar arasındaki kalp tepe atımı hızı farkı ortalama olarak 4.0 /dakika, ortalama sistolik kan basıncı 1.3 mm Hg ve diastolik kan basıncı 2.6 mm Hg olarak bulunmuştur. Bu çalışmada %90 olarak kalp tepe atım hızında 20/dakika farklılık, sistolik kan basıncında 35 mm HG farklılık, ve diastolik kan basıncına 20 mm Hg farklılık tespit edilmiştir. Sonuç olarak esmolol ve lidokainin izole kafa travması bulunan hastalarda entübasyona verilen hemodinamik yanıtın düzenlenmesinde benzer etkinliklere sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda lidokain ve esmololun laringoskopi ve entübasyona verdiği hemodinamik yanıt kan basınçları açısından benzer ve yetersiz bulundu. Bu farkın bizim çalışmamızda kullanılan dozların çalışmada kullanılan dozlardan daha düşük olması nedeniyle ortaya çıktığını düşünüyoruz.

SONUÇ

Sonuç olarak; kısa etkili, kardiyoselektif bir beta-bloker olan esmolol, entübasyon ve laringoskopi sonrası kalp atım hızını baskılamada plasebo ve lidokain gruplarına göre daha başarılı bulundu. Sistemik kan basınçlarında artış tüm gruplarda benzerdi. Çalışmamızda grupların hiçbiri laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyona hemodinamik yanıtı baskılamada etkin bulunamadı.

ÖZET

Çalışmamızda anestezi induksiyonu sırasında laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı, sempatoadrenerjik yanıt sonucunda gelişen hipertansiyon ve kalp atım sayısında ki artışı önlemede lidokain ve esmololun etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Elektif operasyonu planlanan ASA I-II 20-70 yaşları arasındaki 100 olgu randomize üç gruba ayrılarak çalışmaya alındı. Hastaların operasyon masasına alındıktan sonraki sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel tansiyon değerleri non-invaziv yöntemle ölçüldü.

Monitorizasyon ile kalp tepe atım sayısı ve pals oksimetre ile parmak ucu oksijen saturasyonu değerlendirildi. Elde edilen değerler bazal değerler olarak kabul edildi. Bazal değerler elde edildikten sonra; Grup K'ya (n=40) plasebo, Grup L'ye (n=30) lidokain 1mg/kg, Grup E'ye (n=30) esmolol 500 µgr/ kg⁻¹ ve her üç gruba da eş zamanlı olarak fentanil 1µgr. kg⁻¹ IV bolus olarak uygulandı. İlaçların uygulanmasını takiben 2 dakika sonra, IV tiopental 6mg/kg, IV Fentanil 0,5 µgr. kg⁻¹ ve IV atrakuryum 0,5 mg/kg uygulandı. İndüksiyonu takiben 2 dk. sonra laringoskopi ve endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Hastaların bazal değerleri, induksiyon öncesi değerleri, entübasyon öncesi değerleri, entübasyon sonrası 1., 2., 3., 4., 5., dk değerleri, cerrahi insizyon öncesi değerleri, cerrahi insizyon sonrası değerleri ve cerrahi insizyon sonrası 5. dakika değerleri ölçülüp kaydedildi.

Tüm gruplarda; sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları ölçümleri grup içi karşılaştırmalarında; entübasyon sonrası değerler, entübasyon öncesi değerlere göre; cerrahi insizyon sonrası değerler, cerrahi insizyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,05). Gruplar arası karşılaştırmalarda; sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Kalp atım sayısında farklı ilaç gruplarının birbirlerine farklılık gösterdiği bulundu. Kalp atım sayısı eş zamanlı ölçümlerinde entübasyon sonrası değerler en düşük Grup E'de bulunurken, en yüksek Grup K'da bulundu.

Sonuç olarak; kısa etkili, kardiyoselektif bir beta-bloker olan esmolol kalp atım hızını baskılamada lidokainden daha iyi sonuç verdi. Sistemik kan basınçlarında artış tım gruplarda benzer bulundu. Çalışmamızda grupların hiçbiri laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyona hemodinamik yanıtı baskılamada etkin bulunamadı.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon, Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004; 243-306.
2. Hamaya Y., Dohi S., Differences in cardiovascular response to Airway stimulation at different site and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology* 2000; 93: 95-103.
3. Morgan E.G., Mikhail M.S., Murray M.J., Airway Management In: *Clinical Anesthesiology* 3rd edition. New York: The McGraw-Hill Companies 2002; 93: 95-103.
4. Hung O., Understanding hemodynamic responses to tracheal intubation to tracheal intubation. *Can J Anaesth* 2001; 48: 723-726.
5. Grillo P, Bruder N, Auquier P, Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 2003; 96: 1145-1149.
6. Kurian S.M., Evans R., Fernandes NO., et al. The effect of an infusion of esmolol on the incidence of myocardial ischemia during tracheal extubation following coronary arter surgery. *Anaesthesia* 2001; 56: 1163-1168.
7. Collins V.J. Principles of anesthesia ; endotracheal Anesthesia III Complications. 3th edition. Lea-Febirger. Philedelphia 1993; 571-575.
8. Kaplan J.D., Schuster D.P.: Physigologic consequences of tracheal intubation. *Clinics in Chest Medicine* 1991; vol 12, NO3: 425-432.
9. Edwards N.D., Alford A.M., Dobson P.M.S., Peacock J.E., Reilly C.S.: Myocardial ischemia during tracheal intubation and extubation. *Br. J Anest.* 1994 Oct;73(4):537-9.
10. Fox E.J., Sklar G.S., Hill C.H., King B.D.: Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47: 524-525.
11. Miller D.R., Martineau R.J.:Esmolol for control of Haemodynamic responses during anesthetic induction *Can J. Anaesth.* 1989; 36:164-165.

12. Martin D.E., Rosenborg H., Aukburg S.J.: Low dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1982; 61: 680-684.
13. Kayhan Z, Barbituratlar Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul : Logos Yayıncılık İstanbul 2004; 101-104.
14. Klinik Anesteziyoloji. Barbituratlar serebral etkileri Lange 3. baskı Güneş Kitabevi Ankara 2004: 158-159.
15. Morgan E.G, Mikhail M.S., Murray M.J., Lason C.P., Specific nonvolatile anesthetic agents. Barbiturates. In: *Clinical Anesthesiology* 3rd ed, Lange Medical books New York, USA, 2002;157-164.
16. Hemmings H.C., Pharmacology of nonopioid intravenous anesthetics. In: Weinberg GL. (Ed). *Basic Science Review of Anesthesiology*, 1st Ed. The McGraw-Hill Companies, USA 1997; 16-27.
17. Kayhan Z, Narkotik Analjezikler Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı Logos Yayıncılık, İstanbul 2004; 104-108.
18. Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji 10. Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık Ankara 2002; 916-937.
19. Way W.L. and Way E.L., Narcotic analgesics and antagonists. *Basic and Clinical Pharmacology* Ed: Katzung B.G., Lange, Los Altos, 1982; 309.
20. Yücel A. Hasta Kontrol Analjezi. 1. Baskı Logos Yayıncılık, İstanbul 1997; 64-76.
21. Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug Safety* 1992; 7 :200-213.
22. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Systemic Analgesics. *Drug in Anaesthetic Practice*. Butterworth-Heinemann Ltd. 1991: 166.
23. Andrews C.J.H., Prys-Roberts C. Fentanyl a Review. *Clinics in Anesthesiology* 1983; (1): 97-12.

24. Stoelting R.K., Opioid agonists and antagonists. Pharmacology and physiology in anesthetic Practice JB Lippincot Company, Philedelphia 1993 :384.
25. Collins JA. Principles of anaesthesiology. General anesthesia-special considerations. Third ed. Lea and Febiger , Philedelphia 1993: 84.
26. White PF, Miller RD. Outpatient Anesthesia. Anesthesia 2. ed. Churchill Livingstone, New York, 1986; 1895.
27. Klinik Anesteziyoloji. Non Volatil Anestezik Ajanlar. Lange 3. baskı Güneş Kitapevi Ankara 2004; 167-168.
28. Moss E, Kay B. Total intravenous anaesthesia and sedation for neurosurgery. Total intravenous anesthesia. Elsevier Science Publishers Amsterdam 1991; 247.
29. Klinik anestezioloji. Non depolarizan nöromuskuler bloke edici ajanlar. Güneş Kitabevi Ankara; 187-192.
30. Richard Mazze. Sevofluran Kompendiyum Deomet Med. Yay. 2001:1.
31. 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.
32. Targ A.G., Yasuda N, Eger E.I. 2nd. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. AnesthAnalg. 1989 Aug ;69(2): 218-225.
33. Gibson G.G. Kett P.: Introduction to drug metabolism. New York, NY. Chapman and Hall 1986; 113-141.
34. Frink E.J. Jr., Malan T.P., Atlas M., Dominguez L.M., Dinardo J.A., Brown B.R. Jr. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients.Anesth Analg. 1992 Feb; 74(2): 241-245.
35. Klinik Anesteziyoloji. G Edward Morgan, Jr Moged S. Michail S: 2002:123.

36. Navarro R., Weiskopf R.B., Moore M.A., Lockhart S., Eger E.I. 2nd, Koblin D., Lu G., Wilson C. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology*. 1994 Mar; 80(3): 545-549.
37. Ebert T.J., Harkin C.P., 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. Kayaalp O, *Tıbbi Farmakoloji* 10. Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık Ankara 2002;801-804.
40. Kayaalp O, *Tıbbi Farmakoloji* 10. Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık Ankara 2002;511-512.
41. Kayaalp O, Beta adrenerjik Reseptör Blokerleri, *Tıbbi Farmakoloji*, 10. Baskı, 2002;1130-1140.
42. Mary J Myceek , Richard A Harvey, Pamela C: Lippincott's Pharmacology 2nd Ed. P: 71-80.
43. Leonard S. Jacob: National Medical Series 3rd edition: Beta Adrenoceptor Blockers: P: 94-144.
44. London M.J. Drug affecting adrenoceptors: β adrenergic antagonists. IN: Bowdle TA, Horita A, *The pharmacological Bas. Of Anest*. NY: Churchill Livingstone Inc.;1994.
45. Tomori Z., Widdicombe J.G., Muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the resp. tract. *J.Phys*. 1969: 200:25-49
46. Stone J.G., Sear J.W., Johnson L.L., Khambatta H.J.: Risk of myocardial ischemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br. J. Anaesthesia* 1988: 61: 675-679.
47. Roy W.L., Edelist G., Gilbert B. : Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesthesiology* 1979; 51: 393-397.

48. Loeb H.S., Saudye A., Croke R.P.: Effects of pharmacologically-induced hypertension on myocardial ischemia and coronary hemodynamics in patients with fixed coronary obstruction. *Circulation* 1978 ;57 :41-46 .
49. Stoelting R.K., Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation: influence of duration of laryngoscopy with or without prior lidocaine. *Anesth.* 1977; 47: 381-384.
50. Gold F.L., Nordsham L.A., Nelson R.R., Jorgensen C.R., The rate pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris circulation 1978; 57: 549-546.
51. Turlapaty P., Laddu A., Murthy V.S., Singh B., Lee R., Esmolol: a titrable short acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. *AmHerathJ.* 1987 Oct.: 114(4Pt1): 866-865.
52. Sheppard D., DiStefano S., Byrd R.C., et al. Effects of esmolol on Airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986; 26:169-174.
53. Gold M.R., Dec G.W., Cocca-Spofford D. et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD, *chest* 1991; 100: 1215-1218.
54. Mangona D.T., Hollenberg M., Fegert G., et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-1: incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Vasc. Surg.* 1991; 17: 843-850.
55. McCann R.L., Clements F.M., 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.
56. Kanitz D.D., Ebert T.J., Kampine J.P., Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin. Anesth.* 1990; 2: 238-242.

57. Gray R.J., Bateman T.M., Czer L.S., Conklin Cand Matloff J.M. Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56: 49-56.
58. Gibson B.E., Black S., Mass L. and Cucchiara R.F. Esmolol for the control of hypertension after neurologic surgery. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44(6): 650-653.
59. Mooss An, Hilleman D.E., Mouhiddin S.M., 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.
60. Kirshenbaum J.M., Kloner R.A., 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.
61. Robinson K., White M., McCann P., Manger J., Eustacia P., effect of anaesthesia on intraocular blood flow. *BJ Ophtal.* 1991; 75: 92-3.
62. Bansal S., Pawar M., Haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in patients with pregnancy- induced hypertension: effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. *Int. J. Of Obstetric Anest.* 2002; 11: 4–8.
63. Christoph H. Kindler M.D., Philippe G. Schumacher M.D., Markus G. Schneider M.D., Effects of Intravenous Lidocaine and/or Esmolol on Hemodynamic Responses to laryngoscopy and Intubation: A Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *J. Of Clinical Anesthesia* 1996; 8: 491–496.
64. Keskin H.E., Bilgin H., Laringoskopi, Entübasyon ve Ekstübasyona Bağlı Hemodinamik Yanıtın Önlenmesinde Esmolol ve Lidokainin Etkilerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest. Ve Rean. Dergisi* 2005; 33: 463–470.

65. Van den Berg A.A. Savva D., Honjol N.M., Attenuation of the haemodynamic responses to noxious stimuli in patients undergoing cataract surgery. A comparison of magnesium sulphate, esmolol, lignocaine, nitroglycerine and placebo given i.v. with induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1997 Mar;14(2):134-47.
66. Lewitt M.A., Dresden G.M., The Efficacy of Esmolol versus Lidocaine to Attenuate the Hemodynamic Response to Intubation in Isolated Head Trauma Patients. *Academic Emergency Medicine* Jan. 2001, Volume 8, Number 1, 19–24.