

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr. Lutfi Kırdar
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Şef: Uz. Dr. Serhan ÇOLAKOĞLU

**HİPERTANSİF HASTALARDA LARİNGOSKOPİ VE
ENTÜBASYONA KARŞI GELİŞEN HEMODİNAMİK
YANITIN BASKILANMASINDA DEKSMEDETOMİDİN
VE ESMOLOLÜN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Selim ÖZKAN

İstanbul - 2009

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr. Lutfi Kırdar
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Şef: Uz. Dr. Serhan ÇOLAKOĞLU

**HİPERTANSİF HASTALARDA LARİNGOSKOPİ VE
ENTÜBASYONA KARŞI GELİŞEN HEMODİNAMİK
YANITIN BASKILANMASINDA DEKSMEDETOMİDİN
VE ESMOLOLÜN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Selim ÖZKAN

İstanbul - 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan her zaman mutluluk duyan, desteğini ve şefkatini hiç esirgmeden sunan, eğitim gönüllüsü saygıdeğer hocam, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr. Serhan ÇOLAKOĞLU'na,

Tezimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince sabırla ve hoşgörüyle bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Klinik Şef yardımcısı Dr. Elif BOMBACI ve Dr. Ayşegül ÇİZEN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şef yardımcıları, başasistan ve uzmanlarına, Dr. Gıyasettin FİDAN ve Dr. Alican AÇIKGÖZ'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında, bilgilerini benimle paylaşan 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Şef yardımcıları, başasistanları ve uzmanlarına,

Beraber uyumla çalıştığım, sevgi ve dostlukları ile destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve tüm yoğun bakım ekibine,

Dünyaya geldiğim andan itibaren benim için her türlü özveriye gösteren, yetişmemde emeği paha biçilmez olan, her zaman örnek almaktan gurur duyacağım sevgili annem ve babama, canım kardeşlerime;

Asistanlık süresince her türlü zorluğa benimle katlanan, sabrı ve şefkati ile bana daima destek olan ve gönlündeki yaşam sevincini benimle paylaşan, her zaman yanımda hissettiğim biricik eşim Hatice ve hayatımın neşesi, anlamı olan kızım Elif ve oğlum Erkam'a;

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr.Ahmet Selim Özkan

İstanbul - 2009

İÇİNDEKİLER

➤ GİRİŞ ve AMAÇ	1
➤ GENEL BİLGİLER	3
➤ GEREÇ ve YÖNTEM	26
➤ BULGULAR	31
➤ TARTIŞMA	37
➤ SONUÇ	46
➤ ÖZET	47
➤ KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

SAB: Sistolik arter basıncı

DAB: Diyastolik arter basıncı

OAB: Ortalama arter basıncı

KAH: Kalp atım hızı

BİS: Bispektral indeks

SpO2: Periferik oksijen saturasyonu

mcg: Mikrogram

kg: Kilogram

ng: Nanogram

L: Litre

mL: Mililitre

sn: Saniye

sa: Saat

dak: Dakika

EEG: Elektroensefalografi

SSS: Santral sinir sistemi

SVR: Sistemik vasküler rezistans

iv: İntravenöz

im: İntramusküler

MAK: Minimal alveolar konsantrasyon

VKİ: Vücut kitle indeksi

GİRİŞ ve AMAÇ

Genel anestezi uygulamalarında, havayolunun kontrolü, sıklıkla endotrakeal entübasyon ile sağlanmaktadır. Laringoskopi ve entübasyon sırasında, başta larenks olmak üzere trakea ve bronşlarda bulunan reseptörler mekanik ve kimyasal etkenler ile uyarılırlar. Endotrakeal entübasyonun fizyopatolojik etkileri travmatik veya mekanik komplikasyonları kadar önemlidir.

Anestezi indüksiyonunda, solunum yollarının uyarılması solunumsal ve kardiyovasküler refleks yanıtlar oluşturur. Laringoskopi ve entübasyon sırasında noradrenalin ve adrenalinin plazma konsantrasyonları yükselir. Bu da kan basıncında ve kalp hızında artış, ventriküler ekstrasistol atımlar, preventriküler erken atımlar ile aritmilere neden olarak miyokardiyal oksijen sunumu ve tüketimini etkiler(1).

Arter kan basıncı ve kalp atım hızındaki bu ani yükselmeler sağlıklı kişilerde sorun yaratmazken; hipertansif, iskemik kalp hastalığı, artmış kafa içi basıncı ya da penetran oftalmik ve benzeri yaralanmaları olan kişilerde tehlikeli olabilmektedir(2,3). Kalp atım hızındaki artış, kan basıncı artışına göre kalp üzerinde daha fazla yük oluşturmaktadır. Çünkü taşikardi; miyokardın oksijen tüketimini arttırırken, diyastolik dolumu da azaltmakta, bu da etkili koroner kan akımını engellemektedir. Meydana gelen bu yanıt, koroner kalp hastalıklı ve kardiyak rezervi kısıtlı hastalarda istenmeyen sonuçlar doğurabileceğinden önlenmelidir(4).

Anestezi sırasında laringoskopi ve trakeal entübasyonla oluşan hipertansiyon ve taşikardi; opioid analjezikler, inhalasyon yoluyla sağlanan derin anestezi, lokal anestezi, adreno reseptör blokörleri, vazodilatörler gibi ilaçlarla baskılanmaya çalışılmaktadır.

Çok kısa etkili kardiyoselektif bir beta bloker olan esmololün anestezi uygulamasında, entübasyon, cerrahi uyarı ve uyanma dönemindeki taşikardi ve hipertansiyonun kontrolünde etkinliğini gösteren çalışmalar vardır(5).

Deksmedetomidin potent bir alfa 2 adrenoseptör agonistidir. Doza bağlı olarak kan basıncı ve kalp hızını azaltır. Hem sedatif, hem analjezik, hem de anksiyolitik etkiye sahiptir(6).

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

Bu çalışmada hipertansiyon tanısı almış, antihipertansif tedavi altında ve genel anestezi planlanan hastalarda indüksiyon öncesi uygulanan esmolol ve deksmedetomidinin laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı olarak gelişen değişikliklere ve BİS değerlerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

HİPERTANSİYON ve HİPERTANSİF HASTALARDA ANESTEZİ

Tüm dünyada yapılan araştırmalara göre hipertansiyonun en sık rastlanan hastalıklardan biri olduğu belirtilmektedir. Sanayileşmiş ülkelerdeki yetişkin nüfusun % 10 - 20 kadarında hipertansiyon bulunduğu tahmin edilmektedir. Siyah ırkta ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Hipertansiyon özellikle yaşlı cerrahi hasta grubunda en sık görülen yandaş hastalık olarak bildirilmektedir(7). Altmış yaş üstü her 2 hastanın birinde hipertansiyon olduğu kabul edilmektedir(8). Özellikle bu hasta grubunun orta ve ileri yaşta olması, hipertansiyona ek hastalıkların eklenmesine ve prognozun kötüleşmesine neden olmaktadır.

Kanın damar duvarına yaptığı basıncın normal değerlerin üzerine çıkmasına hipertansiyon denir. Hipertansiyon olgularının % 90 ile % 95’inde sebep bilinmez ve bu tip hipertansiyona “esansiyel hipertansiyon” veya “primer (birincil) hipertansiyon” denir. Geri kalan % 5 veya % 10’luk hipertansiyon grubunda ise altta yatan başka bir hastalık veya hastalıklar vardır. Bu hastalıklar dolaylı olarak hipertansiyona sebep olur. Bu tip hipertansiyona “sekonder (ikincil) hipertansiyon” denir. Sekonder hipertansiyona böbrek hastalıkları (en sık) ve böbrek üstü bezi tümörleri, oral kontraseptif ve kortikosteroid ilaçlar, nazal dekonjestanlar, tiroid hormonları, trisiklik antidepresanlar, monoaminoksidaz inhibitörleri, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ve kalp hastalıkları neden olabilir. Yaş, obezite, aşırı alkol kullanımı, stres, insülin direnci, sigara kullanımı, hiperlipidemi, diyabet, düşük K, Ca, Mg alımı ve yüksek miktarda tuz alımı risk faktörleri olarak sıralanabilir.

Hipertansiyon; ardışık ölçümlerde sistolik arter basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik arter basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanır. Sistolik arter basıncı ≥ 210 mmHg ya da diyastolik arter basıncı ≥ 120 mmHg ise, özellikle semptomlar varsa tek ölçüm yeterlidir. Sistolik arteriyel kan basıncının 120-139 mmHg ve diyastolik arter kan basıncın 80-89 mmHg üzerindeki değerlerine sahip olgular pre-hipertansif olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler riskin 115/ 75 mmHg değerinde başladığı ve her 10–20 mmHg yükselmeye riskin ikiye katlandığı belirtilmektedir(7)(Tablo 1).

Tablo 1 : Erişkinlerde Kan Basıncı Sınıflandırması(7)

EVRE	Sistolik	Diastolik
Normal	<120 mmHg	<80 mmHg
Prehipertansiyon	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Evre I Hipertansiyon	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Evre II Hipertansiyon	≥160 mmHg	≥100 mmHg

Genel anestezi altında elektif ameliyat geçiren hastalarda kardiyovasküler nedenlerle görülen morbidite ve mortalitenin en önemli risk faktörü hipertansiyondur(9). Cerrahi girişim amacıyla yatırılan hastalarda hipertansiyon sıklığı % 25 olarak saptanmıştır ve cerrahi hastalarında görülen en sık perioperatif hastalık olarak kabul edilmektedir(10). Çok merkezli ve 17201 olguyu kapsayan bir çalışmada, hipertansiyonun perioperatif morbidite ve mortalitenin belirleyicisi olduğu ve riskin yüksek olmasının özellikle hipertansiyon kaynaklı son organ hasarına bağlı olduğu bildirilmektedir(11).

Hipertansiyon, hastaların preoperatif değerlendirilmesinde sık karşılaşılan ve preoperatif planlama yapılması gereken hastalıklardan biridir. Hasta; hastalığın ne zaman başladığı, ne şiddette devam ettiği, uygulanan ilaç tedavisi ve koroner arter hastalığı, renal hastalıklar, periferik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği gibi karşılaşılabilecek komplikasyonlar açısından preoperatif değerlendirilmelidir.

Antihipertansif tedavide diüretikler, vazodilatatörler, beta blokerler, renin anjiyotensin inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri olmak üzere çok çeşitli ve farklı gruptan ilaç tek başına veya birlikte kullanılmakta ve ilaç seçiminde hipertansiyonun şiddeti, aciliyeti, hipertansiyonun etyolojisi, kalp atım hızı, sol ventrikül fonksiyonu ve pulmoner hastalık rol oynamaktadır(12). Ameliyat öncesinde bu ilaçların kullanıldığı dozda devam edilmesi gerekir(13). Kullanılan antihipertansif ilaç tedavisinin yan etkileri de mutlaka bilinmelidir.

Hipertansiyonu olan ve tedavi alan hastalarda serebral otonöregülasyon bozulabilir. Bu hastalarda ortalama arter basıncının 60 mmHg üstünde tutulması özellikle önem arzeder.

Hipertansiyonun özellikle taşikardi ile birlikte olduğu durumlarda miyokardiyal iskemi ve ventriküler disfonksiyon gelişebilir ya da var olan iskemi daha da kötüleşebilir(13).

Elektif girişim planlanan hastalarda hipertansiyonun derecesi ve preoperatif değerler gözden geçirilerek operasyonun başlamasına karar verilmelidir. Diyastolik arteriyel kan basıncının 120 mmHg'nin üzerinde olduğu ve tedavi edilmemiş şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda elektif cerrahi ertelenmelidir. Kan basıncının stabil ve diyastolik arter basıncının 110 mm Hg veya daha düşük olduğu, komplike olmayan, hafif veya orta derecede hipertansiyonu olan kişiler anesteziyi iyi tolere ederler ve cerrahiyi ertelemeye gerek yoktur(13). Sürekli olarak diyastolik arter basıncı 110 mmHg'dan daha yüksek olan hastalarda cerrahi işlemler, özellikle son organ hasarı varsa kan basıncının kontrolü için ertelenmelidir(14).

Hipertansif hastalarda, kan basıncı hem sırtüstü yatarken hem de ayakta durur pozisyonda ölçülmelidir. Ortostatik değişiklikler; volüm açığı, aşırı vazodilatasyon ya da sempatolitik ilaç tedavisinden dolayı olabilir. Preoperatif sıvı verilmesi bu hastalarda anestezi indüksiyonunda görülebilecek ciddi hipotansiyonu önleyebilir(15).

Uzun süreli hipertansiyon anamnezi olan hastalarda genellikle iskemi, iletim anomalileri, eski enfarktüs veya sol ventrikül hipertrofisi ile ilgili belirtiler görülür. Normal bir EKG koroner arter hastalığının ya da sol ventrikül hipertrofisinin olmadığını göstermez. Posteroanterior akciğer grafisi genellikle dikkat çekici değildir. Fakat bot şeklinde kalp görüntüsü sol ventrikül hipertrofisini akla getirir. Pulmoner vasküler konjesyon görülebilir. Benzer şekilde akciğer grafisinde normal kalp boyutları mutlak şekilde ventriküler hipertrofi olmadığını göstermez. Ekokardiyografi sol ventrikül hipertrofisi için daha duyarlı bir testtir ve kalp yetmezliği semptomları olan hastada ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için kullanılabilir(15).

Hipertansif hastalarda böbrek fonksiyonlar gözden geçirilmelidir. Bu hastalarda kan üre nitrojen ve serum kreatinin değerleri ölçülmelidir. Diüretik veya digoksin kullanan hastalarda serum elektrolit değerleri de değerlendirilmelidir. Hafif ve orta derecede hipokalemi, diüretik alan hastalarda sık görülür(3-3,5mEq/L). Fakat genellikle sonucu olumsuz yönde etkilemez. Potasyum replasmanı sadece semptomatik olan ya da digoksin alan hastalarda yapılmalıdır. Hipomagnezemi de sık görülebilir ve perioperatif aritmilerin önemli

bir sebeplerinden biridir(15). Potasyum tutucu diüretik ya da ACE inhibitörü alanlarda özellikle bozulmuş renal fonksiyonla birlikteyse hiperkalemiye rastlanabilir(15).

Anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon hipertansif hastalar için hemodinamik olarak kararsızlık periyodudur(14). Yani preoperatif kan basıncı kontrol düzeylerinden bağımsız olarak hipertansiyonlu bazı hastalar anestezi indüksiyonuna belirgin hipotansif yanıt gösterebilir ve bunu entübasyona karşı oluşan abartılmış hipertansif yanıt takip eder(14,15). İndüksiyona hipotansif yanıt, anestezik ve antihipertansif ilaçların dolaşımı baskılayan etkilerine bağlıdır. Antihipertansif ilaçlar ve genel anesteziklerin birçoğu vazodilatör ve/veya kardiyak depresan etki gösterirler. Ek olarak çoğu hipertansif hastada zaten volüm açığı vardır(13).

Anesteziklerin veya diğer ilaçların etkisi ile gelişen vazodilatasyon, kan basıncı normal olan kişilere göre hipertansif hastalarda daha fazla hipotansiyona yol açabilir(14,15). Hipertansif hastalara indüksiyondan önce en az 200 mL Ringer laktat solüsyonu verilmesi önerilmektedir(15). Sempatolitik ajanlar sempatik tonusu azaltarak ve vagal aktiviteyi arttırarak normal koruyucu dolaşım salıfları de azaltırlar(13).

Endotrakeal entübasyon ile larinks ve trakeadaki reseptörler uyarılır, bunun sonucu olarak da sempatik aminler salgılanır. Oluşan sempatik uyarılma ile taşikardi ve kan basıncında artış oluşur. Normotansif hastalarda bu kan basıncı artışı 20-25 mmHg iken hipertansif hastalarda bu artış daha fazladır(13,15,16). Entübasyona ve laringoskopiye bağı gelişen hiperdinamik kardiyovasküler yanıt sağlıklı kişilerde herhangi bir problem oluşturmazken; semptomatik aort ya da serebral anevrizması, anstabil koroner sendromu veya intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda yaşamı tehdit edebilecek potansiyele sahiptir(15,17). Entübasyon sırasında sistemik kan basıncındaki artışın yanı sıra pulmoner kan basıncında da artış meydana gelir. Bu durum, pulmoner ödem ve kardiyak yetmezlik riskini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca oluşan intrakraniyal basınç artışı da serebral kanama riskini arttırmaktadır(18).

Hipertansif hastalarda anestezide kullanılan ilaçların seçimi önemlidir. Prensi olarak tüm anestezik ajan ve yöntemler hipertansiyonlu hastalarda uygulanabilir. Bunun tek istisnası ketamindir; sempatik sistemi uyarıcı özelliğinden ve hipertansiyonu arttırabileceğinden dolayı hipertansiyonu olan hastalarda elektif uygulamalarda kullanılmaz.

Hipertansif hastalarda, genel anestezinin erken evrelerinde kan basıncı dalgalanmalarının çok daha belirgin olduğu bilinmektedir(19). Kan basıncı ameliyat öncesi kontrol altına alınmış olsa da, bu hastalarda ameliyat sırasında % 25 oranında hipotansiyon veya hipertansiyon gelişebilmektedir. Tüm hipertansif hastalar arter kan basıncı iyi kontrol altında olsun ya da olmasın, entübasyona yanıt olarak benzer düzeyde kan basıncı yükselmesi göstermektedirler(20). Anestezi indüksiyonundan hemen sonra gelişen sistolik ve diyastolik arter basıncı farkı hipertansif hastalarda çok daha büyüktür(15). Öncelikle anestezi derinliğinden emin olunmalıdır. Daha sonra hipoksemi ve hiperkapni gibi düzeltilebilir sebepler antihipertansif tedavi başlanmadan önce ekarte edilmelidir. Buna rağmen hipertansiyon söz konusu ise intravenöz yolla uygulanabilen antihipertansif ajanlar kullanılabilir(13,15).

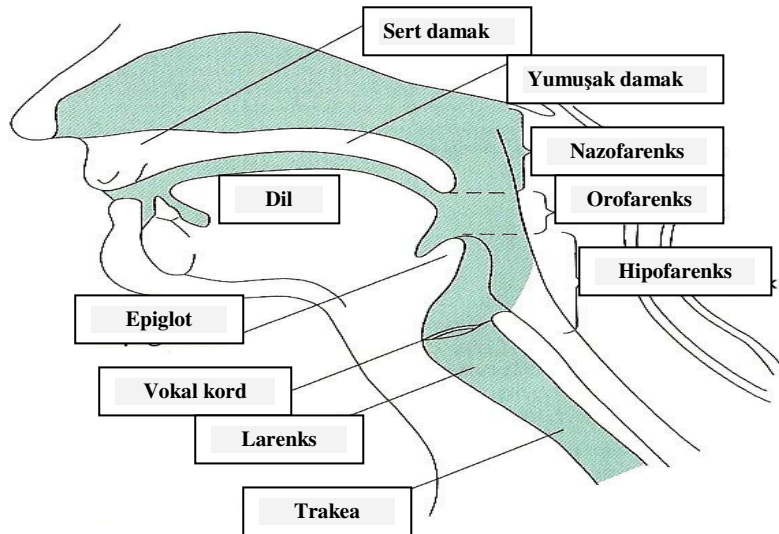
Hipertansif hastalarda laringoskopi sonrası arter basıncı ve kalp atım hızındaki dalgalanmalar bazı ilaçlar ve teknikler kullanılarak azaltılabilir. Anestezinin derinleştirilmesi, ek opioid uygulamaları, entübasyon öncesi lidokain uygulanması, beta adrenerjik bloker uygulanması, nitroprussid, verapamil, diltiazem uygulanması, topikal hava yolu anestezisi sağlanarak taşikardi ve hipertansiyon kontrol altına alınabilir. Entübasyon sırasında ve sonrasında taşikardi veya hipertansiyon ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma olacağından koroner arter hastalarında özellikle dikkat edilmelidir(8,10).

LARİNGOSKOPİ VE ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONA KARŞI GELİŞEN SEMPATOADRENERJİK YANIT

Laringoskoplar ve endotrakeal tüplerin gelişmesi, kas gevşeticilerin anestezide kullanılması, günümüzde endotrakeal anesteziyi kolay uygulanabilir bir yöntem haline getirmiştir. Laringoskopi ve endotrakeal entübasyonda görülen sempatoadrenerjik yanıt, larengeal ve trakeal dokuların mekanik uyarılması sonucu gelişen refleks simpatik aktivitedir.

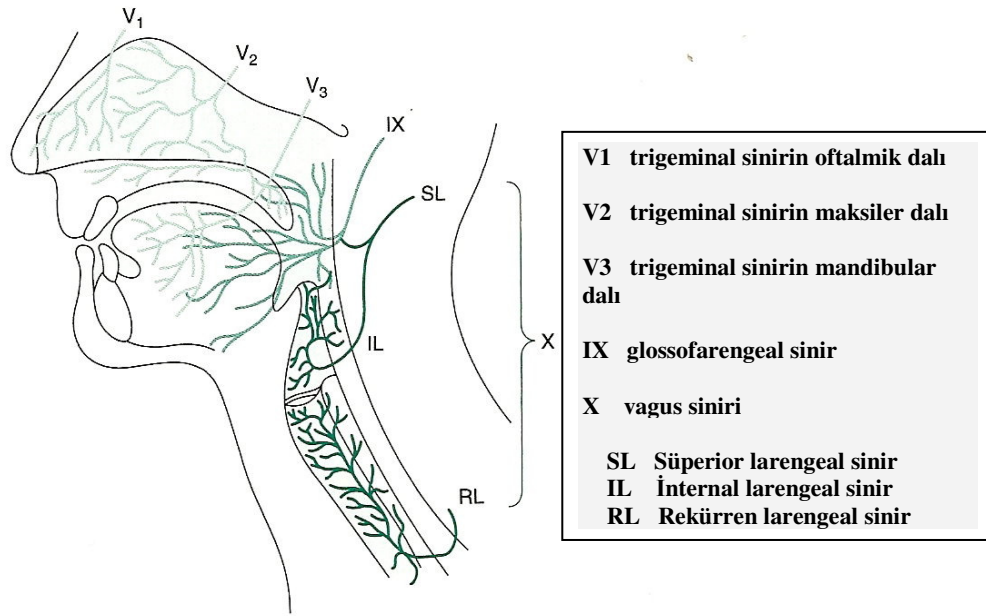
Endotrakeal entübasyon sırasında oluşan mekanik ve ağrılı uyarılar otonom sinir sistemine ait efferent liflerle taşınırlar. Kortekse giderek postsantral girusta sonlanan efferent lifler, mezensefalon, bazal ganglionlar, hipotalamus ve talamus seviyesinde verdikleri dallar sonucunda bazı etki ve reaksiyonların meydana gelmesine sebep olurlar.

Solunum sistemi orofarenks, nazofarenks ve proksimal hava yollarındaki duyuşal reseptörlerin oluşturduğu nörolojik refleksler ile korunmaktadır(Şekil 1). Glossofaringeal sinir orofarenkste, glottis ön yüzünün üstünde yer alır ve vagal sinire afferent duyuşal uyarıları iletir. Superior ve rekürren laringeal sinirler de diğer laringotrakeal yapıların duyuşal uyarılarını vagal sinire iletir. Bu uyarılar suprasegmental ve hipotalamik simpatik merkezleri aktive ederek periferik sempatoadrenerjik yanıtın oluşmasına neden olur. Oluşan efferent uyarılar ile glottik nöromusküler, kardiyak ve serebral yanıt ortaya çıkar ve adrenal medulladan sistemik katekolamin salınımı gerçekleşir.



Şekil 1 : Üst hava yollarının anatomisi

Laringotrakeal entübasyona bağlı meydana gelen refleks yanıtın esas sorumlu olan plazma norepinefrin seviyesinin artmasıdır(21,22). Efferent yol; sempatik sinir sisteminin kalbe giden T1-5 dallarını, vasküler yatağa giden T1-2 dallarını ve adrenal bezleri innerve eden T6-L2 dallarını içerir(4,23)(Şekil 2).



Şekil 2: Üst hava yolları innervasyonu

Laringotrakeal entübasyonda meydana gelen sempatik ve sempatoadrenerjik yanıt olarak bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelebilir. Bunlar ortalama olarak kalp atım hızında 20 atım/dak, sistolik basınçta 50 mmHg ve diastolik basınçta 30 mmHg'lık artışlar olup bu değişiklikler laringoskopi ile başlamakta, 2-3 dakika içinde maksimum seviyeye ulaşmakta ve 5-7 dakika sonra da laringoskopi öncesi seviyeye inmektedir. Bu fizyolojik yanıtlar dışında aşırı sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak oluşabilen hipertansif yanıt ve taşikardi dışında; ekstrasistol, prematür veya bigemine ventriküler atımlar meydana gelebilir. Solunum yollarında obstrüksiyon, ıkınma, öksürme, arteriyel ve venöz basınçta artma, laringospazm ve bronkospazm doğrudan entübasyona bağlı ya da entübasyonun komplikasyonları sonucu meydana gelebilir.

Beta reseptör antagonistleri(beta blokerler), trakeal entübasyon sırasında meydana gelen sempatoadrenerjik yanıtla bağlı hipertansiyon ve taşikardiyi kalp ve damarlar üzerinde bulunan beta reseptörlerini bloke ederek engellerler(24).

BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

Beta adrenerjik reseptör molekülleri; duyarlı (hedef) hücrelerde, sitoplazma membranında yerleşmiş olan ve bağlanma noktaları membranın dış yüzünde bulunan ve G_s proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli büyük protein molekülleridir(25).

Beta blokerler bu reseptörleri geri dönüşümlü olarak bloke ederek sempatoadrenal sistem uyarısını ve izoproterenol gibi beta-mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini yarışmalı bir şekilde baskırlar. Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan bir nörotransmitter olan noradrenalinin ve adrenal medulladan salınan esas hormon olan adrenalinin yarışmalı antagonistidirler(25). Kontraktiliteyi azaltarak ve kalp ritmini yavaşlatarak kalbin oksijen gereksinimini ve antihipertansif etkiyle ard yükü azaltırlar.

Beta blokerler, iletim anomalileri, bronşiyal hastalığı ve önemli derecede ventriküler disfonksiyonu olanlarda kontrendikedir. Beta 2 reseptörlerinin de bloke edilmesi diyabetiklerde hipoglisemik semptomları maskeleyebilir. Hipoglisemiden çıkışı geciktirebilir ve verilen potasyumun kullanılmasını önlerler. Selektif olmayan beta blokerlerin teorik olarak koroner spazmını arttıracığı kabul edilir ve vazospastik anjinası olan hastalarda önerilmezler.

Beta reseptörlerin iki ana tipi, beta 1 ve beta 2 adrenerjik reseptörlerdir(Tablo 2). Halen tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu beta 1 ve beta 2 reseptörlerin her ikisini de eşit olarak bloke ederler. Bunlara “nonselektif beta blokerler” denir. Yalnız betaksolol, atenolol, metaprolol, asebutolol, bisoprolol, seliprolol ve esmolol beta-1 reseptörler üzerinde kısmi bir selektif etki gösterirler(25). Beta 2 reseptörleri de selektif olarak bloke eden maddeler vardır. Ancak selektif beta 2 blokerlerin terapötik bakımdan bir önemi yoktur(26). Kalpte hem beta 1 hem de beta 2 reseptörleri bulunmaktadır. Bu nedenle seçici olmayan beta blokerlerin taşikardiyi baskılamadaki etkileri daha fazladır. Beta-1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara “kardiyoselektif beta blokerler” adı verilir.

Bazı beta bloker ilaçlar parsiyel agonisttirler, yani beta reseptörlerini duruma göre bloke veya aktive ederler. İntrensek sempatomimetik etkisi en yüksek olan beta bloker pindololdür. Diğer beta blokerler oksprenolol, asebutolol ve seliprololdur. Propranolol ve

esmololün intrinsek sempatomimetik etkisi yoktur. Beta bloker ilaçların verilmesinden sonra kardiyak debinin değişimi genel olarak kalp hızı değişimleri ile ilişkilidir(27).

Başta propranolol olmak üzere beta blokerlerin çoğu lipofiliktir. Genel olarak lipofilik ilaçların eliminasyon yarı ömürleri kısadır. İstenmeyen bir hemodinamik etki meydana geldiğinde ilacın kesilmesi ile bozukluklar hızla düzelebilir. Esmolol lipofilik değildir, hidrofilik özelliği ön plandadır.

Propranolol ve bazı beta blokerler uyarılabilir hücrelerin sitoplazma membranındaki sodyum kanallarını bloke ederek kanalları membran depolarizasyonuna karşı stabilize ederler. Esmololün böyle bir etkisi yoktur. Birden fazla reseptör üzerinde baskılama etkisi yapabilme gücüne melez (hibrid) etkinlik denir. Labetolol, beta reseptörler yanında alfa 1 reseptörleri de bloke eder. Beta blokerlerin kardiyoselektiflikleri mutlak değil, kısmidir ve doza bağlıdır. Düşük dozlarda kardiyoselektiflik belirgindir; yüksek dozlarda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik farkı kaybolur(27).

Beta blokerlerin çeşitli efektör hücrelerde beta adrenerejik reseptörleri bloke etmeleri ve bundan doğan organ düzeyindeki etkiler ortak özelliklerinin esasını oluşturur. Selektif olmayan beta blokerler genel olarak kalbin kontraktilesini, atım hızını, atım hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini azaltır. Bunun sonucunda kalbin yaptığı iş ve oksijen tüketimi belirgin derecede azalır. Kalpte iletim sistemi, miyokard içindeki impuls iletimi yavaşlar ve A-V iletim süresi uzar. EKG’de P-R aralığı genişler ve otomatisite inhibe olur. Selektif olmayan beta blokerler; total periferik damar direncini arttırır. Buna rağmen kalp debisinin düşmesi nedeniyle kan basıncı artmaz, hafif düşer. Bronş ve bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon yapar ve zorlu ekspiryum hacmini azaltırlar. Uyuşukluk, bellek bozulması, dezoryantasyon, halüsinasyon, uykusuzluk, yorgunluk ve isteksizlik yapabilirler.

Tablo 2: Beta reseptörlerin vücuttaki effektör organlardaki dağılımı ve etkileri

Organ	Tip	Fonksiyon
Kalp		
Miyokard		
Ventrikül	β_1	Kontraktilite ve ileti hızında artma
Atrium	β_1	Kontraktilite ve ileti hızında artma
Sinüs Düğümü	β_1	Kalp hızında artma
A-V Düğümü	β_1	İletim hızında ve otomatiside artma
Damarlar		
Arteriyoller (Çizgilikasklar,koroner, akciğer ve karın organlarının damar yataklarında)	β_2	Vazodilatasyon
Venüller(Bütün damar yatakları)	β_2	
Bronşlar		
	β_2	Bronkodilatasyon
Böbrek		
(Jükstaglomeruler aparat)	β_1 - β_2	Renin salgılanması
Mide-barsak kanalı		
	β_2	Gevşeme(Düz kasa doğrudan etki)
Uterus		
	β_2	Gevşeme(Gebe olmayanlarda daha fazla)
Karaciğer		
	β_2	Glikojenoliz,glukonoejenez
Pankreas beta hücreleri		
	β_2	İnsülin salgısında artma
Yağ Dokusu		
	β_1 - β_2	Lipoliz
Çizgili Kas		
	β_1	Glikojenoliz (laktik asit oluşumu)
Göz		
	β_2	Siliyer kasın gevşemesi

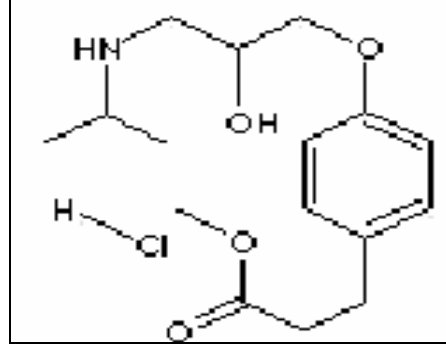
Selektif olmayan beta blokerler lipolizi inhibe ederler. Pankreasta, sempatik sinirlerin uyarılmasına bağı olarak gelişen insulin salgısındaki artmayı inhibe ederler. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç alan diyabetik hastalarda selektif olmayan beta bloker tedavisine başlanırsa hipoglisemi komasının taşikardi, çarpıntı ve titreme gibi ön belirtileri bu ilaçlar tarafından baskılanabilir. Hastanın, bu belirtilerin farkına vararak önlem alması engellenmiş olur ve hasta kolayca komaya girebilir. Bu etkisi esas olarak beta 2 reseptör blokajına bağıdır.

Beta adrenerjik blokerler; esansiyel hipertansiyon tedavisi, angina pectoris tedavisi, miyokard infarktüsü sonrası tedavi, hipertiroidi olgusunu operasyona hazırlamak, kardiyak disritmilerin tedavisi, bazı taşiaritmiler, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, feokromasitoma ve benzeri durumlar, glokomun lokal tedavisi, anksiyete, portal hipertansiyon ve sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonunu önlemede kullanılmaktadır(26).

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların selektif olmayanlara başlıca üstünlükleri; astım ve diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde non-selektif blokerlere göre daha az bronkokonstrüksiyon yapmaları, periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokonstrüksiyon yapmaları, diyabetik hastalarda insulin enjeksiyonuna bağı hipogliseminin normale dönmesini daha az geciktirmeleri ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskelemeleridir. Kardiyoselektif olanlar da havayolu duyarlılığı artmış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü selektiviteleri doza bağımlıdır(15).

ESMOLOL HİDROKLORÜR

Esmolol kısa etkili beta1 selektif (kardioselektif) antagonisttir. Suda çözünürlüğü fazla olan ve alkolde serbestçe çözünen, hidrofilik bir bileşiktir(28). Esmolol hidrofilik özelliği nedeniyle kan-beyin bariyerinden geçemez ve serebral dolaşımı etkilemez(29). Kimyasal ismi metil 3-4[2-hidroksi-(isopropilamino) propoksifenil] propiyanathidroklorürdür. Formülü $C_{16}H_{25}NO_4$ olup molekül ağırlığı 295,374 g/mol'dür. Esmolol hidroklorür 331,8 Kd molekül ağırlığına sahip bir fenoksipropandamin çekirdeğinden oluşmaktadır(28). Esmolol hidroklorürün pH 7,0'daki partisyon katsayısı (oktanol/su) 0,42'dir(Şekil 3).



Şekil 3: Esmololün kimyasal yapısı

Etkisinin başlaması çok hızlıdır ve etki süresi oldukça kısadır. Esmolol yaklaşık 2 dakikalık hızlı bir dağılım yarı ömrüne ve yaklaşık 9 dakikalık eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı, trakeal entübasyon ve cerrahi uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerin tedavisinde etkili bir seçenek haline gelmiştir(28).

Uygun yükleme dozuyla (300-500 mcg/kg) birlikte, 50 ila 300 mcg/kg/dak infüzyon dozunda uygulanan esmololün kan düzeyleri 5 dakika içinde kararlı duruma ulaşmaktadır(30). 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. Bolus uygulamasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dakikada başlar(30). Esmolol infüzyonuna devam edildiği sürece, beta blokaj etkileri görülür. Düşük lipid erirliliği, plasentadan geçişini kısıtlar(28).

Esmolol yapısındaki ester bağlarının esas olarak eritrositlerin sitozollerinde bulunan esterazlar tarafından hidrolize edilmesi ile hızla metabolize edilir. Plazma kolin-esterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetilkolinesterazlardan etkilenmemektedir. Kandan hızla metabolize edildiğinden ilacın % 2'si idrarla değişmeden hızla atılır. Asit metaboliti olan serbest asit (ASL-8123) ve metanol, esmololden 1500 kat daha az beta blokaj aktivitesine sahiptir ve böbrek yetmezliğinde vücutta birikir.

Esmolol insan plazma proteinlerine (albumin) %50 oranında, asit metaboliti % 10 oranında bağlanır. Esmololün metabolizması ve vücuttan atılımı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır(28).

Eğer hastaya esmolol infüzyon olarak uygulanırsa sonlandırılmasının ardından, 10 ila 20 dakika içinde beta blokajın ortadan kalktığı görülür. Ayrıca, tedavi edici dozlarda esmololun belirgin bir intrinsek sempatomimetik aktivitesi veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Bu özellikleri esmolole; kalp hızı ve kan basıncının acil kontrolünde parenteral beta blokerler arasında kendine özgü bir kullanım sağlamaktadır(28).

Esmolol, laringoskopi ve trakeal entübasyona olan adrenerjik yanıtı, doza bağlı olarak etkili şekilde dengeler. Yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan beta 2 reseptörleri de inhibe etmeye başlar.

Esmololün 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. Buna karşın, propranolol kullanıldığında klinik olarak belirgin bronkokonstriksiyon ortaya çıkmaktadır(31). Esmololün propranolol ile karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada esmolol ile oluşan beta blokajın hızla geri döndüğü gösterilmiştir(32).

Esmolol infüzyonu sırasında, solunum sıkıntısı ve “wheezing” atakları pek görülmez ve arteriyel oksijen saturasyonunda anlamlı değişiklikler ortaya çıkmaz(33). Esmolol beta blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur; kalp hızını azaltır, sinüs siklusu süresinde artış sağlar, sinüs düğümünün derlenme süresini uzatır, normal sinüs ritmi ve atriyal “pacing” sırasında atriyumlarla his demeti arasındaki ileti hızında uzama ve antegrad Wenkebach siklus süresinde artış sağlar.

Esmolol supraventriküler taşikardiler (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve sinüs taşikardisi), peroperatif dönemde oluşan taşikardi ve hipertansiyon tedavisi için endikedir. Özellikle kardiyak girişimlerden sonra supraventriküler taşikardi görülme riski % 40’tır. Esmolol ile postoperatif supraventriküler taşikardiler daha hızlı ve etkin bir şekilde sinüs ritmine döner. Esmolol kullanımının kontrendikasyonları ciddi bradikardi, birinci dereceden ileri kalp bloğu, kardiyojenik şok, belirgin kalp yetersizliği olarak sıralanabilir.

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(34,35). Özellikle kalp hızı olmak üzere

hemodinaminin kontrol altında tutulması; olumsuz kardiyak sonuçlara yol açabilen ve post-operatif dönemde daha sık görülen miyokard iskemisinin gelişimini engellemek açısından önemlidir(34,35).

Esmolol, anestezinin preoperatif, perioperatif veya postoperatif dönemlerinde; anksiyeteye bağlı semptomların tedavisinde premedikasyon amaçlı, antihipertansif, antiaritmik, iskemik kalp hastalıkları tedavisinde, hipertrofik kardiyomiyopatide preoperatif pulmoner arter akımını ve arteriyel oksijen saturasyonunu düzeltmek amacıyla ve kafa travmaları ya da subaraknoid kanamalarda artan sempatik aktiviteyi azaltmak amacıyla kullanılır.

Esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etkisi hipotansiyondur. Dokuzyüzün üzerinde hastayı kapsayan bir klinik çalışmada, hastaların %12'inde semptomlu hipotansiyon görüldüğü (sersemlik hissi gibi) ve tedavinin yarıda kesildiği bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %25'inde ise semptomsuz hipotansiyon belirtilmiştir(36).

Sol ventrikül fonksiyon kusuru, hipotansiyon ve bronkospazm varlığında dikkatli kullanılmalıdır(37). Çekilme sendromu, insülin direnci, baş dönmesi, uyuklama, konfüzyon, baş ağrısı, ajitasyon, bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon ve ağızda kuruluk, ödem, eritem, deri renginin değişmesi, infüzyon bölgesinde yanma hissi, tromboflebit esmolol uygulamasında görülebilecek yan etkiler arasında sayılabilir.

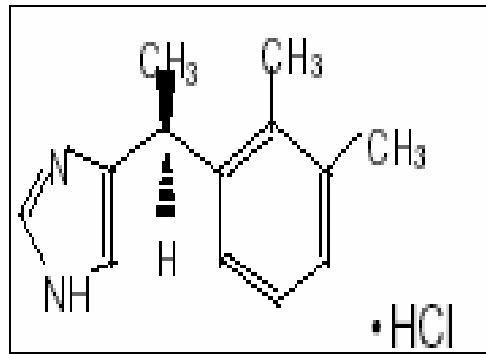
Entübasyona bağlı hipertansiyon ve kalp atım hızındaki artışı, serebrovasküler patolojisi olan hastalarda (kafa içi yer kaplayan oluşum, anevrizma, a-v malformasyon vb.) entübasyonda esmolol kullanılmasıyla azaltılabilir. Yeterli serebral perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için diyastolik kan basıncının idamesi çok önemlidir. Esmolol diastolik kan basıncını sistolik kan basıncına göre daha az düşürerek sistemik kan basıncını ve kalp atım hızını kontrol altına almaktadır(38). Esmolol hem kan basıncının ve hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltır(39). Özellikle kalp atım hızı olmak üzere hemodinaminin kontrol altında tutulması; postoperatif dönemde daha sık görüldüğü ve şiddetinin ise daha kötü olduğu kanıtlanmış olan miyokard iskemisinin gelişimi engellemek açısından önemlidir(34,35). Miyokardiyal iskemiyi yeterince tolere edemeyeceği düşünülen

hastalarda en iyi anestezi, kalbi en az strese sokandır. Cerrahi stres altındaki hastalarda, kalp hızının esmolol ile hızlı bir şekilde düşürülmesi olası miyokard hasarını önler(40).

Digoksin, süksinilkolin veya varfarin gibi ilaçların farmakokinetiklerini etkilediğinden esmololün dikkatle titre edilmesi gerekmektedir. Gebede kullanımında 3.trimesterde fetal bradikardiye neden olduğu bildirilmiştir.

DEKSMEDETOMİDİN HİDROKLORÜR

Deksmedetomidin hidroklorürün kimyasal yapısı, 4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid şeklindedir(Şekil 4). Ampirik formülü $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ 'dir. Deksmedetomidin, bir alfa 2 agonist olan medetomidinin D-dimeridir ve alfa 2 adrenoreseptör agonistidir(41). Deksmedetomidin hidroklorür beyaz veya beyazımsı bir tozdur, suda tamamen çözünür ve 7,1'lik bir iyonizasyon sabitine (pKa) sahiptir ve pH 6,0'dır.



Şekil 4: Deksmedetomidin hidroklorürün kimyasal yapısı

Adrenerjik reseptörler; norepinefrin, epinefrin ve birkaç sentetik adrenerjik agonistin aktivitelerini kontrol ederler. Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında alfa 1 ve alfa 2 adrenoseptörler bulunur. Alfa 2 adrenoseptörler bütün vücutta yerleşmiştir. Sempatik sinir uçlarındaki alfa 2 adrenoseptörlerin presinaptik aktivasyonu, norepinefrinin salınımını

engeller. Santral sinir sistemindeki alfa 2 adrenoseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olur. Sedasyon ve anksiyoliz de oluşabilir. Ek olarak, spinal korddaki alfa 2 adrenoseptörlere agonistlerin bağlanması aracılığı ile analjezi sağlanır(42).

Alfa 2 agonistlerin trakeal entübasyon, laringoskopi ve girişime bağlı uyarılara cevabı engellemek, anestezik gereksinimini azaltmak, hemodinamik ve nöroendokrin stabilite sağlamak için premedikasyonda yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(43). Günümüz anestezisi uygulamalarında yer alan bir ilaç olan deksmedetomidin, klonidine oranla alfa 2 reseptör eğilimi daha yüksek olan, oldukça seçici, kısa etki süreli merkezi bir alfa 2 agonisttir(44). Solunum sisteminde önemli depresif etki yapmadan, anksiyoliz, hipnoz, sedasyon, analjezi sağlayan ve anestezide destek özellikleri olan bir ilaçtır(45). Alfa 2 agonistler, sempatik tonusu ve periferik noradrenalin salınımının azaltarak çoğu cerrahi işlemde kritik dönemlerdeki hipertansif yanıtları baskırlar. Sistemik olarak uygulanmaları, santral sempatik aktivitenin inhibisyonu sonucunda kan basıncında düşmeye neden olur(46).

Deskmedetomidinin, girişim esnasında anestezik gereksinimini azalttığı, kardiyovasküler ve adrenerjik stabiliteyi sağladığı gösterilmiştir(47). İlave olarak, hemodinamik stabilite, stres hormonu yanıtının baskılanması ve intraoküler basınçta azalma sağlanmaktadır.

Deksmedetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak post-sinaptik alfa 2 adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve potasyum kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. Deksmedetomidinin sedatif etkileri “locus ceruleus”a bağlanmaktadır. Analjezik etkilerin beyin ve omurilik düzeylerinde benzeri bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir(48). Deksmedetomidin spinal korddaki alfa 2 adrenoeseptörlere bağlanarak analjezi sağlar(49). Deksmedetomidin anestezide destekleyici özellikler gösterir. Örneğin, 0,6 ng/ml’ lik hedef plazma konsantrasyonu izofluranın MAC’ını % 47 azaltır(50).

Yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin geçici global iskemiye maruz kalan ratlarda iskemik hasarı önlediği belirtilmiştir(51). Kan damarındaki periferik alfa 2B reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif alfa

2A, alfa 2B agonistlerinin iv injeksiyonu başlangıçta kan basıncında geçici bir artış oluşturabilir. Çünkü sempatik aktivite, agonist kan beyin bariyerini geçince inhibe olur.

İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvı sekresyonu, kısmen alfa 2 adreno reseptörleriyle düzenlenir. Renin ve antidiüretik hormon inhibisyonu, atrial natriüretik hormon salınım uyarısı veya adrenal steroidegenез blokajı gibi sıvı dengesi ve homeostazında içinde bulunduğu sistemlere alfa 2 reseptör agonistlerin etkisi ile diürez gelişir (42,44).

Deksmedetomidin hidroklorürün farmakokinetik özellikleri arasında yaklaşık 6 dakikalık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı ve ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü sayılabilir. Klirensi yaklaşık 39 L/saattir. Yapılan hayvan çalışmalarında subkutan veya intramüsküler uygulamadan sonra hızla absorbe olarak en yüksek plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır. Deksmedetomidinin radyoaktif işaretli dozunun % 95'i idrarda ve % 4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Başlıca atılım metabolitleri glukoronidlerdir.

Deksmedetomidin hidroklorürün esas olarak karaciğerde metabolize edilmesi nedeniyle, hepatik bozukluğu olan hastalarda doz azaltılması göz önüne alınmalıdır. Değişik derecelerde (Child-Pugh Sınıfı A, B veya C) karaciğer yetmezliği olanlarda klirens sağlıklı deneklere göre daha düşüktür. Ortalama klirens değerleri hafif, orta derecede ve ileri karaciğer yetersizliği olanlarda, normal sağlıklı deneklerde gözlenenin sırasıyla % 74, % 64 ve % 53'üdür. Serbest ilaç için ortalama klirensler, normal sağlıklı deneklerde gözlenenin sırasıyla % 59, % 51 ve % 32'sidir.

Deksmedetomidin hidroklorür farmakokinetikleri şiddetli renal yetersizliği olan deneklerde (Kreatinin Klirensi:<30 ml/dakika) sağlıklı deneklerden farklı değildir. Renal yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Deksmedetomidin hidroklorürün proteine bağlanması, ortalama % 94 olup; proteine bağlanma erkek ve kadınlarda benzerdir. Plazma proteinlerine bağlanan deksmedetomidin hidroklorür fraksiyonu hepatik yetersizliği olan deneklerde sağlıklı deneklere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır. Plazma proteinlerine bağlanmada deksmedetomidin, fentanil, teofilin, fenitoin, digoksin, varfarin ve ibuprofenin birbirlerinin yerine geçmediği pek çok çalışmada gösterilmiştir(52).

Alfa 2 reseptör selektivitesi, düşük ve orta büyüklükteki dozların yavaş olarak verilmesiyle gösterilmiştir. Hızlı uygulama veya çok yüksek dozlarda, alfa 2 reseptör ve alfa 1 reseptör aktivitesi görülmüştür. Deksmetomidinin beta adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik ve serotonin reseptörlerine afinitesi yoktur.

Deksmetomidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Sempatolitik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını azaltır.

Deksmetomidin, derlenme sırasında strese bağlı kan basıncı ve kalp atım hızını baskılar(52). Endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden derlenmeye karşı oluşan katekolamin cevaplarını etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar(53).

Alfa 2 reseptör uyarısının spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen, deksmedetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak, opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır. Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intra hemde postoperatif dönemde azaltmıştır(54).

Rejyonel perioküler anestezi altında katarakt cerrahisi uygulanacak hastalarda; cerrahiden 45 dakika önce uygulanan deksmedetomidinin (2 mcg/kg im) kısa etkili sedasyon ve minimal kardiyovasküler değişiklikler ile intraoküler basınçta % 32 azalma sağladığı bildirilmiştir(55). Deksmetomidinin salgıları azalttığı bildirilmiştir. Sıkça bildirilen subjektif bir etkisi de ağız kuruluğudur(55).

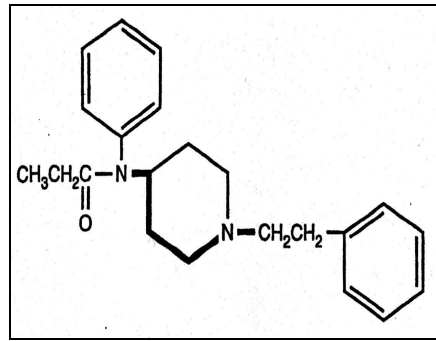
Gebe kadınlar üzerinde yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar olmadığından deksmedetomidin hidroklorür gebelikte ancak, potansiyel yararları fetüs üzerindeki muhtemel zararlarından üstün olduğunda kullanılabilir. Doğum eylemi sırasındaki güvenilirliği konusunda çalışma yapılmadığından sezaryen ile doğum dahil obstetrikte kullanılması önerilmemektedir. Deksmetomidinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Deksmetomidin infüzyonu uygulaması ile sık rastlanan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğudur. Vagal tonusu yüksek olan bazı genç, sağlıklı gönüllülerde ya da deksmedetomidin hidroklorürün hızlı intravenöz veya bolus

tarzında verilen hastalarda meydana gelen klinik olayların, bradikardi ve sinüs durması ve hipotansiyon olduğu bildirilmiştir. Tıbbi müdahale gerektiği takdirde, tedavide hızlı sıvı verilmeli, alt ekstremiteler yükseltilmeli veya vazokonstriktif ilaçlar kullanılmalıdır. Vagal tonusu baskılamak için atropin gibi antikolinejiklerden yararlanılmalıdır.

Deksmedetomidin dozu bireyselleştirilmeli ve istenen klinik etkiye göre titre edilmelidir. Erişkin hastalar için deksmedetomidin hidroklorür uygulamasına 10 dakika içinde 1 mcg/kg'lık bir yükleme dozu ile başlanması ve 0,2 ile 0,7 mcg/kg/saat sınırları arasında kalan bir idame infüzyonu ile devam edilmesi önerilir. İdame infüzyonunun hızı, istenen ya da hedeflenen klinik etkiye erişilecek biçimde ayarlanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, deksmedetomidinin 24 saatten daha uzun süreli kullanımları ile 24 saatten kısa kullanımları arasında güvenlik noktasında fark saptanmasa da, 24 saatten uzun süreli kullanımı önerilmemektedir(56).

FENTANİL



Şekil 5: Fentanilin kimyasal yapısı

Günümüzde dengeli anestezinin analjezik komponenti olarak en yaygın kullanılan ilaç konumundadır. Sentetik bir opioid mü reseptör agonisti ve potent bir analjeziktir. Doza bağlı olarak analjezi, sedasyon, solunum baskılanması ve yüksek dozlarda şuur kaybı, vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılığa sebep olur(57). Fentanilin emetik etkisi morfin ve meperidinden daha az görülür.

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid'dir(Şekil 5). Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır. Yüz mikrogramlık bir dozu analjezik etkinlik bakımından yaklaşık 10 mg morfin veya 75 mg meperidine eşdeğerdir.

Farmakolojik etki, 90 saniyelik bir enjeksiyon periyodunun bitimine doğru (plazma düzeyi 2ng/ml olduğunda) başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dakika içinde sağlanır. İntramüsküler uygulamayı izleyerek etkisi 7-8 dakikada başlar ve etki süresi 1-2 saattir. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Plazma seviyesi 1,9-1,5 ng/ml'nin altına indiğinde derlenme oluşur ve yeterli spontan solunum geri döner. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir(58).

Fentanilin yağda erirliği fazladır, pH 7,4'de dağılım katsayısı 950'dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak vücut içinde dağılıma uğrar. Eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasında değişir. Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 L/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dak'dır. Bu özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar.

Fentanilin klirensi esas olarak hepatik metabolizma ile oluşur. Karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. 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(59). Fentanil hem albumine (%50), hem de alfa ve beta globulinlere olmak üzere plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. Fizyolojik pH'da, pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar. Ana metaboliti norfentanildir. Fentanil ile oluşturduğu bildirilen en sık görülen ciddi yan etkiler solunum depresyonu, apne, rijidite ve bradikardidir.

Fentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi oldukça azdır. Analjezik ve anestezik dozlarda, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile nadiren hipotansiyona neden olur ve genellikle vagal uyarıya bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilesinde bir değişiklik olmaz. Tüm hemodinamik parametreler fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanilin 5 mcg/kg dozunun kalp hızında % 8-20 azalma, 10mcg/kg'lık dozda ise kalp atım hızında %12-18'lik azalma ve beraberinde kan basıncında %20 'lik bir azalma gözlemlenmiştir(60). R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır(61). Anestezi indüksiyonunda 7 mcg/kg fentanil uygulanan hastalarda kalp hızında hafif bir azalma olurken ortalama arter basıncında kontrol değerlerine göre anlamlı bir azalma izlenmemektedir.

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunu uzatır ve artırır; bunun nedeni kardiyak debi ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımın azalmasıdır. Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı-kusma yapıcı etkisi, bronkokonstrüksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır. Bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir(61).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, solunum rezervi azalmış ve solunumun sıkıntısı olan hastalarda fentanil dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalarda opiyoidler, solunumu daha fazla baskılar ve havayolu direncini artırırlar. Bu tür vakalarda anestezi sırasında bu durumun oluşması yardımcı veya kontrollü solunum ile önlenabilir.

Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür. Bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır. Fentanil düşük dozda (1-2 mcg/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 mcg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyaranlara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anestezikleriyle birlikte, 50-100 mcg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır. Son iki hafta içinde MAO inhibitörleri almış olan hastalara fentanil uygulanırken uygun monitorizasyon sağlanması ve hipertansiyon tedavisi için gerekli ilaçların hazır bulundurulması gereklidir.

Yaşlı ve düşük hastalarda doz azaltılmalıdır. SSS depresanı olan diğer ilaçlar (örn. barbitüratlar, trankilizanlar, narkotikler ve genel anesteziikler) fentanil ile additif veya potansiyalize edici etki oluşturulabilirler. Hastalar bu tip ilaçları almışlarsa, gerekli olan fentanil uygulanmasını takiben, diğer SSS depresanı ilaçların dozu azaltılmalıdır.

BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

Bispektral indeks (BİS) elektroensefalografi (EEG) sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir. Nörolojik hastalıklar, serebral iskemi ve anestetik etkinliğin izlenmesi gibi çeşitli durumlarda EEG'yi basit ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla harcanan çabalar sonucunda bulunmuştur(62). BİS monitörü kortikal EEG kayıtlarını kullanarak anesteziik ilaçların hipnotik etkilerini belirlemede kullanılır(63). BİS 1985'den bu yana geliştirilmekte olup; ticari olarak elde edilebilir versiyonu, 1996'da "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından onaylanmıştır.

Genel anestezi sırasında uyanıklık hali "awareness", psikolojik travmaya neden olabilecek düzeyde korkunç bir deneyim olabilir. Anestezi derinliğini tayin etmede laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve/veya cilt insizyonuna hemodinamik yanıt, baz olarak alınmaktadır. İlaç konsantrasyonunu tayin etmede ve klinik olarak anestezi derinliğini ölçmede EEG ve EEG versiyonu yöntemler de kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen tüm bu parametrelerin ölçümü bile ne yazık ki anestezi derinliğini ölçmede pek başarılı olamamıştır. EEG, subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile doğrudan değişim gösterir.

Anestezi derinliğini ölçmede kullanılacak olan ideal monitörde olması gereken özellikleri sıralayacak olursak; kullanım kolaylığı, kalibrasyon ihtiyacı olmaması, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğe sahip olarak hastaların yaş, boy, cinsiyet, mevcut hastalık ve kullanılan anesteziik ilacın veya ilaçların özelliklerinden etkilenmemesi sayılabilir(63).

Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile, BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. Yüz değeri uyanıklık durumunu, 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik seviyeyi, 40 ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır. 40 ile 60 arasındaki BİS değerleri genel anestezi ve hızlı derlenme için yeterli hipnotik etkiyi sağlamaktadır. Bilinç kaybı 70–80 civarındaki BİS değerlerinde oluşmaktadır.

BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Bu bilgiler, ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenmektedir. Aynı zamanda hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda da BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir. Tüm elektrofizyolojik ölçümlerde olduğu gibi, her hastada olabilecek farklılıklardan dolayı BİS değeri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir.

BİS monitörizasyonunun klinik kullanımında anestezinin hipnotik ve analjezik uygulamaları ayrılmaktadır. Burada yapılması gereken hipnotik ajanın 40–60 arasında bir BİS değeri sağlamak üzere titre edilmesidir. Hipnotik ajanla birlikte düşük veya orta doz analjezik ajan (opioid) verilmekte, cerrahiye zaman içinde verilen klinik ve BİS yanıtları anesteziyolog tarafından değerlendirilmektedir. Yoğun cerrahi uyarı sırasında BİS artarsa ve hastada hemodinamik değişiklikler ve hareket yanıtı oluşursa anesteziyolog hipnotik komponenti arttırarak BİS değerini 40–60 sınırına düşürmelidir. Eğer BİS değeri 40–60 arasındaysa ve hemodinamik değişiklikler sürüyorsa hemodinamik yanıtı kontrol altına alınıncaya kadar artan dozlarda opioid uygulanarak analjezik komponent arttırılmalıdır. Anestezinin sonu yaklaştıkça hipnotik komponent azaltılarak BİS değerinin artması sağlanmalıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 2008 yılında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Ameliyathanesi'nde, hastalara çalışma hakkında bilgi verilip sözlü ve yazılı onayları alınarak yapıldı.

Elektif cerrahi planlanan, hipertansiyon tanısı almış ve antihipertansif tedavi alan ASA II, yaşları 40-65 arası ve vücut kitle indeksi (VKİ) 18-35 arası olan 36 kadın, 24 erkek toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastlantısal olarak 20'şer kişilik 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalara bekleme salonunda antekübital bölgeden veya el sırtından 20 G kanül ile damar yolu açılarak 5ml/kg/saat dozunda % 0,9 izotonik NaCl verildi. Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra kalp atım hızı(KAH), noninvaziv kan basıncı(NIBP), puls oksimetre (SpO₂) (Petaş KMA monitör Germany) ve standart BİS (BİS expect XP monitör) monitorizasyonu yapıldı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı. GrupD'deki (deksmedetomidin) hastalara deksmedetomidin 1 mcg/kg dozunda iv olarak 10 dakikada uygulandı. Grup E'deki (esmolol) hastalara esmolol 2 mg/kg dozunda iv 2 dakikada uygulandı. Grup K'deki (kontrol) hastalara serum fizyolojik(SF) uygulandı. İnfüzyonlar 50 mL'lik bir enjektöre sulandırılarak bir perfüzyatör aracılığıyla verildi. İnfüzyonlar sırasında ve sonrasında oluşacak yan etkiler kaydedildi. Beklenmeden tiyopental 4-7 mg/kg kirpik refleksi kaybolana kadar ve BİS 40-60 arasında olacak şekilde 20-30 saniye içinde verilerek anestezi indüksiyonu başlatıldı. Sonrasında fentanil 1 mcg/kg ve kas gevşemesi için vekuronyum 0,1 mg/kg yapıldı ve 2 dakika %100 oksijen ile ventilasyon sonrasında erkeklerde no:8-8,5, kadınlarda no:7-7,5 endotrakeal tüp kullanılarak entübasyon yapıldı. İdamede %50 O₂ - N₂O içinde %1 sevofluran kullanıldı.

Hemodinamik parametrelerden sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), SpO₂ ve BİS değerleri, çalışma ilacı uygulanmadan önce (bazal), esmolol ve deksmedetomidin ve SF uygulaması sonrası, indüksiyon sonrası 2.dakikada, entübasyon sonrasında ve entübasyon sonrası 1.,3.,5. dakikada, cerrahinin başlaması sonrası 5. ve 10. dakikalarda ölçülüp kaydedildi. Beşinci dakika ölçümünden sonra cerrahi başlatıldı. Hastalara preoperatif sabah erken az su ile tansiyon ilaçlarını almaları sağlandı.

KAH'da 50 atım/dak'nın altındaki değerler bradikardi kabul edilerek 0,01 mg/kg atropin yapılması planlandı. OAB bazal değerinde %30'dan fazla azalma, 60 sn'den uzun sürüyorsa hipotansiyon kabul edilerek 5 mg efedrin hidroklorür iv olarak uygulanması planlandı.

Hasta takip formları aracılığı ile toplanan veriler SPSS 11.5 paket programı ile değerlendirildi ve istatistiksel analizlerde Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1. Çalışmaya katılmayı kabul eden onamı alınmış hasta
2. ASA II,III hastalar
3. Hipertansiyon tanısı olan ve antihipertansif tedavi altında olan hastalar
4. >40 yaş ve <65 yaş
5. >20 VKİ ve <35 VKİ

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri :

1. ASA I olan ve ASA III üzerinde olan hastalar
2. <40 yaş ve >65 yaş
3. <20 VKİ ve > 35 VKİ
4. Zor entübasyon olan, Mallampati ≥ 2 olan hastalar
5. Hipotansif hastalar (Sistolik TA<100 mmHg)
6. KTA ≤ 50 atım/dk olan hastalar
7. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve astım öyküsü olan hastalar
8. Kooperasyon kurulamayan ve okur-yazar olmayan hastalar
9. Hipertansiyon dışı kardiovasküler sistem hastalığı olan hastalar
10. Allerji öyküsü olan hastalar
11. Kullanılacak ilaçlardan herhangi birine karşı alerjisi olduğu bilinen hastalar
12. Çalışmayı kabul etmeyen hastalar
13. Hepatik, endokrin, metabolik ve renal bozukluğu olanlar
14. Alfa-2 agonist veya beta bloker ilaç kullanan hastalar

Tablo 3: Esmolol (Grup E) grubundaki hastaların dökümü

No	Protokol	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Cinsiyet	Yaş	ASA
1	42316978600	80	1,76	E	44	II
2	38156164420	70	1,68	K	58	II
3	10340663924	60	1,65	K	45	II
4	11251987262	61	1,50	K	63	II
5	58438037334	80	1,60	K	54	II
6	21897446873	92	1,90	E	48	II
7	15271183772	50	1,58	K	54	II
8	30955870748	70	1,69	K	42	II
9	61390148956	68	1,65	E	63	II
10	47110933064	63	1,54	K	41	II
11	18547929050	65	1,58	K	52	II
12	22219807034	60	1,57	K	62	II
13	42940962826	80	1,70	E	52	II
14	13228836856	83	1,71	E	44	II
15	50083136264	55	1,52	E	47	II
16	42346501612	60	1,65	K	63	II
17	18284856596	56	1,58	E	40	II
18	43462445354	84	1,78	E	61	II
19	28187357922	90	1,75	E	57	II
20	45313312930	80	1,85	K	62	II

Tablo 4: Deksmetomidin (Grup D) grubundaki hastaların dökümü

No	Protokol	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Cinsiyet	Yaş	ASA
1	32583492012	70	1,64	E	56	II
2	48762004321	60	1,56	K	45	II
3	28435692101	70	1,66	K	65	II
4	43283597431	41	1,63	K	45	II
5	33829569401	50	1,71	K	40	II
6	38234545218	62	1,88	E	46	II
7	54839567712	70	1,65	K	48	II
8	43846413743	70	1,56	K	44	II
9	44001242137	68	1,55	E	58	II
10	34837523571	53	1,46	K	59	II
11	63886349100	55	1,76	K	57	II
12	38226453217	50	1,56	K	53	II
13	43875300736	70	1,65	E	54	II
14	46372845981	63	1,67	E	54	II
15	34723866264	75	1,67	E	64	II
16	33847553362	60	1,66	K	45	II
17	37255436273	56	1,74	E	56	II
18	53437837464	74	1,56	K	46	II
19	32468738392	80	1,76	E	56	II
20	38346362728	60	1,56	K	65	II

Tablo 5: Kontrol (Grup K) grubundaki hastaların dökümü

No	Protokol	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Cinsiyet	Yaş	ASA
1	32845766343	74	1,65	E	56	II
2	35476889010	77	1,66	K	61	II
3	26546788709	57	1,73	K	47	II
4	36545709123	67	1,54	K	45	II
5	32173570321	64	1,56	K	55	II
6	43275346781	67	1,78	E	43	II
7	35431874654	75	1,67	K	54	II
8	35427856781	66	1,63	K	55	II
9	43676145480	61	1,68	E	46	II
10	35478563421	65	1,52	K	41	II
11	32459032311	64	1,45	K	49	II
12	31675671123	71	1,65	K	60	II
13	36534432349	68	1,67	E	51	II
14	21780557865	66	1,64	K	62	II
15	48956781231	71	1,57	E	46	II
16	47864685521	61	1,50	K	65	II
17	28384734899	59	1,59	E	46	II
18	38484737474	60	1,60	E	63	II
19	34345675444	71	1,63	E	45	II
20	54488374638	68	1,81	K	54	II

BULGULAR

Kontrol(GrupK), Deksmetomidin verilen hasta grubu(GrupD) ve Esmolol verilen hasta gruplarının(GrupE) KAH, SAB, DAB, OAB, SPO₂ ve BİS ölçüm değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada farklılığın tespit edildiği durumlarda ise grup içi karşılaştırmalarda Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. GrupK, GrupE ve GrupD hasta gruplarının KAH, SAB, DAB, OAB, SPO₂ ve BİS ölçümlerinin tekrarlayan değerlerindeki değişimleri her grup için kendi içinde Friedman Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

HEMODİNAMİK DEĞERLERİN ve DEMOGRAFİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma gruplarının yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy değerleri benzer bulunmuştur($p>0,05$)(Tablo 6). Araştırma grublarındaki hastaların tümü ASA grubu II olup aynı zamanda çalışmaya alınan hastaların tümü antihipertansif ilaç kullanmaktaydı.

Hastaların VKİ, KAH bazal, SAB bazal, DAB bazal, OAB bazal, SPO₂ bazal ve BİS bazal değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur($p>0,05$). Yani GrupK, GrupD ve GrupE hasta grupları VKİ, KAH bazal, SAB bazal, DAB bazal, OAB bazal, SPO₂ bazal ve BİS bazal değerleri açısından homojen gruplardır.

Tablo 6 : Araştırma grubundaki hastaların demografik özellikleri (Ort. $\pm$ SD)

Değişken	Grup D (n=20)	Grup E (n=20)	Grup K (n= 20)	p
Yaş (yıl)	57,3 $\pm$ 5,87	56,6 $\pm$ 6,63	58,4 $\pm$ 5,5	0,76
Cinsiyet (E/K)	8 / 12	9 / 11	7 / 13	0,92
Ağırlık (kg)	68,6 $\pm$ 8,9	69,1 $\pm$ 9,3	67,9 $\pm$ 7,8	0,439
Boy (cm)	161,1 $\pm$ 7,2	162,3	162,1 $\pm$ 2,1	0,72
VKİ (kg/m ²)	26,2 $\pm$ 2,3	25,9 $\pm$ 2	25,3 $\pm$ 3,5	0,802

p: Gruplar arası karşılaştırmada anlamlılık

KAH DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Her üç grubun KAH bazal değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel fark bulunmamıştır($p>0,05$). Grup D ve Grup E’de KAH, çalışma ilacı uygulandıktan sonra bazal değerlerine göre anlamlı azalma göstermiş, Grup E’ye göre Grup D’deki azalma anlamlı olarak farklı bulunmuştur($p<0,05$). Grup K’da beklendiği üzere KAH değişmemiştir. Anestezi indüksiyonu sonrası Grup K’da hafif artış gözlenirken, Grup D ve Grup E’de anlamlı olarak bazal değerinin altında kalmıştır($p<0,05$). Entübasyon sonrası Grup D ve Grup E’de KAH, bazal değerinin altında olmasına karşın Grup D’deki azalma Grup E’ye göre anlamlı kabul edilmiştir($p<0,05$), Grup K ile karşılaştırmada her iki gruptaki azalma anlamlı kabul edilmiştir($p<0,05$). Grup K’da ise bazal değerinin üzerine yükselmiş ve bu yükselme anlamlı olarak farklı bulunmuştur($p<0,05$). Diğer ölçüm zamanlarında Grup D’de KAH Grup E’ye göre daha iyi korunurken ($p<0,05$) Grup K’da entübasyon sonrası 5.dak’ya kadar yüksek seyretmiştir. Girişime başlanması sonrası her 3 grupta da KAH’da artış saptanmazken bazal değere göre Grup D’deki azalma anlamlı kabul edilmiştir($p<0,05$)(Tablo 7).

Tablo 7 : Grupların KAH değerleri (ort. atım/dk $\pm$ SD)

Dönem	Grup D	Grup E	Grup K	p
Bazal	75,09 $\pm$ 10,2	85 $\pm$ 19,1	80,71 $\pm$ 11,7	0,111
İlaç uygulama sonrası	65,7 $\pm$ 6,4	71,9 $\pm$ 14,2	80,8 $\pm$ 11,9	0,002
İndüksiyon sonrası	66,9 $\pm$ 9,7	77,1 $\pm$ 12,8	82,4 $\pm$ 11,5	0,001
Entübasyon sonrası	73,5 $\pm$ 11,6	86,5 $\pm$ 12	93,4 $\pm$ 15,4	0,003
1.dak	70,2 $\pm$ 9,7	82 $\pm$ 11,7	89,7 $\pm$ 13,6	0,001
3.dak	65,8 $\pm$ 9,4	76,8 $\pm$ 12,4	84,2 $\pm$ 12,7	0,002
5.dak	63,6 $\pm$ 8,5	76,4 $\pm$ 11,6	79,3 $\pm$ 11,8	0,003
Cerrahi sonrası 5.dk	62,8 $\pm$ 9,2	78,1 $\pm$ 12	77,3 $\pm$ 11,3	0,004
10.dak	62,3 $\pm$ 8,5	75 $\pm$ 11,3	75,5 $\pm$ 10,05	0,006

p: Gruplar arası karşılaştırmada anlamlılık

SAB DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Her üç grubun SAB bazal değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel fark bulunmamıştır($p>0,05$). Grup D ve Grup E’de SAB, çalışma ilacı uygulandıktan sonra bazal değerlerine göre anlamlı azalma göstermiş, Grup E’ye göre Grup D’deki azalma anlamlı olarak farklı bulunmuştur($p<0,05$). Grup K’da beklendiği üzere SAB değişmemiştir. Anestezi indüksiyonu sonrası her üç grupta da azalma görülürken Grup D ve Grup E’deki azalma anlamlı olarak kabul edilmiştir($p<0,05$). Entübasyon sonrası Grup E ve Grup K’da SAB, bazal değerin üzerinde olmasına karşın Grup D’deki azalma anlamlı kabul edilmiştir($p<0,05$). Grup K’daki bu artış Grup E’ye göre anlamlı derecede yüksektir($p<0,05$). Diğer ölçüm zamanlarında Grup D’de SAB Grup E’ye göre daha iyi korunurken($p<0,05$) Grup K’da entübasyon sonrası 1.dak’dan itibaren düşmeye başlamıştır($p>0,05$). Girişime başlanması sonrası her 3 grupta da SAB’da azalama saptanırken diğer gruplara göre Grup D’deki azalma anlamlı kabul edilmiştir($p<0,05$) Deksmetomidin, SAB diğer iki gruba göre daha iyi kontrol etmiştir(Tablo 8).

Tablo 8 : Grupların SAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort. mmHg $\pm$ SD)

Dönem	Grup D	Grup E	Grup K	p
Bazal	146,8 $\pm$ 19,2	159,1 $\pm$ 21,7	167,5 $\pm$ 20,7	0,091
İlaç uygulama sonrası	125,6 $\pm$ 15,4	140,6 $\pm$ 20,5	167,2 $\pm$ 22,3	0,001
İndüksiyon sonrası	110,7 $\pm$ 15,01	118,2 $\pm$ 21,7	132,7 $\pm$ 28,7	0,016
Entübasyon sonrası	139,6 $\pm$ 20,4	161,2 $\pm$ 16,7	185,08 $\pm$ 25,8	0,002
1.dak	135,5 $\pm$ 16,9	152,5 $\pm$ 15,3	171,2 $\pm$ 17,6	0,006
3.dak	124,1 $\pm$ 15,4	134,2 $\pm$ 17,06	150,7 $\pm$ 20,08	0,001
5.dak	112,6 $\pm$ 15,2	127,6 $\pm$ 18,9	139,8 $\pm$ 16,3	0,021
Cerrahi sonrası 5.dak	109,1 $\pm$ 13,7	126,5 $\pm$ 18,9	128,5 $\pm$ 20,7	0,018
10.dak	107,4 $\pm$ 11,7	125,9 $\pm$ 17,9	127,4 $\pm$ 18,6	0,002

p: Gruplar arası karşılaştırmada anlamlılık

DAB DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Her üç grubun DAB bazal değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel fark bulunmamıştır($p>0,05$). Grup D ve Grup E’de DAB, çalışma ilacı uygulandıktan sonra bazal değerlerine göre anlamlı azalma göstermiştir($p<0,05$). Grup K’da beklendiği üzere DAB değişmemiştir. Anestezi indüksiyonu sonrası her üç grupta da azalma görülürken Grup D ve Grup E’deki azalma anlamlı olarak kabul edilmiştir($p<0,05$). Entübasyon sonrası Grup D DAB değeri korunurken($p<0,05$), Grup E ve Grup K’da bazal değerin üzerine çıkmıştır. Diğer ölçüm zamanlarında Grup D’de DAB anlamlı olarak azalırken($p<0,05$), Grup K ve Grup E’de entübasyon değerine göre azalma olmasına karşın bazal değere benzer seyretmiştir. Girişime başlanması sonrası bazal değere göre Grup D anlamlı azalma saptanırken Grup K ve Grup E’de anlamlı düşüş saptanmamıştır. Deksmetomidin, DAB’nı diğer iki gruba göre daha iyi kontrol etmiştir(Tablo 9).

Tablo 9 : Grupların DAB değerlerinin karşılaştırılması (mmHg $\pm$ SD)

Dönem	Grup D	Grup E	Grup K	p
Bazal	86,2 $\pm$ 12,4	90,3 $\pm$ 11,3	93,2 $\pm$ 14,1	0,151
İlaç uygulama sonrası	77,1 $\pm$ 10,8	82,3 $\pm$ 10,5	92,1 $\pm$ 17,01	0,004
İndüksiyon sonrası	77,4 $\pm$ 5,2	80,6 $\pm$ 11,7	84,1 $\pm$ 11,1	0,044
Entübasyon sonrası	86,1 $\pm$ 16,9	102,6 $\pm$ 21,7	107,6 $\pm$ 16,6	0,003
1.dak	82,5 $\pm$ 15,8	93,6 $\pm$ 15,3	98,3 $\pm$ 13,2	0,033
3.dak	81,6 $\pm$ 6,4	80,9 $\pm$ 13,06	87,5 $\pm$ 12,9	0,023
5.dak	76,9 $\pm$ 10,5	78,4 $\pm$ 16,9	86,3 $\pm$ 11,9	0,004
Cerrahi sonrası 5.dak	69,5 $\pm$ 6,3	77,4 $\pm$ 14,9	82,5 $\pm$ 12,2	0,001
10.dak	70,2 $\pm$ 10,2	75,7 $\pm$ 12,9	80,1 $\pm$ 11,2	0,043

p: Gruplar arası karşılaştırmada anlamlılık

OAB DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Her üç grubun OAB bazal değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel fark bulunmamıştır($p>0,05$). Grup D’de OAB, çalışma ilacı uygulandıktan sonra bazal değerlerine göre anlamlı azalma göstermiştir($p<0,05$). Grup E ve Grup K’da anlamlı değişiklikler görülmemiştir. Anestezi indüksiyonu sonrası OAB’da, her üç grupta da bazal değerlere göre azalma görülürken Grup D’deki azalma anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Grup D’de entübasyon sonrası OAB değeri bazal değere göre korunurken($p<0,05$), Grup E ve Grup K’da anlamlı olarak bazal değerin üzerine çıkmıştır. Diğer ölçüm zamanlarında Grup D ve Grup E’de OAB anlamlı olarak azalırken, Grup D’deki azalmanın anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür($p<0,05$). Cerrahiye başlanması sonrası bazal değere göre Grup D anlamlı azalma devam ederken Grup K ve Grup E’de anlamlı düşüş saptanmamıştır. Deksmidetomidin, OAB’nı diğer iki gruba göre daha iyi kontrol etmiştir(Tablo 10).

Tablo 10 : Grupların OAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort. mmHg $\pm$ SD)

Dönem	Grup D	Grup E	Grup K	p
Bazal	110,2 $\pm$ 9,8	105,8 $\pm$ 24,1	122,2 $\pm$ 18,8	0,051
İlaç uygulama sonrası	97,6 $\pm$ 11,6	110,1 $\pm$ 18,5	123,1 $\pm$ 21,1	0,001
İndüksiyon sonrası	87,3 $\pm$ 14,1	92,9 $\pm$ 18,4	100,9 $\pm$ 25,8	0,040
Entübasyon sonrası	110,3 $\pm$ 16,4	128,3 $\pm$ 12,3	137,7 $\pm$ 18,5	0,010
1.dak	102,7 $\pm$ 11,2	120,3 $\pm$ 14,1	12,4 $\pm$ 13,7	0,040
3.dak	93,6 $\pm$ 10,3	106,5 $\pm$ 14,3	111,5 $\pm$ 17,5	0,006
5.dak	86,7 $\pm$ 12,8	99,9 $\pm$ 18,4	107,8 $\pm$ 14,5	0,003
Cerrahi sonrası 5.dak	84,5 $\pm$ 13,1	97,4 $\pm$ 19,03	98,8 $\pm$ 19,2	0,021
10.dak	83,6 $\pm$ 14,7	98,2 $\pm$ 17,01	99,6 $\pm$ 12,9	0,003

p: Gruplar arası karşılaştırmada anlamlılık

BİS DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Her üç grubun BİS bazal değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel fark bulunmamıştır($p>0,05$). Her üç grupta da BİS değerlerinin entübasyona kadar olan ölçümleri benzer oranda azalırken, entübasyon sonrası Grup E'de diğer gruplara göre anlamlı bir yükselik saptanmıştır($p<0,05$)(Tablo11).

Tablo 11 : Grupların BİS değerlerinin karşılaştırılması (Ort. % $\pm$ SD)

Dönem	Grup D	Grup E	Grup K	p
Bazal	97 $\pm$ 1,6	98 $\pm$ 1,1	97 $\pm$ 0,7	0,444
İlaç uygulama sonrası	96 $\pm$ 1,2	97 $\pm$ 1,1	96 $\pm$ 1,04	0,075
İndüksiyon sonrası	38 $\pm$ 3,8	36 $\pm$ 4,7	35 $\pm$ 4,6	0,257
Entübasyon sonrası	32 $\pm$ 2,8	36 $\pm$ 4,7	33 $\pm$ 3,7	0,048
1.dak	36 $\pm$ 3,9	41 $\pm$ 3,3	35 $\pm$ 4,4	0,014
3.dak	36 $\pm$ 2,4	46 $\pm$ 3,06	35 $\pm$ 4,6	0,016
5.dak	38 $\pm$ 2,2	46 $\pm$ 2,9	36 $\pm$ 4,9	0,027
Cerrahi sonrası 5.dak	39 $\pm$ 2,7	48 $\pm$ 3,7	38 $\pm$ 5,9	0,003
10.dak	39 $\pm$ 3,1	51 $\pm$ 3,9	39 $\pm$ 4,1	0,016

p: Gruplar arası karşılaştırma

Çalışma ilacı gruplarına göre SpO2 değerleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir($p>0,05$). Çalışma ilacı gruplarına göre SAB, DAB, OAB ve SpO2 bazal ölçüm değeri ile cerrahi sonrası 10.dakika sonrası ölçüm değerleri arasındaki farklar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değil iken($p>0,05$), KAH ve BİS değerlerindeki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$).

İlaç uygulanması sonrası Grup D ve Grup E gruplarında birer hastada bradikardi görülmüştür, fakat müdahale etmeden düzelmiştir. Çalışma gruplarından Grup D'de 9 hastada ağız kuruluğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Genel anesteziye, endotrakeal entübasyon uygulamalarında ortaya çıkan hipertansif yanıtı önlemede pek çok yöntem önerilmiştir(64). Bu çalışmada bir beta bloker olan esmolol ile bir alfa 2 adrenerjik agonist olan deksmedetomidinin etkinliği karşılaştırılmıştır.

Esmolol günümüzde, özellikle laringoskopi ve entübasyona bağlı gelişen taşikardi ve hipertansiyonun önlenmesinde etkili bir seçenek olup sıklıkla kullanılmaktadır (28). Esmolol, plazma noradrenalin değerlerini baskılayarak endotrakeal entübasyona karşı gelişen yanıtı önlemektedir(65). Tan(66) ve Korpinen(67)'nin yaptığı iki benzer çalışmada, esmololün entübasyondan 2 dakika önce 2 mg/kg dozda iv bolus olarak uygulandığında, kalp atım hızının baskılanmasında yeterli, ancak arter kan basıncı artışı önlemede yetersiz olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda farklı olarak esmolol 2 dakika içinde verilirken Tan ve Korpinen'in çalışmalarında esmolol dozları bolus olarak 30 saniyede verilmiştir. Yine başka bir çalışmada, esmololün entübasyondan 2 dakika önce 1 mg/kg ve 1,5 mg/kg uygulanan dozları karşılaştırıldığında her iki dozun da laringoskopi ve entübasyona karşı kalp atım hızı cevabının kontrolünde yeterli, ancak kan basıncının kontrolünde yetersiz olduğu bildirilmiştir(68). Samanta ve arkadaşlarının(69) sigara içen hastalarda entübasyondan 2 dakika önce uyguladıkları 2 mg/kg dozda esmololün, entübasyona adrenerjik yanıt baskılamada etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

West'in(70) yaptığı bir çalışmada, 1,5 mg/kg esmolol uygulamanın çift lümenli tüp ile endotrakeal entübasyon sonrası oluşan hemodinamik cevabı baskılamada etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat Wang'ın(71) yaptığı çalışmada ekstübasyon öncesi uygulanan 1,5 mg/kg esmololün ekstübasyona kardiyovasküler cevabı baskılamada yetersiz kaldığı vurgulanmıştır. Bensky ve arkadaşlarının(72) yaptıkları bir çalışmada, düşük dozlarda uygulanan (0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg) esmololün endotrakeal entübasyon sırasında gelişen kalp atım hızı ve kan basıncı artışı baskılamada kontrol grubuna göre etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, her ne kadar kontrol grubuna göre esmololün 2 mg/kg iv dozunda entübasyondan 2 dakika önce uygulanmasının hem kalp atım hızı hem de kan basıncının kontrolünde etkin olduğu görülse de deksmedetomidinin esmolole göre kalp atım hızı ve kan basıncı kontrolünde daha etkin olduğu sonucuna varıldı.

Tezer ve arkadaşlarının(73) yaptıkları bir çalışmada; indüksiyon öncesi 10 dakikada uygulanan 1 mcg/kg dozunda deksmedetomidin ile 2,5 mg/kg dozunda esmololün 2 dakika önce uygulanımının laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı gelişen kalp hızı ve kan basıncındaki artışı baskılamakta başarılı olduğu, fakat birbirlerine bir üstünlükleri olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, KAH, SAB ve DAB değerleri her iki ilaç uygulanan grupta kontrol grubuna göre düşük saptanmış, OAB anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Uzman ve arkadaşlarının(74) yaptıkları bir çalışmada, 1 mcg/kg dozunda deksmedetomidin ile 1 mg/kg dozunda esmololün 10 dakikada uygulanımı sonrası laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı baskılamada etkilerinin benzer olduğu ve birbirlerine üstünlükleri olmadığı vurgulanmıştır. Bu iki çalışmanın aksine çalışmamızda esmolol 2 mg/kg dozunda, pik etki süresi gözönüne alındığından dolayı 2 dakikada uygulanmış, fakat deksmedetomidine göre esmololün daha az etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Singh ve arkadaşlarının(75) yaptıkları bir çalışmada, lidokain, nitrogliserin ve esmololün laringoskopi ve entübasyona hemodinamik cevapları önlemedeki etkinlikleri karşılaştırılmış, entübasyondan 1 dakika önce uygulanan 1,4 mg/kg iv esmololün her ne kadar nitrogliserin ve lidokaine göre daha etkili olduğu sonucuna varılsa da, entübasyon sonrası kontrol değerlere göre KAH ve kan basıncı değerlerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Bu artışlardan da anlaşılmaktadır ki esmololün entübasyondan önce uygulanma zamanı kadar uygulanan doz da çok önemlidir. Yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır ki entübasyona yanıtta hem kalp atım hızı hem de kan basıncı değerlerindeki artışları baskılamada entübasyondan 2 dakika önce 2 mg/kg iv dozda esmolol uygulanmasının etkili olduğu sonucu çıkmaktadır. Biz de çalışmamızda esmololün etkin doz ve uygulama süresini kullanarak deksmedetomidin ile karşılaştırılmasını sağladık.

Cheng'in(76) yaptığı bir çalışmada, 2 mcg/kg fentanile ek olarak uygulanan 2 mg/kg esmololün özellikle hipertansif hastalarda entübasyona hemodinamik cevabı ve katekolamin artışını baskılamada ayrı ayrı kullanımlarına göre daha etkili olduğu sonucu bildirilmiştir. Sultan ve arkadaşlarının(77) yaptıkları bir çalışmada, entübasyondan 2 dakika önce uygulanan 2 mcg/kg fentanil ve 2 mg/kg esmolol karşılaştırılmış, fentanilin kan basıncı ve kalp hızının kontrolünde etkili olduğu, fakat esmolol uygulanan hastalarda kan basıncı korunurken kalp atım hızında artışlar olduğu görülmüştür. Uğur ve arkadaşlarının (78) yaptıkları bir çalışmada, entübasyon öncesi uygulanan 1,5 mg/kg esmolol, 1 mcg/kg fentanil ve 1,5 mg/kg lidokain

karşılaştırılmış, esmololün diğer uygulanan ilaçlara göre endotrakeal entübasyona bağlı gelişen yanıtı baskılamada daha etkili sonucuna varılmıştır.

Bansal ve arkadaşlarının(18) gebeliğin tetiklediği hipertansiyonu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, entübasyon öncesi beraber uygulanan 1 mg/kg esmolol ile 1,5 mg/kg lidokainin ayrı ayrı kullanımlarına göre anlamlı olarak laringoskopi ve entübasyona adrenerjik yanıtı baskılamada etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Yuan'ın(79) yaptığı bir çalışmada, tiyopental ve süksinilkolinle anestezi induksiyonu sonrası entübasyondan 2 dakika önce uygulanan iv 100 ve 200 mg bolus esmolol dozları karşılaştırılmış, her iki dozun da hemodinamik cevapları etkili şekilde kontrol ettiği, 200 mg'lık bolus dozun daha iyi hemodinamik stabilite sağladığı göstermiştir. Sharma ve arkadaşlarının(80) yaptığı bir çalışmada iv 200 mg esmolol ile yeterli kalp hızı ve kan basıncının kontrolü sağlandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda uygulanan esmolol dozlarının en azı 110 mg, en fazla olanı 184 mg'dır. Çalışmamızda uygulanan dozlar ile Sharma'nın uyguladığı dozlar ortalama olarak benzer olduğundan sonuçlar da çalışmayı destekler olarak bulunmuştur.

Figueredo'nın(5) yaptığı 2009 hastalık 72 çalışmayı içeren bir metaanalizde, esmololün en efektif uygulamasının, iv 500 mcg/kg yükleme dozunun 4 dakika içinde verilmesinden sonra 200-300 mcg/kg/dak hızda infüzyon uygulaması olduğu sonucuna varılmıştır. Menkhaus ve arkadaşlarının(81) yaptığı bir çalışmada, entübasyondan 3 dakika önce uygulanmaya başlanan 100 mcg/kg/dak esmolol infüzyonunun, kalp hızı ve kan basıncı kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir. Tan'ın(66) yaptığı çalışmanın aksine Menkhaus'un yaptığı çalışmada daha düşük doz kullanılmasına rağmen hem kan basıncı hem de kalp hızının kontrolünde etkili olunması, yapılan çalışmalarda hastaların kilosu, cinsiyeti veya entübasyon sırasında oluşan zorlukların da etkili olabileceği konusunu tartışmaya açmaktadır. Çalışmamızda zor entübasyon olan ve entübasyonu uzayan vakalar çalışma dışı bırakıldığından, aynı zamanda VKİ ve cinsiyet ortalamaları homojen olduğundan bunların etkisinin olmadığı kanaatine varılmıştır.

Esmololün en sık görülen yan etkisi hipotansiyondur ve önlenmesi için dikkatli bir doz titrasyonuna ihtiyaç duyulur. Kanada'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, endotrakeal entübasyona hemodinamik cevabın kontrolünde anestezi induksiyonu öncesi esmololün iv

100 ve 200 mg dozlarda bolus doz olarak uygulanmasında doz-cevap özellikleri ve yan etkileri değerlendirilmiş, 1 mcg/kg fentanille birlikte verilmesine göre kan basıncının kontrolünde daha az etkili olduğu, 200 mg esmolol uygulanan hastalarda hipotansiyon insidansı daha yüksek seyrettiği bulunmuştur(82). Çalışmamızda esmolol uygulanan hastalarda müdahale gerektirecek derecede hipotansiyon gözlenmemiştir.

Sesler ve arkadaşlarının(83) yaptıkları bir çalışmada, 1 mg/kg dozunda esmolol uygulanmasının trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı baskılamada yetersiz kaldığı, fakat BİS değerlerinde anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, BİS değerleri ilaç uygulanan her iki grupta da benzer değişiklik göstermiştir.

Laringoskopi öncesi indüksiyon ilaçlarıyla kombine edildiğinde de esmolol ile doza bağımlı bir hipotansiyon ve bradikardi riski olduğu bildirilmiştir. Esmolole bağlı bradikardi doğrudan kardiyak etkileri nedeniyledir. Hipotansiyon ise kardiyak debi ve sistemik vasküler resistanstaki (SVR) azalmanın sonucudur. SVR'deki azalma renin salgılanmasındaki düşüşe bağlıdır. Dolayısıyla kalp hızındaki azalma kan OAB'na göre daha erken ve daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda esmolol kullanılan hastalardan birinde bradikardi olmuştur. Çalışmamızda esmolol uygulanan hastalarda KAH, SAB, OAB, DAB ölçüm değerleri ilaç uygulamasından sonraki ölçümü itibari ile düşmüş, entübasyon sonrası ölçümünde yükseldikten sonra tekrar düşme eğilimi içine girmiştir. Bizim çalışmamızda, indüksiyon öncesi uygulanan 2 mg/kg esmolol dozunun kontrol grubuna göre anlamlı bir hemodinamik stabilite sağladığı sonucuna varılmıştır.

Alfa 2 agonistlerin trakeal entübasyon, laringoskopi ve cerrahiye bağlı uyarınları baskılamak, anestezik gereksinimini azaltmak, hemodinamik ve nöroendokrin stabilite sağlamak için premedikasyonda yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(43). Deksmetomidin, santral ve periferik sinir sistemindeki alfa 2 adrenoseptörler aracılığıyla etki eden potent sempatolitik, analjezik ve sedatif özellikleri olan bir ilaçtır. Deksmetomidinin, laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı baskılamada etkili olduğu gösterilmiştir. Deksmetomidinin sempatik sinirlerden noradrenalin sekresyonunu engelleyip plazma noradrenalin düzeylerinde düşüşe yol açarak ortalama arter basıncı ve kalp hızını azalttığı bildirilmiştir.

Ebert ve arkadaşlarının(84) yaptığı bir çalışmada, deksmedetomidinin 0,5- 0,8 ng/ml plazma konsantrasyonlarında ortalama arter basıncını % 18 düşürdüğü, fakat santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncını değiştirmedeği, ilacın artan dozlarında sedasyonu arttırdığı, kalp atım hızını ise progresif olarak düşürdüğü vurgulanmıştır. Başar ve arkadaşlarının(85) yaptıkları bir çalışmada, indüksiyon öncesi uygulanan tek doz 0,5 mcg/kg deksmedetomidinin hemodinamik yanıtları baskıladığı ve tiyopental kullanımını azalttığı bildirilmiştir. Kaya ve arkadaşlarının(86) yaptıkları bir çalışmada 0,5 mcg/kg deksmedetomidinin, 0,5 mg/kg esmolole göre göz içi basıncını azaltmada, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen yanıtı baskılamada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Deksmedetomidin kan basıncında doza bağımlı bifazik bir cevap oluşturur. Yüksek dozlarda kan basıncında 5-10 dakikada sonlanan geçici bir artış ve refleks olarak kalp hızında azalmayı takiben kan basıncında düşüş meydana gelir. Kan basıncında başlangıçta meydana gelen bu geçici artışın ilacın veriliş hızıyla yakından ilişkili olabileceği bildirilmiştir(87). Bloor ve arkadaşlarının(88) yaptığı bir çalışmada, deksmedetomidinin iv 1 mcg/kg dozda 2 dakika içinde uygulanması sonrası OAB'da önce % 16 artış, bunu takiben %23 azalma olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 10 dakikada infüzyon ile deksmedetomidin uygulanması sonrası başlangıç değerlerine göre OAB azalması olmuş, ancak bu azalma başlangıç dozunun yaklaşık %10 kadarını geçmemiştir. Bloor'un çalışması ile çalışmamızın sonuçları arasındaki bu farklılığın 2 dakika yerine 10 dakika içinde, yavaş vermiş olmamızdan kaynaklandığı görüşündeyiz.

Özköse ve arkadaşlarının(89) yaptıkları bir çalışmada, deksmedetomidinin 1 mcg/kg iv dozda indüksiyon öncesi 10 dakika içinde infüzyonla uygulandığında, entübasyondan sonra 1. ve 3. dakikalarda kontrol değerlere göre, OAB'da % 20, kalp hızında ise % 15'lere varan bir azalma meydana geldiği gösterilmektedir. Özköse'nin yaptığı çalışmada 20 hastanın 4'ünde atropine ihtiyaç gösteren bradikardi gelişmiştir(kalp atım hız< 50 atım/dak ise). Çalışmamızda Özköse'nin çalışmasına benzer olarak OAB'da %15'lere varan azalma varken KAH'da ise %10 bir azalma saptanmıştır. Atropin uygulanmasını gerektirecek hasta olmamıştır.

Kılıçarslan ve arkadaşlarının(43) yaptığı bir çalışmada, iv 1 mcg/kg dozunda uygulanan deksmedetomidinin, laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi sırasında oluşan kardiyovasküler yanıtı önlemede yetersiz kaldığı, kardiyovasküler yanıtın deksmedetomidin verilen hasta grubu ile kontrol grubunda benzer olmasının 1 mcg/kg

fentanil uygulamasına bağı olabileceğı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda aynı dozda deksmedetomidinin uygulanması sonrası Kılıçarslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine kardiyovasküler yanıtın baskılanmasında etkin olduğu görülmüştür. Çalışmamız hipertansif hastalarda yapıldığından kontrol grubunda aşırı hipertansif yanıtlara neden olmamak için tüm hastalara 1 mcg/kg fentanil uygulanmıştır.

Aho ve arkadaşlarının(90) yaptığı çalışmada, 0,6 mcg/kg iv deksmedetomidin dozunun 5 dakikada uygulandığı hastalarda endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarıya karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamada yeterli olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma yaşlı hastalarda yapıldığından, deksmedetomidinin bu dozda da etkili olabildiğı kanaatine vardık.

Hall ve arkadaşlarının(91) yaptığı bir çalışmada deksmedetomidinin 0,2 ile 0,6 mcg/kg/sa peroperatif infüzyon dozları karşılaştırılmış, 0,6 mcg/kg/sa dozunun arter kan basıncı, kalp atım hızında anlamlı azalmalar sağladığı, fakat 0,6 mcg/kg/sa dozunda sedasyon altındaki spontan solunumu olan hastalarda SpO₂ değerlerinin daha düşük seyrettiğı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da deksmedetomidin 10 dakika uygulanmasına karşın SpO₂ değerlerinde anlamlı değışiklikler saptanmamıştır. Hall'ın yaptığı çalışmada 0,6 mcg/kg/sa iv doza rağmen SpO₂ değerinde azalma olmasının hastaların yaş ortalamalarının yüksek olmasına(ort. 60 yaş) veya uygulanma süresine bağı olabileceğı kanaatine varılmıştır. Canbay ve arkadaşlarının(92) yaptıkları bir çalışmada, indüksiyon öncesi uygulanan 1 mcg/kg deksmedetomidinin solunum fonksiyonlarını fentanile göre daha iyi koruduğı ve laringeal maske uygulamasına bağı gelişen yanıtı daha iyi baskıladığı bildirilmiştir.

Bilinen koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalık riski altında bulunan 24 vasküler cerrahi hastasını içeren bir çalışmada; hastalar plasebo ve 0,15 – 0,30 – 0,45 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu oluşturacak şekilde indüksiyondan bir saat önceden postoperatif 48 saate kadar deksmedetomidin infüzyonu uygulanmış, deksmedetomidin uygulanan hastalarda, plasebo alanlara oranla preoperatif dönemde kalp hızı ve sistolik kan basıncı düşmüş ve postoperatif taşikardi daha az görülmüştür(93). Ancak intraoperatif kan basıncını istenen düzeylerde tutmak için daha fazla vazodilatör ilaca gerek duyulmuştur. Devamlı holter monitorizasyon sonuçları; deksmedetomidin uygulanan hastalarda, ciddi perioperatif iskemide doza bağı azalışı desteklemektedir. Yapılan diğeri bir çalışmada ise koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda deksmedetomidin ile perioperatif adrenallerjik stabilite sağlanmış ve perioperatif miyokard infarktüsü gözlenme insidansı azalmıştır(94).

Alagöl ve arkadaşlarının(95) yaptığı bir çalışmada, kraniyotomi operasyonlarında, indüksiyondan önce uygulanan 1 mcg/kg deksmedetomidin infüzyonunun, entübasyon, çivili başlık, insizyon gibi uyaranlara hemodinamik yanıtı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Grant ve arkadaşları(96) üç olguluk bir sunumda benzer dozlarda deksmedetomidin ile yaptıkları uyanık fiberoptik entübasyonlarda, kalp hızı ve kan basınçlarında bazal değerlerden %15'ten fazla oynama olmadığını belirtmişlerdir. Şen ve arkadaşlarının(97) yaptıkları bir çalışmada, 500 mcg/kg yükleme sonrası 200 mcg/kg/sa infüzyon uygulanan esmololün 1 mcg/kg dozunda yükleme sonrası 0,5 mcg/kg/sa infüzyon uygulanan deksmedetomidine göre ekstübasyon sonrası kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinin anlamlı oranda düşük olduğu, fakat cerrahiye başlanması sonrasındaki yanıtta farklarının olmadığı saptanmıştır. Yıldız ve arkadaşlarının(98) yaptıkları bir çalışmada, entübasyon öncesi uygulanan 1 mcg/kg deksmedetomidinin laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı gelişen yanıtı baskılamada etkili olduğu, kan basıncı ve kalp atım hızlarının preoperatif değerlere benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

Mowafi ve arkadaşlarının(99) yaptıkları bir çalışmada, indüksiyon öncesi 10 dakikada uygulanan 0,6 mcg/kg deksmedetomidinin, açık göz yaralanması olan hastalarda süksinilkolin kullanılamaması ve entübasyon sonrası oluşan kalp atım hızı, kan basıncı ve göz içi basıncı artışını baskılamada etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Özköse ve arkadaşlarının (100) yaptıkları bir çalışmada, lomber distektomi ameliyatı yapılacak hastalara indüksiyon öncesi 1 mcg/kg bolus doz sonrası ameliyat süresince 0,2 mcg/kg/sa deksmedetomidin uygulanmış, entübasyon ve ekstübasyon sonrası hemodinamik stabilite sağlandığı, ameliyat sonrası derlenme hızlandığı ve postoperatif ağrının azaldığı bildirilmiştir.

Yaşlı olgularda, deksmedetomidinin 0,5 mcg/kg iv dozda uygulanmasının trakeal ekstübasyon sırasındaki kardiyovasküler değişiklikler, ekstübasyon kalitesi ve uyanma süresi üzerine etkisi salin ile karşılaştırılmış, kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından ekstübasyon sırasında oluşan kardiyovasküler değişiklikleri azalttığı ve ekstübasyon kalitesini arttırdığı belirtilmiştir(52). Turan ve arkadaşlarının(101) yaptıkları bir çalışmada, beyin cerrahisi ameliyatlarında ekstübasyon öncesinde 5 dakikada uygulanan 0,5 mcg/kg deksmedetomidinin kontrol grubuna göre daha iyi hemodinamik stabilite sağladığı, daha kolay ekstübasyon ve konforlu bir uyanma sağladığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda 1mcg/kg dozda deksmedetomidin ile entübasyonda yeterli hemodinamik stabilite sağlanmıştır. Deksmetomidinin 0,5 mcg/kg dozda kullanıldığı önceki çalışmalarda bizim

kullandığımızın dozun yarısı kullanılmasına rağmen istenilen etkinin sağlanması, bir çalışmada yaşlı hastaların olması, diğer çalışmada ise hemodinamik yanıtın daha az beklendiği ekstübasyonda yapılmış olmasına bağlanmıştır.

Venn(102), yaptığı bir çalışmada deksmedetomidinin iv 2,5 mcg/kg'lık yükleme dozunun 10 dakika içerisinde verilmesini takiben 0,2-0,5 mcg/kg/sa infüzyon hızında verilmesiyle bradikardi ve hipotansiyon gibi yan etkilerin gözlenmediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza göre yüksek dozlar kullanılmasına rağmen yan etkilerde artma olmasa da hemodinamik yanıtın önlenmesinde 1 mcg/kg dozun yeterli olduğu, daha yüksek dozlarda yan etki beklenebileceği düşüncesindeyiz.

Aho(103)'nun jinekolojik laparoskopi uygulanan hastalarda yaptığı bir çalışmada, im olarak 2,4 mcg/kg deksmedetomidin uygulanan 20 hastanın 8'inde ciddi bradikardi görülmüştür. Fakat bunun yanında Hayashi ve arkadaşlarının(6) yaptığı bir çalışmada, deksmedetomidin 3 mcg/kg iv veya 8 mcg/kg im uygulanmış, kalp hızı ve kardiyak debide azalma olurken, müdahale gerektirecek bradikardi gelişmemiş, sistemik vasküler direnç artmıştır. Ayrıca yükleme dozu sırasında deksmedetomidinin başlangıçtaki periferik vazokonstriktif etkilerine bağlı, esas olarak geçici hipertansiyon gözlenmiştir. Aho'nun yaptığı çalışmanın aksine ciddi bradikardilere rastlanmamıştır. Buradan da anlaşılmaktadır ki deksmedetomidinin uygulama metodu da bu yan etkilerin görülmesinde etken olabilir. Fakat im uygulanan deksmedetomidinin iv uygulanıma göre yan etkilerde artışa yol açıp açmayacağı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Deksmedetomidinin salivasyonu azalttığı bildirilmiştir. Sıkça bildirilen subjektif etkisi ağız kuruluğudur(55). Bizim çalışmamızda deksmedetomidin uygulanan hasta grubunda 20 hastanın 9'unda (%45) ağız kuruluğu görülmüştür. Spontan solunumu etkilemeden oluşan sedasyonda ağız kuruluğu oluşması havayolunun korunmasında avantaj olarak sayılabilir. Ayrıca Öztürk ve arkadaşları(104), premedikasyonda (preoperatif 30 dakika önce 0,6 mcg/kg) deksmedetomidin uygulanmasının peroperatif hemodinamik stabilite sağladığı, propofol tüketimini azalttığı ve postoperatif derlenmeyi hızlandırdığı, fakat uygulanması sırasında hipotansiyon ve bradikardiye mutlaka dikkat edilmesi gerektiği ve hastanın monitörize edilerek ilacın verilmesini önermişlerdir. Karaman ve arkadaşlarının(105) yaptığı bir çalışmaya göre 1 mcg/kg bolus yükleme dozu sonrası 0,6 mcg/kg/sa infüzyonu sonrası

entübasyon öncesi ve sonrası hemodinamik stabilite sağladığı ve postoperatif analjezik gereksinimini azalttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda ilaç uygulamaları sonrası deksmedetomidin grubunda esmolol grubuna göre SAB, OAB, DAB, KAH değerlerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır. Entübasyon sonrası ve cerrahi insizyon sonrası hemodinaminin stabil tutulmasında deksmedetomidinin daha etkili olduğu anlaşılmıştır. Girişime başlanması sonrası 5.dakikada ölçülen kalp hızı ve kan basıncında deksmedetomidin grubunda daha anlamlı olarak düşük seyretmesi esmololün daha kısa etkili olması, beta blokaj etkisinin ilaç uygulanmasının sonlandırılmasından 10 dakika sonra sona ermesine ve deksmedetomidinin etkisinin 15 dakikadan daha uzun sürmesine bağlanabilir.

Çalışmamızda, hipertansiyon tanısı almış ve antihipertansif tedavi altında olan hastalarda, indüksiyondan önce 1 mcg/kg dozunda iv deksmedetomidin uygulanmasının ve 2 mg/kg esmolol uygulanmasının laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen hemodinamik cevabı önlemede etkili olduğu, fakat esmolole göre deksmedetomidinin daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

SONUÇ

Hipertansif hastalarda, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen cevabın baskılanmasında birçok yöntem uygulanmaktadır. Özellikle beta blokerler ve alfa 2 adrenerjik agonistler bu amaçla sık olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen cevabın baskılanmasında indüksiyon öncesi uygulanan esmolol ve deksmedetomidinin etkinliğini karşılaştırılmıştır. Bu amaçla bazal değerler, ilaç uygulanması sonrası, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 0.,1.,3.,5. dakika ve cerrahiye başlanması sonrası 5. ve 10. dakika sonrasında SAB, DAB, OAB, KAH, BIS ve SpO2 değerleri kaydedilmiştir.

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona cevap olarak gelişen kan basıncı ve kalp atım hızındaki artışın kontrolünde; anestezi indüksiyonu öncesinde esmololün 2 mg/kg dozda 2 dakika içerisinde ya da deksmedetomidinin 1 mcg/kg dozda 10 dakika içerisinde uygulanmasının hipertansif hastalarda yararlı olduğu, fakat deksmedetomidinin esmolole göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışma Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Ameliyathanesi'nde, hastalara çalışma hakkında bilgi verilip sözlü ve yazılı onayları alınarak yapıldı. Elektif cerrahi planlanan, hipertansiyon tanısı almış ve antihipertansif tedavi alan toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastlantısal olarak 20'şer kişilik 3 gruba ayrıldı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Grup D'deki (deksmedetomidin) hastalara deksmedetomidin 1 mcg/kg dozunda iv olarak 10 dakikada uygulandı. Grup E'deki (esmolol) hastalara esmolol 2 mg/kg dozunda iv 2 dakikada uygulandı. Grup K'daki (kontrol) hastalara serum fizyolojik(SF) uygulandı. İnfüzyonlar 50 mL'lik bir enjektöre sulandırılarak bir perfüzyatör aracılığıyla verildi. İnfüzyonlar sırasında ve sonrasında oluşacak yan etkiler kaydedildi. Beklenmeden tiyopental 4-7 mg/kg kirpik refleksi kaybolana kadar 20-30 saniye içinde verilerek anestezi indüksiyonu başlatıldı. Sonrasında fentanil 1 mcg/kg ve kas gevşemesi için vekuronyum 0,1 mg/kg yapıldı ve 2 dakika %100 oksijen ile ventilasyon sonrasında endotrakeal entübasyon yapıldı. İdamede %50 O₂ - N₂O içinde %1 sevofluran kullanıldı.

Hemodinamik parametrelerden sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), SpO₂ ve BİS değerleri, çalışma ilacı uygulanmadan önce (bazal), esmolol ve deksmedetomidin ve SF uygulaması sonrası, indüksiyon sonrası 2.dakikada, entübasyon sonrasında ve entübasyon sonrası 1.,3.,5. dakikada, cerrahinin başlaması sonrası 5. ve 10. dakikalarda ölçülüp kaydedildi. Beşinci dakika ölçümünden sonra cerrahi başlatıldı.

Hasta takip formları aracılığı ile toplanan veriler SPSS 11.5 paket programı ile değerlendirildi ve istatistiksel analizlerde Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Çalışmamızın sonucunda, hipertansiyon tanısı almış ve antihipertansif tedavi altında olan hastalarda, indüksiyondan önce 1 mcg/kg dozunda iv deksmedetomidin uygulanmasının ve 2 mg/kg esmolol uygulanmasının laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen hemodinamik cevabı önlemede etkili olduğu, fakat esmolole göre deksmedetomidinin daha etkin olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Hung O. Understanding hemodynamic responses to tracheal intubation. *Can J Anaesth* 2001; 48: 723-726.
2. 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.
3. Kurian S.M, Evans R, Fernandes NO. The effect of an infusion of esmolol on the incidence of myocardial ischemia during tracheal extubation following coronary artery surgery. *Anaesth* 2001; 56: 1163-1168.
4. Endotracheal Anesthesia Complications. Collins VJ. (Editor) *Principles of Anesthesia*; 3rd edition, Philadelphia, Lea-Febriger; 1993: 1; 571-575.
5. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of efficacy of esmolol on the hemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta – analysis. *Acta Anaesth Scan* 2001; 45: 1011-22.
6. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonist and anesthesia. *Br J Anaesth*. 1993; 71:108-118.
7. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 2004; 92(4): 570-83.
8. Chobonian AV, Bakris GI, Black HR. The seventh report National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
9. Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Sear JW, Foex P. Risk factors for cardiovascular death after elective surgery under general anesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 80: 14-9.
10. Kaplan MN, Weber AM, Karpuz H. (Çev. Ed.) *Hipertansiyona genel bakış. Hipertansiyon esasları el kitabı*. İstanbul, Avrupa yayıncılık; 2003: 1-4.
11. Murray MJ. Perioperative hypertension: elavation and management In: Schwartz AJ (ed.). *Refresher course in anaesthesiology XXVIII*. Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins pres. 1998: 125-35.
12. Akgün G, Bozkırlı F. İntraoperatif ve Postoperatif Hipertansiyon. XXXIV Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi. Kuşadası. Kongre Özet Kitabı. 2000: 90-9.

13. Esener Z. Kardiyovasküler sistem ve anestezi. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık 1997: 289-90.
14. Spahn DR, Priebe HJ. Preoperative Hypertension: remain wary? Br J Anaesth 2004; 60: 461-63.
15. Morgan GE, Mikhail MS. Anaesthesia for patients with cardiovascular disease. Clinical Anesthesiology, 4th Ed. Appleton & Lange pres. 2002; 389- 95.
16. Low JM, Harvey JT, Prys-Roberts C, Dognino J. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. Br J Anaesth 1986; 58: 417-77.
17. Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. Br J Anaesth 2000; 85: 763-78.
18. Bansal S, Pawar M. Hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in with pregnancy-induced hypertension; effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. Int J. Obstet Anesth. 2002;11: 4-8,
19. Kim HS, Kim CS, Yum MK. Abnormal cardiac autonomic activity and complexity in newly diagnosed and untreated hypertensive patients after general anaesthesia. Clinical Exp. Hypertens 1999; 21: 1357-72.
20. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension II: Haemodynamic Consequences of Induction and Endotracheal Intubation. Br J Anaesth 1998; 80: 106-22.
21. Tomori Z, Widdicombe JG. Muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the resp. tract. J.Phys. 1999;200:25-49
22. Shepard LC, Gelman S, Reves J.G. Humoral response of hypertensive patients to laryngoscopy. Anesth Analg. 1981; 60: 276-77
23. Kaplan JD, Schuster DP. Physiologic consequences of tracheal intubation. Clinics in Chest Medicine 1991;12(3):425-32
24. Miller D.R, Martineau R.J. Esmolol for control of haemodynamic responses during anaesthetic induction. Can J Anaesth 1989; 36;164-165
25. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji 10. Baskı, Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık: 2002, 547-562
26. Katzung GB. Basing & Clinical Pharmacology 3 rd Edition. Newyork, Lange-Medical Books 2001; 545-553.
27. Leonard S Jacob. National Medical Series 3rd edition, Beta Adrenoceptor Blockers : 2001; 95-144
28. Wiest D. Clinical Pharmacokinetic. 3 rd Edition. Carolina: Aclis International Limited 1995;190-202.

29. Wolfgang H, Stefan Z, Margret HG. The effect of esmolol on cerebral blood flow, cerebral vasoreactivity and cognitive performance: A functional magnetic resonance imaging study. *Anesth* 2005; 102: 41–50
30. Kaplan JA. Role of ultrashort acting beta blockers in the perioperative period. *Cardiothoracic Anesth* 1988; 2: 682-91
31. Sheppard D, DiStefano S, Byrd RC. Effects of esmolol on airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 169-174
32. Morganroth J, Horowitz LN, Anderson J. Comparative efficacy and tolerance of esmolol to propranolol of supraventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1998; 56: 33-7.
33. Gold MR, Dec GW, Cocca-Spofford D. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD, *Chest* 1991;100:1215-18
34. Mangona DT, Hollenberg M, Fegert G. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery: incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Vasc Surg* 1991; 17: 843- 850
35. 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
36. Mooss An, Hilleman DE, Mohiuddin SM. 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.
37. Kirshenbaum JM, Kloner RA, McGowan N. 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.
38. Roy WL, Edelist G, Gilbert B. Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesth* 1999; 51: 393-97
39. Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin C, Matloff JM. Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56: 49-56.
40. Smith J, Roizen M, Cahalan M. Augmentation of systolic blood pressure during carotid endarterectomy: Effects of phenylephrine versus light anesthesia and isoflurane versus halothane on the incidence of myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1988; 69: 846-9.
41. Aanta R, Jalonen J. Perioperative use of alfa 2 adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *European Journal of Anesth*: 2006; 23: 361-372

42. Duke P, Maze M, Morrison P. Dexmedetomidine: a general overview. International congress and symposium series redefining sedation. 1998; 221: 11-12.
43. Kılıçarslan N, Gürsoy S, Kaygusuz K. Deksmetomidinin stres cevaba ve desfluran ihtiyacına etkisi. Anestezi Dergisi 2006;14(4):237-242
44. Maze M, Tranquilli W. Alfa 2 adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. Anesth 1991; 74: 581-605.
45. Virtanen R, Savola J, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2 adrenoreceptor agonist. Eur J Pharmacology 1988; 150:9
46. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha 2 and imidazolin receptor agonist, their pharmacology and therapeutic role. Anesth 1999;54:146-165
47. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidin, a novel alpha 2 adrenergic agonist, A rewiev of its pharmacodynamic characteristics, drugs of the future, 1993;18(1);49-56
48. Maze M. Clinical uses of alpha 2 agonists in Barash PG: The American Society of Anesthesiologist; 1992;20: 133-142
49. Pertovaara A, Kauppila T: The effect of medetomidine, an alfa2 –adrenoceptor agonist, in various pain tests. Eur J Pharmacology 1990; 179: 108-14.
50. Aantaa R, Jaakola M.L, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. Anesthesiology 1997; 86: 1055-60.
51. Kuhmonen J, Pokorny J, Miettinen R. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. Anesth 1997; 87: 371-7.
52. Nila B, Karen L, Karen J. Dexmedetomidine. Adis New Drug Profile; 2000; 59: 263-268
53. Scheinin B, Lindgren L, Randell T. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. Br J Anaesth 1992; 68: 126-31.
54. Scheinin H, Jaakola M.L, Sjövall S. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. Anesth 1993; 78: 1065-75.
55. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT. Pharmacodynamics pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. Clin Pharmacol Ther 1992;52: 537-46.
56. Dasta J, Kane S. Comparing dexmedetomidine precribing patterns and safety in the naturalistic setting versus published data. The annals of pharmacotherapy. 2004;38: 120-126

57. Kayhan Z. Narkotik Analjezikler. Klinik Anestezi. 2. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997: 67-85.
58. Stoelting RK: Opioid Agonist And Antagonist. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice 3 th edition, Philadelphia, Lippincot-Raven 1999; 77-111
59. Andrews CJH, Prys-Roberts C. Fentanyl - a Review. Clinics in Anesthesiology 1983; 1: 97-123
60. Collins VJ. İntravenöz anesthesia; narcotic and neuroleptic agents. Principles of anesthesia; 3rd edition, Philadelphia, Lea-Febirger, 1993; 1(26): 701-734
61. Kayaalp O. Narkotik analjezikler. Tıbbi Farmakoloji. 10. baskı, 1992; (2); 1987-2030
62. Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. J Clin Monit 1994; 10: 392-404.
63. Genidağlı S, Demirbilek S, Baysal Z. Anestezi derinliği ve BİS monitörizasyonu. Türk Anest ve Rean Der Dergisi 2001; 9: 260-4.
64. Fassoulaki A, Melemen A, Paraskeva A, Petropoulos G. Gabapentin attenuates the pressor response to direct laryngoscopy and tracheal intubation. Br J Anaesth. 2006 Jun;96(6):769-73.
65. Fan Z, Pan ZY. Mechanism of the preventing of endotracheal intubation response with esmolol the relationship between the plasma catecholamin level and bispectral index. Beijing Da Bao 2008;40(2):192-4
66. Tan PH, Yang LC, Shih HC, Lin CR, Lan KC, Chen CS. Combined use of esmolol and nicardipine to blunt the hemodynamic changes following laryngoscopy and tracheal intubation. Anaesth 2002; 57: 1195-1212.
67. Korpinen R, Simola M, Saarnivaara L. Effect of esmolol on the hemodynamic and electrocardiographic changes during laryngoscopy under propofol-alfentanil anesthesia. Acta Anaesthesiol Belg 1998; 49: 123-32
68. Kindler CH, Schmacher PG, Schneider MC, Urwyler A. Effects of intravenous lidocaine and/or esmolol on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: a double-blind, controlled clinical trial. J Clin Anesth 1996; 8: 491-6.
69. Samanta EG, Davilis DI. Administration of esmolol in microlaryngeal surgery for blunting the hemodynamic response during laryngoscopy and tracheal intubation in cigarette smokers. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007;116(2):107-111
70. West KJ. Comparison of the effects o intravenous alfentanil and esmolol on the cardiovascular response to double lumen endobronchial intubation. Anaesthesia 2001;56(4): 319-25

71. Wang YQ. Effects of different doses of esmolol on cardiovascular responses to tracheal extubation. *Human Yi Bao* 2003;28(3):259-62
72. Bensky KP, Hertz GE. The dose-related effects of bolus esmolol on heart rate and blood pressure following laryngoscopy and intubation. *ANA J* 2000; 68(5):437-42
73. Tezer E, Aypar Ü. Esmolol ve deksmedetomidinin anestezi indüksiyonunda kullanımının hemodinami ve anestezi gereksinim açısından karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2005;13(4):247-252
74. Uzman S, İdin K, Toptaş M. Laringoskopi ve trakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik cevapların azaltılmasında deksmedetomidin ile esmololün etkinliğinin karşılaştırılması. 14. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi poster bildirimi 2008
75. Singh H, Gaines GY, White PF. Comparative effects of lidocaine, esmolol and nitroglycerin in modifying the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *J Clin Anesth* 1995;7(1):5-8
76. Cheng MH. Effects of esmolol and fentanyl on the hemodynamic and catecholamin response to traceal intubation in hypertensive patients. *Zhongguo Wei* 2003;15(7):435-7
77. Sultan ST, Hussaian AM. Efficacy of fentanyl and esmolol in the prevention of hemodynamic responses to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15(8):454-7
78. Ugur B, Gezer E, Gürsoy F. Effects of esmolol, fentanyl and lidocaine on hemodynamic responses to endotracheal intubation. *Clin Drug Investig.* 2007;27(4):269-77
79. Yuan L, Chia YY, Jan KT, Chen CS, Wang CH, Haung LH, Kang L. The effect of single bolus dose of esmolol for controlling the tachycardia and hypertension during laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1994; 32: 147-52
80. Sharma S, Ghani AA, Win N, Ahmad M. Comparison of two bolus doses of esmolol for attenuation of hemodynamic response to tracheal intubation. *Med J Malaysia.* 1995; 50: 372-6.
81. Menkhaus P, Reves J, Kissin I. Cardiovascular effect of esmolol in anesthetized humans. *Anesth Analg.* 1985; 64: 157-64.
82. Miller DR, Martineau RJ, Wynands JE, Hill J. Bolus administration of esmolol for controlling the hemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian Multicentre Trial. *Can J Anaesth.* 1991; 38: 849-58.

83. Sesler D, Menigaux C, Adam F. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2002;89(6):857-62
84. Ebert T, Hall J. The Effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesth* 2000;93: 382-94
85. Başar H, Akpınar S, Apan A. The effects of preanesthetic, sing dose dexmedetomidine on induction, hemodynamic and cardiovascular parameters. *J Clin Anaesth* 2008;20(6):431-6
86. Kaya F, Baykara M, Korkmaz S. A comparison of esmolol and dexmedetomidine for attenuation of intraocular pressure and hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Eurp J Anaesth* 2008;25(6):517-19
87. Lawrence CJ, De Lange S. Effects of single preoperative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and perioperative hemodynamic stability. *Anaesthesia*. 1997; 52: 736-44.
88. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans, II: hemodynamic changes. *Anesthesiology*. 1992; 77: 1134-42.
89. Özkose Z, Demir FS, Pampal K, Yardım S. Hemodynamic and anesthetic advantages of dexmedetomidine, an alfa 2-agonist, for surgery in prone position. *Tohoku J Exp Med*. 2006; 210: 153-60
90. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002
91. Hall J, Uhrich T, Barney J. Sedative, Amnestic and analgesic propeties of small dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705
92. Canbay O, Özgen S, Üzümcügil F. Comparison of dexmedetomidine-propofol and fentanyl-propofol for laryngeal mask insertion. *Eur J Anaesth* 2008;25(8): 675-80
93. Talke P, Li J, Jain U. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vasculer surgery. *Anaesthesia* 1995; 82: 620-33.
94. Talke P, Mangano DT, Li J. Effect of dexmedetomidine on myocardinal ischemia in vascular surgery patients: A safety and dose escalation study. *Anesth* 1993; 79(34):213-7
95. Alagöl A, Kaya G. Kranyotomilerde deskmedetomidin infüzyonunun hemodinamik yanıtlar üzerine etkisi, *Türk Anest Rean Dergisi* 2006;34(4):236-240

96. Grant SA, Breslin D. Dexmedetomidine infusion for sedation during fiberoptic intubation: a report of three cases. *J Clin Anesth* 2004; 16: 124-6
97. Şen Ö, İdin K, Toptaş M. Timpanomastoidektomi ameliyatlarında deksmedetomidin, propofol ve esmolol ile gerçekleştirilen kontrollü hipotansiyonun karşılaştırılması. *GKDC Anest Yoğ Bak Der Derg* 2007;13(3):113-117
98. Yıldız M, Tavlan A, Reisli R. Effect of dexmedetomidine on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Drugs R D* 2006;7(1):43-52
99. Mowafi HA, İsmail SA, Alqahtani J. Effect of dexmedetomidine premedication on the intraocular pressure changes after succinylcholine and intubation. *Br J Anaesth* 2008;100(4):485-9
100. Özköse Z, Demir FS, Pampal K. Hemodynamic and anesthetic advantages of dexmedetomidine, an alfa 2 agonist for surgery in prone position. *Tohoku J Exp Med.* 2006;210(2):153-60
101. Turan G, Dinçer E, Yüksel G. Advantageous effects of dexmedetomidine on hemodynamic and recovery responses during extubation for intracranial surgery. *Eur J Anaesth* 2008;25(10):816-20
102. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinical perceptions. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 684-90.
103. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1993; 75: 932-9.
104. Öztürk S, Altan A, Namigar T. Premdikasyonda iv deksmedetomidinin peroperatif hemodinami, propofol tüketimi, ve postoperatif derlenme üzerine etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2006; 34: 97-102
105. Karaman S, Aşkar F, Öner A. Deksmetomidin ile remifentanilin hemodinami, anestezi ajan gereksinimi, postoperatif analjezik gereksinimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Anest Reanimasyon Dergisi* 2009;7(1):25-30