

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**EKSTÜBASYONDA OLUŞAN HEMODİNAMİK YANITA KARŞI  
ESMOLOL VE REMİFENTANİL'İN ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Mehtap BALCI**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2011**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**EKSTÜBASYONDA OLUŞAN HEMODİNAMİK YANITA KARŞI  
ESMOLOL VE REMİFENTANİL'İN ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Mehtap BALCI**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Cemil SABUNCU**

**ESKİŞEHİR  
2011**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Mehtap BALCI'ya ait 'Ekstübasyonda Oluşan Hemodinamik Yanıt Karşı Esmolol ve Remifentanil'in Etkilerinin Karşılaştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Cemil SABUNCU

Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Üye

Prof.Dr. Birgül YELKEN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Üye

Doç.Dr.Serdar EKEMEN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ---/---/--- Tarih ve --/-- Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Necmi ATA

Dekan

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sürecinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Cemil SABUNCU'ya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini aktararak yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ, Prof. Dr. Yılmaz ŞENTÜRK, Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ, Prof. Dr. Birgül YELKEN, Doç. Dr. Ayten BİLİR ve Doç. Dr. Serdar EKEMEN'e, Yrd.Doç. Dr Dilek CEYHAN'a sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

**Balcı, M. ekstübasyonda oluşan hemodinamik yanıtı karşı esmolol ve remifentanil'in etkilerinin karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi,Eskişehir, 2010.** Bu çalışmada genel anestezi alan hastalarda trakeal ekstübasyon öncesi verilen esmolol ve remifentanil ile ekstübasyon sonrası oluşan hemodinamik değişikliklere hastalarda daha az stres yanıtı oluşturarak güvenlik ve konfor sağlamak ve bu iki ilacın etkinliğini karşılaştırmak amaçlandı. Çalışmaya ASA I-II grubu 18-65 yaş arası ve genel anestezi altında elektif cerrahi operasyon geçirecek 90 olgu dahil edildi. Hastalar 3 eşit gruba ayrıldı. kardiyovasküler hastalığı,diabetes mellitus,kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek ve karaciğer yetmezliği öyküsü olanlar ,bazal sistolik kan basıncı(SKB) değeri 100mmHg 'nın altında ;diastolik kan basıncı(DKB) değerleri 50mmHg 'nın altında bulunan ve kalp atım hızı 50 atım/dk.'nın altında olan, hipertansiyon tedavisinde b-blokör kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. İndüksiyonunda pentotal 5-7 mg/kg, vekuronyum 0.1 mg/kg verilerek entübasyon uygulandı. Anestezi idamesi % 50 oksijen ,% 50azot protoksit ve % 2 sevofluran ile yapıldı. Hastaların ekstübasyon öncesi esmolol ve remifentanil verilmeden önceki KAH, SKB, DKB, OKB, SpO2 bazal değerleri kaydedildi.Bütün hastalara çalışma ilaçları ekstübasyondan 2 dakika önce verildi.Kontrol grubuna (Grup K)10cc serum fizyolojik,esmolol grubuna (Grup E) 0.5 mg/kg esmolol ,remifentanil grubuna (Grup R) 0.5 µg /kg remifentanil iv bolus verildi.Ekstübasyon sonrası 1,3,5,7,10.dakikalarda KAH, SKB, DKB, OKB, SpO2 değerleri ölçülerek kaydedildi. Esmolol uygulanan olguların DKB ve OKB değeri ortalamaları, kontrol ve remifentanil uygulanan olguların DKB ,OKB değeri ortalamasından anlamlı olarak düşük bulundu.Sonuç olarak, esmolol, ekstübasyona yanıt olarak gelişen kan basıncı değerlerindeki artışı önlemede remifentanile göre daha başarılı bulundu. Ekstübasyona yanıt olarak gelişen taşikardi ve tansiyon yüksekliğinin kontrol altına alınması amacıyla kullandığımız esmolol dozlarının yeterli olduğu fakat remifentanil dozunun yetersiz kaldığı kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Ekstübasyon, hipertansiyon, taşikardi, esmolol, remifentanil

## ABSTRACT

**Balci, M. Corparation Hemodynamic effects between Esmolol and Remifentanil after endotracheal extubation on the patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Anaesthesiology and Reanimation, Eskişehir, 2010.** In this study, we aimed to evaluate the efficacy of remifentanyl and the short-acting beta blocker esmolol for control of heart rate and arterial pressure after extubation in patients and be doing less hemodinamic effect,most comfartable and safety. Total 90 patients, ASA I-II, aged between 18-65 years, are prospectively included in this study which are undergoing elective surgery. Patients are randomized into 3 groups with 30 patients in each.The patients ,who have got cardiac,lungs,renal and liver diseases and the patients whose sistolic blood pressure is lower than 100 mmHg , diastolic blood pressure is lower than 50mmHg , hearts rate is lower than 50 beats /mn and taken b-blocker, are exluded from study. After standard monitorization, for anesthetic induction, all three groups received 5-7 mg/kg Thiopental sodium until loss of eyelash reflex. Neuromuscular blockade was performed with 0,1 mg/kg Vecuronium bromide.Immediately after the induction. Before 2 minute from extüation given 10cc saline solution to control group (Group C),0.5 mg/kg esmolol to esmolol group (Group E) and 0.5 µ/kg remifentanyl to remifentanyl group(Group R). HR,MBP,DBP,SBP values are recorded before and, after induction at 1, 3, 5, 7, and 10. minutes after extubation,. MBP,DBP values of both esmolol groups were found to be significantly lower than other groups.. In conclusion, esmolol with faster onset of action and shorter duration of action time was found to be effective in controlling HR in two groups, whereas it was effective in controlling blood pressure only in normotensive group., We conclude that Esmolol might be used at the doses we used for all the convenient cases, especially in hypertensive patients for control of tachycardia after extubation but remifentanyl which might be used to control of tachycardia , however there is stil need for further studies with increased doses.

**Key Words:** Intubation, Hypertension, Tachycardia, Esmolol

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1. Trakeal Ekstübasyon	3
2.2. Opioidler	11
2.2.1. Remifentanil	12
2.3. Beta( B ) Adrenerjik Reseptör Blokerleri	13
2.3.1. B Blokerlerin Temel Farmakolojik Özellikleri	14
2.3.2. Selektif Olmayan B Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri	14
2.3.3. Kardiyoselektif Beta Blokerler	15
2.3.4. Esmolol	16
2.4. Tiyopental Sodyum	18
2.4.1. Etki Mekanizması	19
2.4.2. Sistemik Etkileri	19
2.4.3. Diğer Farmakolojik Etkileri	20
2.4.4. Kontrendikasyonları	20
2.5. Sevoflurane	20
2.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler	21
2.5.2. Farmakokinetik	21
2.5.3. Metabolizma	21
2.5.4. Sistemik Etkileri	22
2.6. Vekuronyum Bromür	23
2.6.1. Fiziksel Özellikleri	23



	Sayfa
2.6.2. Biyotransformasyon ve Atılım	24
2.6.3. Doz ve Uygulama Yolları	24
2.6.4. Yan Etkileri	24
3- GEREÇ VE YÖNTEM	25
4- BULGULAR	27
5- TARTIŞMA	37
6- SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ark.	Arkadaşları
ASA	American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anesteziistler Birliği)
dk	Dakika
EKG	Elektrokardiyogram
EEG	Elektroensefalografi
HFIP	Heksafloroizopropanol
İSE	İntrinsik semptomimetik etki
İ.V	İntravenöz
İM	İntramüsküler
KAH	Kalp atım hızı
MAK	Minimal alveoler konsantrasyon
µg	Mikrogram
OKB	Ortalama kan basıncı
DKB	Diastolik kan basıncı
SAB	Sistolik kan basıncı
SpO <sub>2</sub>	Periferik oksijen satürasyonu
GABA	Gabaamino bütirik asit
DM	Diabetes Mellitus
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Remifentanilin kimyasal yapısı	13
2.2. Esmolol'un kimyasal yapısı	16
2.3. Sevofluranın kimyasal yapısı	21
2.4. Vekuronyum Bromür'ün moleküler yapısı	24
4.1. Grupların Sistolik Kan Basınç Ölçümlerine Göre Dağılımı	27
4.2. Grupların Diastolik Kan Basınç Ölçümlerine Göre Dağılımı	29
4.3. Grupların Ortalama Kan Basınç Ölçümlerine Göre Dağılımı	31
4.4. Grupların Kalp Atım Hızlarına Göre Dağılımı	33
4.5. Grupların Satürasyon Değerlerine Göre Dağılımı	34

**TABLÖLAR**

	Sayfa
4.1. Demografik özelliklerin Gröplara Göre Bulguları	26
4.2. Gröplara Göre SKB Dağılımı	27
4.3. Gröplara Göre DKB Dağılımı	28
4.4. Gröplara Göre OKB Dağılımı	30
4.5. Gröplara Göre Nabız Dağılımı	32
4.6. Gröplara Göre SAT Dağılımı	34

## 1.GİRİŞ

Cerrahi girişimin sonlanması ve hava yolu güvenliğinde endotrakeal tüpe gerek kalmadığı durumlarda anestezi uygulamasının kesilmesinin ardından ‘trakeal ekstübasyon’ gerçekleştirilir. Başarılı bir ekstübasyon, aspirasyon sırasında ıkınma, ekstübasyondan sonraki bir dakika içinde hareket, öksürük, soluk tutma ve laringospazm gibi olayların gözlenmemesi, kalp hızı ve kan basıncındaki değişikliklerin mümkün olduğunca azaltılması şeklinde tanımlanabilir (1).

Laringoskopi ve entübasyonda olduğu gibi, ekstübasyon sırasında da hastanın hava yolunda başlıca larenkste olmak üzere, trakea ve bronşlarda bulunan reseptörler mekanik ve kimyasal etkenler ile uyarılırlar (2). Solunum yolunun uyarılması anestezi sırasında respiratuar ve kardiyovasküler refleks yanıtları oluşturur (3,4). Laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyon sırasında noradrenalin ve adrenalinin plazma konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun da kan basıncı ve kalp hızında artış ile aritmiye neden olduğu ve dolayısıyla miyokardiyal oksijen sunum ve tüketimini etkilediği bilinmektedir (5,6).

Arter kan basıncı ve kalp atım hızındaki bu ani yükselmeler sağlıklı kişilerde sorun yaratmazken, hipertansif, iskemik kalp hastalığı, intrakranial basıncı yüksek ve penetran oftalmik yaralanması olan kişilerde tehlikeli olabilmektedir (7-10). Bu etkiler özellikle kardiyak rezervi kısıtlı hastalarda istenmeyen sonuçlar doğurabileceğinden önlenmelidir.

Trakeal entübasyon ve ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikleri kontrol etmek için opioidler, lidokain, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlar kullanılmıştır (11-13).

Esmolol, etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan Beta 1 selektif (kardioselektif) adrenerjik reseptör blokeridir. Esmolol’un anestezi de kullanımı (preoperatif, perioperatif veya postoperatif dönemde) ;

1. Anksiyeteye bağlı semptomların tedavisinde premedikasyon amaçlı
2. Antihipertansif
3. Antiaritmik
4. İskemik kalp hastalıkları tedavisinde
5. Hipertrofik kardiyomiyopatide preoperatif pulmoner arter akışını ve arteriyal oksijen saturasyonunu düzeltmek

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

Esmololekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik yanıtları önlemede uygun bir ajan gibi görünmektedir. Ayrıca plazma katekolamin düzeyini azalttığı bildirilmiştir (14)

Remifentanil: Farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen güçlü mü opioid reseptör agonistidir. Yapı olarak diğerlerinden ester bağı ile ayrılır.

Nonspesifik doku ve plazma esterazları tarafından hızla hidrolize edilmesi diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. Bu da etkisinin uygulama süresinden bağımsız olarak hızla ortaya çıkıp hızla kaybolması gibi benzersiz bir özellik oluşturur (15)

Remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur . Kas gevşeticisiz entübasyon için uygulanan yüksek doz remifentanil, kalp atım hızı ve ortalama arter basıncında belirgin düşmelere neden olmaktadır (15)

Biz bu çalışmada hastalarda ekstübasyona bağılı gelişen hemodinamik yanıtı önlemede kullanılan Esmolol ve Remifentanil'in olumlu etkilerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Trakeal Ekstübasyon

Cerrahi girişim bittiğinde, entübasyona gerek kalmadığında, solunum ve diğer vital bulgular yeterli ise ekstübasyon yapılır. Temel olan ekstübasyondan sonra yeterli solunum yapabilme yeteneğidir. Hastaların genel anesteziden sonra trakeal ekstübasyonu ne kadar tolere edebileceğini tahmin edebilmek için kardiyovasküler durum kadar anestezinin artık etkisi ve kas gevşeticilerin etkinliği tam olarak bilinmelidir. Yine de ekstübasyonun başarısını tahmin etmek için yeterli objektif kriterler yoktur. Trakeal ekstübasyon ve teknikleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır (16).

Ekstübasyon öncesinde yeterli kas gücünü göstermek için ağız veya gözü açma, dil çıkarma, öksürme, yutkunma, yumruk sıkma, başı kaldırıp bir süre yüksekte tutabilme gibi klinik gözlemler izlenmelidir. Periferik bir motor sinirin uyarılması ile ilgili kasta oluşan yanıtın gözlenmesi ve ölçülmesi veya solunum fonksiyon testleri kullanılabilir(17).

Ekstübasyon için minimum solunum kriterleri şunlardır (18):

- Vital kapasite (ml/kg)  $\geq$ 10-15
- İspirasyon gücü (cm H<sub>2</sub>O)  $\geq$  -25
- PaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> 0.4 iken (mmHg)  $\geq$  60
- pH  $\geq$  7.30
- Solunum frekansı (dk) < 35
- Dakika ventilasyonu (l/dk) < 10

Trakeal ekstübasyon uyanık, yüzeysel veya derin anestezi altında yapılabilir. Genellikle uyanık ekstübasyon yapılır. Öksürme, ıkınma, tüp varlığı hasta için uygun olmayan yan etkilere yol açacaksa derin anestezi altında ekstübasyon yapılmalıdır.

Derin anestezi altında ekstübasyon, uygulanan kas gevşeticiler tamamen geri döndürüldükten ve hasta yeterli solunum hızı ve derinliğini kazandıktan sonra yapılmalıdır (19). Derin anestezi altında ekstübasyonun dezavantajı, aspirasyon ve solunum depresyonu riskinin olmasıdır. Avantajları öksürüğün, hemodinamik değişiklikler ve laringotrakeal travmanın daha az olmasıdır. Ekstübasyondan sonra oral veya nazal airway tolere edilebildiği sürece yerinde kalmalıdır (20-23). Derin

anestezi altında ekstübasyon ile kardiyovasküler sistemin uyarılmasından kaçınılabılır. Ancak bu yöntemle üst solunum yolunun kontrolü zorlaşabilir. Ayrıca güç entübasyonlu ve aspirasyon riski olan olgularda ekstübasyona otonom cevabı önlemek veya azaltmak için intratrakeal veya intravenöz lidokain, nitratlar,  $\beta$ -blokerler kullanılabilir. Reentübasyon güçlüğü olasılığı ve aspirasyon riski varsa hasta hava yolunu korumaya ve devam ettirmeye emin oluncaya, tüpün varlığına reaksiyon gösterinceye ve tam uyanıncaya kadar entübasyona devam edilmelidir (20,21).

Çocuklarda yüzeysel anestezi altında laringospazm daha sık görüldüğünden, çocuk tam uyanınca ekstübe edilmelidir. Yetişkinlerde ise genellikle nöromusküler bloktan tamamen kurtulması sağlandıktan sonra, yeterli spontan solunum ve kabul edilebilir oksijen saturasyonu ile birlikte bilincin dönmesinden sonra ekstübasyon yapılmalıdır (20,23).

#### Teknik

1. Nöromusküler blok antagonize edilir. Gerekğinde spesifik antagonistler verilmelidir. Örneğin: Opioidlere bağlı solunum depresyonunda naloksan yapılmalıdır. Ekstübasyondan önce kas gevşetici tamamen antagonize edilmelidir. Solunum sayısı ve derinliği yeterli olmalıdır. Hava yolu basıncının 5-15 cmH<sub>2</sub>O' ya çıkmasına izin verilir. Eğer kas gücü yeterli değilse entübasyona devam edilmelidir. Başın 5 saniye süre ile kaldırılıp tutulması, ayağın kaldırılması, dilin çıkarılması, öksürük ve tüpe aşırı reaksiyon yeterli kas gücünü gösteren belirtilerdir.
2. Tüpü tespit eden flaster açılır, tüp ve hastanın başı hareket ettirilmez.
3. 2 dk % 100 oksijenasyon yapılır.
4. Trakeal aspirasyon derin anestezi altında ve steril olarak yapılmalıdır. Özellikle küçük çocuklarda akciğer O<sub>2</sub> basıncını düşüreceğinden bu işlem aşırı şekilde yapılmamalıdır.
5. Orofaringeal aspirasyon yapılır. Orofaringeal aspirasyon yapıldıktan sonra kaf indirilir ve O<sub>2</sub> solurken yavaşça, derin inspirasyonda tüp çekilir.
6. Ekstübasyonu takiben N<sub>2</sub>O' i elimine edecek ve difüzyon hipoksisini ortadan kaldıracak sürede (yaklaşık 10 dk) maske ile O<sub>2</sub> solutulur.



7. Aspirasyon ve obstrüksiyon olmasına karşın hava yolu titizlikle korunmalıdır. Ekstübasyondan sonra hastaya supin veya lateral pozisyon verilebilir (17,20,21,22,23,24,25).

Temel strateji: Hastaya minimal rahatsızlık vermeli, düşük risk sağlanmalı, yeterli O<sub>2</sub> ve ventilasyon sağlanmalıdır. Her ekstübasyonun bir reentübasyon potansiyeli vardır. Zor entübasyonlu hastaların ekstübasyonu da zor olarak değerlendirilmelidir (23).

Trakeal Ekstübasyon Komplikasyonları:

1. İstemsiz ekstübasyon: İstemsiz ekstübasyon tüpün iyi tespiti, hastanın dikkatli hareket ettirilmesi, yeterli sedasyon, hastaya güven verme, seyrek ıkınma, uygunsuz tüp yerleştirilmesinin fark edilmesi ile önlenir.

2. Zor ekstübasyon veya tüpün çıkarılamaması:

a) Kafın havasının boşaltılamaması: Telaştan kafın indirilmesi unutulabilir ya da kaf indirilemez. Özellikle kleplendiği zaman duvarlar birbirine yapışabilir. Kaf indirilemediği zaman krikotiroid membran düzeyinde bir iğne sokularak kaf boşaltılabilir.

b) Büyük kafın vokal kordlara takılması: Bu durumda tüpün rotasyonu veya direkt laringoskopi altında larinks ve tüp manipülasyonu ile ekstübasyon yapılmalıdır.

c) Lubrikan yokluğu nedeniyle tüpün trakea duvarına yapışması,

d) Kırmızı kauçuk ve plastik tüplerin kaflarından sıyrılması: Bu durumda tüp geri itilir, rotasyon ve traksiyon ile ekstübasyon yapılır veya tüp geri itilip kaf yeniden şişirilip boşaltılır ve çekilir.

e) Cerrahi sırasında tüpün sütür veya telle komşu yapılara fiksasyonu: Cerrahi sırasında tüp yukarı çekilip ve hafifçe aşağı itilip yanlışlıkla fikse olup olmadığından emin olunmalıdır.

f) Nazogastrik tüpün nazofarinks kısmında birbirine dolaşması ekstübasyonu güçleştirebilir.

g) Tüpün ısırılması: Ekstübasyon sırasında ısırma veya çenenin açılmaması sonucu güçlükler çıkabilir (17,21,23,25,26).

3. Ekstübasyona kardiyovasküler yanıt: Hipertansiyon, taşikardi, disritmiler, kardiyak arrest oluşabilir. Nedeni, katekolamin deşarjının kalp hızı, miyokard kontraktilitesi ve sistemik vasküler rezistansta artışa neden olmasıdır. Özellikle

yüzeysel anestezi altında yapılan ekstübasyonda kan basıncı ve kalp hızı artar ve ayılma dönemi boyunca devam eder. Tedavili olsun veya olmasın hipertansiyonlu hastalarda normotansif hastalara oranla kalp hızı ve kan basıncında önemli derecede artış olur. Hipertansif krizler dekompanseasyon, akciğer ödemi ve serebral hemorajiye yol açabilir. Derin anestezi altında ekstübasyon ile kardiyovasküler stimülasyonundan kaçınılabılır. Ancak bu yöntemle üst solunum yolunun kontrolü zorlaşabilir. Ayrıca güç entübasyonlu ve aspirasyon riski olan olgularda ekstübasyona otonom cevabı önlemek veya azaltmak için intratrakeal veya İ.V. lidokain, nitratlar,  $\beta$ -blokerler kullanılabilir (17,23,25,26). Disritmi normal sinüs ritminden farklı olan bir kardiyak ritimdir. Çoğu kardiyak outputta ve kan basıncında düşmeye neden olabilir, miyokardın etkinliğini azaltabilir, hatta bazıları (Sık ventriküler taşikardi gibi) kardiyak arrest yapabilirler. Elektrolit dengesizliği (özellikle hipokalemi), hipoksemi, hiperkapni, metabolik asidoz ve alkaloz ile daha önceden var olan kalp hastalığı nedenleriyle postoperatif dönemde disritmi gelişebilir. Tedavi hemodinaminin korunması ve ventrikül hızının kabul edilebilir sınırlarda tutulmasına yönelik olmalıdır (27).

**4.** Artmış kafa içi basıncı,

**5.** Öksürük, nefes tutma: Çok yüzeysel anestezi halinde şiddetli öksürük nöbeti laringospazm ve bronkospazma neden olabilir. Çocuklar öksürmeye ve nefes tutmaya yetişkinlerden daha yatkındırlar.

**6.** Travma: Alt ve üst solunum yollarını oluşturan yapıların herhangi birinde ekstübasyon sırasında travma oluşabilir. Vokal kord ve larinks travması özellikle zor ekstübasyonda oluşabilir. Kuvvetli bir aspirasyon üst solunum yolundaki mobil yapılarda hasara yol açabilir. Herhangi bir laringeal hasarı değerlendirmek için ekstübasyon sonrası direkt laringoskopi yapılmalıdır.

**7.** Aritenoid dislokasyonu: Aritenoid kıkırdaklar laringoskop bleydi tarafından disloke edilebilir. Ekstübasyondan sonra ses değişikliği ve kaybı, ağrılı yutma, üst solunum yolu obstruksiyonu yapabilir. Hemen reentübasyon yapıldıktan sonra aritenoid redüksiyonu yapılmalıdır.

**8.** Laringospazm: İntrensek laringeal kasların kasılması sonucu vokal kordların refleks kapanmasıdır. N. Vagus tarafından sağlanan koruyucu bir refleks olup ekstübasyondan sonra üst solunum yolunda meydana gelen obstruksiyonun en yaygın

nedenidir ve çocuklarda daha siktir. Hafif inspiratuvar stridordan komplet üst solunum yolu obstruksiyonuna kadar değişen bir spektrumu içerir. Larinks spazmı ekstübasyondan 1-2 dk önce 2 mg/kg lidokain verilmesi, iyi bir orofaringeal aspirasyon ile önlenabilir. Oksijen satürasyonu takip edilmelidir. Laringospazmı stimüle eden mukus ve sekresyonların baskılanması için antikolinergik ajanlar gerekebilir.Yapılacak işlem: Baş ekstansiyona getirilip, çene yukarıya ve öne doğru kaldırılarak orofaringo-laringeal aks açılmalıdır (head-tilt-jaw-thrust manevrası). Ağıza bir orofaringeal airway yerleştirilmeli ve maske ile % 100 oksijenli pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalıdır. Yüzeysel anestezi varlığında spazm geliştirse anestezi derinleştirilir. Bunlarla larinks spazmı çözülmezse kısa etkili kas gevşetici olan süksinilkolin düşük dozda verilir. 0.1 mg/kg Süksinilkolinin İ.V. verilmesi larinks spazmını çözebilir. Küçük doz süksinilkolin spontan solunumu çok az etkiler. Tüm bu yapılanlara rağmen spazm çözülmezse ve oksijen satürasyonu düşüyorsa tam doz süksinilkolin verilip hasta entübe edilmelidir (17,20,22,23,25,26,28).

**9. Bronkospazm:** Yüzeysel anestezi sırasında cerrahi stimülasyon, karinanın entübasyon tüpü veya aspirasyon kateteri ile stimülasyonu, yabancı maddelerin derin hava yollarına aspirasyonu ve ilaçlara bağlı histamin salınımı bronkospazma neden olabilir.

Yapılacak işlem: Hava yolu kontrol edilmeli, oksijenasyon sağlanmalı, neden ortadan kaldırılmalıdır. Düzelmezse düşük doz süksinilkolin yapılmalıdır. Spazm devam ederse aminofilin, salbutamol ve terbutalin İ.V. verilmelidir (17,25,29,30).

**10. Trakeal kollaps:** Trakeomalazi primer ya da sekonder (genellikle tiroid patolojisine bağlı) olabilir ve ekstübasyondan sonra üst solunum yolu obstruksiyonuna neden olur. Böyle hastalarda ekstübasyon çok dikkatli ve yavaşça yapılmalıdır. Mümkünse neden ortadan kaldırılıncaya kadar ekstübasyon yapılmamalıdır. Trakeal kollaps acil reentübasyonu gerektirir (17,25,26).

**11. Gastrik içerik ve yabancı cisim aspirasyonu:** Regürjitasyon mide içeriğinin gastroözofageal sfinkteri geçerek özofagus ve farenkse akmasıdır. Pasif bir olay olduğundan dolayı belirti vermez, sessiz gelişir. Bu nedenle bulantı ve kusmadan daha tehlikelidir. Kusma aktif bir olaydır. Bulantı, kusma ve regürjitasyon indüksiyon ve anestezi sırasında, erken postoperatif dönemde görülebilir.

Nedenleri: Midenin dolu olması veya boşalmasının gecikmesi (ağrı, anksiyete, opioid agonistler midenin boşalmasını geciktirebilirler); indüksiyon, laringoskopi ve entübasyon veya ayılma sırasında santral stimülasyon, dil kökü veya farenksin airway vs. ile irritasyonu, hastanın solunumunu tutması, öksürük; mideye gaz veya kan kaçması; baş, boyun, göz (özellikle şaşılık) intraabdominal ameliyatlar; anormal faringeal yada özofageal anatomi, hiyatal herni, obezite, hamilelik gibi durumlar bulantı-kusma riskini artıran nedenlerdir. Regürjitasyon ve kusmanın en önemli sakıncası gastrik içeriğin solunum yollarına aspirasyonu olup fatal komplikasyonlara neden olabilmektedir. Aspirasyon pnömonisi (Mendelson sendromu) 1946 yılında Mendelson tarafından tanımlanmış olup asit gastrik içeriğin aspirasyonu sonucu meydana gelmektedir. Oluşabilecek ciddi akciğer hasarı aspiratın bileşimine ve volümüne bağlıdır. Gastrik pH' nın 2.5' tan daha düşük ve gastrik volümün 25 ml (0.4 ml/kg)'den daha fazla olması ciddi risk oluşturmaktadır (31,32). Akut dönemde solid materyalin aspirasyonu obstruksiyon ve asfiksi; asit madde sıvısının aspirasyonu kimyasal akut eksüdatif pnömoniye (Mendelson sendromu) neden olabilir. Geç dönemde bronkopnömoni, atelektazi ve akciğer absesi gelişebilir. Ağır olgularda akut pulmoner ödem gelişerek ölüme neden olabilmektedir. Yapılacak işlem: Midenin boş olmasının sağlanması veya boşaltılması, mide asidinin nötralize edilmesi, asit yapısının baskılanması, midesi dolu hastalarda anestezi indüksiyonu ve entübasyon işlemi sırasında Sellick manevrasının uygulanması, direkt laringoskopi, entübasyon ve orofaringeal aspirasyon işlemlerinin dikkatli yapılması, kusma ve regürjitasyon halinde baş aşağı pozisyonu verilmesi, risk altındaki hastalarda antiemetik ilaçların kullanılması aspirasyon ve aspirasyon pnömonisi riskini en aza indirecektir (31,32).

**12. Laringeal inkompetans:** Özellikle 8 saati aşan entübasyonlardan sonra, lokal veya genel anesteziğin rezidüel etkileri sonucu larinksin yabancı cismi tanıma yeteneği bozulabilir ve koruyucu laringeal refleksler kalkabilir. Bunun sonucu olarak ekstübasyondan sonraki 4-8 saat içinde aspirasyon gelişebilir. Aspirasyondan korunmak için baş aşağı ve lateral pozisyonda ekstübasyon ve takiben direkt görüş altında farinks aspirasyonu yapılmalıdır (17,20,23,25,26).

**13. Boğaz ağrısı:** En sık (% 24-60) ve daha çok kadınlarda görülen bir komplikasyondur.

Boğaz ağrısını etkileyen faktörler:

- a) Tüp kafi ile temas eden trakea alanı,
- b) Lidokain kullanımı,
- c) Tüpün büyüklüğü ve cinsi: Büyük çaplı tüpler ve kırmızı kauçuk tüpler anlamlı ölçüde boğaz ağrısına neden olur.
- d) Kafın tipi, basıncı: Düşük volüm ve yüksek basınçlı tüplerde daha fazla görülür.

e) Süksinilkolin kullanımı,

f) Kuru gazlar,

g) Girişimin travmatize edici olmasıdır. Boğaz ağrısı önemsiz bir komplikasyondur. 48-72 saat içinde kendiliğinden geçer. Şiddetli olduğunda lokal anesteziikli bir pastil veya gargara kullanılabilir(17,21,22,25,33,34).

**14. Ses kısıklığı:** Tüpün çapı ile ilişkilidir. Birkaç gün içinde geçer. Eğer kalıcı ise araştırılmalıdır. Vokal kord parezi veya paralizisi olabilir.

**15. Laringeal ödem:** Bebek ve çocuklarda ekstübasyondan sonra meydana gelen üst solunum yolu obstruksiyonunun önemli bir sebebidir. Yetişkinlerde sadece ses kısıklığını oluşturur. Ekstübasyondan sonraki 6 saat içinde inspiratuvar stridor gelişmesi halinde larinks ödeminden şüphelenilmelidir. Nedenleri:

a) Büyük ve geniş çaplı tüp,

b) Laringoskop ve entübasyon ile travma,

c) Cerrahi veya entübasyon sırasında aşırı baş-boyun manipülasyonu, pozisyon değiştirme,

d) Bir saatten daha fazla entübasyon süresi,

e) Tüpe karşı aşırı reaksiyon ve öksürük,

f) Gebelik dönemi: Solunum yolları mukozasında kapiller genişlemeye bağlı nazofarinks, orofarinks, larinks ve trakea mukozasında ödem oluşabilir.

g) Üst solunum yolu enfeksiyonunun varlığıdır (17,18,20,21,22,23,25,26).

**Supraglottik ödem:** Epiglottisin posterior olarak yer değiştirmesi ile larinks girişi inspirasyon sırasında bloke olur. Sonunda şiddetli akut üst solunum yolu obstruksiyonuna neden olabilir (23,26).

**Retroaritenoidal ödem:** Aritenoid kartilajın hareketi kısıtlanır. Böylece inspirasyonda vokal kordların abduksiyonu sınırlanır (23,26).

**Subglottik ödem:** Özellikle yenidoğan ve bebeklerde önemli bir problemdir. Ödem küçük dereceleri bile internal laringeal bölgede belirgin azalmaya neden olabilir (17,21,22,23,25,26).

**Yapılacak işlem:** Ödem şiddetine bağlıdır. Profilaktik ve tedavi amaçlı steroid kullanımının ödemi azalttığı tam olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen genellikle kullanılmaktadır. Hafif olgular konservatif olarak tedavi edilir. Başı yukarı pozisyon, nemlendirilmiş ve ısıtılmış oksijenasyon, buhar, antihistaminik antibiyotikler verilebilir.

Çocuklarda nebulize adrenalin (1/1000'den 0.5 ml/kg 5 ml'ye kadar) kullanılabilir. Bunlar ile ödemde düzelme olmazsa ve şiddetliyse entübasyon veya trakeostomi uygulanmalıdır (17,21,23,25,26).

**16. Vokal kord paralizi:** Nadir bir komplikasyondur. Cerrahi veya tüp kafından dolayı N. vagus veya dallarının hasarı sonucu oluşur. Tek taraflı paralizi benign, erken postoperatif dönemde ses kısıklığı vardır ve birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir. Bilateral paralizi ise ciddi olup ekstübasyondan sonra ani üst solunum yolu obstruksiyonu şeklinde ortaya çıkmakta ve acil reentübasyonu takiben trakeostomi gerektirmektedir. 30-40 Gün içinde düzelir (17,21,23,25,26).

**17. Enfeksiyon:** Tüp trasesi boyunca herhangi bir yerde ve çok hafiften ciddi dereceye varan değişik şiddette olabilir.

**18. Lingual sinir hasarı,**

**19. Pulmoner ödem:** Akut üst solunum yolu obstruksiyonunun bir devresinden sonra pulmoner ödem gelişmesi sık bir fenomendir. Esas neden negatif intratorasik basınç oluşmasıdır. Yetişkinlerde genellikle şiddetli laringospazm, çocuklarda ise krup veya epiglottitin bir komplikasyonu olarak obstruksiyondan 1 dk sonra ortaya çıkar.

**Yapılacak işlem:** Entübasyonla hava yolunun açılması gerekirse PPV ve oksijenasyon, destekleyici tedavi uygulanır (23,26).

**20. Laringeal ülser, granülom ve polip:** Çok nadir olup, daha çok vokal kordların 1/3 arka bölümünde meydana gelir.

**Nedenleri:** Travma, başın pozisyonu, tüpün aşırı hareketi ve basısı, lubrikan maddelere karşı allerjik reaksiyon, solunum yolu enfeksiyonu olabilir. Boğaz ağrısı, boğazda dolgunluk hissi, yutma güçlüğü, persistan ses kısıklığı görülür. Laringeal ve trakeal stenoz ile sonuçlanabilir (21).

**Yapılacak işlem:** Granülom cerrahi olarak çıkarılır, iyileşme oluncaya kadar vokal kordlar dinlendirilir (17,21,22,25).

**21.** Laringeal ve trakeal fibrozis: Çok ciddi bir durumdur. Ekstübasyonu takiben 45-60 gün içinde gelişebilir. Mukaza ödemi ve ülserasyon olarak başlar, sonunda sikatris oluşur. En erken belirti kuru öksürük, balgam çıkarmada yetersizlik olup daha sonra dispne ve obstrüksiyona kadar ilerlemektedir. Ciddi durumlarda cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilir(17,22,25).

**22.** Laringotrakeal membran ve veb,

**23.** Trakeal dilatasyon,

**24.** Burun deliğinde daralma,

**25.** Disfaji,

**26.** Unutulmuş tampon, protez, kan pıhtısı, cerrahi prosedürün neden olduğu hematohava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (17,25,26).

## 2.2 Opioidler

Opioidler; doğal, yarı-sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılır(35). Opioidler, santral sinir sisteminde ve diğer dokularda yerleşmiş olan özel reseptörlere bağlanırlar. Beş tip opioid reseptörü bilinmektedir: mü (mü-1 ve mü-2), kappa, delta, sigma ve epsilon. Opioidler sedasyon sağlasalar da, asıl etkileri analjezi sağlamaktır. Opioidlerin farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandıklarına, bağlanma afinitelerine ve reseptörün aktivasyonuna bağlıdır. Hem opioid agonistleri hem de antagonistleri, opioid reseptörlerine bağlanmalarına rağmen sadece agonistler reseptörü aktive edebilmektedir. Agonistantagonistler ise farklı reseptör tipleri üzerinde karşıt etkileri olan ilaçlardır. Endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler opioid reseptörlerine bağlanan endojen peptidlerdir( 36).

Opioidler etkilerini santral ve periferik yolla gösterirler. Opioid reseptörleri sadece dorsal ganglionlarda ve primer afferent sinirlerin santral terminallerinde bulunmazlar aynı zamanda periferik mü opioid reseptörleri ve onların terminal uçlarında da bulunurlar( 37).

Opioidler en güçlü etkilerini santral sinir sisteminde sağlamalarına rağmen somatik ve sempatik periferik sinirlerde de opioid reseptörleri izole edilmiştir(36) Miyelinsiz periferik sinirlerin terminallerinin üzerinde veya yakınında opioid

reseptörler tanımlanmıştır. Bunların fizyolojik rolleri kesin olmasa da, bu son durum periferik uygulanan opioidlerin özellikle inflamasyon varlığında gözlenen analjezik etkisini açıklayabilir (38) Remifentanilin enjeksiyon ağrısını azaltmadaki etkinliğinin periferik mü opioid reseptörleri aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir( 37)

### 2.2.1. Remifentanil

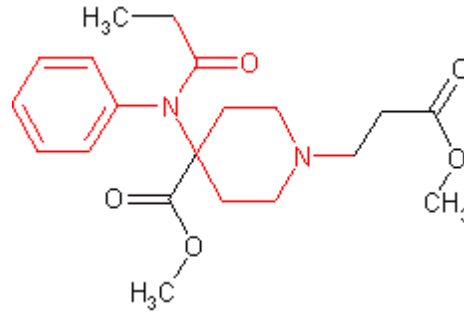
Remifentanil, ilk kez 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik kullanıma sunulmuştur(( 39). Remifentanil; yeni, ultra-kısa etkili, potent, fenilpiperidin türevi opioid analjezik ajandır (40) (Şekil 1'de kimyasal yapısı görülmektedir).

Analjezik gücüne ilişkin detaylı Faz I ve Faz II çalışmaları sonucu elde edilen verilere göre; remifentanilin farmakodinamik özellikleri fentanil ve derivelerine benzer şekilde tipik bir mü opioid reseptör agonistidir. İçerdiği ester bağı sayesinde, kan ve diğer dokuların nonspesifik esterazları tarafından hızlı ve 'organ bağımsız' metabolize olması, diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profile sahip olmasıyla sonuçlanmaktadır (39-41).

Bu ajanın klinik avantajı, oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşen klirensine ve böylece organ fonksiyonlarından bağımsız olarak etkisinin sonlanmasına dayandırılmaktadır. Rutin anestezi uygulamalarında giderek artan sıklıkta tercih edilmektedir. Yapılan invivo ve invitro çalışmalarda, remifentanilin eliminasyon yarı-ömrünün 3.8-8.3 dakika olduğu ve plazma kolinesterazının inhibisyonu veya değişen düzeyi ile metabolizmasının değişmediği gösterilmiştir. Remifentanilin; plazma ve etkilediği kompartmanlar arasında eşitlenme yarı zamanı ( $t_{1/2keo}$  kan-beyin eşitlenme hızı) 1.0-1.5 dakikadır. Bu kısa  $t_{1/2keo}$  değeri aynı zamanda hızlı redistribüsyon ile birliktedir ve bu nedenle bolus uygulamayı takiben ilacın pik etkisi 1.5 dakika içinde ortaya çıkmaktadır.

Klirensi, bir çok değişkenden (bolus veya infüzyon uygulaması, karaciğer ve böbrek işlevleri, cinsiyet, ilaç etkileşimi) etkilenmediği için önceden tahmin edilebilir (39-41)





Şekil2.1. Remifentanilin kimyasal yapısı

Analjezik potansi fentanile benzer ve morfinden yüz kat fazladır (42). Remifentanil, yüksek oranda mü opioid reseptör selektivitesine, zayıf delta ve kappa opioid reseptör afinitesine sahiptir(38). Remifentanilin kimyasal özellikleri fentanil ailesine benzerdir; zayıf bir bazdır ve yüksek lipid çözünürlüğü vardır. Plazma proteinlerine %70 oranında bağlanır (en çok alfa-1-asid glikoprotein ) (43).

Context-sensitive half-time olarak bilinen, santral kompartmandaki ilaç konsantrasyonunun %50 oranında azalması için gereken süre, diğer ajanlarda uygulama süresinden etkilenirken, remifentanil için bu süre infüzyon süresinden bağımsızdır. Bu mekanizma nedeniyle analjezik etkinliği hızlıca sona ermektedir (39).

### 2.3. Beta( $\beta$ ) Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Bu ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri reversibl olarak bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun ve İzoproterenol gibi  $\beta$ -mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederler.  $\beta$ - adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan nörotransmitter olan Noradrenalin'in ve adrenal medulladan salınan esas hormon olan Adrenalin'in kompetitif antagonistidirler.  $\beta$  reseptörlerin iki ana tipi;  $\beta$ -1 ve  $\beta$ -2 adrenerjik reseptörlerdir (44).

#### 2.3.1. $\beta$ Blokerlerin Temel Farmakolojik Özellikleri

$\beta$  blokerlerin çeşitli efektör hücrelerde  $\beta$  adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri ve bundan doğan organ düzeyindeki etkiler ortak özelliklerinin

esasını oluşturur.  $\beta$  blokerler arasında klinik kullanım ile ilgili temel farklar veya benzerlikler vardır (44-45).

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

**İntrinsik Sempatomimetik Etki (İSE):** Bazı  $\beta$ -bloker ilaçlar parsiyel agonisttirler, yani  $\beta$  reseptörlerini duruma göre bloke veya aktive ederler. İSE'si en yüksek olan  $\beta$  bloker Pindolol'dür. Propranolol ve Esmolol'un İSE'si yoktur.

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

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

**Melez (Hibrid) etkinlik:** Birden fazla reseptör üzerinde blokaj etkisi yapabilme gücüne melez (hibrid) etkinlik denir. Labetolol,  $\beta$  reseptörler yanında  $\alpha$ -1 reseptörleri de bloke eder.

### **2.3.2. Selektif Olmayan $\beta$ Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri**

Selektif olmayan  $\beta$ -blokerler genel olarak kalbin kontraktilesini, atış hızını, atış hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini azaltırlar. Bunun sonucunda meydana gelen kontraktile azalması, debi düşmesi ve miyokard hücresindeki metabolik etkiler sonucu 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 rezistansını artırır, buna rağmen

kalp debisinin düşmesi nedeniyle kan basıncı artmaz hafif düşer. Beyin damarları hariç koronerler ve böbrekler dahil bütün damar yataklarında kan akımını azaltırlar. Antitrombotik etkinlikleri vardır. Trombositlerin adezyon ve agregasyon yeteneğini azaltırlar. Bronş ve bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon yapar ve zorlu ekspiryum hacmini azaltırlar. Selektif olmayan  $\beta$ -blokerler lipolizi inhibe ederler. Pankreasın sempatik sinirlerinin stimülasyonuna bağlı olarak gelişen insulin salgısındaki artmayı inhibe ederler. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç alan diyabetli hastalarda selektif olmayan  $\beta$ -bloker tedavisine başlanırsa hipoglisemi komasının taşikardi, palpasyon ve titreme gibi ön belirtileri bu ilaçlar tarafından baskılanacağından hastanın bu belirtilerin farkına vararak önlem alması engellenir ve hasta kolayca komaya girebilir. Bu etkisi esas olarak  $\beta$ -2 reseptör blokajına bağlıdır. Renin salgısını inhibe ederler; ayrıca empotans da yapabilirler. Fazla lipofilik ilaçlar olduklarından santral sinir sistemine kolayca geçerek; uyuşukluk, bellek bozulması, dezoryantasyon, halüsanasyon, uykusuzluk, yorgunluk ve isteksizlik yapabilirler.

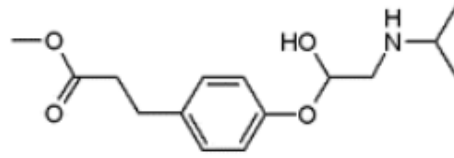
### 2.3.3. Kardiyoselektif $\beta$ Blokerler

$\beta$ -blokerlerin kardiyoselektiflikleri mutlak değil, kısmidir ve doza bağımlıdır. Düşük dozlarda kardiyoselektiflik belirgindir; yüksek dozlarda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik farkı kaybolur. Kardiyoselektif  $\beta$ -blokerlerin başlıcaları; Atenolol, Esmolol, Metoprolol ve Asebutolol'dür. (45).

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların selektif olmayanlara başlıca üstünlükleri şunlardır (44-46):

- Astım ve diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde non-selektif blokerlere göre daha az bronkokonstrüksiyon
- Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokonstrüksiyon
- Diyabetli hastalarda insulin enjeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönmesinde daha az gecikme ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskeleyen

### 2.3.4. Esmolol



Şekil 2.2.Esmolol'un kimyasal yapısı

Esmolol'un kimyasal ismi (metil 3-4[2-hidroksi-3-(isopropilamino) propoksifenil] propiyanathidroklorür)'dür. Etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan  $\beta$ -1 selektif (Kardioselektif) adrenerjik reseptör blokeridir (47-48).

#### Farmakokinetik

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

$\beta$ -blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur. Faz 4 depolarizasyonu azaltır, böylece otomatisiteyi baskılar, A-V iletiyi uzatır, sinus siklusu süresinde artış sağlar ve sinus düğümünün geri dönüş süresini arttırır. Normal sinus ritmi ve atrial uyarı sırasında A-H aralığında (atrium ile his demeti arasındaki ileti hızı) uzama ve antegrad wenkebach siklus süresinde artış sağlar (49).

Esmolol, ester bağlarının eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından (plazma kolinesterazları ya da eritrosit membranındaki asetilkolinesterazları tarafından değil) hidrolizi ile hızla metabolize olur. Metabolizması hepatic ya da renal kan akımından etkilenmez. Esmolol'un total vücut klirensi 285 mL/dk, dağılım yarı ömrü yaklaşık 2 dakika ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır. 50-300  $\mu$ gr/kg/dk dozlarında kararlı durum kan düzeylerine 5 dakika içinde ulaşılır (50-51). Esmolol'un kandaki kararlı durum düzeyleri bu doz aralığında ender olarak artar ve eliminasyon kinetiği bu doz aralığında dozdan bağımsızdır. Kandaki kararlı durum düzeyleri infüzyon süresince korunur ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır. Bu özelliği hasta yanıtına göre titre edilebilme olanağı sağlar. Bolus uygulamasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dakikada başlar (52). Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın % 2'si idrarla değişmeden hızla atılır. Esmolol'un metabolizasyonu sonucu serbest asit ve metanol oluşur. Asit metaboliti

Esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahiptir, ancak kandaki düzeyleri  $\beta$  blokaj etkisi göstermez. Renal yetmezlikte kan düzeyleri artabilir ancak toksik etki beklenmez. Esmolol plazma proteinlerine (Albumin) % 50 oranında bağlanır. Anestezik ajanlar Esmolol'un kardiyak depresan etkilerini artırır. Katekolamin tüketen ilaçlar (Rezerpin) ile birlikte verildiğinde additif etki oluşturabilir.

### **Farmakodinami**

Laringotrakeal entübasyona bağlı meydana gelen hipertansiyon ve kalp atım hızı artması serebrovasküler patolojisi olan hastalarda (kafa içi yer kaplayan oluşum, anevrizma, a-v malformasyon vb.) intraserebral kanamaya yol açabilir. Esmolol'un entübasyonda kullanılması bu tür komplikasyonları azaltır. Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik arter basıncının idamesi çok önemlidir. Esmolol diastolik arter basıncını sistolik arter basıncına göre daha az düşürerek sistemik kan basıncını ve kalp atım hızını kontrol altına almaktadır (53).

### **Anesteziye Kullanımı**

Esmolol'un anesteziye kullanımı (preop., periop. veya postoperatif dönemde);

- Anksiyeteye bağlı semptomların tedavisinde premedikasyon amaçlı
- Antihipertansif, Antiaritmik
- İskemik kalp hastalıkları tedavisinde
- Hipertrofik kardiyomiopatiye preoperatif pulmoner arter akışını ve arteriyel oksijen saturasyonunu düzeltmek amacıyla
- Kafa travmaları ya da subaraknoid kanamalarda artan sempatik aktiviteyi azaltmak amacıyla kullanılır.

### **Dozaj ve Uygulama**

Esmolol bolus ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir. Bolus dozu: 0,5-3 mg/kg'dır. İnfüzyon dozu: 300-500  $\mu$ gr/kg/dk. Yükleme dozu sonrası 50-300  $\mu$ g/kg/dk. infüzyon'dur.

### **Yan Etkiler**

Beta bloker kullanımına bağlı yan etkiler Esmolol kullanımında da görülür.

- Bronkokonstrüksiyon: Yüksek dozlarda görülebilmektedir.
- Hipotansiyon: Doza bağımlı olarak meydana gelir.
- Bradikardi

- Konjestif kalp yetmezliği: Laringotrakeal entübasyonu engellemek için verilen bolus dozlarında bu etki meydana gelmez (54).
- Santral sinir sistemi bulguları: Baş dönmesi, uyuklama, konfüzyon, baş ağrısı, ajitasyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.
- Gastrointestinal sistem bulguları: Bulantı, kusma, çok azında dispepsi, konstipasyon ve ağızda kuruluk gibi yan etkiler görülebilir.
- Cilt: Uygulama yerinde enflamasyon ve sertleşme ile ilişkili yerel reaksiyonlar, çok az miktarda ödem, eritem, deri renginin değişmesi, infüzyon bölgesinde yanma hissi, tromboflebit gibi lokal yan etkiler görülmüştür.

#### **Kontrendikasyonlar**

- Ciddi bradikardi (<50 atım / dak), A-V kalp bloğu, Kardiyojenik şok, Belirgin kalp yetmezliği

#### **2.4. Tiyopental Sodyum**

Anestezi uygulamasında kullanılan tiyobarbitüratlarda 2. karbondaki oksijen atomunun yerini bir sülfür (S) atomu almıştır. Bu küçük kimyasal değişiklikler barbitüratın santral sinir sistemindeki etkisinin çabuk başlamasını ve kısa sürmesini sağlar (55).

Tiyopentalin İ.V uygulamasını takiben santral sinir sistemindeki etkisinin başlangıç zamanı, fizikokimyasal özellikleri ile özellikle yüksek lipid eriyebilirliği ve pKA değerıyla ilgilidir. Tiyopentalin santral etkilerinin şiddeti ise dozla ilgilidir. Yüksek doz etki süresini uzatabilir. Tiyopentalin 3-5 mg/kg dozda uygulanması 10-15 dakika süren bilinç kaybı ve 5-10 dakika süren anestetik devre oluşturur. Tiyopentalin etkisinin kısa olmasının nedeni ilacın beyinden diğer dokulara yeniden dağılımıdır. Tiyopentalin beyinden yeniden dağılımında kaslar ve cilt dokusu yağ dokusundan daha önemli rol oynar. Yağ dokusu gibi az kanlanan dokulara yavaş redistribüsyonu ise tiyopentalin postanestetik santral sinir sistemi etkilerinden kurtulmaya yardım eder. Yağ dokusunun tiyopentale ilgisi çok azdır. Bu nedenle yağ dokusunda tutulması uzun bir zaman alır. Çok kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi çabuk yıkılmalarından değil, kandan çok kısa sürede taşınmalarındandır. Tiyopentalin hepatik metabolizması yavaştır, %1' den azı değişmeden idrarla atılır. Major metabolizma yolu oksidasyondur (55).

### 2.4.1 Etki Mekanizması

Tiyopental esas olarak retiküler aktive edici sistemi deprese eder. Santral sinir sisteminde spesifik sinapslarda iki tip etki oluşturur. İnhibitör nörotransmitterlerin etkilerini kolaylaştırır ve artırır. GABA' nın etkisi ile açılan Cl<sup>-</sup> iyon kanallarının uzun süre açık durumda kalmasına neden olarak ve kanalların içini tıkayarak (kanal blokörü gibi) etki eder. Eksitator nörotransmitterlerin (asetilkolin, glutamik asit) sinaptik etkilerini inhibe eder, yüksek dozlarda sinaptik iletimi bloke eder. (55).

### 2.4.2 Sistemik Etkileri

#### Santral Sinir Sistemi Etkileri

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

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

- Hipnoz, sedasyon, bilinç kaybı.
- Antikonvülsif etki (56-35).

#### Kardiyovasküler Etkileri

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

Damarlarda, direkt olarak damar düz kas adalesini etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Venöz tonusu azaltır ve venöz dönüşte azalmaya neden olur. Histamin salınımına neden olur: Hipotansiyon, ürtiker, allerjik reaksiyon oluşturabilirler (55).

### **Solunum Sistemine Etkileri**

Doza bağılı olarak solunumu deprese eder. Solunum merkezinin CO<sub>2</sub>'e cevap verme yeteneğini baskılar. Laringospazm ve bronkospazma neden olabilir (55-56).

### **Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri**

Tiyopental indüksiyon dozlarında (3-5 mg/kg) karaciğer fonksiyonunda önemli bir değişiklik oluşturmaz. Yüksek dozlarda hepatik fonksiyonlarda geçici değişikliklere neden olabilir. Ancak bu değişikliklerin klinik olarak önemi yoktur. (55-56).

### **Böbrek Fonksiyonu Üzerine Etkileri**

Tiyopentalin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi primer olarak renal kan akımı ile ilgilidir. Kardiyovasküler depresyon renal kan akımında azalma ve böylece böbrek fonksiyonunun azalmasına neden olur (55-56)

### **2.4.3. Diğer Farmakolojik Etkileri**

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

### **2.4.4. Kontrendikasyonları**

Akut intermitant porfiri ve muhtemelen hem sentezinde yetmezlik gösteren diğer porfirilerde kontrendikedir. Rölatif kontrendikasyonları: İnfantlar, yeni doğanlar ve yaşlı hastalar, kardiyak rezervi sınırlı hastalar (Mitral stenoza, kalp tamponadı, hipovolemi), karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve endokrin bozuklukları bulunan hastalar (55).

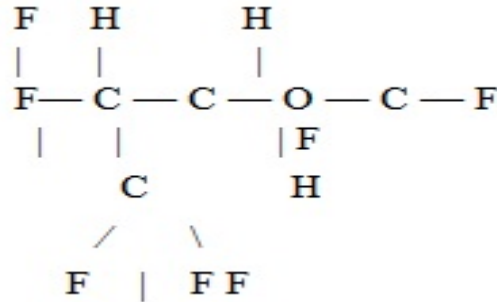
## **2.5. Sevofluran**

Metil eter anestetikler ideal bir volatil anesteziğin taşınması gereken özelliklerin birçoğuna sahiptir. Bunlar arasında moleküler stabilite, alev almama, aritmi yapmama, nöronal eksitasyona yol açmama, kısmi kardiyovasküler stabilite, letal/anestezik konsantrasyonunun büyük olması, düşük konsantrasyonlarda serebral kan akımına ve son organa etkisinin az olması sayılabilir (57).



### 2.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler

Sevofluran metil izopropil eterin florlanmış bir türevidir. Renksiz, oda sıcaklığında sıvı halde, yanıcı olmayan, hoş kokulu bir volatil anesteziiktir (58).



Şekil 2. 3. Sevofluranın kimyasal yapısı (59)

Florometil - 2, 2, 2 - trifloro- 1 - (triflorometil) eter yapısındadır. Kan / gaz çözünürlüğü yaş ile değişmez. Kaynama noktası Halotan, İzofluran ve Enfluran'a eşit, Desfluran'dan daha yüksektir. Sevofluran kimyasal olarak stabildir. Karbondioksit absorbanları ile temasında "Bileşik A" olarak bilinen pentafloroizopropenil florometil eter ve çok az miktarda "Bileşik B" olarak bilinen pentaflorometoksi izopropil florometil eter meydana gelebilir (59). Bileşik A oluşumunun, Sevofluran konsantrasyonu, absorban tipi, anestezi gazlarının akım hızı ve anestezi süresinden de etkilendiği gösterilmiştir (60).

### 2.5.2. Farmakokinetik

Sevofluranın kan/gaz çözünürlük katsayısı  $0,69 \pm 0,05$ 'dir. Alveoler anestezi konsantrasyonu artış hızı, Azot protoksit ve Desfluran'dan yavaş, İzofluran ve Halotan'dan hızlıdır (61).

### 2.5.3. Metabolizma

Sevofluran da, tüm volatil anesteziikler gibi organik ve inorganik for metabolitlerine dönüşür. Oksidasyon sonucu inorganik flor ve heksafloroizopropanol (HFIP) oluşur. HFIP'ün % 85'den fazlası glukronik asitle bağlandıktan sonra hızla idrar metaboliti olarak atılır (62).

#### **2.5.4. Sistemik Etkileri**

##### **Solunum Sistemine Etkileri**

Sevofluran, solunumu doza bağımlı olarak baskılar. Bunu karbondioksite verilen cevapta azalma ve dakika ventilasyon sayısında düşme ile oluşturur. Tidal volüm azalır, solunum sayısı artar. Keskin olmayan kokusu, düşük çözünürlüğü ve solunum sistemine rahatsız edici etkisinin olmaması nedeniyle induksiyonda üstünlük sağlar. (60-63).

##### **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Sevofluran da dahil olmak üzere, günümüzdeki bütün inhalasyon anesteziikleri doza bağımlı olarak negatif inotropik etki yapar ve periferik vazodilatasyonla kardiyovasküler sistemi baskılar.

Sevofluran uygulanan olgularda kalp hızında genellikle değişme olmaz; kardiyak debi, atım volümü ve sistemik vasküler rezistans azalır. Sistemik kan basıncında doza bağımlı azalma oluştururken, pulmoner arter basıncında herhangi bir azalma gözlenmemiştir. Sağlıklı yapılan çalışmalarda sevofluranın sempatik sinir sistemini uyardığı gösterilmiştir (57-64-65). Sevofluran kalsiyum kanallarına etki ederek miyokard kasılmasında azalma oluşturabilir. Ayrıca sevofluranın koroner arterleri genişletici özelliği bulunmakla beraber, 'koroner çalma sendromu' oluşturmadığı bildirilmiştir (66).

##### **Nöromusküler Etkileri**

Oksijen konsantrasyonu %50 olduğunda, yetişkinlerde %4,5 1-9 yaş arasında %2,7 "end-tidal" konsantrasyonlarda kullanıldığında, endotrakeal entübasyona izin verebilecek koşullar oluşturmaktadır. İnhalasyon anesteziikleri hem farmakolojik etki, hem de etki süresi açısından kas gevşeticilerin etkilerini arttırır. Sevofluranın vekuronyum, pankuronyum ve atrakuryumun nöromusküler etkilerini izofluranla eşit düzeyde arttırdığına ilişkin çalışmalar mevcuttur (67).

##### **Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Sevofluran serebral kan akımı ve intrakraniyal basınçta küçük değişiklikler oluşturur ve serebral metabolizma hızını önemli ölçüde azaltır (68). Sevofluran anestezi altında EEG'de epilepsi benzeri aktiviteler gözlenmiş ve derlenme esnasında tonik klonik nöbet benzeri hareketler rapor edilmiştir (69).

### **Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri**

Teorik olarak sevofluranın doğrudan veya immünolojik hepatotoksik bir cevap başlatma riski azdır. Sevofluran düşük doku çözünürlüğü, akciğerlerden hızlı atılım ve yıkım ürünlerinin kararlılığı nedeniyle % 5'den daha az oranda metabolize olur. Sevofluran kullanıldığında, diğer inhalasyon anesteziğinin karaciğer mikrozomal proteinlerine bağlanarak oluşturduğu toksik madde olan trifloroasetik asit ve ilişkili bileşikler oluşmamaktadır. (70-71).

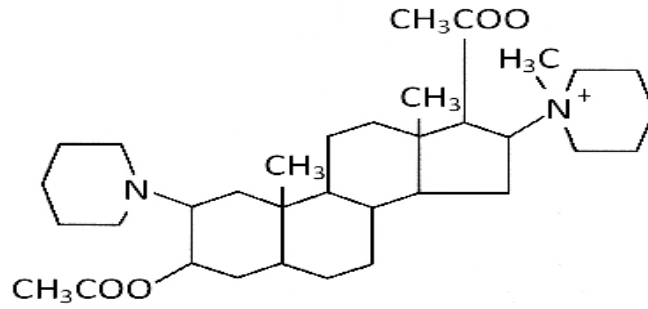
### **Böbrek Fonksiyonu Üzerine Etkileri**

Sevofluran eliminasyonu inorganik florür gibi yan ürünler oluşturarak gerçekleşir. Florürler ise nefrotoksiktir ve bu etki izofluran, desfluran ve halotandan daha yüksektir (70-71). Ancak sevofluran sağlıklı gönüllülerde, uzamış uygulamalarında bile idrar konsantrasyon yeteneğinde bir bozukluğa neden olmamaktadır. Klinik uygulamalarda 2 L/dk taze gaz akım hızında, kapalı devre anestezi sistemi kullanılarak anestezi uygulanan hastalarda, böbrek fonksiyonlarını gösteren parametrelerdeki postoperatif değişikliklerin sıklığı ve derecesi incelendiğinde sevofluran ile diğer ajanlar arasında fark tespit edilmemiştir (59-61). Sevofluran, sodalaym ve baralaym ile temas edince Bileşik A ve B oluşur. Bu bileşiklerin hayvanlarda böbreklere toksik etkileri olduğu gösterilmesine rağmen insanlarda böyle bir bulgu elde edilmemiştir.

## **2.6. Vekuronyum Bromür**

### **2.6.1. Fiziksel Özellikleri**

Vekuronyum demetile olmuş monoquaternal aminosteroid yapısında bir pankuronyum türevidir. Bu küçük yapısal farklılık ilacın fiziksel, kimyasal ve farmakolojik özelliklerini önemli ölçüde değiştirerek, etki gücünü etkilemeksizin ajani yan etkiler bakımından avantajlı hale getirmiştir. Molekül ağırlığı: 638 gr, pH: 4, karanlıkta 24 C'nin altında 3 yıl saklanılabilir. Sulandırıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır (72-73).



Şekil 2.4.Vekuronyum Bromür'ün moleküler yapısı (74)

### 2.6.2. Biyotransformasyon ve Atılım

Metabolizması teorik olarak pankuronyuma benzer, yani deasetilasyonla hidroksi metabolitlere yıkılır. İnsanlarda karaciğer tarafından hızla alınır ve küçük miktarda karaciğerde metabolize edilerek 1/3 kadarı değişmeden safra ile ikincil olarak % 25 kadarı böbreklerden atılır, geri kalanı ise hidroksi metabolitlerine yıkılmaktadır. (72-73-75).

### 2.6.3. Doz ve Uygulama Yolları

Erişkinlerde ED95 dozu 0,05 mg/ kg, entübasyon dozu 0,1-1,2 mg/kg'dır, 0,04 mg/kg başlangıç dozunu takiben 15-20 dakikada bir 0,01 mg/kg'lık ilave dozların uygulanması ile intraoperatif kas gevşemesi sağlanır. Alternatif olarak, 1-3 µg/kg/dak infüzyon dozu ile de iyi kas gevşeme idamesi sağlanabilir. (72-75).

### 2.6.4. Yan Etkileri

Vekuronyum 0,28 mg/kg dozlarda bile önemli kardiyovasküler yan etkilere yol açmaz. Safra ile atılmasına karşın, 0,15 mg/kg'dan yüksek dozda verilmediği sürece karaciğer yetmezliğinde etki süresi belirgin derecede uzamaz. Postpartum hastalarda hepatik kan akımı veya karaciğer alım değişikliklerine bağlı olarak etki süresi uzayabilir. Böbrek yetmezliğinde etkisi değişmez veya çok hafif derecede uzayabilir. Histamin salınımı yapmaz, plasentayı önemli ölçüde geçmez ve göz içi basıncını düşürür (72,74,76-77).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, fakülte etik kurulunun izni ile (16.12.2009 tarih ve 2009/21 sayılı karar) hasta onayları alındıktan sonra, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirildi.

Çalışmaya ASA I\_II olan ve genel anestezi altında elektif cerrahi operasyon geçirecek 18-65 yaş arası 90olgu dahil edildi.hastalar randomizasyonla 3 eşit gruba ayrıldı.Kardiovasküler hastalığı,diabeti,kronik obstüriktif akciğer hastalığı,böbrek ve karaciğer yetmezliği öyküsü olanlar ,bazal sistolik kan basıncı değeri 100mmHg 'nın altında ;diastolik kan basıncı değerleri 50mmHg 'nın altında bulunan ve kalp atım hız 50atım /dak.'nın altında olan,hipertansiyon tedavisinde beta-Blokör kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Operasyonu planlanan hastalar ile bir gün önceden görüşülerek anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Operasyon öncesi hastalara anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce 2 mg intramuskuler (İ.M) midazolamla premedikasyon uygulandı. Hastaların yaş, cinsiyet ve ağırlıkları kaydedildi.

Operasyon masasına alınan hastalara 18 G IV kanül ile damar yolu açıldıktan sonra monitorizasyon işlemleri (EKG, noninvazif kan basıncı, oksijen saturasyonu, idrar sondası) tamamlandı. Tüm hastalara % 100 oksijen ile 3 dk preoksijenizasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu için her üç gruba da 5–7 mg/kg Tiyopental sodyum kirpik refleksi kaybolana kadar verildi. Kas gevşemesi için 0,1 mg/kg vekuronyum bromür uygulandı.. Anestezi idamesi %50 oksijen ,%50azot protoksit ve %2 sevofluran ile yapıldı.

Hastaların ekstübasyon öncesi esmolol ve remifentanil verilmeden önceki kalp atım hızı(KAH),sistolik kan basınçları(SKB),diastolik kan basınçları(DKB),ortalama arter basınçları(OKB),periferik oksijen satürasyonu(SpO2) bazal değerleri ,noninvaziv olarak ölçülerek kaydedildi.

Bütün hastalara çalışma ilaçları ekstübasyondan 2 dakika önce verildi..Kontrol grubuna (Grup K)10cc serum fizyolojik,esmolol grubuna (Grup E) 0.5 mg/kg esmolol ,remifentanil grubuna (Grup R) 0.5 mcg /kg remifentanil iv bolus verildi.Ekstübasyon sonrası 1., 3.,5.,7., 10., dakikalarda KAH;SKB;DKB;OKB,SpO2 değerleri ölçülerek kaydedildi..

### **Verilerin İstatistiksel Analizi**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey testi kullanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup için karşılaştırmalarında Paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4-BULGULAR

Bu çalışma yaşları 18 ile 70 arasında değişmekte olan 90 olgu üzerinde uygulandı. Hastaların tamamı ASA I veya II idi. Olguların ortalama yaşı  $42,78 \pm 12,87$  idi. Olguların ortalama kilosu  $66,71 \pm 13,36$  idi.

Hastaların gruplara göre demografik verileri Tablo 'da gösterildiği şekilde idi.

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin gruplara göre bulguları

Demografik Özellikler		Kontrol		Esmolol		Remifentanil		p
		Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	
Yaş		44,30	13,26	41,13	13,00	42,90	12,57	0,705
Ağırlık		66,43	15,59	63,53	10,38	70,17	13,19	0,140
		N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	16	53,3	18	60	15	50	0,605
	Erkek	14	46,6	12	40	15	50	
ASA	I	17	56,7	16	53,3	18	60	0,540
	II	13	43,3	14	46,6	12	40	

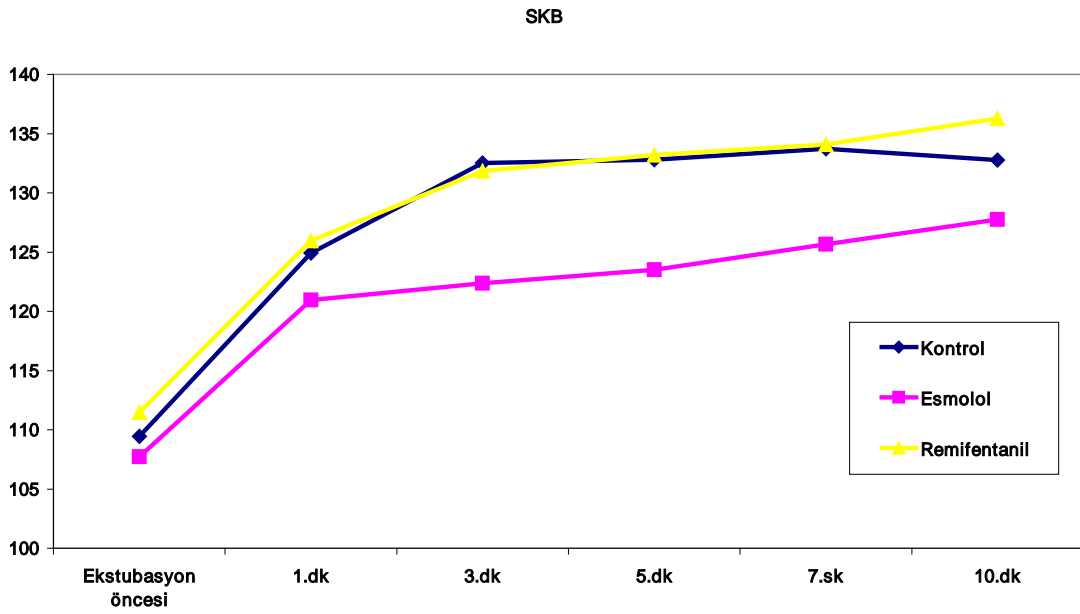
\* $p > 0,05$

Gruplara göre olguların yaş,cinsiyet,ASA ve ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ( $p > 0,05$ ).

Tablo 4.2. Gruplara göre SKB dağılımı

SKB	Kontrol		Esmolol		Remifentanil		p
	Ort ±	Sd	Ort ±	Sd	Ort ±	Sd	
Ekstubasyon öncesi	109,43	15,43	107,73	15,70	111,47	18,30	0,682
1.dk	124,93	19,36	120,97	18,79	125,97	20,90	0,586
3.dk	132,53	19,37	122,37	19,13	131,83	17,88	0,070
5.dk	132,80	18,30	123,50	20,24	133,20	16,62	0,076
7.sk	133,73	16,00	125,67	18,06	134,10	18,99	0,120
10.dk	132,77	14,64	127,77	17,68	136,27	15,31	0,122

SKB'nin ekstubasyon öncesi, 1.dk, 3.dk, 5.dk, 7.dk ve 10.dk değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p > 0,05$ ).



Şekil 4.1. Grupların Sistolik Kan Basıncı Ölçümlerine Göre Dağılımı

Kontrol grubunda; SKB'nin ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,01$ ). 1. dk SKB değerine göre 3.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,05$ ). 3. dk SKB değerine göre 5.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 5. dk SKB değerine göre 7.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 7. dk SKB değerine göre 10.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ).

Esmolol uygulanan grupta; SKB'nin ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,01$ ). 1. dk SKB değerine göre 3.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 3. dk SKB değerine göre 5.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 5. dk SKB değerine göre 7.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 7. dk SKB değerine göre 10.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ).

Remifentanil uygulanan grupta; SKB'nin ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,01$ ). 1. dk SKB değerine göre 3.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 3. dk SKB değerine göre 5.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel



olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk SKB değerine göre 7.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk SKB değerine göre 10.dk SKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.3. Gruplara göre DKB dağılımı

DKB	Kontrol		Esmolol		Remifentanil		p
	Ort $\pm$	Sd	Ort $\pm$	Sd	Ort $\pm$	Sd	
<b>Ekstubasyon öncesi</b>	61,60	13,97	66,20	14,90	64,93	15,13	0,459
<b>1.dk</b>	71,63	15,71	74,33	16,57	76,93	19,11	0,493
<b>3.dk</b>	78,47	17,64	76,20	16,49	84,37	16,01	0,155
<b>5.dk</b>	82,40	16,09	75,80	14,10	85,57	14,88	<b>0,042*</b>
<b>7.sk</b>	85,60	10,63	77,40	11,25	87,43	14,28	<b>0,004**</b>
<b>10.dk</b>	85,80	10,57	77,90	12,09	88,63	10,55	<b>0,001**</b>

\* $p<0,05$

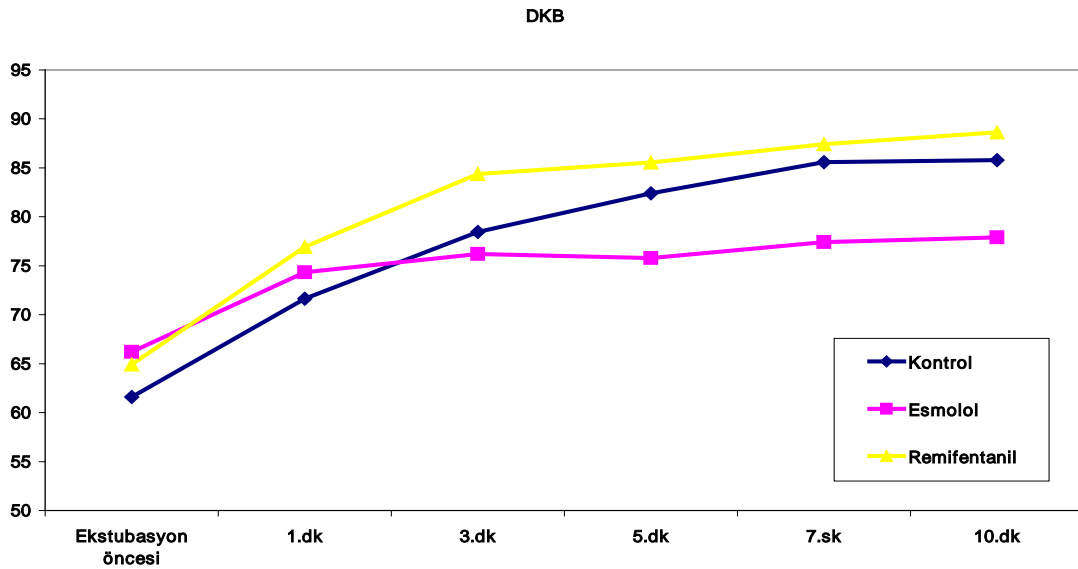
\*\* $p<0,01$

DKB'nin ekstubasyon öncesi, 1.dk ve 3.dk değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p>0,05$ ).

DKB'nin 5.dk değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. ( $p<0,05$ ). 5.dk'da Esmolol uygulanan olguların DKB değeri ortalaması, Remifentanil uygulanan olguların DKB değeri ortalamasından anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p<0,05$ ).

DKB'nin 7.dk değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu. ( $p<0,01$ ). 7.dk'da Esmolol uygulanan olguların DKB değeri ortalaması, kontrol grubundan ( $p<0,05$ ) ve Remifentanil uygulanan ( $p<0,05$ ) olguların DKB değeri ortalamasından anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p<0,05$ ).

DKB'nin 10.dk değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu. ( $p<0,01$ ). 10.dk'da Esmolol uygulanan olguların DKB değeri ortalaması, kontrol grubundan ( $p<0,05$ ) ve Remifentanil uygulanan ( $p<0,01$ ) olguların DKB değeri ortalamasından anlamlı olarak düşük bulundu.



Şekil 4.2. Grupların Diastolik Kan Basıncı Ölçümlerine Göre Dağılımı

Kontrol grubunda; DKB'nin ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,01$ ). 1. dk DKB değerine göre 3.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,01$ ). 3. dk DKB değerine göre 5.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 5. dk DKB değerine göre 7.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 7. dk DKB değerine göre 10.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ).

Esmolol uygulanan grupta; DKB'nin ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,01$ ). 1. dk DKB değerine göre 3.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 3. dk DKB değerine göre 5.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 5. dk DKB değerine göre 7.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 7. dk DKB değerine göre 10.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ).

Remifentanil uygulanan grupta; DKB'nin ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,01$ ). 1. dk DKB değerine göre 3.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,05$ ). 3. dk DKB değerine göre 5.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). 5. dk DKB değerine göre 7.dk DKB değerinde

görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk DKB değerine göre 10.dk DKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

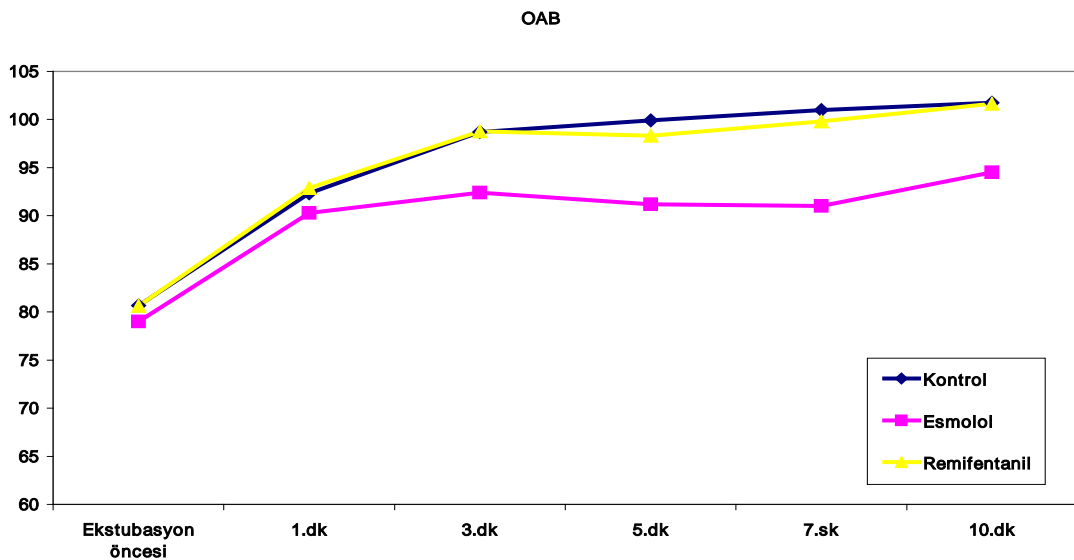
Tablo 4.4. Gruplara göre OKB dağılımı

OKB	Kontrol		Esmolol		Remifentanil		p
	Ort $\pm$	Sd	Ort $\pm$	Sd	Ort $\pm$	Sd	
Ekstubasyon öncesi	80,67	14,34	79,00	14,81	80,63	14,33	0,879
1.dk	92,33	18,06	90,30	18,28	92,90	16,43	0,835
3.dk	98,70	18,78	92,40	16,52	98,77	16,94	0,273
5.dk	99,90	17,23	91,20	15,71	98,33	11,28	0,061
7.dk	101,00	12,92	91,00	11,72	99,80	13,22	<b>0,005**</b>
10.dk	101,73	11,84	94,50	17,63	101,63	9,89	0,065

\*\* $p<0,01$

OKB'nin ekstubasyon öncesi, 1.dk, 3.dk, 5.dk ve 10.dk değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p>0,05$ ).

OKB'nin 7.dk değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. ( $p<0,01$ ). 7.dk'da Esmolol uygulanan olguların OKB değeri ortalaması, kontrol grubundan ( $p<0,01$ ) ve Remifentanil uygulanan ( $p<0,05$ ) olguların OKB değeri ortalamasından anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p<0,05$ ).



Şekil 4.3. Grupların Ortalama Kan Basıncı Ölçümlerine Göre Dağılımı

Kontrol grubunda; OKB'in ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p<0,01$ ). 1. dk OAB değerine göre 3.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p<0,05$ ). 3. dk OAB değerine göre 5.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk OKB değerine göre 7.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk OAB değerine göre 10.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

Esmolol uygulanan grupta; OKB'in ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p<0,01$ ). 1. dk OKB değerine göre 3.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 3. dk OKB değerine göre 5.dk OKB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk OKB değerine göre 7.dk OKB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk OKB değerine göre 10.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

Remifentanil uygulanan grupta; OKB'in ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p<0,01$ ). 1. dk OKB değerine göre 3.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 3. dk OKB değerine göre 5.dk OKB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk OKB değerine göre 7.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk OKB değerine göre 10.dk OKB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

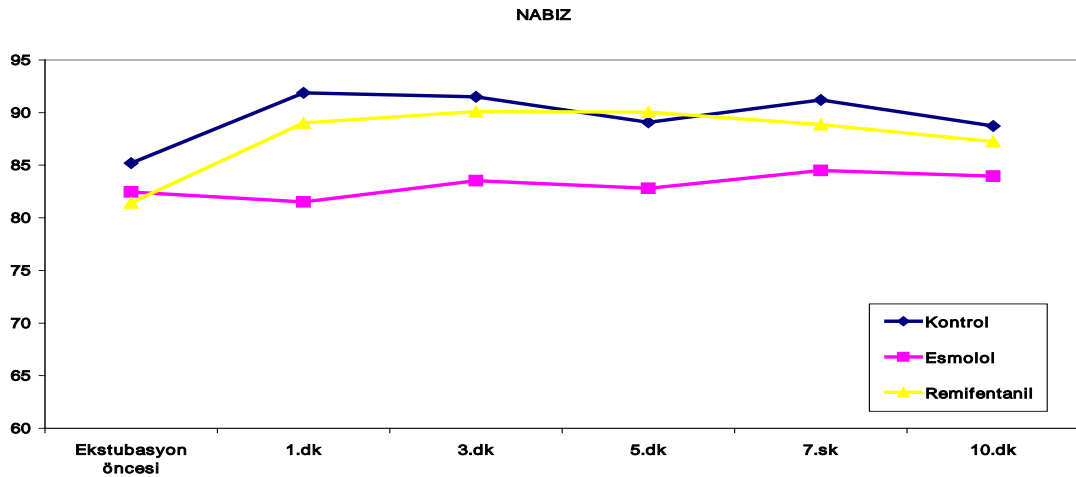
Tablo 4.5. Gruplara göre nabız dağılımı

NABIZ	Kontrol		Esmolol		Remifentanil		p
	Ort $\pm$	Sd	Ort $\pm$	Sd	Ort $\pm$	Sd	
<b>Ekstubasyon öncesi</b>	85,20	11,91	82,47	15,76	81,43	14,01	0,561
<b>1.dk</b>	91,87	14,25	81,50	12,41	89,03	12,88	<b>0,009**</b>
<b>3.dk</b>	91,50	15,87	83,53	13,26	90,10	14,88	0,087
<b>5.dk</b>	89,07	17,74	82,80	11,89	90,03	16,28	0,152
<b>7.sk</b>	91,20	17,74	84,50	12,41	88,87	16,36	0,249
<b>10.dk</b>	88,73	16,68	83,97	12,30	87,23	15,78	0,458

**\*\* $p<0,01$**

Nabız'ın ekstubasyon öncesi, 3.dk, 5.dk, 7.dk ve 10.dk değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p>0,05$ ).

Nabız'ın 1.dk değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. ( $p<0,01$ ). 1.dk'da Esmolol uygulanan olguların nabız değeri ortalaması, kontrol grubundan ( $p<0,01$ ) olguların nabız değeri ortalamasından anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p<0,05$ ).



Şekil 4.4. Grupların Kalp Atım Hızlarına Göre Dağılımı

Kontrol grubunda; nabız'ın ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk nabız değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p<0,01$ ). 1. dk nabız değerine göre 3.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 3. dk nabız değerine göre 5.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk nabız değerine göre 7.dk nabız değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk nabız değerine göre 10.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

Esmolol uygulanan grupta; nabız'ın ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 1. dk nabız değerine göre 3.dk nabız değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 3. dk nabız değerine göre 5.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk nabız değerine göre 7.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk nabız

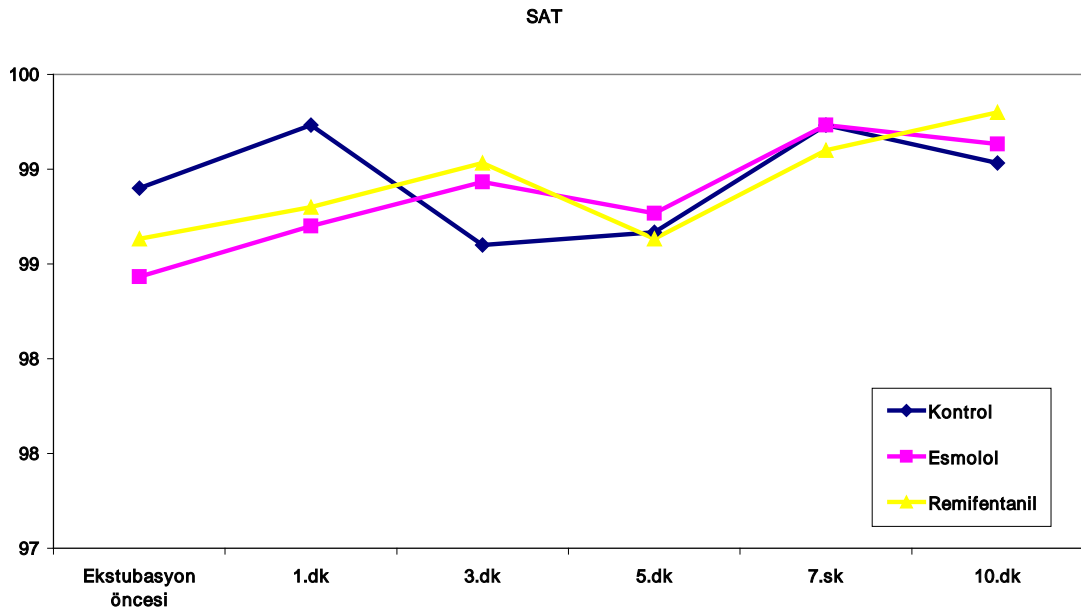
değerine göre 10.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

Remifentanil uygulanan grupta; nabız'ın ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk nabız değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p<0,01$ ). 1. dk nabız değerine göre 3.dk nabız değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 3. dk nabız değerine göre 5.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk nabız değerine göre 7.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk nabız değerine göre 10.dk nabız değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.6. Gruplara göre SAT dağılımı

SAT	Kontrol		Esmolol		Remifentanil		p
	Ort ±	Sd	Ort ±	Sd	Ort ±	Sd	
<b>Ekstubasyon öncesi</b>	98,90	1,27	98,43	1,72	98,63	1,27	0,551
<b>1.dk</b>	99,23	2,90	98,70	1,51	98,80	1,42	0,497
<b>3.dk</b>	98,60	1,48	98,93	1,34	99,03	1,27	0,437
<b>5.dk</b>	98,67	1,69	98,77	1,79	98,63	2,08	0,913
<b>7.sk</b>	99,23	1,22	99,23	1,38	99,10	1,71	0,978
<b>10.dk</b>	99,03	1,25	99,13	1,17	99,30	,92	0,831

SAT'ın ekstubasyon öncesi, 1.dk, 3.dk, 5.dk, 7.dk ve 10.dk değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.5. Grupların Satürasyon Değerlerine Göre Dağılımı

Kontrol grubunda; SAT'ın ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 1. dk SAT değerine göre 3.dk SAT değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 3. dk SAT değerine göre 5.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk SAT değerine göre 7.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk SAT değerine göre 10.dk SAT değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

Esmolol uygulanan grupta; SAT'ın ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 1. dk SAT değerine göre 3.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 3. dk SAT değerine göre 5.dk SAT değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk SAT değerine göre 7.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk SAT değerine göre 10.dk SAT değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

Remifentanil uygulanan grupta; SAT'ın ekstubasyon öncesi değerine göre 1.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 1. dk SAT değerine göre 3.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 3. dk SAT değerine göre 5.dk SAT değerinde görülen düşüş

istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 5. dk SAT değerine göre 7.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). 7. dk SAT değerine göre 10.dk SAT değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).



## 5-TARTIŞMA

Laringoskopi ve trakeal entübasyon sıklıkla arteriyal kan basıncı ve kalp hızında belirgin artışlara neden olur. Trakeal ekstübasyon da entübasyon gibi hipertansiyon ve taşikardiye neden olur (26).

Ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişikliklerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, plazma katekolamin seviyelerinde artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (6). Ayrıca, ağrı, anesteziden çıkış, trakeal irritasyon gibi stimulusların da ekstübasyondaki hemodinamik değişiklikler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir(16, 78).

Daha önce yapılan araştırmalarda, ekstübasyon sırasında kan basıncı ve kalp hızında 5-15 dakika süren orta derecede bir artış olduğu ve bu artışın önemli bir problem oluşturmadığı, ancak bazı hasta gruplarında istenmeyen sonuçları olabileceği bildirilmiştir (79,80,81). Yapılan iki çalışmada trakeal ekstübasyon sırasındaki hemodinamik değişikliklerin koroner arter hastalarında miyokardiyal O<sub>2</sub> talebinde tehlikeli artışa neden olabileceği bildirilmiştir (26,82).

Lowrie ve ark. yaptıkları çalışmada, entübasyon sonrası plazma noradrenalin konsantrasyonlarında artma ve buna bağlı kalp hızı ve diyastolik kan basıncında yükselme, ekstübasyon sonrasında ise plazma adrenalin konsantrasyonlarında artış ve buna bağlı olarak da kalp hızında artış olduğunu bildirmişlerdir. Bunu da cerrahi süresince ve sonrasında adrenalin artışının cerrahi travmaya fizyolojik yanıtın göstergesi olabileceğini, noradrenalin cevabının olmamasını ise, ekstübasyon sırasında laringoskopiye bağlı uyarıların olmamasına ve trakeal entübasyona göre daha az uyarı olmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (6). Araştırmacılar ekstübasyona hemodinamik yanıtın kontrolünde, alfentanil, fentanil, lidokain, esmolol, prostoglandin E<sub>1</sub>, deksmedetomidin, diltiazem, verapamil gibi farmakolojik ajanlar kullanmışlardır (83).

Wang ve ark. esmololün farklı dozlarının ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıt üzerine etkilerini incelemek için 5 grup hasta üzerinde çalışmışlar. Ekstübasyondan 2 dakika önce Grup A: 10 ml salin, Grup B: 0,5 mg/kg esmolol, Grup C: 1 mg/kg esmolol, Grup D: 1,5 mg/kg esmolol ve Grup E: 2,0 mg/kg esmolol verilmiştir. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı; premedikasyon, ekstübasyon öncesi ve sonrasında 1, 3, 5, 10. dakikalarda kayıt edilmiştir. Grup A'da

ekstübasyonda ve 1. dakikadaki tüm parametrelerde artış görülmüştür. Grup B'de diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ekstübasyon esnasında yükselmiş, fakat grup A'ya göre daha düşük bulunmuştur. Grup C, D, E de tüm parametreler A ve B gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Premedikasyon öncesi değerlerle karşılaştırılınca ekstübasyon sonrası kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerlerinde esmololün 1,5 ve 2,0 mg/kg'lık dozları ile belirgin düşüş sağlandığı ve en iyi yanıtın bu dozlarla alındığı bildirilmiştir. Sadece 2,0 mg/kg esmolol uygulanan grupta 3 hastada bradikardi görülmüştür (84). Çalışmamızda bu çalışmaya paralel olarak esmolol grubunda 1. Dk da tüm parametrelerde artış tespit edilmiş ancak 3.dk dan sonra SKB artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş ,yine 3.dk dan sonra DKB ve OAB da istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir.

Dyson ve ark. yaptıkları çalışmada ekstübasyon öncesi esmololün 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,0 mg/kg'lık dozları ve kontrol grubu olarak da İ.V. salin kullanılmıştır. Kontrol grubunda, ekstübasyonda kalp hızı ve kan basıncında belirgin artış olmuştur. Ekstübasyon sonrası kalp hızı yanıtının kontrolünde tüm verilen esmolol dozları başarılı olmuştur. Sistolik kan basıncı 1,5 mg/kg ve 2,0 mg/kg esmolol dozları ile kontrol edilebilmişken, 1 mg/kg esmolol ile kontrol edilemediği görülmüştür. 2,0 mg/kg esmolol ile belirgin hipotansiyon görüldüğü için, trakeal ekstübasyondaki hemodinamik yanıtın kontrolünü sağlamada 1,5 mg/kg esmololü en iyi doz olarak tavsiye etmişlerdir (12)

O'Dywer ve ark. kardiyak cerrahi uygulanan hastaların ekstübasyonu esnasında oluşan hemodinamik yanıtların esmolol kullanımı ile azaltılmasını amaçladıkları çalışmada, bir grup hastaya anesteziklerin kesilmesinden ve kas gevşeticinin etkisinin geri döndürülmesinden hemen önce 500 µg/kg/dk esmolol bolus olarak verilmiş ve 100 µg/kg/dk infüzyonla devam etmiş, diğer gruba ise salin verilmiş. Kontrol grubunda ekstübasyonda kalp hızı ve kan basıncında artma olmuşken, esmolol grubunda bu artış izlenmemiştir. O'Dywer ve ark. özellikle hipertansiyon hastalığı olanlarda esmololün daha yüksek bolus ve infüzyon dozlarının kullanılmasının etkili olabileceğini bildirmişlerdir (85).

Fuhrman ve ark. esmolol ve alfentanilin ekstübasyon ve anesteziden uyanma esnasında oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Birinci gruba salin infüzyonu sonrası salin bolus verilmiş, ikinci

gruba salin infüzyonu sonrası 5 µg/kg bolus alfentanil ve üçüncü gruba da 300 µg/kg/dk esmolol infüzyonu sonrası 500 µg/kg bolus esmolol verilmiştir. Esmolol grubunda anesteziden uyanma ve ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri kontrol altına alınmıştır. Alfentanil grubunda ise anesteziden uyanma kontrol edilirken, ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri tam olarak kontrol edilememiştir. Ayrıca bu grupta ekstübasyon zamanının uzamış olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple Fuhrman ve ark. ekstübasyon sonrası hemodinamik yanıtın kontrolünde esmololu önermişlerdir (80). Çalışmamızda Fuhrman ve ark. çalışmalarında olduğu gibi esmolol ve remifentailin ekstübasyon ve anesteziden uyanma esnasında oluşan kalp hızı ve sistolik ,diyastolik,ve ortalama kan basıncı üzerindeki etkilerini karşılaştırdık . Esmolol grubunda anesteziden uyanma ve ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve sistolik diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri kontrol altına alınmıştır. Remifentanil grubunda ise anesteziden uyanma kontrol edilirken, ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve sistolik,diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri tam olarak kontrol edilememiştir .Bunun sebebini ise remifentanil dozunun düşük olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Lim ve ark. intrakraniyal cerrahi uygulanan hastalarda ekstübasyona bağlı kardiyovasküler cevabı kontrol amacıyla 2 ayrı dozda esmolol infüzyonu kullanmışlardır. Gruplara 100 µg/kg/dk ve 200 µg/kg/dk esmolol infüzyonları ve kontrol grubu olarak da salin verilmiş. Sistolik arter basıncı ve kalp hızı uyanma döneminde her üç grupta da artmış, ekstübasyonda ise pik yapmıştır. İstatistiksel olarak bir fark olmamakla birlikte 200 µg/kg/dk'lık doz daha etkin olarak bildirilmiştir. Esmolol infüzyonu alan hastalardan ikisi bradikardi için medikasyona ihtiyaç duymuştur (86).

Yapılan çalışmalarda esmololün farklı dozları kullanıldığı gibi farklı uygulama yolları da kullanılmıştır. O'Dywer, Fuhrman ve Lim infüzyon şeklini kullanmışlar. Biz ise Wang ve Dyson gibi bolus şeklini tercih ettik. Dyson'ın çalışmasında 1,5 mg/kg esmolol kullanılan grupta hipotansiyon görülmediği bildirilmiştir.Çalışmamızda dyson ve arkadaşlarının çalışmalarına paralel olarak hipotansiyon ve bradikardi görülmedi. Remifentanil laringoskopi, trakeal entübasyon ve diğer kısa süreli ağrılı uyaranlara bağlı akut hiperdinamik cevapların önlenmesinde rahatlıkla kullanılabilen bir opioid ajandır (87-88).

Houge ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada anestezi indüksiyonunda 1 mg/kg remifentanil kullanmışlar ve infüzyonu takiben %10 hastada hipotansiyon rapor etmişlerdir (89).

Grant ve arkadaşları indüksiyonda kullandıkları 0.5, 1.0, 2 mg/kg remifentanil ile hastalarda (her 3 grupta da) indüksiyon ve entübasyon sonrasında arteriyel kan basıncında azalma tesbit etmişler ve bu azalma 'base-line' değere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (90).

Thompson ve arkadaşları trakeal entübasyona hemodinamik cevapta remifentanilin etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, indüksiyonda 1 mg/kg remifentanil ile ilişki olarak bradikardi rapor etmişler ve sonuç olarak trakeal entübasyon ve laringoskopiye hemodinamik cevabın baskılanmasında remifentanilin önerilebileceği sonucuna varmışlardır (91).

Çalışmamızda ekstübasyon öncesinde verdiğimiz 0,5mg /kg remifentanil ile ekstübasyon sonrası 1-3-5-7-10.dk larda SKB,DKB,OKB,KAH,SAT değerlerini kaydettik, ortalama arter basıncında ve KAH da azalma tespit ettik ama istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemedik.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kısa etkili bir  $\beta$ -bloker olan Esmolol'un, ekstübasyon işlemi sonrası oluşan kalp atım hızı ve tansiyon arteriyel değerlerindeki artışı baskılamak amacıyla kullanıldığımız bu çalışmada hastalarda ekstübasyona yanıtla oluşan ve kardiyak aktivitede artışla sonlanan taşikardi cevabı iyi kontrol edilebilmiştir.

Farmakodinamik özellikleri fentanil ve derivelerine benzer şekilde tipik bir mü opioid reseptör agonisti olan remifentanil hastalarda ekstübasyona yanıt olarak oluşan ve kardiyak aktivitede artışla sonlanan taşikardi cevabını yeterli kontrol edememiştir.

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler şöyledir:

1.Esmolol, ekstübasyon sonrası gelişen taşikardi cevabını baskılamakta remifentanile göre etkili olmuştur..

2.Esmolol kullanılan grupta da ekstübasyon işlemleri rahat ve daha kolay gerçekleştirilmiştir.

3.Esmolol ve remifentanil kullanılan gruplarda da ciddi yan etki görülmemiştir.

Kardiyoselektif en kısa etkili  $\beta$ -bloker olması ve ekstübasyona yanıt olarak gelişen taşikardiyi kontrol altına almakta başarılı olması nedeniyle esmololün, taşikardisi olan uygun vakalarda anestezi indüksiyonunda bu amaçla tercih edilebileceği kanısındayız. Ancak, hastalarda tansiyon değerlerinde oluşan yükselmeyi ve taşikardiyi baskılamakta etkisiz kalan remifentanil dozu için, etkin dozlara çıkarak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıtı kontrolde esmololün remifentanile göre daha etkin olduğunu tespit ettik.

## KAYNAKLAR

1. Cranfield KAW, Bromley LM. Minimum Alveolar Concentration of Desflurane for Tracheal Extubation in Deeply Anaesthetized, Unpremedicated Children. *Br J Anaesth* 1997; 78:370-371.
2. Hamaya Y, Dohi S. Differences in Cardiovascular Response to Airway Stimulation at Different Sites and Blockade of The Response by Lidocaine. *Anesthesiology* 2000; 93:95-103.
3. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. Airway Management. In: *Clinical Anesthesiology*. 3 rd Edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2002; 59-85.
4. Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon In: *Klinik Anestezi*. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004, 243-273.
5. Hung O. Understanding Hemodynamic Responses to Tracheal Intubation. *Can J Anaesth* 2001; 48:723-726.
6. Lowrie A, Johnson PL, Fell D, Robinson W. Cardiovascular and Plazma Catecholamine Responses at Tracheal Extubation. *Br J Anaesth* 1992; 68:261-263.
7. 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.
8. Lev R, Rosen P. Prophylactic Lidocaine Use Preintubation: A Review. *J Emerg Med* 1994; 12:499-506.
9. Bansal S, Pawar M. Hemodynamic Responses to Laryngoscopy and Intubation in Patients with Pregnancy-Induced Hypertension: Effect of Intravenous Esmolol with or without Lidocaine. *Int J Anesth*. 2002; 11:4-8.
10. Kurian SM, Evans R, Fernandes NO, et al. The Effect of An Infusion of Esmolol on The Incidence of Myocardial Ischaemia During Tracheal Extubation Following Coronary Artery Surgery. *Anaesthesia* 2001; 56:1163-1968.

11. Bidwai AV, Rogers CR, Stanley TH. Blood Pressure and Pulse-Rate Responses to Endotracheal Extubation with and without Prior Injection of Lidocaine. *Anesthesiology* 1979; 51:171-173.
12. Dyson A, Isaac PA, Pennant JH, et al. Esmolol Attenuates Cardiovascular Responses to Extubation. *Anesth Analg* 1990; 71:675-678.
13. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Fentanyl Attenuates Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:85-89.
14. Gong Z., Luo A. Effect of alfentanil and esmolol on hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. *Chin Med Sci J.* 1999 Sep; 14: 189-192
15. Glass PSA, Gan TJ, Howell SA. Review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 199; 89: 7-14
16. Miller KA, Harkin CP, Christopher P, Bailey PL. Postoperative Tracheal Extubation (Review Article). *Anesth Analg* 1995; 80: 149-72. ,
17. Esener Z. Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1991:107-116, 177-193. 1995; 80: 149-172.
18. Özyurt G. Yoğun Bakım. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı, 1992:71- 80, 93-107.
19. Esener Z. Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1991:43-86.
20. Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K. Handbook of Clinical Anesthesia. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991:46-58.
21. Stone D.J., Gal T.J. Airway Management. Miller R.D. Anesthesia. Fourth Edition, New York: Churchill Livingstone, 1994: 1403-1435.
22. Snow J.C., Çeviren Elar Z. Anestezi El Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi, 1986: 119- 137.
23. Cooper Richard M. Safe Extubation. *Anesthesiology Clinics of North America-The Difficult Airway II.* Philadelphia, 1995;13:3, 683-707.

24. Willenkin R.L., Polk S.L. Management of General Anesthesia. Miller R.D. Anesthesia . Fourth Edition, New York: Churchill Livingstone, 1994: 1045-1056.
25. Esener Z.K. Pediatrik Anestezi. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1995:175-192.
26. Hartley M., Vaughan R.S. Problems Associated With Tracheal Extubation. British Journal of Anaesthesia, 1993; 71: 561-568.
27. Erhan Ö.L., Önal S.A., Yaşar M.A., Bayar M.K. Ders Notları, Anestezi Sırası ve Sonrası Komplikasyonları, 1996: 41-42, 61-66.
28. Chung D.C., Rowbottom S.J. A Very Small Dose of Suxamethonium Relieves Laringospasm: Case Report. Anaesthesia 1993; 48: 229-230.
29. Esener Z. Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1991: 135-155.
30. Telci L. Genel Anestezide Solunum Sistemine Ait Komplikasyonlar. Türk Anest. Ve Rean. Cem. Mecmuası 1986; 14: 78-85.
31. Morgan G.E., Mikhail M.S. Clinical Anesthesiology, Second Edition, Appleton & Lange, Stamford: 1996: 207-208.
32. Esener Z. Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1991: 440-445.
33. Christensen A.M., Willemoes-Larsen H., Lundby L., Jacobsen K.B. Postoperative Throat Complaints After Tracheal Intubation. British Journal of Anaesthesia 1994; 73: 786-787.
34. Gürsoy F., Tilgen H., Akpolat N., Saydam S., Gürel A. Postoperatif Boğaz Ağrısına Etki Eden Faktörler. XXIX Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 17-22 Ekim 1995; Mersin, Kongre Özet Kitabı, 172-173.
35. Kayhan Z. Narkotik Analjezikler. In: Kayhan Z, ed. Klinik Anestezi. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004: 104-108.
36. Morgan GE, Mikhail MS, Murrey MJ, Larson C. Opioidler. In: Tulunay M, Cuhruk H,eds. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 164-169.
37. Iyilikci L, Balkan BK, Gokel E, Gunerli A, Ellidokuz H. The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. J Clin Anesth 2004;16(7):499-502.



38. Morgan G, MS M, MJ M, C L. Ağrı Tedavisi. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 309-358. Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 273-376.
39. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999;89:S7-14.
40. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996;52:417-427.
41. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993;77:1031-1040.
42. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996;84:821-833.
43. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD, ed. Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 273-376.
44. Kayaalp Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri. *Tıbbi Farmakoloji*. Altıncı baskı,1992 cilt 2; 1316-1349.
45. Leonard. S.Jacob: National Medical Series 3rd edition: Beta Adrenoceptor Blockers P: 95-144.
46. London M.J. Drug affecting adrenoceptors: $\beta$  adrenergic antagonists. In: Bowdle T.A.,Horita A. The pharmogical Bas. Of Anes. NY: Chuchill Livingstoneİnc;1994.
47. Gorczynski RJ, Shaffer JE, Lee RJ. Pharmacology of ASL-8052, a novel  $\beta$ -adrenergic receptor antagonist with an ultrashort duration of action. *J.Cardiovasc Pharm* 1983;85:668 677.
48. Sum CY, Yacobi A,Kartznel, Stampfli H. Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta blocer, and of its major metabolite. *Clin. Pharm. Ther.*1983;34:427-434.
49. Murthy VS, Frishman WH. Controlled beta-reseptör blockade with esmolol and restolol. *Pharmacotherapy* 1988; 8: 168-182

50. Lowenthal DT, Porter RS, Saris RS, et al: Clinical pharmacology, pharmacodynamics, and interactions with esmolol. *Am J Cardiol* 1985;56: 14-18F.
51. Kaplan JA: Role of ultrashort-acting beta-blockers in the perioperative period. *Cardiothoracic Anesth* 1988;2:682-691
52. Sinetos AL, Hulse J, Pritchett EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol administered as an intravenous bolus. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41;112-117.
53. Roy WL, Edelist G, Gilbert B: Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesthesiology* 1979;51:393-397.
54. Prys-Roberts C, Greene LT, Melocho R. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II: Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br.J.Anesth.*1971;43:531-547.
55. Morgan E.G, Mikhail M.S. Murray M.J. Lason C.P. Specific nonvolatile anesthetic agents. Barbiturates. In: *Clinical Anesthesiology* 3rd ed, Lange Medical books New York, USA, 2002;157-164.
56. Hemmings H.C. Pharmacology of nonopioid intravenous anesthetics. In: Weinberg GL. (Ed). *Basic Science Review of Anesthesiology*, 1st Ed. The McGraw-Hill Companies, USA 1997; 16-27.
57. Scheller MS. New volatile anesthetics: Desflurane and Sevoflurane. *Seminars in Anesthesia* 1992; 11: 114-122.
58. O'Keefe NJ, Healy TEJ. The role of new anesthetic agents. *Pharmacology fTherapeutics* 1999; 84: 233-248.
59. Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54: 100-106.
60. Frink EJ, Ghantaous H, Malan TP. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992; 74: 231-235.

61. Yasuda N, Lockhart SH, Eger E. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991; 72: 316-324.
62. Brown BR, Frink EJ. Biodegradation and organ toxicity of new volatile anesthetics. *Current opinion in Anesthesiology* 1993; 6: 644-647.
63. Shimizu T, Abe K, Kinouchi K. Arterial oxygenation during one lung ventilation. *Can J Anesth* 1997; 44: 1162-1176.
64. Elar Z. İnhalasyon anestezi. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 1999: 128-138.
65. Ikeda K, Katoh T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of new volatile anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology* 1993; 6: 639-43.
66. Kersten JR, Brayer AP, Pagel BS. Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994; 81: 995-1004.
67. Mrita T, Tsukagoshi H, Sugaya T. The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium. *Br J Anaesth* 1994; 74: 465-467.
68. Biebuyck JF, Eger EI II. New Inhalation Anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80 : 906-918.
69. Mazze RI, Sungar D. Sevoflurane Kompendiyum. Merkezi sinir sistemi. İstanbul, Deomed Medikal Yayıncılık, 2001: 31-33.
70. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane: Along-awaited volatile anesthetic. *Br J Anesth* 1996; 76: 435-445.
71. Frink EJ, Brown B. The hepatic effect of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81 : 465-505.
72. Esener Z. Klinik anestezi. 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 151-180.
73. Prielipp R, Coursin DB, Scuderi PE, et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51 W89.
74. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ ed(s). *Clinical Anaesthesiology*. Newyork,

- Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002: 179-198.
75. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (ed). Anaesthesia. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2006: 481-572.
  76. Lien CA, Matteo MD, Richard S, Ornstein E. Distribution and elimination, activation of vecuronium in the elderly. *Anaesth Analg* 1991; 73: 39-42.
  77. Hunter JM. Rocuronium the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996; 76: 481-483.
  78. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Attenuation of Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation: Verapamil Versus Diltiazem. *Anesth. Analg.* 1996;82:1205-1210.
  79. Jin F, Chung F. Minimizing Perioperative Adverse Events In The Elderly. *Br J Anaesth* 2001; 87:608-624.
  80. Fuhrman TM, Ewel CL, Pippin WD. Comparison of the Efficacy of Esmolol and Alfentanil to Attenuate The Hemodynamic Responses to Emergence and Extubation. *J Clin Anesth* 1992; 4:444-447.
  81. Dodds TM, Stone JG, Coromilas J. Prophylactic Nitroglycerine Infusion During Noncardiac Surgery Does Not Reduce Perioperative Ischemia. *Anesth Analg* 1993; 76:705-713.
  82. Stones JG., Sear JW., Johnson LL., Khambatta HJ.: Risk of Myocardial Ischemia During Anaesthesia in Treated and Untreated Hypertensive Patients. *Br J Anaesth* 1988;11:675-679.
  83. Fujii Y, Saitoh Y, Takahashi S. Combined Diltiazem and Lidocaine Reduces Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation and Anesthesia Emergence in Hypertensive Patients. *Can J Anesth* 1999; 46:952-956.
  84. Wang YQ, Guo QL, Xie O. Effects of Different Doses of Esmolol on Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation (Abstract). *Human Yi Ke Da Bao.* 2003; 28 : 259-262.
  85. O'Dwyer, Yörükoğlu D, Harris EN. The Use of Esmolol to Attenuate The

- Haemodynamic Response When Extubating Patients Following Cardiac Surgery. *European Heart Journal* 1993; 14: 701-704.
86. Lim SH, Chin NM, Tai HV, Wong M. Prophylactic Esmolol Infusion for The Control of Cardiovascular Responses to Extubation After Intracranial Surgery. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29 : 447-451.
87. Schuttler J, Albert S, Breivik H, et.al. A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52:307-317.
88. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, et.al. Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86:514-524.
89. Houge CH, Bowdle AT, O'Leary C. et al. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83:279-285.
90. Grant S, Murdoch J, Parade A, et.al. Assessment of intubating conditions in adults after inductions with propofol and varying doses of remifentanil. *Br J Anaesth* 1998; 81:540-543.
91. Thompson JP, Hall AP, Russel J, Cagney B, Rowbotham DJ Effect of remifentanil on the hemodynamic response to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1998; 80:467-469.

