

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SPİNAL CERRAHİDE MAGNEZYUM İLE ESMOLOLÜN
HEMODİNAMİK ETKİLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Dilek KUTANİS

Trabzon - 2010

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SPİNAL CERRAHİDE MAGNEZYUM İLE ESMOLOLÜN
HEMODİNAMİK ETKİLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Dilek KUTANİS

**Tez Danışman
Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim ÖZEN**

Trabzon - 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Spinal Cerrahi	3
2.1.1. Lomber Disk Hernileri (LDH).....	3
2.2. Anestezi Planı / Teknikleri	4
2.3. Monitörizasyon	4
2.4. İndüksiyon	4
2.4.1. Midazolam	4
2.4.2. Fentanil	5
2.4.3. Sodyum Tiyopental.....	5
2.4.4. Desfluran.....	6
2.4.5. Sisatrakuryum	6
2.5. İdame	7
2.6. Pozisyon Verme ve Pron Pozisyonu	7
2.7. Hemodinamik Özellikler / Hemodinamik Yanıt.....	7
2.7.1. Laringoskopi ve Trakeal Entübasyona Hemodinamik Yanıt.....	7
2.7.2. Pron Pozisyona Hemodinamik Yanıt.....	9
2.7.3. Trakeal Ekstübasyon ve Hemodinamik Yanıt	10
2.8. Esmolol	11
2.8.1. Beta (β) Adrenerjik Reseptör Blokerleri.....	11
2.8.2. Esmolol Farmakokinetiği.....	12
2.8.3. Esmolol Farmakodinamiği.....	13
2.8.4. Kardiyoselektivite ve Kardiyovasküler Etkisi	14
2.8.6. Endikasyonları, Dozaj ve Uygulama	15
2.8.7. Cerrahi ve Anestezide Esmolol	15

2.8.8. Esmololün Kontrendikasyonları	17
2.8.9. Esmololün Yan Etkileri	17
2.9. Magnezyum	18
2.9.1. Glutamaterjik Reseptörler.....	19
2.9.2. NMDA Reseptörleri.....	19
2.9.3. Magnezyum Farmakokinetiği	19
2.9.4. Magnezyum Farmakodinamiği.....	20
2.9.5. Magnezyumun Sistemler Üzerindeki Etkileri	21
2.9.6. Magnezyum Uygulama Endikasyonları	23
2.9.7. Magnezyumun Anestezide Kullanımı	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	64
7. ÖZET	65
8. SUMMARY	66
9. KAYNAKLAR.....	67
10. EKLER	75

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Takip Tablosu	35
Tablo 2. Grupların Demografik Verileri, Operasyon ve Anestezi Süreleri.....	36
Tablo 3. Magnezyum Grubunda Kan Magnezyum Düzeyi Dağılımı	47
Tablo 4. Grupların Derlenmeye Ait Değişkenlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 5. Yan Etkilerin Gruplara Göre Dağılımı.....	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Esmololun Kimyasal Yapısı	12
Şekil 2. Grupların Sistolik Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması.....	37
Şekil 3. Diastolik Kan Basıncı Değerleri	39
Şekil 4. Ortalama Arteriyel Basınç Değerleri	40
Şekil 5. Kalp Atım Hızı Değişimleri.....	42
Şekil 6. Hastaların Periferik Oksijen Satürasyonu Değişimleri	43
Şekil 7. Hastaların End-Tidal Karbondioksit (ETCO ₂) Değişimleri.....	44
Şekil 8. Timpanik Isı Düzeylerinin (°C) Dağılımları.....	44
Şekil 9. Grupların Ek Fentanil Gereksinimi Dağılımlarının Karşılaştırılması.....	45
Şekil 10. Grupların NRS 0-4 puan Olan Hastaların Dağılımı.....	45
Şekil 11. mRSS Aşırı Sedasyon Olan Hastaların Dağılımı.....	46
Şekil 12. Grupların Supin Pozisyon Sonrası (T ₈) Hipotansiyon Oranları.....	48
Şekil 13. Grupların ETE (T ₃) Sonrası Hipertansiyon Oranları	48
Şekil 14. Grupların Ekstübasyon Sonrası (T ₉) Hipertansiyon Oranları	49
Şekil 15. Grupların Pron Pozisyon Döneminde (T ₄ , T ₅ , T ₆) Bradikardi Gelişimi Sıklıkları.....	50
Şekil 16. Grupların İlaç Uygulama Sonrası (T ₁) Dönemde Taşikardi Sıklığı.....	50
Şekil 17. Grupların ETE (T ₃) Sonrası Dönemde Taşikardi Sıklığı.....	51

KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik Hormon
ADP	: Adenozin Difosfat
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ATP	: Adenozin Trifosfat
BMI	: Body Mass İndeksi (Vücut Kitle İndeksi): Ağırlık (kg)/(Boy [m]) ²
β	: Beta
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DTR	: Derin Tendon Refleksleri
EA	: Epidural Anestezi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyelografi
ETCO₂	: End Tidal Karbondioksit
ETE	: Endotrakeal Entübasyon
GKS	: Glaskow Koma Skalası
GA	: Genel Anestezi
İV	: İntravenöz
İM	: İntramüsküler
KAH	: Kalp Atım Hızı
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Lomber Disk Hernileri
LMA	: Laringeal Maske Airway
MAK	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
MgSO₄	: Magnezyum Sülfat
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRSS	: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NIKB	: Noninvaziv Kan Basıncı

NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRS	: Numerik Ağrı Skalası
NSAID	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PTH	: Paratiroid Hormon
SA	: Spinal Anestezi
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SpO₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
TİVA	: Total İntravenöz Anestezi
WHO	: Dünya Sağlık Teşkilatı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal cerrahi çoğu kez dejeneratif değişiklere bağlı semptomatik sinir kökü ve kord basısı için uygulanır (1). Bu gruptaki hastalar; konjenital, onkolojik, travmatik, dejeneratif ya da enfeksiyöz olmak üzere geniş bir spektrum içermektedir (2). Spinal cerrahi uygulamalarında lomber disk herniasyonları yaygın bir yer teşkil etmektedir (3).

Anestezinin görevi cerrahi kondüsyonu optimal sağlamaktır. Bunu yaparken spinal kord ve beyine yeterli oksijenizasyonu kontrol altında tutan dengeli bir anestezi tekniğini kullanmaktır. Anestezik uygulamada ağrının önceden kontrol altına alınması, yeterli kas gevşemesi ve anestezi derinliğinin sağlanması indüksiyon, laringoskopi, endotrakeal entübasyon, pron pozisyon, cerrahi insizyon, supin pozisyona dönme, ekstübasyon aşamalarında, peroperatif ve postoperatif dönemlerde hemodinamik stabilite açısından önemlidir (4).

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyonun (ETE) neden olduğu olumsuz hemodinamik yanıtı en aza indirmek için kullanılan yöntemler arasında; duyuşal reseptörlerin ve afferent sinirlerin lokal anestezik ajanlarla blokajı, ağrılı uyarının santral etkilerinin opioidlerle engellenmesi ve efferent yollar ile efektör reseptörlerin lokal anestezikler, beta (β) blokerler, kalsiyum (Ca^{++}) kanal blokerleri ve sempatik ganglion blokerleri ile baskılanması sayılabilir (5).

Çok kısa etkili kardiyoselektif bir β_1 adrenoreseptör antagonisti olan esmolol anestezi uygulamasında, entübasyon, cerrahi uyarı ve uyanma dönemindeki artmış hiperdinamik yanıt yani taşikardi ve hipertansiyonun kontrolünde etkindir (6).

Magnezyum (Mg^{++}), intraoperatif dönemde anestezik ve analjeziklere ek olarak kullanılan adjuvan ilaçlar arasında yer alan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Analjezik etkinin temeli Magnezyum tarafından Ca^{++} kanallarının bloke edilmesi ve NMDA reseptörlerinin inhibisyonu ile olmaktadır (7, 8). NMDA reseptör antagonistleri periferel nosiseptif stimülasyona bağlı santral sensitizasyonun indüksiyonunu önleyebilirler. Magnezyum ayrıca vasküler rezistansi azaltarak pulmoner ve

sistemik arter basınçlarında azalmaya neden olur. Adrenal medulla ve adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımını azaltır (8). Magnezyum verilen hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarında preoperatif değerlerine göre anlamlı olmayan derecelerde düşme gözlenmiştir (9). Magnezyumun indüksiyon öncesi bolus ve intraoperatif dönemde infüzyon şeklinde verilmesi ile daha iyi bir hemodinamik stabilite oluşturduğu, perioperatif dönemde anestezi, analjezik ve nöromusküler bloker ihtiyacını azalttığı ve daha konforlu bir derlenme dönemi sağladığı gösterilmiştir (10).

Çalışmamızda spinal cerrahi vakalarında esmolol ve magnezyum sülfat ($MgSO_4$)'ın bolus uygulamalarının yanında düşük doz infüzyon uygulamasının laringoskopi ve ETE'da, ekstübasyonda hemodinamik kontrolün sağlanmasında, derlenme döneminde sedasyon ve postoperatif ağrının kontrolünde yararlı olup olmadığı randomize kontrollü metodla gözlemlenmesi amaçlandı. Bu protokolda esmololün 0,2 mg/kg bolus dozu ve takiben ekstübasyon öncesine kadar 50 $\mu g/kg/dk$ infüzyonu ile $MgSO_4$ 'ın 30mg/kg bolus ve 10mg/kg/saat infüzyonunun karşılaştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spinal Cerrahi

Hastalar genellikle şu patolojik durumdan biri ile başvurur. Bunlar; travma (unstabil vertebra kırığı gibi); enfeksiyon (vertebra absesi gibi) ya da hematoma boşaltılması; malign tümörler (spinal dengesizlik, ağrı ve nörolojik bulgulara yol açan primer yada metastatik olabilir); konjenital/idiyopatik (skolyoz gibi); damarsal malformasyon ya da dejeneratif hastalıklardır (1, 2).

Spinal cerrahi sıklıkla ağrı veya nörolojik bulgulara neden olan dejeneratif hastalıklara sekonder ya da intervertebral diskin veya osteofitik kemiğin (spondilozis) spinal kanala (veya bir intervertebral foramene) girmesi sonucu sinir kökü veya kord basısı nedeni ile herniye intervertebral diski çıkarmak ve spinal stenozu dekomprese etmek için yapılan laminektomidir (1, 11).

2.1.1. Lomber Disk Hernileri (LDH)

Bu grup hastalar genellikle orta yaş (30-50 yaş) grubudur. Lomber disk hernisinin görüldüğü düzeyler sıklık sırasına göre: L₅-S₁, L₄-L₅, L₃-L₄, L₂-L₃ intervertebral diskleridir (1, 12). Erkeklerde görülme sıklığı biraz daha yüksektir (12). Hastalar, ılımlı bir bel ağrısından, omurilik bası belirtilerine kadar değişen bir semptomatoloji gösterirler (13). Disk herniasyonları bulging (bombeleşme), prolapsus (protrüzyon), ekstrüzyon, sekestrasyon şeklinde dört derecede sınıflandırılır (3, 12). Tedavisinde konservatif, medikal ve cerrahi yöntemler uygulanır (1, 12). Disk herniasyonunun türüne göre laminektomi ve/veya diskektomi yapılır. Lumbal laminotomi (vertebraların laminasının kısmi çıkarılması) ya da laminektomi (komple çıkarılması) spinal kord ve/ya da sinir köklerine basıyı ortadan kaldırmak amacıyla yapılır. Operasyon, hasta pron pozisyonda posterior yaklaşımla uygulanır (14).

2.2. Anestezi Planı / Teknikleri

Nöroşirurji pratiğinde bu kadar sık rastlanılan bu hastalığın anesteziinde sıklıkla genel anestezi (GA) kullanılmasına rağmen, epidural (EA) ve spinal anestezi (SA) de uygulanabilir (3, 15). Genel anestezinin güvenli hastalarca kabul görmesi, güvenli havayolunun bulunması ve pron pozisyonda uzun süreli operasyona izin vermesinden dolayı tercih edilmektedir (15). Anestezinin görevi cerrahi kondüsyonu optimal sağlamaktır. Bunu yaparken spinal kord ve beyne yeterli oksijenizasyonu kontrol altında tutan dengeli bir anestezi tekniğini kullanmaktır (4). Özellikle böylesine büyük bir cerrahi girişimin ruhsal travmasının hasta üzerinde oluşturacağı etkiler unutulmamalıdır. Ancak en yaygın olarak kullanılmakta olan anestezi yöntemi Genel Anestezidir (16).

2.3. Monitörizasyon

Anestezi uygulanacak bütün hastalara elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv kan basıncı (NIKB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end-tidal CO₂ (ETCO₂), tepe havayolu basıncı ve vücut ısısı monitörizasyonu yapılmalıdır (2). Eğer ciddi kan kaybı bekleniyorsa veya hastada kalp hastalığı mevcutsa “pozisyon” verilmeden önce intraarteryel ve belki de santral venöz basınç monitorizasyonu yapılmalıdır (1, 2).

2.4. İndüksiyon

Düşük doz tiyopental, fentanil veya sufentanil gibi analjezik ve nondepolarizan kas gevşeticiler uygun seçeneklerdir (11). Genel anestezi indüksiyonunda spinal kord perfüzyonu idamesi için OAB'nın en az 50 mmHg (ideal olarak 70-90 mmHg) da tutulması gereklidir (17).

2.4.1. Midazolam

Anksiyolitik, sedatif ve amnezik özelliklere sahip bir benzodiazepin olan midazolam; premedikasyonda, anestezi indüksiyonunda, sedasyon sağlamada ve total intravenöz anestezide (TİVA) kullanılır. Anestezinin başlatılmasının planlandığı andan 1 saat

öncesine kadar uygulanabilir. Etkisinin çabuk başlaması ve eliminasyon yarı ömrünün kısa olması sedasyon zamanlanmasını mümkün kılar (18). Antegrad amnezi hastaların %80-90'ında gerçekleşir. Anksiyolitik ve sedatif etki 10 dk sonra başlar ve maksimum etkiye 30-40 dakikada ulaşır. Yetişkin hastalarda, yaş ve genel durumlarına bağlı olmak kaydıyla premedikasyonda anestezi indüksiyonundan 30 dk önce, bazal sedasyon için ve indüksiyon amacı ile kullanılır. Düşük dozda anksiyolitik, amnezik ve sedatif etkileri görülürken, indüksiyon dozlarında stupor ve bilinç kaybı oluşturur. Hızlı intravenöz (iv) enjeksiyonda solunum depresyonu, kan basıncı düşmesi gibi yan etkiler görülebilir (18, 19). Entübasyonda oluşan hemodinamik yanıtı baskılamada benzodiazepin premedikasyonun etkin olduğu da bildirilmiştir (20).

2.4.2. Fentanil

Opioidler sıklıkla anestezi indüksiyonuna bağlı hiperdinamik yanıtı engellemede kullanılırlar. Santral sinir sisteminden sempatik çıkışı azaltarak “vagal etki” gösterirler. Bu amaçla en sık olarak, fentanil ve analogları kullanılır.

Günümüzde dengeli anestezinin “analjezik” komponenti olarak en yaygın kullanılan ilaç konumundadır. Doza bağlı olarak analjezi, sedasyon, solunum baskılanması ve yüksek dozlarda şuur kaybına sebep olur. Vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılığa sebep olur. Fentanil laringoskopiden 3-5 dakika önce, verilmelidir. Maksimum analjezik etki 3-6 dakika içinde sağlanır. Fentanil düşük dozda (1-2 µgr/kg) analjezi sağlamak için, inhalasyon anestezikleriyle birlikte 2-10 µgr/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için, 50-100 µgr/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır (21).

2.4.3. Sodyum Tiyopental

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 yapar, antikonvulsif etkisi vardır. Anestezi indüksiyonunda 3-7 mg/kg intravenöz olarak 30 sn içinde verilir, etkisi 30-60 sn'de başlar. %80'i plazma proteinlerine bağlanır ancak tamama yakını

karaciğerde oksidasyonla elimine olur. Yan etkileri; doza bağlı kardiyovasküler depresyon negatif inotropik etkileri ve venöz kapasiteyi artırması nedeniyle ventrikül fonksiyonu bozulmuş olan ve hipovolemik hastalarda kan basıncını ve kardiyak debiyi düşürebilir, apneye varabilen solunum depresyonu, histamin salgılanması, öksürük, laringospazm veya bronkospazma neden olabilir (18, 19).

2.4.4. Desfluran

Desfluran diğer potent inhalasyon anesteziğine göre en düşük kan gaz çözünürlüğüne sahiptir. Bu sayede alveoler konsantrasyonu hızla değiştirilebilir (wash-in). Düşük doku çözünürlüğü sayesinde ise daha hızlı vücuttan atılır (wash-out). Bu düşük çözünürlük anestezi derinliğinin kolay ayarlanmasına ve operasyon sırasında daha iyi hemodinamik stabiliteye imkân tanır. Desfluranla etki başlama zamanı ve derlenme daha hızlıdır. Bilinç daha hızlı döner ve derlenme odasında kalma süreleri daha kısadır. Bu nedenle beyin cerrahisi vakalarında erken nörolojik değerlendirmeye olanak sağlayabilir. Hemodinami üzerine desfluran, serebral vasküler rezistansı, ortalama arter basıncı, sistemik vasküler rezistans, kardiyak atım ve miyokardial kontraktiletiyi doza bağımlı olarak azaltmaktadır. Desfluranın bu etkisi rejyonel ve sistemik vasküler rezistans üzerine olan güçlü etkisi ile olmaktadır. Desfluranın istenmeyen etkilerini önlemek ve doz ihtiyacını azaltmak için, premedikasyonda fentanil, alfentanil, esmolol, klonidin veya operasyonda opioid ve/veya N₂O kullanılması önerilmektedir (22).

2.4.5. Sisatrakuryum

Sisatrakuryum, atrakuryumdan 4 kat daha potenttir. Fizyolojik pH ve sıcaklıkta, plazmada organ-bağımsız Hoffman eliminasyonu ile yıkılır. Ortaya çıkan metabolitlerin (bir monokuaterner akrilat ve laudanozin) intrensek nöromusküler blok oluşturma etkileri yoktur. Metabolizma ve eliminasyonu böbrek veya karaciğer yetmezliğinden bağımsız gibi görünmektedir. Farmokinetik özelliklerde yaşa bağlı küçük değişiklikler etki süresinde klinik öneme sahip değişiklikler oluşturma eğilimi yaratmaz. Sisatrakuryum, 0.1-0.15 mg/kg'lık bir dozu takiben 2 dk içinde iyi entübasyon koşulları oluşturur ve orta etki süreli

bir kas bloğu oluşturur. Ortalama infüzyon hızı 1.0-2.0 µg/kg/dk'dır. Bu nedenle vekuronyum ile aynı güçte (eşpotent) ve atrakuryumdan ise daha güçlüdür (23).

2.5. İdame

Lomber disk cerrahilerinde entübasyon ve mekanik ventilasyonu içeren genel anestezi tekniği daha yaygındır. Standart anestezi indüksiyonu sonrası idame genellikle volatil anesteziklerle N₂O ve O₂ karışımı ile devam edilebilir.

Anestezik yaklaşım öncelikle pron pozisyon nedeniyle karmaşıktır. Bütün posterior spinal müdahaleler için hasta pron yada diz dirsek pozisyonuna getirilir (1, 14). Spinal kord perfüzyonundan emin olmak ve kanamasız cerrahi alan oluşturmak için kan basıncı kontrolü önemlidir (14). İntravenöz sıvı tedavisi glukoz içermeyen izotonik kristaloid (normal salin) veya kolloid solüsyonlarla sınırlandırılmalıdır.

2.6. Pozisyon Verme ve Pron Pozisyonu

Disk hernisi vakaları dolaşım ve solunum mekaniklerini etkileyebilecek pozisyonlarda tutulurlar. Supin pozisyonda indüksiyon ve ETE'nu takiben hasta dikkatle pron pozisyona döndürülür. Hastaya pozisyon verirken hava yolunun güvencede olması ve entübasyon tüpünün kırılıp tıkanma riskinin en aza indirilmesi amacıyla zırlı (spiralli) trakeal tüplerin kullanılması önerilmektedir. Pozisyon verilirken yavaş hareket edilmeli, kollar ve boynun aşırı ekstansiyonundan kaçınılmalı, boyun nötral durumda olmak üzere, baş-boyun birlikte, kollar hastaya bitişik tutularak ve gövde ile uyumlu bir şekilde çevrilmelidir (1, 11).

2.7. Hemodinamik Özellikler / Hemodinamik Yanıt

2.7.1. Laringoskopi ve Trakeal Entübasyona Hemodinamik Yanıt

Anestezi indüksiyonunda endotrakeal entübasyona bağlı fizyopatolojik değişiklikler önem taşımaktadır. Laringoskopi ve endotrakeal tüp yerleştirilirken, laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının sempatoadrenerjik aktivitede yaptığı reflex yanıt sonucu,

katekolamin deşarjı ile kan basıncı artışı, kalp atım hızı (KAH) değişiklikleri ve çeşitli disritmiler gibi istenmeyen hemodinamik yanıtlar ortaya çıkmaktadır (5, 24 - 26).

Laringoskopi ve entübasyon sonrasında, KAH'nda dakikada 20 atım, SKB'nda 50mmHg, DKB'nda ise 30mmHg civarında bir artış meydana gelir. Bu değişiklikler laringoskopi ile başlayarak, 1-2 dakika içinde maksimuma ulaşır ve 5 dakika sonra da laringoskopi öncesi değerlere döner. Ancak bu cevaplar geçicidir ve sağlıklı bireylerde genellikle herhangi bir probleme yol açmadan iyi tolere edilir (5, 25). KAH artmasının iki yönlü zararlı etkisi vardır; koroner dolaşımı sağlayan efektif akım için gerekli zamanı azaltırken, miyokard O₂ tüketimini arttırır. Miyokardiyal iskemisi olan hastalarda laringotrakeal entübasyona bağlı olarak meydana gelen kalp atım hızının artması (>100-110 atım/dk. yada bazal değerin %20 fazlası), hipertansiyondan daha zararlıdır (27).

Plazma adrenalin ve noradrenalin düzeylerinde, entübasyondan sonra 5inci dk, indüksiyon öncesi değerlere dönen ciddi artışlar meydana geldiği gösterilmiştir (5, 25, 26). ETE sırasında ve sonrasında taşikardi veya hipertansiyon ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma olur (28).

Laringoskopi ve trakeal entübasyona cevabın önlenmesi için gereken anestezi derinliği, cerrahi insizyona olan cevabın ortadan kaldırılması için gerekenden daha fazladır. ETE için cerrahi insizyon için gerekenden %30 daha fazla minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değerlerine ihtiyaç duyulduğundan, rölatif olarak daha derin bir anestezi düzeyi oluşturulmalıdır (26). Entübasyon sırasında laringoskopi, vokal kord pozisyonu, ıkınma-öksürme, ekstremitte hareketi, maske ile ventilasyon ve çene gevşemesi özelliklerine göre koşulları değerlendirme skalası oluşturulmuştur. Endotrakeal entübasyon işlemi bazen güç hatta imkânsız olabilmektedir. Havayolunun açık tutulmasında güçlüğün derecesi ile beyin hasarı ve ölüm riski paralel seyretmekte, doğrudan anesteziye bağlı ölümlerin %30' unda temel neden bu olmaktadır (1, 5). Laringoskopi ve entübasyona bağlı gelişen hipertansiyon ve taşikardinin baskılanmasına yönelik birçok yaklaşım vardır. Bunlar "refleks arkı" temelinde 3 grupta incelenebilir.

- 1. Periferik duyu reseptörleri ve afferent yolların blokajı:** Topikal uygulama ve sinir infiltrasyonu ile sağlanır. Topikal anesteziklerden %1-2 lik tetrakain ve %4 lük kokain, intratrakeal 1 mg/kg lidokain kullanıma uygun ajanlardır. Nervus laringeus superiorun bloğu kolaydır ve 2-4 dakikalık latent bir dönemden sonra larinkste çok iyi bir duyu anestezisi sağlanır.

- 2. Duyusal yolların santral entegrasyonunun blokajı:** Fentanil, remifentanil, morfin gibi opioidler, hipotalamik blokaja yönelik droperidol gibi nöroleptik ajanlar ile sağlanır. Potent bir inhalasyon anestezisi ile anestezinin derinleştirilmesi; Yao., bu uygulamayı vazodilatasyon ve kardiyak depresyona bağlı yüksek hipotansiyon insidansı nedeniyle önermemektedir (28).
- 3. Efferent ve efektör reseptörlerin blokajı:** Bu blokaj lidokain; alfa ve beta adrenerjik blokerler; sempatik ganglion blokajı; *klonidin* gibi santral sisteminin adrenerjik inhibitörleri; *diltiazem*, *nifedipin* ve *verapamil* gibi kalsiyum kanal blokerleri; NMDA blokerlerinden *MgSO₄* ve direkt vazodilatatörlerden *hidralazin* ya da *nitroprussit* ile sağlanır (29). *Lidokain* entübasyondan 2 dakika önce intravenöz 1 mg/kg uygulanır. β - adrenerjik blokaj amacıyla *esmolol* 0.3-1.5 mg/kg, *propranolol* 1-5 mg/kg kullanılabilir (26, 29, 30).

2.7.2. Pron Pozisyona Hemodinamik Yanıt

Birçok kişi normalde bu pozisyonda uyurken, anestetize hastada bu pozisyon bazı sorunlar yaratır. Mekanik olarak ventile edilen hayvanlarda ve insanlarda pulmoner kan akımı ve gaz dağılımı pozisyona bağlı olarak supin pozisyonda bulunan hastalara göre farklılık gösterir. Bu değişimler sonucunda oluşan akciğer hacmi ve pulmoner kan akımındaki farklılaşma solunum mekaniğini etkiler. Pron pozisyonda eğer abdominal harekete olanak verilirse solunum mekanikleri üzerine ters bir etki yaratmaz hatta oksijenizasyonu iyileştirir, akciğer hacimleri ve kompliyansın artmasına neden olur. Pron pozisyona çevrilen hastada kan basıncında olan değişiklikler için “anestezi seviyesi” ayarlanmalıdır. Yeterli anestezi derinliği elde edilemez ise *hipertansiyon* ve *taşikardi* ile sonuçlanan sempatik cevap ortaya çıkabilir. Anestezi derinliği fazla olursa bu kez pozisyon değişikliği ile otonomik cevaplar baskılanır ve *şiddetli hipotansiyon* oluşabilir. Sıklıkla postural sempatik reflekslerin baskılanması sonucu ortaya çıkan hipotansiyon ile komplike hale gelebilir. Pron pozisyonda venöz göllenme sonucu azalmış kardiyak output ve kan basıncına karşı sistemik vasküler direnç artışı kompensasyonu gelişir. Bu değişiklikler inhalasyon anestezisi ile karşılaştırıldığında TİVA’da daha büyüktür. Bu farklar şiddetli kardiyovasküler hastalıklar dışında fazla bir önem arzetmez. Önleyici tedbirler; yeterli hidrasyon ve bacak bölgesine uygulanan kompresyondan oluşur. Nöromusküler blokerlerin

uygulanması hasta hassas bir şekilde çevrilirken endotrakeal tüpe bağlı gelişebilecek öksürük ve gerilmeyi engeller. Pozisyonda intraoperatif oynamalar abdominal basınçla büyük damarlarda venöz dönüşü baskılayıp ani şiddetli hipotansiyona yol açabilir (2).

Vena kava inferior ve femoral venler üzerine bir baskı olmadıkça, pron pozisyonun kardiyovasküler sisteme olumsuz bir etkisi yoktur. Ancak genel durumu düşkün, paraplejik veya kuadriplejik hastalarda pozisyon değişikliği sırasında *şiddetli hipotansiyon* gelişebilir. Boyunun aşırı derecede döndürülmesi vertebral arterlerden kan akımını güçleştirir. Anestezi altındaki normal bir hasta dolaşım üzerine olan etkileri kompanse edebilirken düşük kardiyak rezervli ya da periferik dolaşım yetersizliği olan kişilerde sorun yaşanabilir. (1,11).

2.7.3. Trakeal Ekstübasyon ve Hemodinamik Yanıt

Laringoskopi ve entübasyonda olduğu gibi, ekstübasyon sırasında da hastanın hava yolunda başlıca larinkste olmak üzere, trakea ve bronşlarda bulunan reseptörler mekanik ve kimyasal etkenler ile uyarılırlar (31). Solunum yolunun uyarılması anestezi sırasında respiratuar ve kardiyovasküler refleks yanıtları oluşturur (5, 32). Laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyon sırasında katekolamin deşarjının kan basıncı ve kalp hızında artış ile aritmiye neden olabilir. Miyokard kontraktilitesi ve sistemik vasküler rezistansta artış dolayısıyla miyokardiyal oksijen sunum ve tüketimini etkilediği bilinmektedir (33).

Trakeal ekstübasyonla beraber arter basıncında ve kalp hızında 5-15 dakika süren %10-30'luk bir artış gözlenir. Bu ani yükselmeler sağlıklı kişilerde sorun yaratmazken, ekstübasyon ve uyanma sırasında özellikle hipertansif, iskemik kalp hastalığı olanlarda miyokardın oksijen ihtiyacını arttırır. Ayrıca penetran göz yaralanmalarında veya intrakraniyal patolojisi olanlarda, göziçi basıncı ve intrakraniyal basıncını arttırdığından sorun yaratır (34).

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 dekompanasyon, akciğer ödemi ve serebral hemorajiye yol açabilir. Derin anestezi altında ekstübasyon ile kardiyovasküler stimülasyonundan kaçınılabılır. Ancak bu yöntemle üst solunum yolunun kontrolü zorlaşabilir. 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 (35).

Trakeal ekstübasyon uyanık, yüzeysel veya derin anestezi altında yapılabilir. Teknik açıdan temel strateji: Hastaya minimal rahatsızlık vermeli, düşük risk sağlanmalı, yeterli O₂ ve ventilasyon sağlanmalıdır. Her ekstübasyonun bir reentübasyon potansiyeli vardır. Zor entübasyonlu hastaların ekstübasyonu da zor olarak değerlendirilmelidir (36, 37). 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 (38).

Ekstübasyon sonrası gözlenen öksürük, boğaz ağrısı ve hemodinamik değişiklikleri önlemek amacıyla; derin anestezi altında ekstübasyon (37);

Opioidler (remifentanil / alfentanil infüzyonu), lidokain (iv veya topikal %10), β bloker (esmolol ve labetalol), kalsiyum kanal blokerleri, magnezyum veya nitrogliserin ile azaltılabilir (32, 39). *β blokerler*, laringoskopi ve trakeal entübasyon ile meydana gelen sempatoadrenerjik yanıtı bağıli hipertansiyon ve taşikardiyi kalp ve damarlar üzerinde bulunan β reseptörlerini bloke ederek baskırlar (30, 40, 50). Buna karşın *magnezyum* ise adrenal medulla ve adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımını azaltarak bu yanıtı baskırlar (30,41).

2.8. Esmolol

2.8.1. Beta (β) Adrenerjik Reseptör Blokerleri

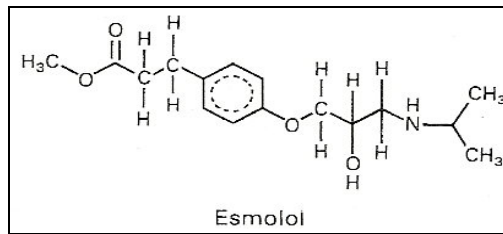
Bu ilaçlar β adrenerjik reseptörleri reversibl olarak bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun ve izoproterenol gibi β mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederler. β adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan nörotransmitter olan noradrenalin'in ve

adrenal medulladan salınan esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistidirler. β reseptörlerin iki ana tipi vardır; β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlerdir. Halen tedavide kullanılan β blokerlerin çoğu β_1 ve β_2 reseptörlerin her ikisini de eşit olarak bloke ederler (46).

Kimyasal adı: metil 3-4[2-hidroksi-3(isopropanilamino) propoksifenil] propiyanat hidroklorür.

Kimyasal formülü: $C_{16}H_{25}NO_4Cl$

Molekül ağırlığı: Esmolol hidroklorid (CHNO); 331.8 g/mol (331.8 kD) molekül ağırlığına sahip bir fenoksipropandamin çekirdeğinden oluşmaktadır.



Şekil 1. Esmololun Kimyasal Yapısı (42).

Etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli bir β_1 selektif bloker (kardioselektif) ajandır. Eritrosit sitozolünde hızla hidrolize edilir (43). Suda çözünürlüğü çok fazla olan ve alkolle serbestçe çözünen, esmolol hidroklorür hidrofilik bir bileşiktir ve pH 7.2 deki partiyon kat sayısı (oktanol/su) 0.42'dir (44). Esmololün düşük lipid eriyirliği, ilacın kan-beyin bariyerinden ve plasentadan geçişini kısıtlar (45).

2.8.2. Esmolol Farmakokinetiği

Esmolol, ester bağlarının eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından (plazma kolinesterazları ya da eritrosit membranındaki asetilkolinesterazları tarafından değil) hidrolizi ile hızla metanol ve asit metabolite (ASL-8123) parçalanır. Bu esterazın türü tam olarak bilinmemekle beraber "arilesteraz" olabileceği düşünülmektedir. Plazma kolinesterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetilkolinesterazlardan etkilenmez. Normal gönüllülerde ise bu metabolitin kandaki seviyeleri β blokaj yapacak düzeylere

ulaşmamıştır (44). Metabolizması ve vücuttan atılımı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır. Esmolol'un total vücut klirensi 285 ml/dak, dağılım yarı ömrü yaklaşık 2 dakika ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır (44, 46, 47). Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın çok az (<% 1-2) bir kısmı idrarda değişmeden, büyükçe bir kısmı (% 71-83) ise asit metabolite dönüşerek idrarla atılır. 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 insan plazma proteinlerine (albumin) %50 oranında, asit metaboliti % 10 oranında bağlanır. Anestezik ajanlar esmololün kardiyak depresan etkilerini artırır. Katekolamin tüketen ilaçlar (rezerpin) ile birlikte verildiğinde additif etki oluşturabilir. İnsanlarda vücuttan tam olarak atılımının 20 L/kg/saat olduğu saptanmıştır. Bu kalp debisinden daha yüksek bir rakamdır ve dolayısı ile esmololün metabolizması karaciğer gibi metabolize edici dokulardaki kan akımı oranı ile sınırlı değildir (46).

2.8.3. Esmolol Farmakodinamiği

ETE'na bağlı meydana gelen hipertansiyon ve kalp atım hızı artması serebrovasküler patolojisi olan hastalarda (kafa içi yer kaplayan oluşum, anevrizma, arteriyovenöz malformasyon vb.) intraserebral kanamaya yol açabilir. Esmololün ETE'da 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 (48). Esmolol hidroklorür kalp kasında bulunan β_1 reseptörleri inhibe etmekle birlikte, yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan β_2 reseptörleri de inhibe etmektedir (44).

Esmolol hidroklorür tam bir β blokaj düzeyine hızla titre edilebilir ve eğer gerekirse etkileri hızla geri çevirebilir. Bu özelliği hasta yanıtına göre titre edilebilme olanağı sağlar. Esmolol infüzyonuna devam edildiği sürece β_1 blok etkileri devam eder (44, 49). Bolus uygulamasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1 inci dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2 inci dakikada başlar (49), 50-300 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$ dozlarında kararlı durum kan düzeylerine beş dakika içinde ulaşılır. Bolus dozu uygulanmadığında, kararlı duruma

ulaşma süresi yaklaşık 30 dakikadır. Bu sınırlar arasındaki dozlarda uygulandığında, dozla doğru orantılı hemodinamik etkiler ortaya çıkmaktadır (44, 50).

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 (49, 51) ve 10 ila 20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı gözlenir. Hemodinamik parametrelerin tümü infüzyonun sonlandırılmasından 30 dk sonra normale döner. Esmolol hidroklorür bu özellikleri sayesinde kalp hızı ve kan basıncının acil kontrolünde tercih edilebilecek kullanışlı bir ajandır (44, 52).

2.8.4. Kardiyoselektivite ve Kardiyovasküler Etkisi

Esmolol'un β blokajının derecesi kandaki düzeyleri ile orantılıdır. Esmolol hidroklorür beta-blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur: Faz 4 depolarizasyonu azaltır, böylece otomatisiteyi baskılar, kalp hızını azaltır, sinüs siklusu süresinde artış sağlar, sinüs düğümünün recovery süresini uzatır, normal sinüs ritmi ve atriyal pacing sırasında atrium-his demeti aralığında uzama ve antegrad Wenckebach siklus süresinde artış sağlar. Esmolol'un hayvan çalışmalarında β_1 adrenerjik reseptörlere 40/1 affinite ile kardiyoselektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (53).

Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri bloke etmektedir. Fakat bu etki kesin değildir ve yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörleri de inhibe etmeye başlar. Esmololun göreceli kardiyoselektivitesi, aktif kalp hastalığının yanında kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olan kimselerde ve astımlı hastalarda gösterilmiştir. Hafif şiddete astımı olan hastalarda esmolol kullanımı bronkokonstrüksiyona yol açmaz. Buna karşın, propranolol kullanıldığında klinik olarak belirgin bronkokonstrüksiyon ortaya çıkmaktadır. Esmolol infüzyonu sırasında solunum sıkıntısı ve wheezing atakları görülmez ve arteriyel oksijen saturasyonunda anlamlı değişiklikler ortaya çıkmaz (54).

2.8.6. Endikasyonları, Dozaj ve Uygulama

Supraventriküler taşikardiler (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve sinüs taşikardisi): Kısa süre etkili bir ilaç ile sol ventrikül hızının kısa süreli kontrolünün istendiği durumlarda, akut miyokard iskemisinde kalp hızının hızlı kontrolü ve miyokardiyal oksijen tüketiminin azaltılmasında, ventrikül atım hızının süratle kontrol altına alınmasında endikedir. Esmolol kalp hızı artışının spesifik müdahale gerektirdiği non-kompansatuvar sinüs taşikardisi için de endikedir. Başka bir ilaca geçişin öngörüldüğü kronik durumlar için endike değildir. Çok kısa etki süresi olan bu β bloker sayesinde, yan etkiler azaldığından bu ilacın acil vakalarda kullanım için ideal bir β_1 selektif antagonist olduğu gösterilmiştir. Operasyon esnasında ve sonrasında oluşan taşikardi ile hipertansiyon: induksiyon, trakeal entübasyon ve cerrahi girişim sırasındaki taşikardi ve hipertansiyon durumlarında, anesteziden derlenme ve operasyon sonrası dönemdeki taşikardi ve hipertansiyonda endikedir (53, 55).

Esmolol infüzyon ve bolus olarak intravenöz kullanım için mevcuttur (51,52). Bolus dozu: 0,5-3 mg/kg'dır. İnfüzyon dozu: 300-500 μ gr/kg/dk yükleme dozu sonrası 50-300 μ gr/kg/dk infüzyondur. Hipotansiyon herhangi bir doz ile oluşabilmesine rağmen, uygulanan doza bağlı bir etki olarak değerlendirildiğinden, 200 μ gr/kg/dk (0.2 mg/kg/dk) üzerindeki dozlar önerilmez (6).

2.8.7. Cerrahi ve Anesteziye Esmolol

Esmolol anesteziye (preoperatif, perioperatif veya postoperatif dönemde) şu amaçlarla kullanılmaktadır;

- 1) Anksiyeteye bağlı semptomların tedavisinde premedikasyon amaçlı
- 2) Antihipertansif
- 3) Antiaritmik
- 4) İskemik kalp hastalıkları tedavisinde
- 5) Hipertrofik kardiyomyopatide preoperatif pulmoner arter akışını ve arteriyel oksijen saturasyonunu düzeltmek amacıyla
- 6) Kafa travmaları ya da subaraknoid kanamalarda artan sempatik aktiviteyi azaltmak amacıyla kullanılır.

A. Esmolol ve Hemodinamik Kontrol: İskemik kalp hastalığı olan veya diyabet, hipertansiyon ve periferel damar hastalığı gibi önemli risk faktörlerine sahip hastalar; cerrahi işlemin neden olduğu stres dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacının artması nedeniyle peroperatif dönemde miyokard iskemisi geçirme riskini taşır. Adrenerjik, strese bağlı yanıt anestezinin ve cerrahi işlemin çeşitli safhalarında ortaya çıkabilir. Bu safhalar arasında indüksiyon, entübasyon, insizyon, manipulasyon, ekstübasyon ve dönemlerini saymak mümkündür. Özellikle kalp hızı başta olmak üzere hemodinaminin kontrol altında tutulması; kötü kardiyak sonuçlara yol açabilen ve postoperatif dönemde daha sık görülen miyokard iskemisinin gelişimin engellemek açısından önemlidir. Miyokardiyal iskemiyi yeterince tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda en iyi anestezi, kalbi en az strese sokandır. Taşikardinin hipertansiyona nazaran miyokard iskemisiyle daha sık ilişkili görülmesiyle β adrenerjik antagonistlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Perioperatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının tedavi edilmesinde ve postoperatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır. İntravenöz yoldan bolus olarak uygulanan esmololün intra-operatif taşikardi tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır (56).

B. Esmolol ve Kalp Cerrahisi: Kalp cerrahisi uygulanmış hastaların operasyon sonrası dönemde özel gereksinimleri vardır. İlk olarak bu hastaların yatkın oldukları supraventriküler taşikardilerin kontrolü gerekir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların %30 una varan kısmında atriyal fibrilasyon gelişmektedir. İkinci olarak, yeni greftlerin zarar görmesini engellemek için kan basıncının kontrolü gerekir. Esmolol hem kan basıncının hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltır (57).

C. Beyin Cerrahisinde Esmolol: Beyin cerrahisi uygulamaları büyük miktarda adrenalin salınımına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon cerrahi sahasında aşırı kanamalara, kafa içi basıncın artmasına ve miyokard iskemisine yol açabilir. Esmolol adrenerjik stres yanıtı önlemek açısından tür durumlar için çok uygundur. Ayrıca hastalar çoğunlukla stabil değildirler ve esnek hemodinamik kontrole ihtiyaç duyarlar. Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik basıncın idamesi de ayrıca önemlidir. Esmolol diastolik kan basıncını idame ettirirken, kalp hızını ve kan basıncını da kontrol altına almaktadır. Bu özelliği, böylesine endikasyonlarda kullanılan örneğin, vazodilatatörler ve labetolol gibi ajanlarınkinden farklıdır. Çünkü diğer ajanlar

sistemik kan basıncını, düşürse de vazodilatasyon serebral perfüzyonun azalmasına ve refleks taşikardiye neden olabilmektedir (58).

2.8.8. Esmololün Kontrendikasyonları

1. Ciddi bradikardi (<50 atım/dak)
2. Atriyoventriküler kalp bloğu (birinci derecenin üstünde)
3. Kardiyojenik şok
4. Hasta sinüs sendromu
5. Belirgin kalp yetmezliği
6. Bronkospazmla birlikte akciğer hastalığı

Esmolol sol ventrikül fonksiyon kusuru, hipotansiyonu ve bronkospazm olan kimselerde dikkatli kullanılmalıdır (6, 46) .

2.8.9. Esmololün Yan Etkileri

Kontrollü klinik çalışmalarda esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur (6, 59).

a. Kardiyovasküler Yan Etkiler

1. **Hipotansiyon:** En sık görülen (%13-39 oranlarında), en önemli yan etkidir (6, 59). Farmakovijilans verilerine göre, ventrikül hızını kontrol etmek için kullanıldığı karmaşık klinik durumlarda ölüme yol açabildiği bildirilmiştir. Hastaların %12'sinde semptomatik hipotansiyon (terleme, baş dönmesi) görüldüğü ve hastaların yaklaşık %11'inde uygulama durdurulmuştur. Asemptomatik hipotansiyon oranı %25 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %63'ünde hipotansiyon esmolol infüzyonu sırasında düzelmiş ve geri kalan hastaların %80'inde tedavinin sonlandırılmasından sonraki 30 dakika içinde düzelmiştir (60).
2. **Bradikardi:** Bolus dozlarında beklenmeyen bir yan etkidir. Bradikardi, göğüs ağrısı, senkop, pumoner ödem, kalp bloğu %1'inde görülebilir.
3. **Konjestif Kalp Yetmezliği:** Laringotrakeal entübasyonda verilen bolus dozlarında bu etki meydana gelmez (61).

4. **Terleme:** Hastaların %10'unda terleme hipotansiyona eşlik etmiştir.
5. **Alt ekstremite iskemisi:** Hipotansiyonlu hastaların yaklaşık %1'inde periferik iskemi olduğu bildirilmiştir.

b. Santral Sinir Sistemi Üzerine Yan Etkiler

Kulak çınlaması %3, uyuklama %3, bilinç bulanıklığı, huzursuzluk, baş ağrısı %2, Hastaların %3'ünde baş dönmesi ve uyuklama, %1'inde halsizlik, parestezi, asteni, depresyon, anormal düşünceler, anksiyete, anoreksi ve sersemlik hissi hastaların %1'inden azında bildirilmiştir. Hastaların %1'inden azında nöbet görüldüğü ve bu hastalardan birinin öldüğü bildirilmiştir (62).

c. Solunum Sistemi Üzerine Yan Etkiler

Esmolol kullanımı sonrası, bronkospazm, vizing, dispne, nasal konjesyon, ronküs ve ral gibi yan etkiler %1 oranında görülebilir. Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri inhibe etmektedir. Yüksek dozlarda esas olarak bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar (63).

Ayrıca, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları çok nadiren uygulama yerinde enflamasyon ve sertleşme ile ilişkili yerel reaksiyonlar görülebilir.

2.9. Magnezyum

Magnezyum sadece önemli fizyolojik işlevler için gereken esansiyel bir element değil, aynı zamanda uygun farmakolojik özelliklere sahip güçlü bir ilaçtır. NMDA reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisi vardır. Serum magnezyumu kantitatif miktar tayininde atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılır. 0.8 – 1.1 mmol/L normal değerlerdir (63). Magnezyum, kalsiyum gibi iki değerlikli bir iyondur. Atomik ağırlığı 24.312' dir. İnsan vücudu 1 mol (24 gr) magnezyum içerir (64). Magnezyum sıklıkla mg, mmol ya da mEq şeklinde ifade edilir. $MgSO_4$ ' in 1 gr'ı 4 mmol, 8 mEq ya da 98 mg elemental magnezyuma eşittir (8).

2.9.1. Glutamaterjik Reseptörler

Glutamat santral sinir sistemindeki en önemli eksitatör transmitterdir. Hem iyonotropik [ligand kapılı iyon kanalları N-metil-D-aspartat (NMDA), quisqualat (AMPA) ve Kainat reseptörleri]] hem de metabotropik (hücre içi IP₃ ve DAG düzeylerini arttıran veya cAMP'yi düşüren G-proteinine bağlı) reseptörlere etki eder (65).

2.9.2. NMDA Reseptörleri

NMDA reseptöründeki iyon kanalları “magnezyum” geçişine izin verir. NMDA reseptörünün işlevini kolaylaştırmak için önce *glisin* (kofaktör olarak rol oynar) bu reseptöre bağlanmalıdır. Daha sonra *glutamat* buraya bağlanır. Ancak normal membran potansiyeli halinde bu kanal magnezyum ile bloke edilmiş haldedir ve blok reseptörü içeren nöron kısmen depolarize olduğu zaman ortadan kalkar. Nörotransmitter aracılı ligand kapılı iyon kanalları arasında hem kimyasal hem de voltaja bağlı açılabilen tek kanal NMDA reseptörüdür. NMDA reseptörleri nöron dejenerasyonu ve hücre ölümünde önemli rol oynarlar. Merkezi sinir sisteminde (MSS) NMDA reseptörlerinin glutamat ile aktivasyonu sonucu NO sentezi gerçekleşir (65).

2.9.3. Magnezyum Farmakokinetiği

Magnezyum vücutta en sık bulunan 4üncü, intrasellüler alanda en sık bulunan 2nci katyondur (66). Magnezyumun absorpsiyonu esas olarak ince barsaklarda olur. Absorpsiyon ya aktif transport ya da sadece yüksek konsantrasyon durumunda diffüzyonla gerçekleşir. Enteral absorpsiyondan sonra serumda yarılanma ömrü 4-5 saattir. Intravenöz uygulamadan sonra plazma yarılanma ömrü 5 –10 dakika olarak bildirilmiştir. Magnezyum atılımı büyük oranda böbreklerden olur. Safra yolu ve ter bezleri ile atılım oranı azdır. Total vücut magnezyumunun %1'inden daha azı serum ve eritrositlerde bulunur. %53'ü kemiklerde, %27'si kasların intrasellüler komponentlerinde ve %19 kadarı da yumuşak dokulardadır. Serum magnezyumu total vücut magnezyumunun yaklaşık %0,3'ünü içerir ve üç farklı durumda bulunabilir. %62'si iyonize, %33'ü proteine; özellikle albumine bağlı ve %5'i sitrat ve fosfat gibi anyonlarla kompleks haldedir (8).

Magnezyum homeostazisinin hormonal regülasyonu net değildir. Magnezyum metabolizmasının regülasyonundan paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, D vitamini, insülin, glukagon, epinefrin, antidiüretik hormon (ADH), aldosteron ve seks hormonlara etkilidir. PTH ve D vitamini intestinal absorpsiyonu artırır, PTH renal reabsorpsiyonu ve kemiğe geri alımı kolaylaştırır. İnsülin magnezyumun sellüler alınımını artırır, glukagon renal reabsorpsiyona yardım eder (64). Klinik çalışmalar vücuttaki magnezyum miktarının yaş ile değiştiğini göstermiştir. Dokulardaki magnezyum oranı bebeklikten erişkin döneme geçişte iki katına çıkmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) günlük magnezyum ihtiyacını 300 mg olarak belirlemiştir. Bu ihtiyaç hamilelik, emzirme ve şiddetli stres altındaki kişilerde artmaktadır (8).

Referans Değerler: Serumda Erişkinlerde: 1,8 -2,6 mg/dl, Çocuklarda: 1,7 – 2,1 mg/dl, Yenidoğanlarda: 1,5 – 2,2 mg/dl.

2.9.4. Magnezyum Farmakodinamiği

Magnezyumun Hücresel Fizyolojik Özellikleri: Enerji metabolizması ve nükleik asit sentezini de içeren 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak önemli rol oynar (8).

Membran ve Membran Pompasındaki Hareketi: Magnezyum membran Ca^{++} ATP'az ve Na^+-K^+ ATP'azın aktivasyonuna katılarak depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında transmembranal iyon değişimine katılır. Magnezyum eksikliği ATP'az pompasının aktivitesinin bozulmasına neden olarak intrasellüler ATP'nin azalmasını ve hücre içinde Na^+ ve Ca^{++} 'un yükselmesini ve K^+ unda düşmesini sağlar. İntrasitoplazmik organellerde ve hücre membranında stabilizasyonda rol alır.

İyon Kanallarındaki Rolü: Farklı iyon kanallarında düzenleyici olarak rol oynar. Düşük intraselüler magnezyum konsantrasyonları potasyumun hücreyi terketmesine izin verip, kondüksiyon ve hücresel metabolizmayı değiştirir. Magnezyum ayrıca sarkoplazmik retikulum ve potansiyel “L tipi” Ca^{++} kanallarını etkiler. Kompetitif antagonist hareket Ca^{++} çıkışına karşı gerçekleşir. Sarkoplazmik kanala dayalı Ca^{++} aktivasyonunu inhibe ederek Ca^{++} un sarkoplazmik kanaldan kaçmasını engeller. Burası, Ca^{++} un esas intraselüler depo yeridir. Magnezyum, kalsiyum kanal blokeri olup, Ca^{++} kanal aktivitesini

düzenler ve modüle eder. Bu özellikleri hipomagnezemi sırasında hücre içi Ca^{++} ’unda belirlenen yükselmeyi açıklar.

Enzimatik Aktivasyon: Hücre içi serbest magnezyum fosforilizasyon ve adenozin trifosfat (ATP)’yi içeren yüzlerce enzimatik reaksiyon için gerekli bir mineraldir. Hücre içindeki inorganik fosfat ve ATP serbest magnezyumu azaltır, ATP’nin adenozin difosfat (ADP)’ye dönüşmesini ise arttırır. Aslında magnezyum ATP’nin dıştaki iki fosfat grubuyla etkileşip, enzimatik substrat oluşturur. Hücre içi magnezyum eksikliği, yüksek enerjili fosfat bağlarını ve glukoz metabolizmasını ilgilendiren pek çok enzimin fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Magnezyumun NMDA reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisi ve vazodilatör prostoglandinlerin üretimini arttırması serebral vazodilatasyon sağlar ve bu şekilde hastalarda antikonvülzan etkinlik gelişir (64).

2.9.5. Magnezyumun Sistemler Üzerindeki Etkileri

a. Magnezyumun Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri: Magnezyumun sinir sistemi iletiminde önemli rol oynadığı; bunu da esas olarak NMDA reseptörlerindeki voltaja bağımlı kapılarda antagonist etki ile yaptığı düşünülmektedir. Son zamanlarda NMDA reseptör antagonizmasının, santral sinir sistemini iskemik hasardan koruduğu üzerinde durulmaktadır. Birçok hayvan çalışmasında, iskemik hasarın, hasarlanmaya yakın zamanda verilen magnezyum ile azaldığını gösterilmiştir. Hayvan modellerindeki magnezyumun koruyucu rolünü insanlarda tam olarak göstermek zordur. İnsan araştırmalarındaki asıl sorun dönüşümsüz hasar oluşmadan önce verilebilecek en uygun tedavinin uygulanmış olmasıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda anneleri gebelik döneminde $MgSO_4$ tedavisi alanlarda serebral palsy riskinin azaldığı gösterilmiştir. Şüpheli inmede 12 saat içinde $MgSO_4$ verilmesi ile belirgin bir yarar izlenmemiştir. Benzer olarak $MgSO_4$ tedavisinin kardiyak arrest sonrası nörolojik sonuçlar ve yaşam süresini değiştirmede gösterilmiştir. Son çalışmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin postoperatif ağrı tedavisinde rolü olduğu, NMDA reseptör antagonizmasının nosiseptif uyarı sonrası santral sensitizasyonu inhibe ettiği üzerinde durulmaktadır (64).

b. Magnezyumun Periferik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri: Magnezyum primer olarak periferik sinirlerde sinaptik alanda nörotransmitterlerin salınımını etkiler; böylece lokal anesteziklerin etkisini potansiyelize ettiği düşünülmektedir (67).

c. Motor Son Plak: Magnezyumun 2,5 mmol/L'den yüksek seviyelerinde doza bağlı olarak periferik sinir sisteminde nörotransmitter salınımının presinaptik inhibisyonu gelişir. Bu etkinlik presinaptik uçta membran kanallarında Ca^{++} ile yarışmasına bağlıdır. Nöromusküler kavşakta magnezyumun 5 mmol/L ve üzerinde olması ile önemli derecede presinaptik nöromusküler blokaj ortaya çıkar. Sonuçta, magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini arttırmaktadır ve “Lambert –Eaton Sendromu” yada “Myastenia Gravis” gibi hastalıklarda ağır kas güçsüzlüğünün gelişimine neden olabilmektedir. Bununla beraber magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etki başlama sürelerinde belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır. Magnezyum ve depolarizan kas gevşeticiler arasındaki etkileşim ise daha az nettir. $MgSO_4$ ile tedavi edilen hastalarda fasikülasyon gelişmemiş ve genellikle Magnezyum nondepolarizan grupta olduğu gibi depolarizan kas gevşeticilerin de aktivitesinin artışına neden olmuştur. Magnezyum ile uzun süreli tedavi görenlerde süksinil kolin blokajında artma izlenebilmekle beraber, akut hipermağnezemi durumlarında aynı durum sözkonusu değildir. Preeklampitik hastalarda kolinesteraz seviyelerinde azalma, süksinilkolin aktivitesinin artmasına yol açabilir ancak magnezyumun, bu fenomen üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Magnezyum, süksinilkoline bağlı kas ağrılarının insidansında ve ağırlığında azalma sağlayabilir (67).

d. Otonom Sinir Uçları: Magnezyumun vagal sinir uç ve otonomik ganglionlardaki etkileri tam bilinmemektedir. Magnezyum konsantrasyonu 2.5 mmol/L nin üzerine çıktığında adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınımında progresif bir inhibisyon ortaya çıkar. Daha yüksek seviyelerde de ganglionik blokaj gelişir (67).

e. Magnezyumun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Magnezyum, damarlarda direkt olarak ve vazokonstrüktör maddeleri etkileyerek *vazodilatasyona* neden olur. Ayrıca periferik vasküler direncin, sempatik blokaj ve katekolamin salınımının azalması gibi mekanizmalarla düşmesi de etkilidir. Magnezyum, Ca^{++} antagonizması ile myokardiyal kasılma gücünün azalmasına neden olur. İzole edilmiş kalplerde ekstraselüler magnezyumun artması kasılma gücünde azalmaya neden olurken; hayvan ve insanlarda hipermağnezemi ve kardiyak depresyonun kliniği arasındaki ilişki daha az nettir. İzole

kalplerde, magnezyum *bradikardiye* sebep olur. Bununla beraber, “*invivo*” ortamda magnezyum ile vagal asetilkolin salınımının inhibisyonu ile sıklıkla *hafif bir taşikardi* ortaya çıkabilir. Magnezyum antiaritmik ajanlara dirençli ventriküler aritmileri içeren ciddi aritmilerde etkilidir. Magnezyum adrenalin uygulanması ile ilişkili aritmilerin kontrolünde propranolol ile eşdeğer, verapamilden ise daha güçlü etkilidir. Bupivakaine bağlı gelişen aritmilerde de etkili olabilmektedir (67).

f. Magnezyumun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: Magnezyumun santral respiratuar etkinliği bulunmamakta, solunumu deprese edici özelliği nöromusküler bloğa neden olması ile ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber bronkodilatör etkinliği ile ağır astımlı olgularda yararlı olabileceği bildirilmektedir (67).

g. Magnezyumun Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri: Magnezyumun gestasyonel proteinürik hipertansiyon tedavisindeki rolü iyi bilinir. Ayrıca güçlü bir tokolitik ajandır ve prematür doğumun tedavisinde kullanılmaktadır. Böbreklerde vazodilatör etkilidir ve diüretik etkinliği mevcut olmakla beraber bu amaçlarla klinikte kullanılmamaktadır (67).

h. Magnezyumun İskelet Kas Sistemi Üzerine Etkileri: Magnezyum majör etkisini motor son plakta gösterir, bununla beraber kasın kendisinde minör kalsiyum antagonist özellikler ortaya çıkar. Malign hipertermi tedavisinde bir miktar faydası olabilse de bu etkisi azdır ve klinik olarak büyük bir anlamı yoktur (67).

2.9.6. Magnezyum Uygulama Endikasyonları

Magnezyumun laksatif ve antiasit tedaviden organ transplantasyonunda sitoprotektif etkiye kadar pek çok yararlılığı teorik olarak mevcuttur. Magnezyumun obstetri ve kardiyojide yararlılığının ispatlanmış olması bu alanlarda daha çok kullanımına yol açmıştır (64). Feokromasitoma cerrahisi esnasındaki hipertansiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olması, antiaritmik ve antiagregan özelliğinin olması, reperfüzyon hasarını önleyici etkisinin olması, bronkodilatör etkiye sahip olması, anestezi ve analjezik ilaçların kullanımında azalma yapması gibi nedenlerle son yıllarda anestezi ve yoğun bakımda kullanımı dikkati çekmektedir (68).

2.9.7. Magnezyumun Anestezi Kullanımı

Magnezyum son yıllarda anestezi uygulamalarında da dikkat çeken bir ajandır. Geçen yüzyılın başlarında magnezyumun santral sinir sistemindeki depresan özelliği dikkate alınarak genel anestezi etkinliğinin olabileceği gündeme gelmiştir (66). Çeşitli çalışmalarda anestezi idamesine MgSO₄'ın eklenmesi ile anestezi ilaçlarının potansiyelize olduğu ve kullanılan anestezi madde miktarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (66, 69). MgSO₄'ın önemli etkisi motor sinir ucundan asetilkolin salınımını önleyerek nöromusküler ilaçların etkisini potansiyelize etmesidir (8,10).

İndüksiyonda MgSO₄ uygulanmasının ETE'na karşı gelişen taşikardi ve hipertansiyonda hemodinamik kontrol amacıyla uygulanmakta olup adrenal medulladan katekolamin salınımını olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (10, 30, 64, 67).

Ayrıca feokromositoma cerrahisi esnasındaki hipertansiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olması, *antiaritmik* ve *antiagregan* özelliğinin olması, *reperfüzyon hasarını önleyici* etkisinin olması, *bronkodilatör* etkiye sahip olması, *anestezi* ve *analjezik* ilaçların kullanımında azalma yapması gibi nedenlerle son yıllarda anestezi ve yoğun bakımda kullanımı dikkati çekmektedir (68).

a. Obstetrik Anestezi Kullanımı: Preeklampside ve eklampside magnezyumun *tokolitik*, *antikonvülzan* ve *hipotansif* özelliklerinden faydalanılır. Bu vakalarda nöromusküler monitorizasyon yapılmalıdır. Magnezyum kullanan preeklampitik hastalarda süksinil kolin ile blok süresinde uzama gelişebilir, ancak bu durum kolinesteraz azalması ile de ilişkili olabileceği için net olarak tanımlanamamaktadır (67).

b. Feokromositoma Cerrahisi: Magnezyumun katekolamin salınımını inhibe etmesi, antiadrenerjik aktivitesi feokromositoma cerrahisinde giderek daha fazla kullanımına yol açmaktadır. Magnezyum özellikle katekolaminlerin indirekt olarak salgılandığı anestezi indüksiyonu, entübasyon, cerrahi stimülasyon gibi durumlarda etkili, tümör rezeksiyonunda tümörden katekolamin salgılanmasına daha az etkilidir (67).

c. Kardiyovasküler Anestezi: Kardiyak cerrahi sonrasında hipomagnezemi oranı yüksektir ve düşük serum magnezyum seviyeleri artmış atriyel fibrilasyon ile ilişkilidir. Magnezyumun membranlar üzerindeki stabilizan etkisi kardiyak ritm bozukluklarında kullanılabilirliğini sağlar. En önemli endikasyonu *torsades de pointes* tir. Fakat digital

toksitesine bağılı *ventriküler aritmi* lerde de endikedir. Kritik hastalarda magnezyum, akut atriye taşıaritmilerde amiodarondan daha etkilidir (64).

Magnezyum fazla miktarda Ca^{++} 'un hücreye girişini inhibe ederek *negatif kronotropik* etki ile sinus frekansını azaltarak kalp atım hızını düşürür. Magnezyum, kalp yükünü ve kardiyak oksijen tüketiminin azalmasını (periferik dirençte azalma ve sinus frekansında azalma ile) sağlarken, oksijen sunumunu artırır (koroner dilatasyon). Magnezyum, sinus düğümünün ritmik refrakter peryodunun uzamasına neden olarak ritmik uyarıları inhibe eder. Ayrıca atriyoventrikuler ileti zamanını uzatır. Dijital kullanımında hipomagnezemi sık izlenir (10).

Magnezyum, kardiyak operasyonlarda uzun yıllardır kardiyoplejik solüsyonların komponenti içinde yer almaktadır ve özellikle reperfüzyon sırasında iskemik myokardiyumu koruduğu düşünülmektedir. Magnezyumun vazodilatör ve antiaritmik özellikleri ile majör vasküler operasyonlarda aortaya kros-kelep konulduğu sırada kullanılabilirliği düşünülmektedir. Ayrıca iskemi sonrası normal dokularda patolojik olaylara aracılık eden NMDA reseptörlerini antagonize ederek suprenal aortik anevrizmaların onarımı sırasında spinal kordu koruyucu etki gösterebilir (67).

d. Yoğun Bakım: Kardiyak aritmiler, solunum yetmezliği, neonatal pulmoner hipertansiyon ve tetanoz tedavisinde yeri bulunmaktadır (8). Magnezyum insülin için ikincil haberci gibi fonksiyon gördüğünden serum magnezyum konsantrasyonunun azaldığı durumlarda insülin rezistansı artar. Tetanozda kardiyovasküler instabiliteyi azaltmak ve katekolamin salınımını inhibe etmek amacıyla yüksek doz $MgSO_4$ infüzyonu önerilmektedir. Ancak tek başına yetersiz kaldığında sedasyon ile birlikte uygulanmalıdır (68).

e. Perioperatif Analjezi: Postoperatif analjezi amaçlı magnezyum adjuvan olarak kullanılmaktadır. Analjezik etkinin temeli magnezyum tarafından Ca^{++} kanallarının bloke edilmesi ve NMDA reseptörlerinin inhibisyonu ile olmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin hayvanlarda antinosiseptif etkileri olduğu bilinmektedir. NMDA reseptör antagonistleri de periferik nosiseptif stimülasyona bağılı santral sensitizasyonun indüksiyonunu önleyebilir. Magnezyum opioid türü analjeziklerin kullanımlarını ve yan etkilerini azaltmaktadır (7,64). Ayrıca değişik cerrahi, medikal ve kronik ağrılı durumlarda, ağrının şiddeti ile magnezyum konsantrasyonu arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (7).

Yapılan çalışmalarda magnezyumun indüksiyon öncesi 30-60 mg/kg dozlarında bolus ve intraoperatif dönemde 8-20 mg/kg/saat dozlarında infüzyon şeklinde verilmesi ile daha iyi bir hemodinamik stabilite sağladığı, perioperatif dönemde anestejik, analjezik ve nöromusküler bloker ihtiyacını azalttığı ve daha konforlu bir derlenme dönemi sağladığı gösterilmiştir (10, 66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ameliyathanesinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütüldü.

Araştırmanın Tipi

Bu araştırma tek merkezli yürütülen, ileriye dönük, rastgele, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır.

Hasta Seçimi

Etik Komite izni (Tarih: 05.02.2009, Sayı:87) alındıktan sonra elektif spinal cerrahi planlanan hastalardan lomber disk hernisi operasyonu gerçekleştirilenlerden seçildi. Araştırmanın evrenini 1 Nisan 2009 – 30 Eylül 2009 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvurmuş elektif spinal cerrahi (disk hernisi, spondilozis, skolyoz, kord dekompresyonu ve künt travma ile kopmuş vertebranın birleştirilmesi, tümör, damarsal malformasyon, abse ya da hematoma boşaltılması vb) planlanan toplam 480 hasta oluşturdu. Araştırmanın örneklemini disk hernisi cerrahisi planlanmış toplam 250 hastanın lomber disk hernisi bulunan 214'ü oluşturdu. Bu 214 hastadan çalışmaya kabul edilmeme/çalışmadan çıkarılma ve çalışmaya kabul edilme kriterlerini karşılayanlardan, çift kör randomize seçilen toplam 80 hastanın çalışmaya alınması planlandı.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

1. Beyin cerrahisi bölümünce elektif lomber disk hernisi cerrahi planlanan 18-65 yaş arası erişkin hastalardan preoperatif anestezi değerlendirmesinde uygun olan
2. ASA I ve II risk grubu olan hastalar,
3. Uygulanacak işlemler ile ilgili yazılı, bilgilendirilmiş onayı alınmış çalışmaya gönüllü olmayı kabul edenler,
4. Operasyon öncesi en az sekiz saat aç kalması sağlanan olgular

Çalışmaya Alınmama / Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

1. Antihipertansif olarak β 1 bloker ajan kullananlar
2. Glasgow Koma Skalası (GKS) 14'ün altında olanlar
3. Morbid obezler (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ olanlar)
4. Sinüs bradikardisi ya da 2. ve 3. derece kalp bloğu olanlar,
5. İleri derecede kalp yetmezliği olanlar,
6. İskemik kalp hastalığı olanlar,
7. Operasyon öncesi KAH 50'nin altında olan ve arter basınçları $<90/60 \text{ mmHg}$ veya $>180/100 \text{ mmHg}$ 'nin üzerinde olanlar,
8. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar,
9. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar,
10. Havayolu idamesi ve entübasyonda güçlük beklenen hastalar,
11. Gebeler
12. Laktasyon dönemindeki hastalar,
13. Esmolol ve magnezyuma bilinen alerjisi olanlar

Buna göre 25 hasta kardiyak sorunlar ya da β ta bloker kullandığı, 24 hasta; ASA risk grubu IV olduğu, 10 hasta; Glaskow koma skalası (GKS) <14 olduğu, 38 olgu; morbid obez olduğu, 19 hasta; KOAH'lı olduğu, 11 hastanın hemodinamik parametrelerinde sorun bulunduğu, 7 hasta; laktasyon döneminde olduğu için toplam 134 olgu çalışmaya kabul edilmedi. Toplam 214 olgudan kalan 80 olgunun 4' ü operasyon için gelmedi. 3 olguya serviste preoperatif dönemde analjezik (meperidin), 2 olguya serviste sedasyon (diazepam) uygulandığı için çalışma dışı bırakıldı. 6 olguda beklenmeyen entübasyon güçlüğü yaşandığı için çalışmadan çıkarıldı. Olgulardan 5'inin kan magnezyum düzeyinin değerlendirilmesi için gereken kan alınması unutulduğu için çalışmaya alınamadı. Böylece randomizasyon için kalan toplam 60 olgu rastgele kur'a yöntemi ile seçilerek 3 gruba ayrıldı. **Grup E:** Esmolol Grubu, **Grup M:** Magnezyum Grubu, **Grup K:** Kontrol (izotonik salin) Grubu olarak tanımlandı.

Preoperatif dönem

Tüm hastaların operasyon öncesi değerlendirmede boy ve kilo değerlerine göre vücut kitle indeksleri (BMI) kilogram olarak vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle ($\text{BMI} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{(\text{Boy [m]})^2}$)(Ek-6) hesaplandı. Buna göre ≥ 30

kg/m² olması obezite olarak tanımlandı. Hastaların preoperatif fiziksel durumu ASA (Ek-1) ve bilinçlilik durumu Glaskow Koma Skalası (GKP) (Ek-2) kullanılarak değerlendirildi.

Hastalara uygulama hakkında bilgi verildi, bu bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Anestezi onam formlarını imzalayan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara yapılacak işlemler anlatılarak yazılı onamları alındı. Çalışma sırasında 'Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uyuldu.

Premedikasyon

Tüm hastalar cerrahi girişimden bir gün önce tekrar ziyaret edildi, operasyona engel herhangi bir patoloji saptanmayan hastaların ve en az 8 saat aç kalmaları sağlandı. Çalışmaya dahil edilmiş tüm hastalara operasyon öncesi gece 22:00 de Zofer (ondansetron) 4mg intravenöz (iv), Nevofam (H₂ reseptör blokeri) 20 mg iv ve operasyondan 30 dakika önce Atropin sülfat 0.01mg/kg intramüsküler (im), midazolam 0.02 mg/kg (im) ile premedikasyon yapıldı. Operasyon öncesi en az sekiz saat aç kalması sağlanan olgular operasyondan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına getirildi. Operasyon için ameliyat odasına alınan olgulara el sırtından 20 gauge (G) kanül ile periferik ven kanülasyonu açılarak %0.9 NaCl sıvı perfüzyonuna başlandı.

Monitörizasyon

Ameliyat odasına alınan hastalar üç yollu standart DII derivasyonunda elektrokardiyogram (EKG) ile kalp atım hızı (KAH), noninvaziv kan basıncı (NIKB) ile sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama arter basıncı (OAB), puls oksimetri ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) (Datex Ohmeda S/5 ADU Cerestation) ve timpanik vücut ısısı (°C) (Thermo Scan Braun Type:6022) monitorizasyonları yapıldı. Ağrı düzeyleri NRS (Sayısal Ağrı Skalası 0-10 puan) (Ek-3) ile, sedasyon Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS) (Ek-4) ile değerlendirildi. Bu değerler T₀ (ameliyat öncesi bazal) değerleri olarak kabul edildi. Anestezi indüksiyonu ile end-tidal CO₂ (ETCO₂) takibine başlandı.

Randomizasyon ve Çalışma Ajanlarının Uygulanması

Çalışmada, hastalar cinsiyet farkı gözetmeksizin çalışmaya alınma kriterini karşılayan hastalar randomize olarak üç farklı gruba ayrıldı. Grup E (n=20) esmolol grubu, Grup M (n=20) magnezyum grubu ve Grup K (n=20) kontrol grubu olarak belirlendi. Hastalara çalışma ilaçları üç farklı protokolle çalışma ilaçlarından habersiz çalışmacı tarafından verildi. Takipler ise başka araştırmacı tarafından kaydedildi.

Hastaların indüksiyon öncesi SKB, DKB, OAB, KAH, periferik oksijen saturasyonları (SpO₂), NRS ve mRSS değerleri bazal değer olarak belirlendi.

Çalışmada kullanılacak olan ajanlar anestezi indüksiyonundan önce: **Grup E için** Esmolol 20ml serum fizyolojik içerisinde 0.2 mg/kg, 1 dakikada; **Grup M için** MgSO₄ 20ml serum fizyolojik içerisinde 30 mg/kg, 1 dakikada; **Grup K için** 20 ml salin (%0.9 izotonik NaCl) ile 1 dakikada yükleme yapıldı.

Grup M’de damar yolu açılması aşamasında kan magnezyum seviyelerine bakmak için 2 ml lik biyokimya tüpüne kan alındı. MgSO₄ infüzyonu bittikten 1 saat sonra 2inci serum magnezyum seviyesine bakmak için kan örneği alındı.

Her üç grupta da çalışmada kullanılacak ilaçlar (Esmolol, magnezyum ve izotonik salin) bolus sonrası infüzyon şeklinde verilmeye başlanıp operasyon sonrası anestezi ajanlarla aynı anda infüzyonlar da kapatıldı.

Çalışma İlaçlarının İnfüzyon Şekilleri

Grup E için 50 µg/kg/dk (3 mg/kg/saat) esmolol 50 ml serum fizyolojik (10 mg/ml) içinde; **Grup M için** 10 mg/kg/saat MgSO₄ (150 mg/ml) 50 ml serum fizyolojik içinde; **Grup K için** 20 ml/saat salin infüzyonu aynı miktarda ve süreler içinde perfüzörle (Perfusor Compact S / BRAUN) uygulandı.

Anestezi Uygulaması

Anestezi indüksiyonunda standart olarak tüm hastalara 0.01 mg/kg iv midazolam, 1µg/kg iv fentanil verildikten sonra kirpik refleksi kaybolana kadar 5 mg/kg iv tiopental uygulandı, 0.15 mg/kg iv cisatrakuryum verilerek % 100 O₂ ile maske ventilasyon 2nci dakikada, standart “Macintosh” laringoskoplula hastalara endotrakeal entübasyon uygulandı. Tüm endotrakeal entübasyonlar aynı kişi tarafından 30 sn’den kısa sürede ve tek seferde

aynı deneyimli çalışmacı tarafından gerçekleştirildi. İdamede 0.6 MAK (%4) desfluran ve %40 oksijen, %60 N₂O karışımı kullanıldı.

Entübasyon kalitesi 4 puanlı skala ile değerlendirildi. Bu skalaya göre;

- 1) Mükemmel: Çene gevşek, vokal kordlar açık ve hareketsiz, diyafragma hareketi yok
- 2) İyi: Çene gevşek, vokal kordlar açık ve hareketsiz
- 3) Kötü: Çene gevşek, vokal kordlar hareketli
- 4) Yetersiz: Çene gevşememiş, vokal kordlar kapalı

“*Mükemmel*” ve “*iyi*” koşullar mevcutsa entübasyon yapıldı, bunun dışındakiler çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların sedasyon ve ağrı durumları ameliyat odasına girişte; esmolol, MgSO₄ ve kontrol salin uygulaması sonrasında; ameliyat odasından çıkışta ve derlenme ünitesinden çıkışta (Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 olduğu zaman) mRSS ve NRS ölçekleri ile değerlendirildi.

Takip Parametreleri ve Ölçüm Zamanları

Operasyon masasında monitorizasyon sonrası bazal değerler, her üç grubun bolus dozlarından hemen sonra (indüksiyon öncesi), laringoskopi sırasında, entübasyon sonrası 1 inci ve 5 inci dakikada, hasta pron pozisyona çevrildiğinde 1 inci ve 3 üncü dakika, cilt insizyonundan sonra 1inci ve 5 inci dakikada, cilt insizyonununun 30 uncu, 60 ıncı, 90 ıncı ve 120nci dakikada, operasyon sonu, supin pozisyon ve anestezi sonunda, ekstübasyonun 1inci ve 5inci dakikası, odadan çıkış ve ayılmada modifiye Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 olduğu zamanlarda sistolik ve diyastolik kan basınçları, ortalama kan basıncı, kalp hızı, periferik oksijen saturasyonu, ısı takibi kaydedildi. Ekspiryum sonu CO₂ basıncı sadece hasta entübe olduğu zaman aralıklarında kaydedildi.

Takip Dönemleri;

- **T₀**: İlaç uygulama öncesi bazal değer
- **T₁**: Bolus ilaç uygulama sonrası 5 inci dakika
- **T₂₋₁**: İndüksiyon sonrası 1 inci dakika
- **T₂₋₃**: İndüksiyon sonrası 3 üncü dakika
- **T₂₋₅**: İndüksiyon sonrası 5 inci dakika
- **T₃₋₁**: Endotrakeal entübasyon sonrası 1 inci dakika
- **T₃₋₃**: Endotrakeal entübasyon sonrası 3 üncü dakika
- **T₄₋₁**: Pron pozisyon 1 inci dakika
- **T₄₋₃**: Pron pozisyon 3 üncü dakika
- **T₅₋₁**: Cilt insizyonu sonrası 1 inci dakika
- **T₅₋₅**: Cilt insizyonu sonrası 5 inci dakika
- **T₆₋₃₀**: Cilt insizyonu sonrası 30 uncu dakika
- **T₆₋₆₀**: Cilt insizyonu sonrası 60 ıncı dakika
- **T₆₋₉₀**: Cilt insizyonu sonrası 90 ıncı dakika
- **T₆₋₁₂₀**: Cilt insizyonu sonrası 120 nci dakika
- **T₇**: Operasyon sonu
- **T₈**: Supin pozisyon ve Anestezi sonlandığı zaman
- **T₉₋₁**: Ekstübasyondan sonrası 1 inci dakika
- **T₉₋₅**: Ekstübasyon sonrası 5 inci dakika
- **T₁₀**: Odadan çıkış
- **T₁₁**: Derlenme ünitesinden çıkış (Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 puan olduğu zaman) dönemlerinde ölçüm parametreleri kaydedildi.

Operasyon Dönemi

Grup E’de 12 hasta, Grup M’de 15 hasta, Grup K’da 10 hastada operasyon süresinin kısa olmasından dolayı tüm gruplarda ortak olan T₀, T₁, T₂₋₁, T₂₋₃, T₂₋₅, T₃₋₁, T₃₋₃, T₄₋₁, T₄₋₃, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₃₀, T₇, T₈, T₉₋₁, T₉₋₅, T₁₀, T₁₁ dönemlerindeki veriler istatistiksel analizlerde kullanıldı (Grup E’de 1 vaka 120 nci dakika, 7 vaka 60 ıncı dakika, 12 vaka 30 uncu dakika, Grup M’de 5 vaka 60 ıncı dakika, 15 vaka 30 uncu dakika, Grup K’da 2 vaka 90 ıncı dakika, 8 vaka 60 ıncı dakika, 10 vaka 30 uncu dakikaya ulaştığı için).

Kalp atım hızının dakikada 50'in altında olması **bradikardi**, bazal kalp hızından %20 daha fazla olan kalp atımı **taşikardi**, bazal ortalama arter basıncının %30 fazlası **hipertansiyon**, bazal ortalama arter basıncının %30 altı **hipotansiyon** olarak kabul edildi.

Tüm hastalara operasyon bitimine 30 dakika kala analjezik olarak 75mg dikloron (diklofenak sodyum 75 mg/3 ml) im olarak verildi. Ekstübasyon sonrası bulantı- kusma durumunda 4 mg ondansetron (zofer 4 mg/2 ml amp) iv olarak uygulandı.

Derlenme Ünitesinden Çıkış

Hastalar uyanık ve spontan solunumları yeterli bir şekilde postoperatif derlenme ünitesine alındı. Anestezi sonrası Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 puan olana kadar izlendiler (Ek-5).

Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Peroperatif dönemde **hipotansiyon** (bazal ortalama arter basıncının %30 altı veya sistolik kan basıncının < 90 mmHg), **hipertansiyon** (bazal ortalama arter basıncının %30 fazlası), **bradikardi** (kalp atım hızının dakikada 50'in altında olması), **taşikardi** (bazal kalp hızından %20 daha fazla), **aritmi**, **desatürasyon-hipoksi** (periferik oksijen satürasyonunun %90'in altında olması) görülmesi gibi olası yan etkiler çalışma ilacı uygulama sonrası, induksiyon, laringoskopi ve entübasyon, pron pozisyon, cilt insizyonu, operasyon dönemi, supin pozisyona geçiş, ekstübasyon ve derlenme dönemlerinde değerlendirilerek kaydedildi.

Aşırı sedasyon (mRSS ≥ 4) ve **ağrı** (NRS > 4) değerlendirmeleri bazal değerlerin alındığı dönemde, ilaç uygulama sonrası, ekstübasyon sonrası ve derlenme ünitesinden çıkış dönemlerinde kaydedildi. **Titreme**, ilaç uygulama sonrası, ekstübasyon sonrası ve derlenme ünitesinden çıkış döneminde kaydedildi. **Bulantı ve kusma** bazal değerlerin alındığı dönemde, ilaç uygulaması, induksiyon, entübasyon, ekstübasyon sırasında ve derlenme ünitesinde kaydedildi.

Taşikardi durumunda 1 mg/kg lidokain ve bradikardi durumunda 0.01mg/kg atropin uygulandı. Hipertansiyon durumunda 0.5 μ g/kg fentanil intravenöz verildi. Ek fentanil gereksinimi olan hastalar için tüketilen fentanil dozu belirlendi. Hipotansiyon durumunda 500 ml Ringer Laktat 30 dk'da infüze edildi ve devam etmesi durumunda efedrin uygulandı.

İstatistik ve Verilerin Sunumu

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama (ort.) ± standart sapma (SD), sayımla elde edilen veriler (%) olarak gösterilmiştir. Değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi **p<0,05** olarak kabul edildi.

Grupların (Esmolol, magnezyum, serum fizyolojik) interval (ölçümsel) değişkenleri için verilerinin ortalamaları arasındaki fark ANOVA (post hoc karşılaştırmasında Tukey HSD) testi ile analiz edilmiştir. Ordinal (kategorik, niteliksel) verilerinin frekansları bakımından gruplar arasındaki farklar χ^2 (chi-square) testi ile incelenmiştir.

Grupların sistolik ve diastolik kan basınçları, ortalama arter basıncı ve kalp hızı için kendi içinde tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Varyans Analizi (post hoc “paired t testi”) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırma 60 hastada yapıldı. Gruplar 3'e ayrılarak "Esmolol grubu=Grup E", "Magnezyum grubu= Grup M" ve "Kontrol grubu= Grup K" olarak tanımlandı. **NRS skorları** 0 puan: hiç ağrı yok; 1, 2, 3 ve 4 puan: hafif ağrı; 5 puan: orta ağrı olarak, **mRSS skorları** 1: huzursuz ve/veya ajite, 2: sakin, koopere, oryante; 3: yalnız komutlara uyar; 4: glabellaya hafif vurma ile hemen uyanma; 5: glabellaya hafif vurma ile zor uyanma; 6: glabellaya hafif vurma ile uyanmama olarak tanımlandı.

Demografik Veriler

Toplam 60 hastanın %56,7'si (n=34) kadın, %43,3'ü (n=26) erkek olup gruplar arasında cinsiyet açısından dağılımları birbirine benzerdi (p=0,338). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, beden kitle indeksi (BMI), anestezi süresi, operasyon süresi ve ASA dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların Demografik Verileri, Operasyon ve Anestezi Süreleri

		Grup E (n=20)	Grup M (n=20)	Grup K (n=20)	p
Cinsiyet	Erkek: n (%)	10 (50,0)	10 (50,0)	6 (30,0)	0,338
(n, %)	Kadın: n (%)	10 (50,0)	10 (50,0)	14 (70,0)	
Yaş (yıl)		40,5 ± 12,1	43,8 ± 7,7	44,3 ± 9,6	0,187
Boy (cm)		168,7 ± 9,1	167,3 ± 7,3	163,3 ± 7,2	0,368
Ağırlık (kg)		77,2 ± 11,1	74,8 ± 8,6	70,6 ± 9,5	0,670
BMI [kg/boy (m) ²]		27,0 ± 2,9	26,7 ± 2,5	26,4 ± 2,5	0,849
Anestezi süresi (dakika)		82,1 ± 23,8	80,8 ± 11,7	86,2 ± 24,6	0,065
Operasyon süresi (dakika)		61,5 ± 22,0	61,8 ± 10,6	65,7 ± 23,6	0,071
ASA	I: n (%)	13 (65,0)	17 (85,0)	16 (80,0)	0,298
(n, %)	II: n (%)	7 (35,0)	3 (15,0)	4 (20,0)	

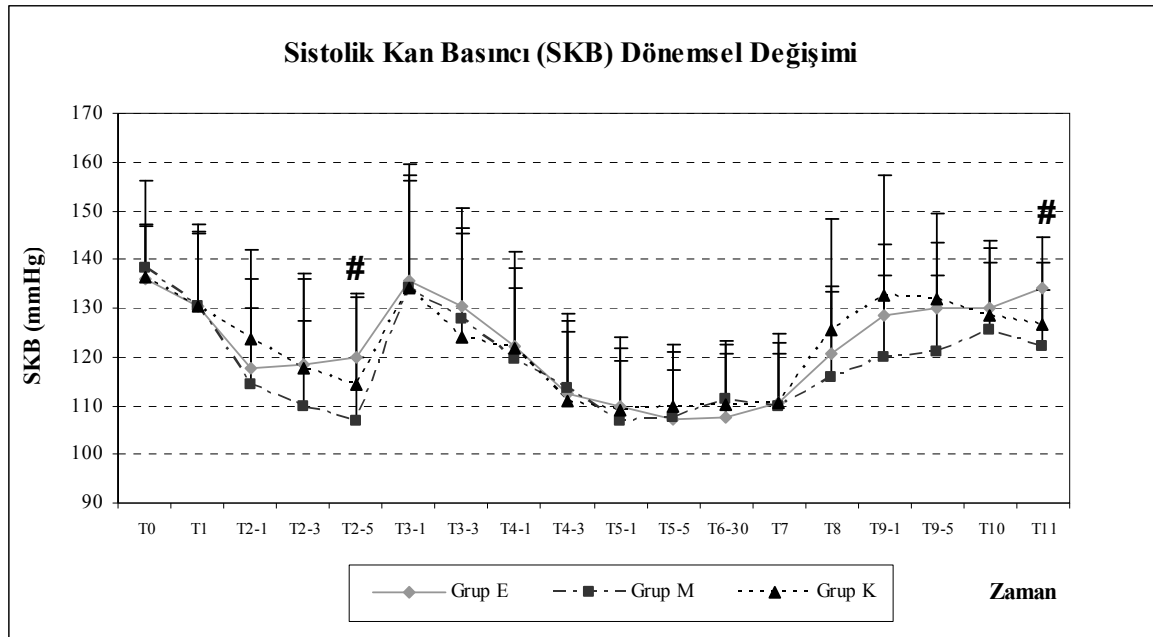
n=hasta sayısı, %=oran, BMI=vücut kitle indeksi

Hemodinamik Veriler

A. Sistolik Kan Basıncı (SKB) Dönemsel Değişimi:

Operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrası takip dönemlerinde gruplar arasındaki SKB değişimleri Şekil 2.'de gösterildi. Sistolik kan basıncı (SKB) değer ortalamalarından; induksiyondan 5 dakika sonraki (T₂₋₅) de gruplar arasında fark vardır (p=0,021). Bu farklılık Grup M'nin anlamlı olarak Grup E'ye göre düşük olmasından kaynaklanmaktadır (p=0,016).

Aynı şekilde SKB değişimleri ayılmadan çıkış Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 olduğu zaman (T₁₁) da gruplar arasında fark vardır (p=0,008). Bu farklılık Grup M'nin anlamlı olarak Grup E'ye göre düşük olmasından kaynaklanmaktadır (p=0,006). Bu iki dönem dışındaki tüm takip dönemlerine ait SKB değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p>0,05).



Şekil 2. Grupların Sistolik Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması

#: Grup E ile Grup M arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,05).

Her üç grubun kendi içinde T₀-T₁₁ dönemleri arasında sistolik kan basıncı değişimleri karşılaştırıldığında Grup E ve Grup K için istatistiksel olarak anlamlı fark

varken (sırasıyla $p_{\text{Grup E}} = 0,009$; $p_{\text{Grup K}} = 0,013$) Grup M’de böyle bir fark bulunmadı ($p_{\text{Grup M}} = 0,431$).

Üç grubun SKB açısından kendi içinde, T_0 (ilaç uygulama öncesi bazal değer) dönemindeki ortalama SKB değerleri T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile kıyaslandığında;

Grup E’de; T_0 (ilaç uygulama öncesi bazal değer) döneminin ortalama SKB değerleri grup içerisinde T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile kıyaslandığında; T_{3-3} ve T_{5-1} dönemlerine ait ortalama SKB değerleri T_0 döneminden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p < 0,05$). T_{3-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ortalama SKB değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

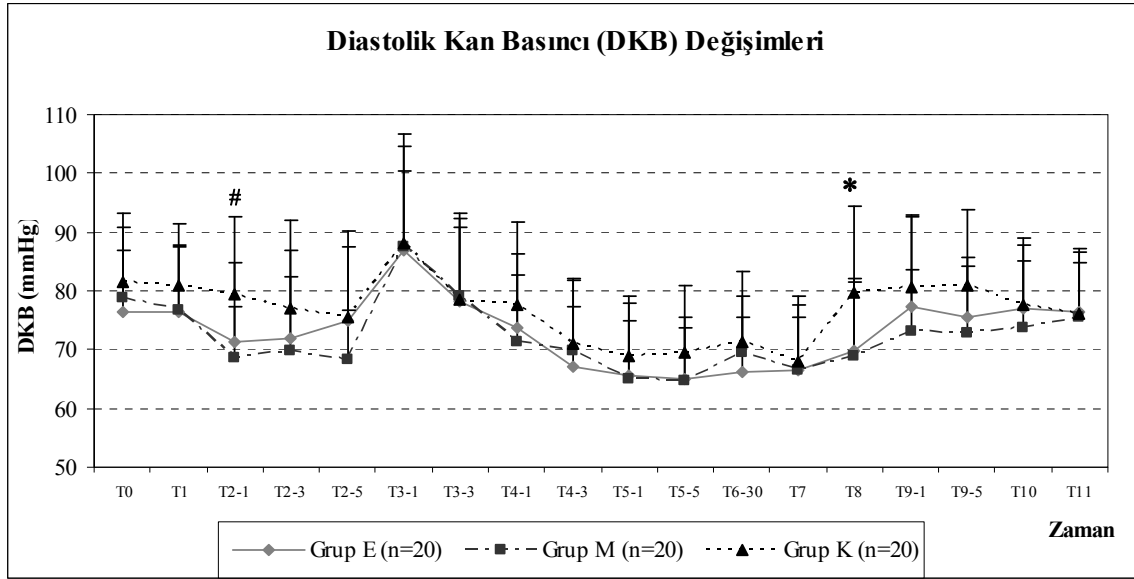
Grup M’de; T_0 dönemi ortalama SKB değerleri T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri değerleri ile kıyaslandığında; T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemlerine ait ortalama SKB değerleri T_0 döneminden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p < 0,05$). T_{3-1} dönemine ait ortalama SKB değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup K’da; T_0 dönemi T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile grup içerisinde kıyaslandığında; T_{3-3} ve T_{5-1} dönemlerine ait ortalama SKB değerleri T_0 döneminden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p < 0,05$). T_{3-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ortalama SKB değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

B. Diastolik Kan Basıncı (DKB) Dönemsel Değişimi:

DKB değer ortalamalarından; indüksiyondan 1 dakika sonra (T_{2-1}) gruplar arasında fark vardır ($p = 0,018$). Bu farklılık Grup M’nin Grup K’ya göre anlamlı şekilde düşük olmasından kaynaklanmaktadır ($p = 0,019$).

Aynı şekilde supin pozisyon ve anestezi sonlandığı zaman (T_8) değer ortalaması açısından gruplar arasında fark vardır ($p = 0,024$). Bu farklılık Grup K’da anlamlı olarak Grup M ve Grup E’ye göre yüksek olmasından kaynaklanmaktadır ($p = 0,035$) (Şekil 3).



Şekil 3. Diastolik Kan Basıncı Değerleri

#: Grup M ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

*: Grup K ile Grup M ve Grup E arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

Her üç grubun kendi içinde T_0 - T_{11} dönemleri arasında diastolik kan basıncı değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p_{\text{Grup E}} = 0,031$; $p_{\text{Grup M}} = 0,010$; $p_{\text{Grup K}} = 0,0001$).

Üç grubun DKB açısından kendi içinde, T_0 (ilaç uygulama öncesi bazal değer) dönemindeki ortalama DKB değerleri T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile kıyaslandığında;

Grup E'de; T_0 dönemi T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile grup içerisinde kıyaslandığında; T_{3-1} dönemine ait ortalama DKB değerleri T_0 döneminden anlamlı şekilde daha yüksek, T_{5-1} dönemine ait ortalama DKB değerleri T_0 döneminden anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p < 0,05$). T_{3-3} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ortalama DKB değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup M'de; T_0 dönemi T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile grup içerisinde kıyaslandığında; T_{3-1} dönemine ait ortalama DKB değerleri T_0 döneminden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek, T_{5-1} dönemine ait ortalama DKB değerleri T_0 döneminden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p < 0,05$). T_{3-3} , T_{9-1} ve

T₉₋₅ dönemleri ortalama DKB değerleri ile T₀ dönemi arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

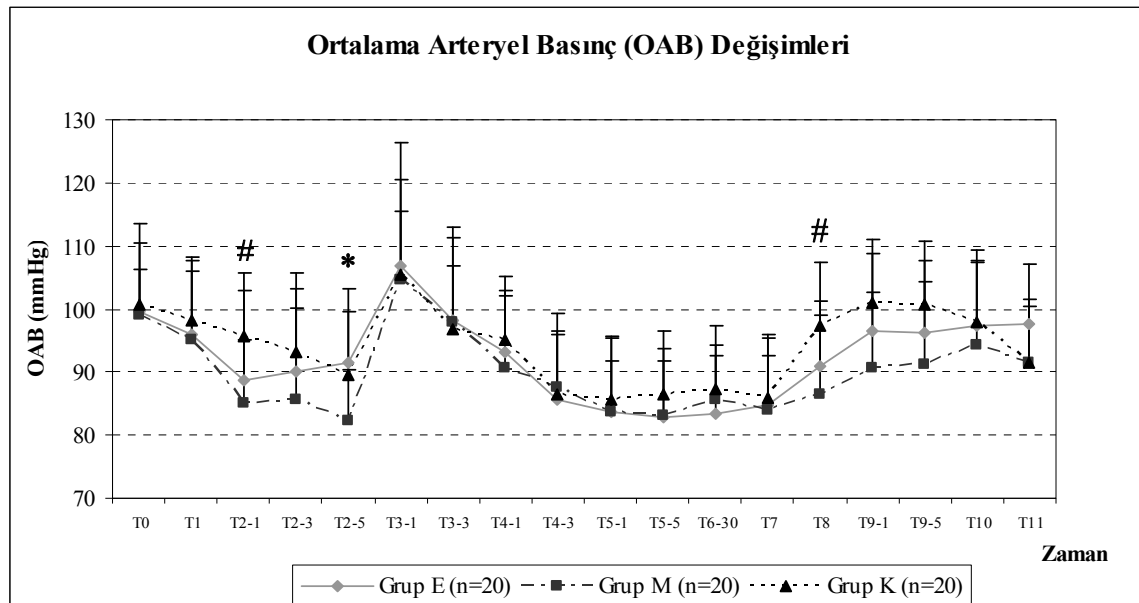
Grup K'da; T₅₋₁ dönemi ortalama DKB değerleri T₀ döneminden anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer dönemlerin ortalama DKB değerleri ile T₀ dönemi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

C. Ortalama Arteriyel Basıncı (OAB) Dönemsel Değişimi:

Ortalama arteriyel basıncı (OAB) değerlerinden; induksiyondan 1 dakika sonra (T₂₋₁) değer ortalamasında gruplar arasında fark vardı ($p=0,033$). Bu farklılığın Grup M'nin anlamlı olarak Grup K'ya göre düşük olmasından kaynaklandığı saptandı ($p=0,028$).

Ayrıca induksiyondan 5 dakika sonra (T₂₋₅) ölçülen OAB değer ortalamasının gruplar arasında farklı olduğu ($p=0,043$), bu farklılığın Grup M'nin anlamlı olarak Grup E'ye göre düşük olmasından kaynaklandığı saptandı ($p=0,046$).

Supin pozisyon ve anestezi sonlandığı zaman (T₈) değer ortalamasının gruplar arasında farklı olduğu ($p=0,036$), bu farklılığın Grup M'nin anlamlı olarak Grup K'ya göre düşük olmasından kaynaklandığı saptandı ($p=0,028$) (Şekil 4).



Şekil 4. Ortalama Arteriyel Basıncı Değerleri

#: Grup M ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$).

*: Grup M ile Grup E arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$).

Her üç grubun kendi içinde T_0 - T_{11} dönemleri arasında OAB değişimleri karşılaştırıldığında her üçü için de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p_{\text{Grup E}}= 0,281$; $p_{\text{Grup M}}= 0,088$; $p_{\text{Grup K}}= 0,066$).

Üç grubun OAB açısından kendi içinde, T_0 (ilaç uygulama öncesi bazal değer) dönemindeki ortalama OAB değerleri T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile kıyaslandığında;

Grup E'de; T_0 dönemi T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile grup içerisinde kıyaslandığında; T_{5-1} dönemine ait ortalama OAB değerleri T_0 döneminden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer dönemlerin ortalama OAB değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

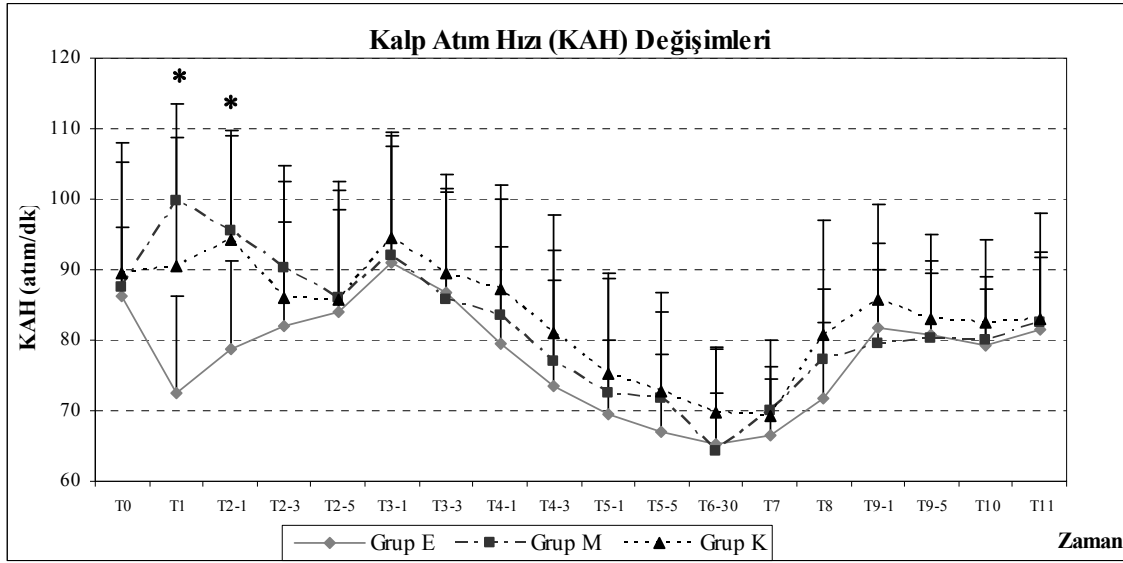
Grup M'de; T_0 dönemi T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile grup içerisinde kıyaslandığında; T_{5-1} ve T_{9-1} dönemlerine ait ortalama OAB değerleri T_0 döneminden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$). T_{3-1} , T_{3-3} ve T_{9-5} dönemleri ortalama OAB değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grup K'da; T_{5-1} dönemine ait ortalama OAB değerleri T_0 döneminden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$). T_{3-1} , T_{3-3} , T_{9-1} , T_{9-5} dönemleri ortalama OAB değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

D. Kalp Atım Hızı (KAH):

T_1 dönemi KAH değer ortalamasında üç grup arasında fark vardır ($p=0.0001$). Bu farklılık KAH' nın Grup E'nin hem Grup M ($p=0.0001$) ve hem de Grup K'dan anlamlı şekilde daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır ($p=0.002$).

Aynı şekilde KAH T_{2-1} değer ortalaması her üç grup arasında fark vardır ($p=0.0001$). Bu farklılık Grup E'nin KAH' nın Grup M ($p=0.001$) ve Grup K'dan ($p=0.003$) anlamlı şekilde düşük olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5. Kalp Atım Hızı Değişimleri

*: Grup E'nin Grup M ve Grup K ile karşılaştırılmasında anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

Her üç grubun kendi içinde T_0 - T_{11} dönemleri arasında kalp atım hızı değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p_{\text{Grup E}} = 0,011$; $p_{\text{Grup M}} = 0,040$; $p_{\text{Grup K}} = 0,022$).

Üç grubun KAH açısından kendi içinde, T_0 (ilaç uygulama öncesi bazal değer) dönemindeki ortalama KAH değerleri T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile kıyaslandığında;

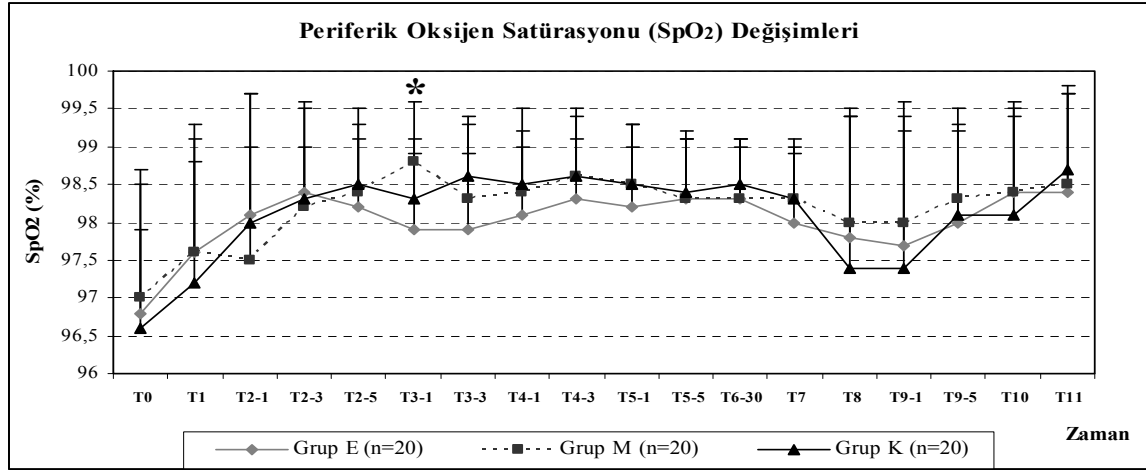
Grup E'de; T_{5-1} dönemine ait ortalama KAH değerleri T_0 döneminden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p < 0,05$). T_{3-1} , T_{3-3} , T_{9-1} , T_{9-5} dönemleri ortalama KAH değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Grup M'de; T_0 dönemi T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile grup içerisinde kıyaslandığında; T_{5-1} dönemine ait ortalama KAH değerleri T_0 döneminden anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,05$). T_{3-1} , T_{3-3} , T_{9-1} , T_{9-5} dönemleri ortalama KAH değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup K'da; T_0 dönemi T_{3-1} , T_{3-3} , T_{5-1} , T_{9-1} ve T_{9-5} dönemleri ile grup içerisinde kıyaslandığında; T_{5-1} dönemine ait ortalama KAH değerleri T_0 döneminden daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). T_{3-1} , T_{3-3} , T_{9-1} , T_{9-5} dönemleri ortalama KAH değerleri ile T_0 dönemi arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

E. Periferik Oksijen Satürasyonları (SpO₂):

Gruplar arasında periferik oksijen satürasyonları endotrakeal entübasyondan 1 dakika sonraki (T₃₋₁) değer ortalamasının Grup M’de diğer iki gruptan yüksek olduğu bulundu (p=0,013). Bu anlamlılığın Grup M’nin Grup E’ye göre karşılaştırılmasından kaynaklandığı saptandı (p=0,01) (Şekil 6).

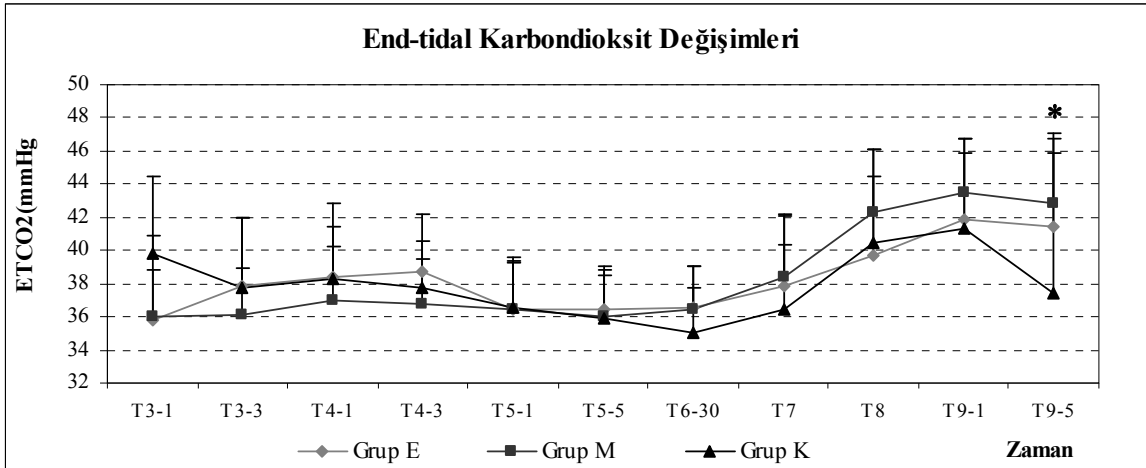


Şekil 6. Hastaların Periferik Oksijen Satürasyonu Değişimleri

*: Grup M ile Grup E arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,05).

F. End Tidal Karbondioksit (ETCO₂) Değişimleri:

End tidal karbondioksit değişimleri Şekil 7.’de gösterildi. Ekstübasyondan 5 dakika sonra (T₉₋₅) ETCO₂ değer ortalamasının Grup M’de diğer iki gruptan yüksek olduğu bulundu (p=0,034). Bu anlamlılığın Grup M’nin Grup K’ya göre karşılaştırılmasından kaynaklandığı saptandı (p=0,033).

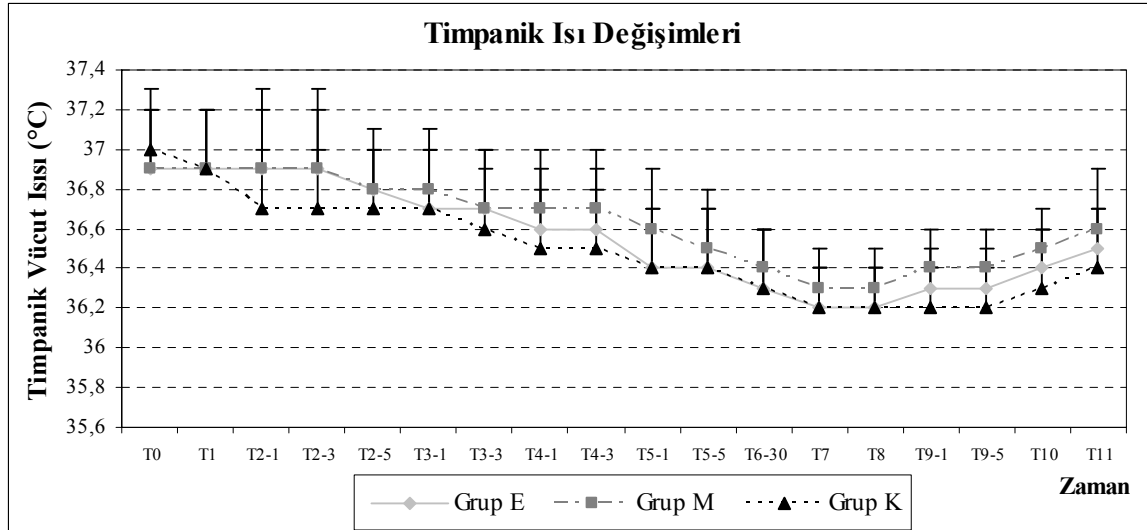


Şekil 7. Hastaların End-Tidal Karbondioksit (ETCO₂) Değişimleri

*: Grup M ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

G. Timpanik Isı Düzeylerinin Dağılımları:

Gruplar arasında timpanik ısı ($^{\circ}\text{C}$) düzeylerinin dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 8).

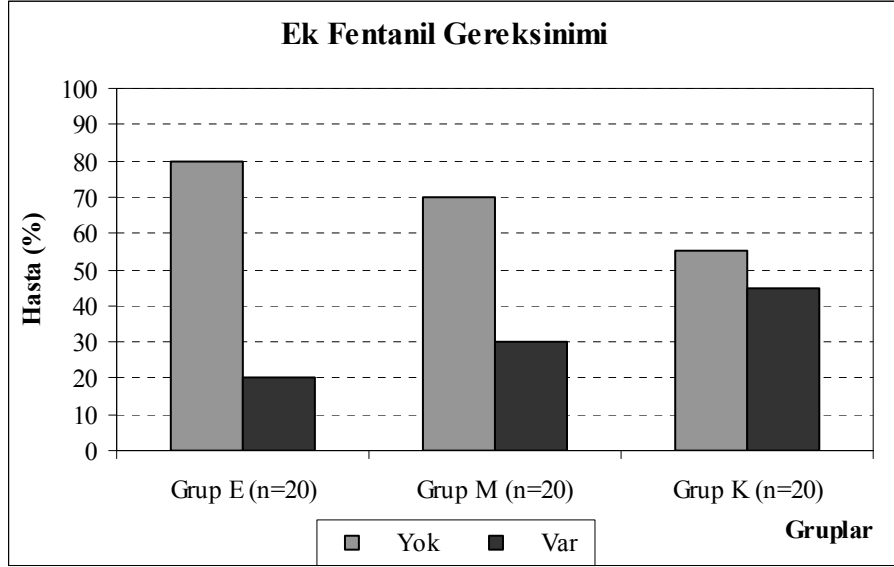


Şekil 8. Timpanik Isı Düzeylerinin ($^{\circ}\text{C}$) Dağılımları

İntraoperatif Ek Fentanil Gereksinimi

Tüm hastalarda OAB'nın %30 fazlası hipertansiyon olarak değerlendirildi. Hipertansiyon durumunda 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fentanil iv olarak verildi. Grup E'de 4 (%20), Grup M'de 6 (%30) hasta ve Grup K'da 9 (%45) hastada ek fentanil gereksinimi oldu. Ek

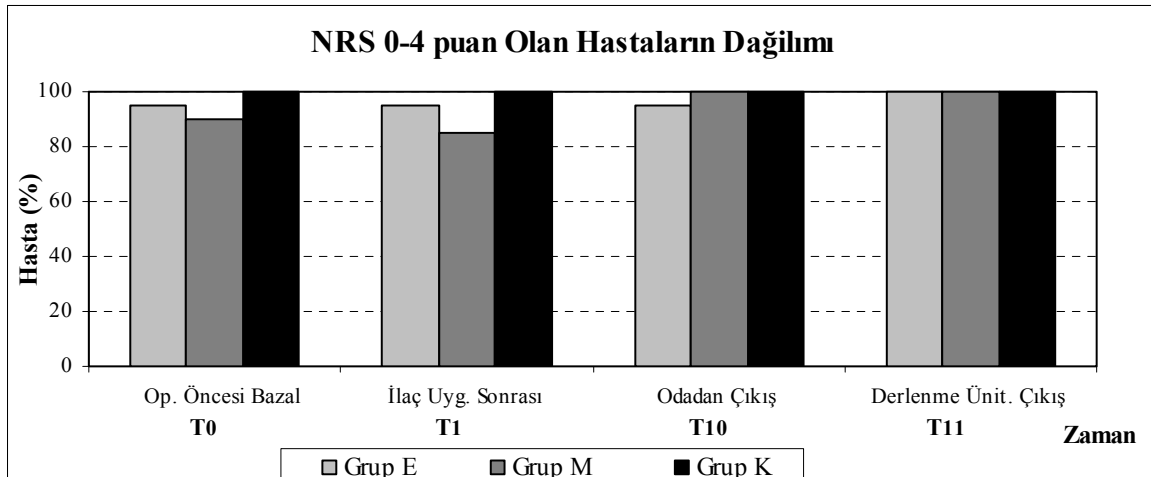
fentanil gereksinimi varlığı dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 9).



Şekil 9. Grupların Ek Fentanil Gereksinimi Dağılımlarının Karşılaştırılması

Numerik Ağrı Skalası (NRS) Değerlendirmesi

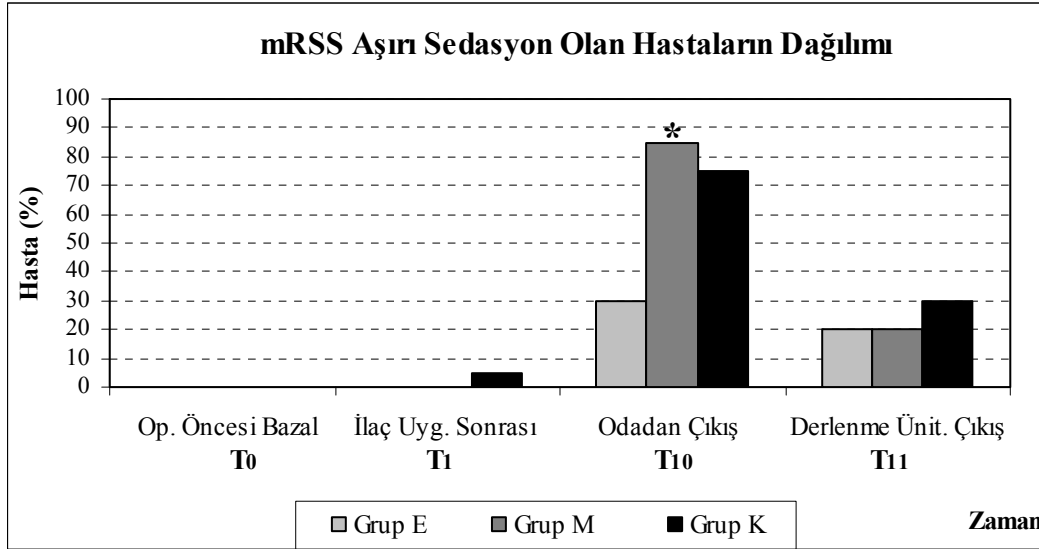
Gruplar arasında NRS ağrı skorlarının dağılımları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 10).



Şekil 10. Grupların NRS 0-4 puan Olan Hastaların Dağılımı

Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS) Değerlendirmesi

Gruplar arasında mRSS sedasyon skorları dağılımları açısından T₁₀ (odadan çıkış değişkeninde) Grup M'nin %85' nin mRSS 4 ve 5 skoruna sahip oluşu, diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,001). Diğer T₀, T₁ ve T₁₁ değişkenlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Şekil 11).



Şekil 11. mRSS Aşırı Sedasyon Olan Hastaların Dağılımı

*: Grup M ile Grup E ve Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,05 anlamlılık sınırı).

Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS) skorları 1: huzursuz ve/veya ajite, 2: sakin, koopere, oriyante; 3: yalnız komutlara uyar; 4: glabellaya hafif vurma ile hemen uyanma; 5: glabellaya hafif vurma ile zor uyanma, 6: glabellaya hafif vurma ile uyanmama.

Serum Magnezyum Düzeyleri

Grup M'de ölçülen kan magnezyum düzeyi T₀ için 2,0 ± 0,8 mg/dL ve postoperatif 1.saatte bakılan düzeyi 2,6 ± 0,4 mg/dL olduğu bulundu (Tablo 3). Çalışmanın yapıldığı hastanede biyokimya laboratuvarında kan magnezyum düzeyi hasta serumundan, enzimatik kalorimetrik yöntem ile Roche modüler oto analizörü ile ticari diagnostik kitler (normal değer: 1,47-2,7 mg/dl) kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlarda kan magnezyum düzeyi normal sınırlar içinde olup anlamlı değişim saptanmadı (p>0,05).

Tablo 3. Magnezyum Grubunda Kan Magnezyum Düzeyi Dağılımı

	n	Ort. ± SD	Min - Max
T ₀	20	2,0 ± 0,8	1,6 - 2,5
Post op 1. saat	20	2,6 ± 0,4	1,3 - 2,6

Derlenmeye Ait Bulgular

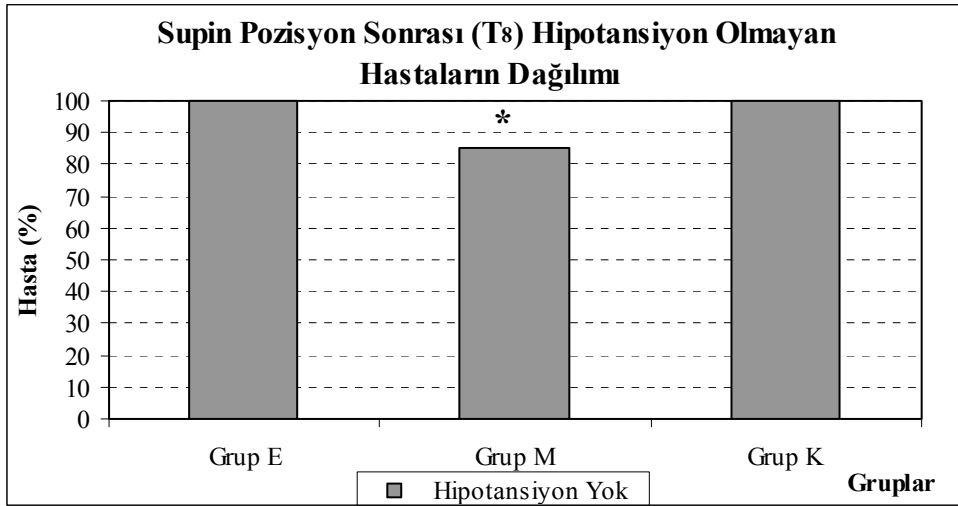
Ekstübasyon zamanı (dakika), operasyon odasından çıkış (dakika) ve Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 (dakika) zamanlarının dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,640$, $p=0,091$, $p=0,659$) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Derlenmeye Ait Değişkenlerinin Karşılaştırılması

	Grup E (n=20)	Grup M (n=20)	Grup K (n=20)	p
Ekstübasyon Zamanı (dk)	3,9 ± 2,2	3,6 ± 2,2	3,3 ± 1,8	0,640
Odadan Çıkış Zamanı (dk)	9,4 ± 2,7	10,3 ± 3,8	9,7 ± 2,5	0,091
Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 olma Zamanı(dk)	21,1 ± 4,4	20,8 ± 4,0	22,2 ± 3,4	0,659

Yan Etkilerin Karşılaştırılması**A. Hipotansiyon:**

Supin pozisyon sonrası (T₈) hipotansiyon gelişimi açısından Grup M'deki hipotansiyon varlığının diğer iki grup ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p=0,043$). Diğer hipotansiyon gelişmesine ilişkin parametrelerinin dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 12).



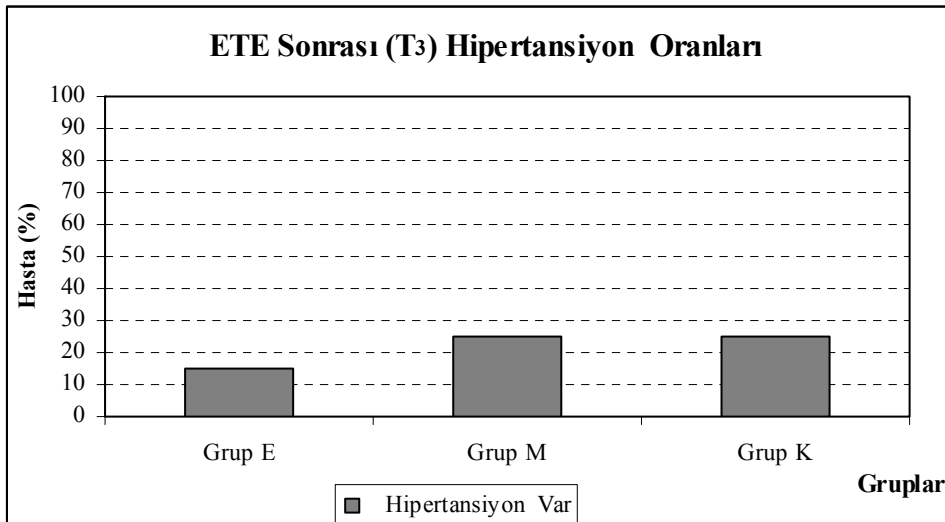
Şekil 12. Grupların Supin Pozisyon Sonrası (T₈) Hipotansiyon Oranları

*: Grup M'deki hipotansiyon varlığının diğer iki grup ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p=0,043$).

B. Hipertansiyon:

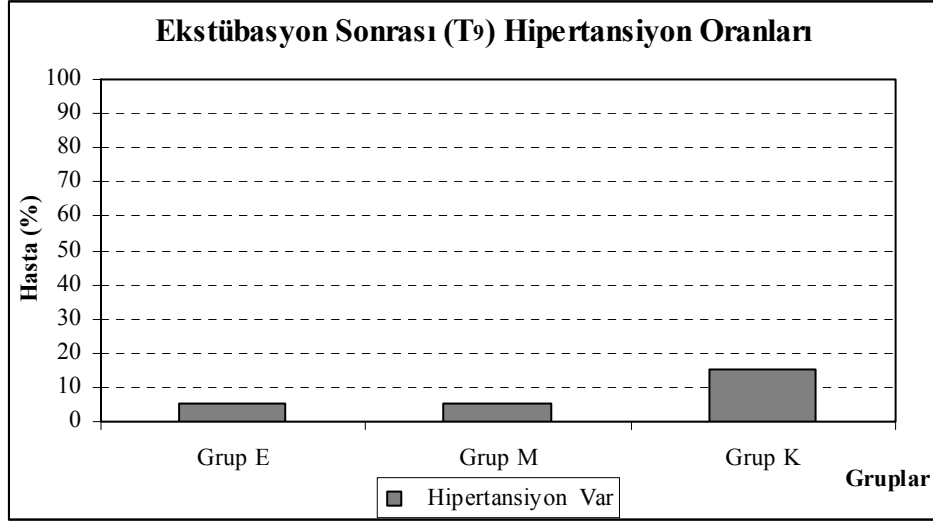
Gruplar arasında hipertansiyon gelişimi dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Dönemsel olarak ETE sonrası (T₃) Grup E'de 3 (%15), Grup M'de 5 (%25) ve Grup K'da 5 (%25) hastada hipertansiyon görüldü (Şekil 13).



Şekil 13. Grupların ETE (T₃) Sonrası Hipertansiyon Oranları

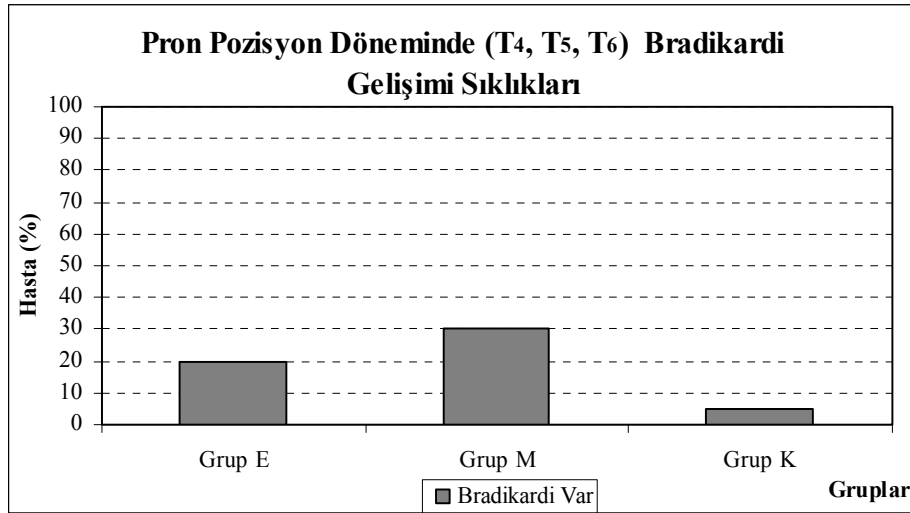
Dönemsel olarak ekstübasyon sonrası (T₉) Grup E’de 1 (%5), Grup M’de 1 (%5) ve Grup K’da 3 (%15) hastada hipertansiyon görüldü (Şekil 14).



Şekil 14. Grupların Ekstübasyon Sonrası (T₉) Hipertansiyon Oranları

C. Bradikardi:

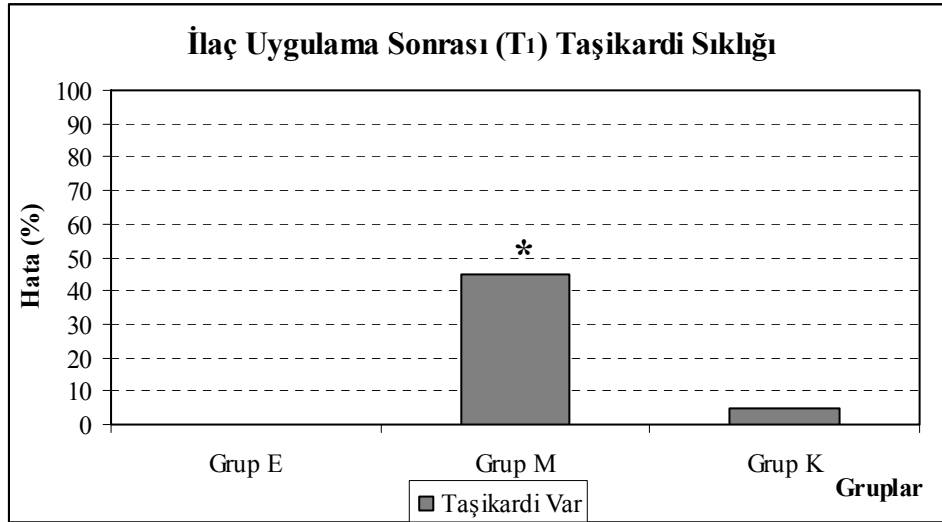
Operasyon süresince (T₆) bradikardi gelişiminin varlığı Grup M’de diğer iki grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p=0,043$). Diğer takip dönemlerinde bradikardi gelişimine ilişkin parametrelerinin dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Dönemsel olarak hastaların pron pozisyonda kaldığı dönemler olan pron pozisyona geçiş (T₄), cilt insizyonu (T₅) ve operasyon dönemi boyunca (T₆), Grup E’de 4 (%20), Grup M’de 6 (%30), Grup K’da 1 (%5) hastada bradikardi gözlemlendi (Şekil 15).



Şekil 15. Grupların Pron Pozisyon Döneminde (T₄, T₅, T₆) Bradikardi Gelişimi Sıklıkları

D. Taşikardi:

Bolus ilaç uygulama sonrası (T₁) taşikardi gelişimi açısından Grup M'deki taşikardi varlığı diğer iki grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p=0,0001$) (Şekil 16).

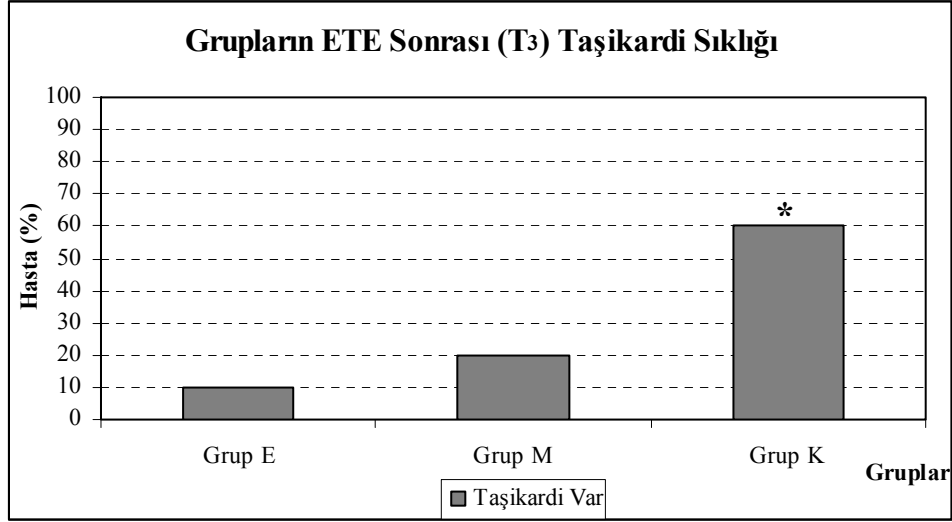


Şekil 16. Grupların İlaç Uygulama Sonrası (T₁) Dönemde Taşikardi Sıklığı

*: Grup M'deki taşikardi diğer iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark var ($p=0,0001$).

Benzer şekilde Grup K'daki ETE sonrası (T₃) taşikardi gelişimi varlığı diğer iki grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p=0,004$) (Şekil 17). Diğer takip dönemlerinde

taşikardi gelişimine ilişkin parametrelerinin dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 17. Grupların ETE (T₃) Sonrası Dönemde Taşikardi Sıklığı

*: Grup E ve Grup M ile kıyaslandığında yan etki olarak taşikardi Grup K'da daha fazla hastada görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$).

E. Aritmi, Titreme, Desatürasyon ve Bulantı/Kusma Gelişimi:

Gruplar arasında aritmi, titreme, desatürasyon ve bulantı/kusma gelişimi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Takip edilen yan etki dağılımlarından, aritmi; Laringoskopi/ETE sonrası Grup K'da 1 (%5) hastada, titreme; derlenme odasında Grup E'de 1 (%5) hastada, desatürasyon; ekstübasyon sonrası Grup K'da 1 (%5) hastada, bulantı/kusma ise ekstübasyon sonrası ve derlenme odasında Grup E'de 2 (%10) ve Grup K'da 3 (%15) hastada gözlemlendi.

Yan Etkilerin Genel Olarak Değerlendirmesi

Tüm dönemler gözönüne alındığında hastaların takip alınan dönemlerdeki yan etki dağılımları **Tablo 5.**'te gösterildi.

Tablo 5. Yan Etkilerin Gruplara Göre Dağılımı

Yan etki	Grup E (n=20)		Grup M (n=20)		Grup K (n=20)	
	n	%	n	%	n	%
Hipotansiyon	5	25,0	4	20,0	2	10,0
Hipertansiyon	4	20,0	6	30,0	9	45,0
Bradikardi	4	20,0	6	30,0	1	5,0
Taşikardi	5	25,0	11	55,0	15	75,0
Aritmi	0	0,0	0	0,0	1	5,0
Titreme	1	5,0	0	0,0	0	0,0
Desatürasyon	0	0,0	0	0,0	1	5,0
Bulantı/kusma	2	10,0	0	0,0	2	10,0

5. TARTIŞMA

Lomber disk cerrahisi, peroperatif dönemde özellikle de cerrahinin kritik aşamalarında (laringoskopi, entübasyon, cerrahi insizyon, ekstübasyon ve pron pozisyon) ciddi hemodinamik değişikliklerle sıklıkla komplike olabilmektedir.

Günümüzde anestezi pratiğinde ideal anestezi ajan arayışı devam etmekle birlikte ideal anestezi yaklaşım, farklı anestezi ajanların kombinasyon şeklinde kullanıldığı dengeli anestezi yaklaşımı ile sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu sayede sinerjik etki ile yan etkiler azaltılabilmektedir. İnhalasyon anesteziğine kısa etki süreli opioidlerin eklenmesi dengeli anesteziye büyük bir adım olmakla beraber; halen hızlı derlenme sağlayan, özellikle miyokardın korunmasına olumlu etkisi olan ve postoperatif analjeziyi olumlu etkileyen adjuvanların araştırılmasına devam edilmektedir (71).

Laringoskopi ve entübasyonun fizyopatolojik etkileri zararlı sonuçlara neden olabilir. Sağlıklı kişilerde kolaylıkla tolere edilebilen bu değişiklikler, serebrovasküler hastalığı ve iskemik kardiyak değişiklikleri olan hastalar için büyük risk oluşturmaktadır (31).

Laringoskopi ve entübasyona hemodinamik cevapların önlenmesi için farklı anestezi yöntemleri ve standart anestezi indüksiyonuna eklenen çeşitli adjuvanlar kullanılmaktadır. Seçilecek olan ilaç veya teknik; cerrahinin süresi, tipi, hastanın tıbbi durumu ve kişisel tercihlerini içeren birçok faktöre bağlıdır (72).

Hemodinamik cevabın azaltılması ve önlenmesi amacıyla günümüzde sıklıkla, opioid analjezikler, lokal anestezi (lidokain), vazodilatör ajanlar (nitrogliserin, sodyum nitroprussid), kalsiyum kanal blokerleri, NMDA reseptör blokerleri (magnezyum), β blokerler (esmolol), ganglion blokerleri ve α_2 blokerler kullanılmaktadır (26,29,30).

Esmolol, hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresine sahip kardiyoselektif bir beta bloker ajandır. Esmololün, bolus veya sürekli infüzyonla kullanımı doza bağlı olarak laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve ekstübasyon gibi aşamalarda kardiyovasküler yanıtları baskılamaktadır (20).

Peroperatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtın baskılanmasında ve postoperatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenilirliği farklı çalışmalarda gösterilmiştir (6).

Figueredo'nun yaptığı geniş kapsamlı bir metaanalizde, esmololün en efektif uygulama şeklinin 500 µg/kg/dk yükleme dozunun 4 dakika içinde verilmesinden sonra idame olarak 200-300 µg/kg/dk hızda devam edilmesi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Laringoskopi öncesi indüksiyon ajanlarıyla kombine edildiğinde, esmolol ile doza bağımlı hipotansiyon ve bradikardi riski olduğu bildirilmiştir (6) .

Ebert ve ark., esmolol ve fentanilin endotrakeal entübasyona karşı hemodinamik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, esmolölü 500 µgr/kg/dk; 6 dak. yükleme dozunu takiben 300 µkg/dk; 9 dk infüzyon ve fentanili 0,8 µgr/kg/dk; 10 dk infüzyon dozunda kullanmışlar. Esmololün laringotrakeal entübasyon sonrası KAH ve SKB artışlarını hafiflettiği ancak engellemediği, SKB, DKB ve OAB üzerindeki etkilerinin plasebodan fazla olmakla birlikte, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada esmololün KAH artışlarını düşürmede istatistiksel olarak anlamlı başarısı olmadığı gözlenmiştir. Esmololün KAH ve SKB'nı plaseboya göre azaltırken DKB'nı koruduğu gözlenmiş. Sonuç olarak laringotrakeal entübasyona hemodimanik yanıtı DKB'nı koruyarak engelleyebilmek için esmolole düşük doz fentanil eklenmesini önermişlerdir (73).

Bizim çalışmamızda Ebert ve ark.'nın çalışmasında uygulanan esmolol bolus (500 µgr/kg/dk) ve infüzyon (300 µkg/dk; 9 dk) şekli ile benzer olup, çalışmamızda farklı olarak esmolole düşük doz fentanil ekleyerek laringotrakeal entübasyon sonrası KAH ve SKB artışlarını engellenebildiği görüldü.

Ebert ve ark. başka bir çalışmada entübasyondan 2 dakika önce 100 mg ve 200 mg esmolölü bolus dozlarında kullanmışlar ve kontrol grubuna göre taşikardi ve hipertansiyonu baskılamada her iki esmolol dozunun da yeterli olduğunu bildirmişlerdir (74).

Sharma ve ark. tedavi edilmiş 45 hipertansif hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada entübasyondan önce 1inci gruba 100 mg esmolol, 2inci gruba 200 mg esmolol, 3üncü gruba da normal salin bolus verilerek entübasyona hemodinamik yanıtlar karşılaştırılmıştır. Plasebo grubunda entübasyon sonrası hemodinamik yanıtın belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. Sonuçta yan etkiler de göz önüne alındığında esmololün 100 mg dozunda

kullanıldığında tedavi edilmiş hipertansif hastalarda entübasyona hemodinamik yanıt kontrolünde yan etki oluşturmaksızın etkin olduğunu göstermişlerdir (59).

Çalışmamızda Sharma ve Ebert'in arkadaşları ile yaptıkları çalışmalardan farklı olarak hastaların vücut ağırlıklarıyla orantılı dozlar kullandık.

Wang L ve ark. 20 merkezde 1830 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastaları 3 gruba ayırmışlar, indüksiyondan önce 1inci gruba 1 mg/kg esmolol, 2inci gruba 2 mg/kg esmolol, 3üncü gruba ise salin vermişler. Salin verilen grupta anestezi indüksiyonu ve entübasyon sonrası KAH ve OAB değerlerinin esmolol uygulanan gruplara göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Entübasyon sonrası taşikardi insidansı salin grubunda esmolol gruplarına göre daha yüksek seyretmiş, esmolol gruplarında hipotansiyon ve bradikardinin plaseboya göre daha fazla olduğu ancak tedaviye gerek olmaksızın düzeldiği, sonuç olarak 1 mg/kg ve 2 mg/kg esmololün trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı engellemede etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (75).

Sheppard ve ark. kardiyak olmayan cerrahiye hazırlanan 45 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, entübasyondan önce hastalara 100 mg veya 200 mg esmolölü iv bolus olarak vermişler ve bunları plasebo grubu ile karşılaştırmışlardır. Esmolol kullanılan gruplarda kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinin plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu, esmolölün trakeal entübasyonun hemodinamik etkilerini kontrol altına almada 100 mg ve 200 mg dozunda etkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak esmolölün 200 mg iv bolus olarak kullanıldığı grupta hipotansiyona neden olduğunu göstermişlerdir (76).

Biz çalışmamızda bolus esmolol uygulama sonrasında standart anestezi indüksiyonunda opioid olarak fentanil kullandık. Lomber disk cerrahisinde pron pozisyona bağlı hemodinamik değişiklikler ve laringoskopi-entübasyona bağlı hemodinamik değişiklikler bir bütün olarak değerlendirildiğinde entübasyon sonrası 1inci dakika (T_{3-1}), pron pozisyon sonrası 1 inci dakika (T_{4-1}), cilt insizyonu sonrası 1 inci dakika (T_{5-1}) ve ekstübasyon sonrası 1 inci dakika (T_{9-1}) dönemlerinde OAB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemedik. Esmolol grubunda sadece entübasyon sonrası 1 inci dakika (T_{3-1}) döneminde OAB değeri operasyon öncesi bazal değerden daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. İndüksiyon sonrası 1inci ve 5inci dakika (T_{2-1} , T_{2-5}) ve supin pozisyon (T_8) dönemlerinde gruplar arasında OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu fark magnezyum grubunda OAB değerinin diğer iki gruptan daha düşük olmasından

kaynaklanmıştır. Ayrıca esmolol grubunda operasyon öncesi bazal OAB değerinden entübasyon sonrası 1 inci dakika (T_{3-1}) dönemi hariç takip alınan tüm dönemlerde daha düşük bulunmuş, bu düşüklük sadece cilt insizyonu sonrası 1 inci dakika (T_{5-1}) döneminde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu açıdan çalışmamız hemodinamik stabiliteyi sağlama açısından *Wang L ve Sheppard*'ın çalışmaları ile uyumlu olup, farklı olarak hipotansiyon ve bradikardi gelişimini magnezyum uyguladığımız grupta daha fazla gözlemledik. Bunun sebebi magnezyumun hem katekolamin salınımını inhibe edici etkisine hem de vazodilatatör etkisine bağlı olabilir.

Thomas ve ark. yaptıkları bir çalışmada farklı esmolol dozlarının entübasyona bağlı gelişen hipertansiyon, kalp atım hızı, atım volümü, kardiyak output, total periferik rezistans ve plazma norepinefrin seviyesindeki değişikliklere olan etkilerine bakmışlar. Sistolik arter basıncındaki artışı engelleme bakımından farklı esmolol dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlememişlerdir. Kalp atım hızını azaltmada esmolol 200 mg grubu, esmolol 100 mg ve plasebo grubundan daha etkili bulunmuştur. Atım volümü, kardiyak output, total periferik direnç ve plazma norepinefrin seviyeleri arasında 3 grup arasında istatistiksel önemli bir fark bulunmamıştır (77).

Bensky ve ark. esmololü 0,2 mg/kg (grup I) ve 0,4 mg/kg (grup II) dozlarında bolus olarak uygulamış, laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı plasebo (grup III) ile karşılaştırmışlar ve tüm gruplarda anestezi indüksiyonunda analjezik olarak fentanil kullanmışlar. Sonuçta esmololün 0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg bolus dozlarının laringoskopi ve entübasyonu takiben kalp hızındaki artışları baskılamada yeterli olduğu sonucu varmışlardır (78).

Chia ve ark. histerektomi operasyonu geçirecek 100 hastada yaptıkları bir çalışmada bir gruba 0,5 mg/kg yükleme dozunda esmolol vermişler, insizyon bitene kadar da 50 µg /kg/dk infüzyon yapmışlar, diğer gruba ise eşdeğer volümde salin uygulamışlardır. Anestezi süresince (trakeal entübasyon, cilt insizyonu ve ekstübasyon) esmolol grubundaki hastaların kalp hızı ve kan basıncında daha az bir yükselme görülmüştür. Çalışmanın sonucunda genel anestezi sırasında esmolol kullanımının intraoperatif inhalasyon ajanı ve fentanil tüketimini azalttığı, hemodinamik yanıtları engellediği ve postoperatif dönemde analjezik tüketimini azalttığı sonucuna varılmıştır (79).

Biz çalışmamızda, üç grubun KAH değişimleri bir bütün olarak incelendiğinde, sadece bolus esmolol uygulama sonrasındaki dönemlerde (T_1 ve T_{2-1}) gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemedik. Bu fark esmolol grubunda bolus uygulama sonrasında ortalama KAH değerlerinin magnezyum ve kontrol grubuna göre daha fazla düşüş olmasından kaynaklanmıştır. Takip alınan diğer dönemlerde KAH açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemedik. Esmolol grubunda KAH değişimleri grup içinde karşılaştırıldığında sadece entübasyon sonrası 1 inci dakikada (T_{3-1}) ortalama KAH değerini operasyon öncesi bazal değerden yüksek bulduk ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Operasyon süresince laringoskopi, entübasyon, pron pozisyon, cilt insizyonu ve ekstübasyon gibi hemodinamik instabilitenin olabileceği dönemler dikkate alındığında çalışmamızda bu dönemlerde (T_{3-1} , T_{4-1} , T_{5-1} , T_{9-1}) hemodinamik olarak stabilite sağlanmıştır. Biz çalışmamızda Bensky ve ark.'nın çalışması gibi tüm gruplarda anestezi indüksiyonunda analjezik olarak fentanil kullandık ancak, farklı olarak esmololün bolus dozuna ilave olarak Chia ve ark. gibi 50 µg /kg/dk infüzyon uyguladık ve sonrasında hemodinamik yanıtları engellediğini gözlemedik.

Uzun yıllardır preeklampatik hastalarda nöbet profilaksisinde ve kardiyojide antiaritmik ajan olarak kullanılan magnezyumun deney hayvanlarında SSS'de depresan etkinlik oluşturduğu gösterilmiştir. NMDA reseptör antagonisti olması ve hipotansif özelliklerinin gösterilmesi magnezyumun anestezi uygulamalarında adjuvan olarak kullanılması sonucunu doğurmuştur.

Durmuş ve ark. elektif cerrahi planlanan ASA I–II risk grubundan 60 hasta üzerinde yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında $MgSO_4$ 'ı 1inci gruba 30 mg/kg bolus ve 10 mg/kg infüzyon, 2inci gruba 50 mg/kg bolus ve 10 mg/kg infüzyon, 3üncü gruba ise salin vermişlerdir. Bu çalışmalarında entübasyon ve cerrahi insizyon esnasındaki taşikardi ve hipertansiyonun $MgSO_4$ gruplarında salin grubuna göre kontrol altına alındığını gözlemlemişlerdir (80).

Kelsaka ve ark. laringoskopi ve trakeal entübasyona yanıt olarak gelişen kan basıncı ve kalp atım hızı artışının önlenmesinde 120 erişkin olguyu rastgele 30'ar kişilik dört gruba ayırmışlar. Laringoskopiden 2 dakika önce uyguladıkları 1,5 mg/kg lidokain, 50 mg/kg $MgSO_4$ ve 2 µg/kg fentanilin etkinliklerini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında OAB, SKB, DKB değerleri çalışma ilacı verildikten sonra her dört grupta da indüksiyon öncesi değere göre düşmüş, entübasyondan 1 dakika sonra başlangıç değerlerine dönmüş ve 3üncü ve 5inci dakika değerlerini ise indüksiyon öncesi değerlerden düşük bulmuşlar

ayrıca magnezyum ve kontrol gruplarında ilaç uygulama sonrası KAH'ında artış gözlemlenmiştir (81).

Montazeri ve ark. elektif cerrahi planlanan 15-50 yaş arası 120 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaları randomize 6 gruba ayırarak ilk 5 gruba farklı dozlarda MgSO₄ (10, 20, 30, 40, 50 mg/kg), 6. gruba ise lidokain (1.5 mg/kg) vermişlerdir. Magnezyumun farklı dozları ile lidokaini entübasyona karşı hemodinamik yanıtların baskılanması amacıyla karşılaştırdıkları çalışmalarında sonuç olarak; Entübasyon sonrası 1.inci, 3.üncü ve 5.inci dakikalarda KAH ve OAB değerlerini kaydetmişler, magnezyum verilen gruplarda KAH ve OAB değerleri açısından anlamlı farklılık görülmezken magnezyum grupları ve lidokain grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ve lidokainden daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Daha az yan etkiyle entübasyona hemodinamik yanıtı kontrolde en etkin doz olarak magnezyumun 30 mg/kg dozu olduğunu gözlemlenmiştir (10). Bizim çalışmamızda magnezyumu bolus (30 mg/kg) sonrası infüzyon (10 mg/kg/saat) şeklinde uyguladık. Entübasyona hemodinamik yanıtta yan etki gelişimi açısından Montazeri'nin çalışması ile uyumlu bulduk (10).

Yapılan çalışmalarda magnezyumun indüksiyon öncesi 30-60 mg/kg dozlarında bolus ve intraoperatif dönemde 8-20 mg/kg/saat dozlarında infüzyon şeklinde verilmesi ile daha iyi bir hemodinamik stabilite sağladığı, perioperatif dönemde anestezik, analjezik ve nöromusküler bloker ihtiyacını azalttığı ve daha konforlu bir derlenme dönemi sağladığı gösterilmiştir (10). Biz çalışmamızda magnezyumu literatürle uyumlu bolus ve infüzyon şeklinde uyguladık ve bu dozlarda literatürle uyumlu sonuçlar aldık.

Van den Berg ve ark. yaptıkları bir çalışmada laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı önlemek amacıyla dört gruba ayırdıkları hastalara, esmolol 4 mg/kg, MgSO₄ 40 mg/kg, lidokain 1,5 mg/kg ve gliseriltrinitratı 7,5 mg/kg doz da vermişlerdir. Sonuçta; indüksiyonda uygulanan bu ilaçlardan sadece esmololün endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı engellemede hem KAH, hem de arteriyel basınçtaki yükselmeleri önlediği, MgSO₄' in ise bu dozda yetersiz kaldığı sonucuna varmışlardır. Ancak cerrahi dönem ve ekstübasyonda belirgin bir kardiyovasküler etkileri gösterilememiştir (30) .

Kumar ve ark. yaptıkları çalışmada entübasyon öncesi dört gruba ayırdıkları hastalara standart protokolle saline, esmolol 2 mg/kg, diltizem 0,2 mg/kg, MgSO₄ 60 mg/kg bolus uygulama şeklinde vermişler. Sonuçta MgSO₄'ın entübasyon sonrası taşikardiye yol açtığı ve kan basıncındaki yükselmeyi baskılamada etkisinin yetersiz

olduğu, esmololün ise entübasyon sonrası KAH ve kan basıncındaki yükselmeyi baskılamakla beraber kan basıncındaki yükselmeyi önleyemediğini göstermişlerdir (9).

Çalışmamızda *Van den Berg ve Kumar*'ın çalışmasından farklı olarak, çalışma ilaçlarını bolus sonrası operasyon bitimine kadar infüzyon şeklinde uyguladık. Sonuçta bu uygulama şekli ile tüm dönemlerde KAH ve kan basıncındaki yükselmeyi baskılamada etkili olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda magnezyum grubunda takip alınan tüm dönemlerde OAB değerleri sadece entübasyon sonrası 1 inci dakika (T_{3-1}) operasyon öncesi bazal OAB değerinden yüksek bulunmuştur ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. $MgSO_4$ 'ın intravenöz bolus uygulaması sonrasında sıklıkla meydana gelen irritasyon ve ağrı nedeniyle kalp hızında artış görülebilmektedir (82). Ayrıca magnezyumun vagus aracılığı ile asetilkolin salınımını inhibe etmesi de taşikardi oluşumuna katkıda bulunmaktadır (83).

Çalışmamızda ortalama KAH değerleri bolus magnezyum uygulaması sonrası (T_1) ve indüksiyon sonrası 1 inci ile 3 üncü dakikada (T_{2-1} , T_{2-3}) operasyon öncesi bazal ortalama KAH değerinden istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu açıdan KAH ile ilgili bulgularımız Kelsaka ve ark.'nın çalışması gibi literatürle uyumaktadır. Magnezyum kan basıncı artışının yaşanabileceği entübasyon, pron pozisyon, cilt insizyonu ve ekstübasyon sonrası 1inci dakika (T_{3-1} , T_{4-1} , T_{5-1} , T_{9-1}) dönemlerinde kan basıncı artışlarını baskılamada yeterli olmuştur. Çalışmamız bu açıdan Montazeri ve Durmuş'un çalışmalarıyla uyumlu bulunmuştur (10,80).

Trakeal ekstübasyon da entübasyon gibi hemodinamik değişikliklerin sıklıkla olduğu bir dönemdir. Bu değişikliklerin katekolamin seviyelerindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (84,85).

Wang ve ark. 5 grup hasta üzerinde esmololün farklı dozlarının ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıt üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında ekstübasyondan 2 dakika önce salın, 0,5 mg/kg esmolol, 1 mg/kg esmolol, 1,5 mg/kg esmolol ve 2,0 mg/kg esmolol vermişler. Sonuçta ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıtın önlenmesinde 1,5 ve 2,0 mg/kg'lık esmolol dozlarının etkili olduğu sonucuna varmışlardır (86).

Fuhrman ve ark. esmolol ve alfentanilin ekstübasyon ve anesteziden uyanma esnasında oluşan KAH ve SKB üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, birinci gruba salın infüzyonu sonrası salın bolus, ikinci gruba salın infüzyonu sonrası 5 µg/kg bolus alfentanil ve üçüncü gruba da 300 µg/kg/dk esmolol infüzyonu sonrası 500 µg/kg

bolus esmolol vermişlerdir. Esmolol grubunda anesteziden uyanma ve ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı değişimleri kontrol altına alınmıştır. Sonuç olarak ekstübasyon sonrası hemodinamik yanıtın kontrolünde 300 µg/kg/dk esmolol infüzyonu sonrası 500 µg/kg bolusun etkili olduğunu göstermişlerdir (87).

Keskin ve ark. induksiyon sonrası esmolol (500 µg/kg 1 dk.'da bolus ve sonrasında 200 µg/kg 4 dk.'da infüzyon şeklinde) ve lidokainin (1.5 mg/kg 1 dk.'da bolus sonrasında SF 4 dk.'da infüzyon şeklinde) laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyona bağlı hemodinamik değişiklikler üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, her iki ilacın da entübasyonda oluşan hemodinamik yanıtları baskıladığı ancak ekstübasyonda oluşan hemodinamik yanıtları baskılayamadığı sonucuna varmışlardır (20).

Çalışmamızda ekstübasyon sonrası hemodinamik değişimler dikkate alındığında ekstübasyon sonrası 1inci ve 5inci dakikalarda (T₉₋₁, T₉₋₅) OAB değerlerinin magnezyum grubunda, esmolol ve kontrol grubundan daha düşük olduğu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gözlemledik. T₉₋₁ ve T₉₋₅ dönemlerinde ortalama KAH değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda düşük bulunmuştur. Her iki dönemde de KAH değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Hem esmolol hem de magnezyum grubunda ekstübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıt baskılanmış ve çalışmamız bu açıdan Fuhrman, Wang ve Keskin'nin çalışmalarıyla uyumlu bulunmuştur. Ancak çalışmamız uygulama ilaçlarının doz ve uygulama yöntemi açısından uyumlu değildi.

Genel anestezide pron pozisyonunun hemodinamik etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır (88). Genel anestezi altında pron pozisyon, kan basıncında azalma gibi hemodinamik etkilere yol açar. Sağlıklı bireylerde pron pozisyonda kardiyak output değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (89).

Odeberg-Wernerman ve ark. ASA (I) sınıfından 7 hastada yaptıkları çalışmada induksiyonla ve prone pozisyon verilmesiyle kalp hızının değişmediğini göstermişlerdir. Biz çalışmamızda üç grupta da pron pozisyona döndükten sonra cerrahi insizyonun başladığı dönemde (T₅₋₁) SKB, DKB, OAB ve KAH değerlerini başlangıç değerlerine (T₀) göre istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulduk. Prone dönemdeki bu farkın anestezinin yeterli derinliğe ulaşmış olması ve hemodinaminin uygulanan çalışma ilaçlarından çok fazla etkilenmemiş olmasına bağlıyoruz (90).

Çalışmamızda her üç grubun pron pozisyon sonrası (T_{4-1} , T_{4-3}) 1 inci ve 3 üncü dakikalarda kaydedilen OAB ve KAH değerleri incelendiğinde her üç grupta da OAB değerleri operasyon önce bazal OAB değerlerinden düşük bulunmuş, ancak bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her iki ölçüm dönemindeki KAH değişimleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan operasyon öncesi bazal değerden daha düşük KAH değerleri ölçülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmada ise üç grup arasında OAB ve KAH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Dolayısıyla kontrol grubuyla kıyaslandığında esmolol ve magnezyumun standart anestezi indüksiyonu ve sonrasında pron pozisyonun oluşturduğu etkilere ek hemodinamik etki oluşturmadığı kanaatindeyiz.

Esmolol ve magnezyum ile yapılan çalışmalarda; hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi ve bradikardi için limit değerler farklılık göstermekte ve sonuç olarak yan etki görülme sıklığı değişebilmektedir.

Esmolol kısa etki süreli kardiyoselektif bir beta bloker ajan olmakla beraber en önemli yan etkilerinden birisi doza bağımlı bradikardidir (50). Yüksek dozlarda (2,5-3 mg/kg) sağlıklı bireylerde kardiyak indeks ve ejeksiyon fraksiyonunu düşürür (91).

Magnezyum, kalsiyum antagonizması ile miyokardiyal kasılma gücünün azalması nedeniyle bradikardiye neden olabilir (67). Bununla beraber, *invivo* ortamda magnezyum ile vagal asetilkolin salınımının inhibisyonu ile sıklıkla hafif bir taşikardi ortaya çıkabilir.

Kendi limit değerlerimiz doğrultusunda kaydettiğimiz yan etkilere bakıldığında, bizim çalışmamızda bradikardi sınırını 50 atım/dk aldığımız çalışmamızda esmolol grubunda pron pozisyonda 2 (%10) ve cilt insizyonu sonrası dönemde de 2 (%10) hastada bradikardi gözlemledik. Esmolol grubunda toplam 4 (%20) hastada bradikardi görmüş olmamızı ilacı yüksek dozlarda kullanmamış olmamıza bağladık.

Cilt insizyonu sonrası ve operasyon döneminde esmolol grubunda 2 (%10), magnezyum grubunda 6 (%30), kontrol grubunda 1 (%5) hastada bradikardi gözlemledik. Operasyon döneminde sadece magnezyum grubunda bradikardi görüldü ve gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı.

İlaç uygulama sonrası dönemde magnezyum grubunda 9 (%45), kontrol grubunda 1 (%5) hastada taşikardi gözlemlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Magnezyum grubunda daha fazla taşikardi görmemizin nedeni magnezyum bolusu

esnasında meydana gelen irritasyon ve ağrıya yanıt olarak meydana gelen sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olup bu sonucumuz literatürle uyumlu idi (82).

Laringoskopi ve ETE sonrası dönemde esmolol grubunda 2 (%10), magnezyum grubunda 4 (%20) ve kontrol grubunda 12 (%60) hastada taşikardi gözlemledik. Bu dönemde gruplar arasında taşikardi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Entübasyon sonrası dönemde ortalama KAH değişimleri dikkate alındığında operasyon öncesi bazal değerden daha yüksek bulunmuştu. Dolayısıyla bu dönemde esmololün ve magnezyumun laringoskopi ve entübasyona karşı KAH'nı baskılamada kontrole göre daha etkili olduğu sonucuna vardık. Çalışmamız bu yönüyle Wang L ve ark.'nın entübasyon sonrası taşikardi insidansının salin grubunda daha fazla görülmüş olması ile uyumlu idi.

Operasyon bitimi supin pozisyona dönme sonrası hipotansiyon gelişimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve bu farklılık hipotansiyonun sadece magnezyum grubunda 4 (%20) hastada görülmüş olmasından kaynaklanmaktaydı.

Laringoskopi/ETE sonrası esmolol grubunda 3 (%15), magnezyum grubunda 5 (%20) ve kontrol grubunda 5 (%20) hastada, ekstübasyon sonrası esmolol grubunda 1 (%5), magnezyum grubunda 1 (%5) ve kontrol grubunda 3 (%15) hastada hipertansiyon gözledik. Takip alınan dönemler dikkate alındığında hipertansiyon gelişimi açısından hiçbir dönemde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

İdeal anestezi ajanının en önemli kriterlerinden biri de erken derlenme sağlamasıdır. Lumbal disk hernisi operasyonlarında kullanılan anestezi ajanının erken derlenme sağlaması postoperatif nörolojik muayenenin en kısa zamanda yapılması açısından önemlidir.

Perioperatif esmolol kullanımının daha hızlı bir derlenme sağladığı, postoperatif analjezik gereksinimini azalttığı ve yan etkilere neden olmaksızın hastanede kalış süresini kısalttığı söylenmiştir (92). Magnezyumun intravenöz uygulamadan sonra plazma yarılanma ömrü 5–10 dakika olarak bildirilmiş ve derlenme süresine yavaşlatıcı etkisi bulunmaktadır (8). Altan ve ark. ise total intravenöz anestezide hastalara induksiyon öncesi 30 mg/kg bolus ve operasyon süresince 10 mg/kg/saat MgSO₄ infüzyonu uygulayarak, propofol tüketiminin azaldığı ve entübasyona hemodinamik yanıtın baskılandığını bulmuşlardır. Ayrıca, magnezyumun anesteziden uyanma ve derlenmeyi geciktirdiğini saptamışlardır (41).

Bizim çalışmamızda derlenmeye ait kriterler dikkate alındığında ekstübasyon zamanı, odadan çıkış zamanı ve Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 olma zamanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Esmolol ve magnezyumun derlenme üzerinde kontrol grubuyla kıyaslandığında derlenme üzerine olumsuz etkilerinin olmadığı sonucuna vardık. Derlenme süresinin yavaşlatılması açısından çalışmamız Altan ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu değildi.

Oğuzhan ve ark. lumbar disk cerrahisi yapılan hastalarda; magnezyumu 30 mg/kg bolus ve 10 mg/kg/sa infüzyon dozunda kullanmışlardır. Sonuçta, KAH, OAB ve sedasyon derecelerinde fark saptamadıklarını belirtmişlerdir. Magnezyum ile kontrol grubu arasında Aldrete Derlenme Skorları açısından fark olmadığını rapor etmişlerdir (93).

Bizim çalışmamızda, modifiye ramsey sedasyon skoru değerleri dikkate alındığında sadece operasyon odasından çıkış (T_{10}) döneminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık magnezyum grubunda mRSS skorlarının kontrol ve esmolol grubuna göre daha yüksek olarak ölçülmesinden kaynaklanmıştır. Çalışmamız bu sonuçlarla Aldrete Derlenme Skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark olmayışı ile *Oğuzhan ve ark.*'nin çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Ancak sedasyon skoru açısından *Oğuzhan ve ark.*'nin çalışmaları ile uyumlu gözükmemektedir.

Sonuç olarak lomber disk hernisi cerrahisinde operasyon süresince laringoskopi, entübasyon, pron pozisyon, cilt insizyonu ve ekstübasyon dönemlerinde esmolol ve magnezyumun hemodinamik stabilite sağlamada kontrol grubuna göre daha etkili olduğu, bu uygulama protokolüyle birbirlerine üstünlüğünün olmadığı sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

Genel anestezi uygulamalarında laringoskopi, entübasyon, mekanik ventilasyon ve ekstübasyonun sempatoadrenerjik aktivitede yaptığı reflex artışı sonucu, katekolamin deşarjı ile kan basıncı artışı, kalp atım hızı değişiklikleri ve çeşitli disritmiler gibi istenmeyen hemodinamik yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Sonuçta:

- LDH operasyonunda esmolol ve MgSO₄'ın bolus sonrası infüzyon şeklinde uygulamanın laringoskopi, endotrakeal entübasyon, pron pozisyon ve ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıtta oluşabilecek değişimleri kontrol altına almada kontrol grubuna göre daha etkili ve güvenli olduğu ancak esmolol ve magnezyumun aralarında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.
- Postoperatif, operasyon odasından ve derlenme ünitesinden çıkış dönemlerinde NRS ağrı skorları üç grupta da benzer ve 4'ün altında olup gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Operasyon bitiminde her üç gruba da im olarak uygulanmış olan 75mg diklofenak sodyumun erken postoperatif dönemde yeterli analjezi sağladığı düşünöldü.
- Operasyon sonrası odadan çıkış döneminde magnezyum grubunda Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
- Üç grup arasında ekstübasyon ve odadan çıkış zamanı ve Aldrete Derlenme Skoru 9 ve üzeri olma zamanı, kontrol grubunda diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- Peroperatif yan etki açısından değerlendirdiğimizde kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla taşikardi, magnezyum grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla hipotansiyon ve bradikardi gözlendi.
- Magnezyum grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha az bulantı kusma gözlendi.

7. ÖZET

SPİNAL CERRAHİDE MAGNEZYUM İLE ESMOLOLÜN HEMODİNAMİK ETKİLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada lomber disk hernisi cerrahisi geçiren hastalarda, esmolol ve MgSO₄'ın bolus uygulamalarının yanında düşük doz infüzyon uygulamasının oluşan laringoskopi ve ETE'da, operasyonun özelliği olan pron pozisyon döneminde, ekstübasyonda hemodinamik kontrolün sağlanmasında, derlenme döneminde sedasyon ve postoperatif ağrının kontrolünde etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışma etik komite izni alındıktan sonra, klinik ileriye dönük, rastgele, plasebo kontrollü çalışma olarak planlandı. Genel anestezi altında, elektif lomber disk hernisi operasyonu planlanmış, ASA I,II risk grubundan seçilen 18-65 yaş arası 60 erişkin hasta rastgele 3 çalışma grubuna ayrıldı (n=20). Hastalara üç farklı protokolle esmolol 0,2 mg/kg bolus dozu ve takiben ekstübasyon öncesine kadar 50 µg/kg/dk infüzyonu, MgSO₄ 30mg/kg bolus ve takiben 10mg/kg/saat infüzyonu ile kontrol grubuna ise eşit volümde izotonik salin bolus ve infüzyon olarak uygulandı. Hastaların operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrasında takip protokolüne uygun şekilde SKB, DKB, OAB, KAH, ETCO₂, SpO₂, NRS ve mRSS takibi yapıldı. Ayrıca olası yan etkiler kaydedildi.

Sonuç olarak, lomber disk hernisi cerrahisinde esmolol ve magnezyumun hemodinamik stabilite sağlamada kontrol grubuna göre daha etkili ve güvenli olup aralarında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Spinal cerrahi, esmolol, magnezyum, hemodinamik etki

8. SUMMARY

COMPARISON OF HEMODYNAMIC EFFECTS OF MAGNESIUM AND ESMOLOL IN SPINAL SURGERY

In this study, the comparison of the hemodynamic effects of esmolol and MgSO₄ by using iv bolus injection along with their low dose infusion during laryngoscopy and endotracheal intubation, during the period of prone position which is a speciality of the LDH operations, providing of hemodynamic control during extubation, sedation during recovery period and pain control during postoperative period in the patients who were operated for lomber disc hernia was aimed.

After obtaining Ethical permission, this clinical prospective randomized placebo-controlled study was planned. Under general anaesthesia, a total of 60 adult, 18-65 years old, ASA I and II level risk group patients were underwent elective lomber disc hernia operation, by dividing into three equal groups (n=20). A bolus dose of esmolol (0,2 mg/kg) along with infusion dose of esmolol (50 µg/kg/mn) and a bolus dose of MgSO₄ (30 mg/kg) along with infusion dose of MgSO₄ (10 µg/kg/hr) prior to extubation were administered by two different protocols and and control group received saline and its infusion. The preoperative, intraoperative and post operative SAP, DAP, MAP, HR, ETCO₂, SpO₂, NRS and mRSS were assessed. Additionally, possible side effects were recorded.

In conclusion, administration of esmolol and magnesium sulphate in lomber disc hernia surgery to provide hemodynamic stability was more effective and safer than the control group but no significant difference being detectable was found.

Key Words: Spinal surgey, esmolol, magnesium, hemodynamic effect

9. KAYNAKLAR

1. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J.: Nöroşirürji İçin Anestezi. Klinik Anestezyoloji, Dördüncü Baskı. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2008, sayfa:631-646.
2. Ornstein E., Berko R.: Anesthesia Techniques in Complex Spine Surgery. Neurosurg Clin N Am, 17:191–203,2006.
3. Aksoy K.: Temel Nöroşirürji. 2005, cilt 2:1056-1061.
4. Raw D.A., J.K. Beattie and J.M. Hunter: Anaesthesia for spinal surgery in adults. British Journal of Anaesthesia, 91(6): 886±904 (2003) DOI: 10.1093/bja/aeg253.
5. Kayhan Z.: Endotrakeal entübasyon. Klinik Anesteziyoloji, Logos yayıncılık, Mayıs 2004, s.243-273.
6. Figueredo E., Garcia-Fuentes E.M.: Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand, 2001, 45:1011-1022.
7. Kara H., Şahin N., Uluşan V., Aydoğdu T.: Magnesium infusion reduces perioperative pain. Eur J Anaesthesiol, 2002,19:52-56.
8. Fawcett W.J., Haxby E.J., Male D.A.: Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth, 1999, 83:302-320.
9. Kumar S., Mishra M.N.: Comparative Study Of The Efficacy Of I.V. Esmolol, Diltiazem And Magnesium Sulphate In Attenuating Haemodynamic Response To Laryngoscopy And Tracheal Intubation. Indian Journal Of Anaesthesia, February 2003, 47 (1) :41-44.
10. Montazeri K., Fallah M.: A Dose – Response Study of Magnesium Sulfate in Suppressing Cardiovascular Responses to Laryngoscopy & Endotracheal Intubation. Journal of Research in Medical Sciences, 2005, 10(2): 82-86.
11. Kayhan Z., Bazı özel cerrahi girişimlerde anestezi–1(Nöroanestezi). Klinik Anestezi, Logos yayıncılık , Mayıs 2004, s.760-784.
12. Beyazova M., Kutsal Y.G.: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş kitabevi, 2000, Cilt:2.s:1838-1856.

13. Kırış T., Turantan İ.: Lomber Disk Hastalığı ve Cerrahi Tedavisi. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi,1998, 1(Sup 1):85-90.
14. Crabb I.: Anaesthesia And Intensive Care Medicine The Medicine Publishing Company Ltd, 2003, s.81-82.
15. Jellish W.S., Thalji Z., Stevenson K. et al.: A prospective randomized study comparing short- and intermediate-term perioperative outcome variables after spinal or general anesthesia for lumbar disc and laminectomy surgery. Anesth Analg, 1996, 83: 559-64.
16. Egemen N.: Lomber Disk Hernileri Tedavi. Nöroşirurji. Türkiye Klinikleri, -Cilt 4, Sayı 4, Aralık 1984, s.354-360.
17. P. Newfield, J.E. Cottrell: Nöroanestezi El Kitabı. Üçüncü Baskı, 2003, s.257.
18. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J.: Nonvolatil Anestezik Ajanlar, Dördüncü Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2008, s.179-204.
19. Kayhan Z., İntravenöz Anestezikler. Klinik Anestezi, Logos yayıncılık, Mayıs 2004, s. 97-122.
20. Keskin H.E., Bilgin H.: Laringoskopi, Entübasyon ve Ekstübasyona Bağlı Hemodinamik Yanıtın Önlenmesinde Esmolol ve Lidokainin Etkilerinin Karşılaştırılması. Türk Anest Rean Der Dergisi, 2005, 33(6):463-470.
21. Stoelting R.K.: Opioid Agonist And Antagonist. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 3 th edition, Lippincot-Raven, Philadelphia, 1999,77-111.
22. Tavlan A ve ark.: Remifentanil ile Kombine Edilen Propofol ve Desfluran Anestezisinin Hemodinami ve Derlenme Yönünden Karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri Anest Reanim, 2006, 4:95-100.
23. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J.: Nöromusküler blokerler. Klinik Anestezyoloji, Dördüncü Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2008, s.205-226.
24. Barak M., Ziser A., Greenberg A., Lischinsky S., Rosenberg B.: Hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation: direct laryngoscopy compared with fiberoptic intubation. J Clin Anesth, 2003, 15:132-136.
25. Miller R.D.: Airway Management. In: David JS, Thomas JG (Eds). Anesthesia, 5th edition, Vol: I, Ch: 39, New York, Churchill Livingstone, 2000, 1414-1451.
26. Gal T.J.:Airway management. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia 6th ed., Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, 1617-1652.

27. Stone J.G., Sear J.W., Johnson L.L., Khambatta H.J.: Risk of myocardial ischaemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth*, 1988, 61:675-679.
28. Yao F.S.Y.: Hypertension. In: Yao F.S.Y. (ed.) *Yao & Artusio's Anaesthesiology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, 316-333.
29. Collins V.J.: Principles of anesthesia. *Endotracheal Anesthesia III Complications*. 3th edition, Lea-Febriger, Philadelphia, 1993, 571-575.
30. Van den Berg A.A., Sava D., Honjol N.M.: Attenuation of the haemodynamic responses to noxious stimuli in patients undergoing cataract surgery. A comparison of magnesium sulphate, esmolol, lignocaine, nitroglycerine and placebo given i.v. with induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1997, 14:134-147.
31. Hamaya Y., Dohi S.: Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology* 2000, 93:95-103.
32. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J.: *Havayolu Yönetimi*. Klinik Anestezyoloji, Dördüncü Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2008;s. 91-116.
33. Hung O.: Understanding Hemodynamic Responses to Tracheal Intubation. *Can J Anaesth*, 2001, 48:723-726.
34. 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.
35. Erhan Ö.L., Önal S.A., Yaşar M.A., Bayar M.K.: Ders Notları, Anestezi Sırası ve Sonrası Komplikasyonları. 1996, 41-42, 61-66.
36. Özyurt G.: *Yoğun Bakım*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı, 1992, 71-80, 93-107.
37. Cooper Richard M.: *Safe Extubation*. *Anesthesiology Clinics of North America-The Difficult Airway II*, Philadelphia, 1995, 13:3, 683-707.
38. Cranfield K.A.W., Bromley L.M.: Minimum Alveolar Concentration of Desflurane for Tracheal Extubation in Deeply Anaesthetized, Unpremedicated Children. *Br J Anaesth*, 1997, 78:370-371.
39. Kelsaka E., Kaya C., Sarıhasan B.: The effects of intramuscular dexmedetomidine premedication on hemodynamics, plasma norepinephrine, cortisol and glucose concentrations. *O. M. Ü. Tıp Dergisi*, 2006, 23: 9-16.

40. Oğurlu M., Uğur B., Gezer E., Gürsoy F.: Endotrakeal Entübasyon Sırasında Oluşan Hemodinamik Değişikliklere Esmololün Etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, cilt 6, Sayı 3, 2005, s.023-028.
41. Altan A., Turgut N., Yıldız F., Turkmen A., Üstün H: Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. Br J Anaesth, 2005, 94: 438-441.
42. Bertram G.: Temel ve Klinik Farmakoloji. Lange Medical Boo, 1995, 1:s. 294.
43. Lawson N.W., Johnson J.O.: Autonomic nervous system: Physiology and pharmacology. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. Clinical Anesthesia, 4th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 261-325.
44. Turlapaty P., Laddu A., Murty V.S. et al.: Esmolol: A Titratable Short-Acting Intravenous Beta-Blocker for Acute Critical Care Settings. Am Heart J, 1997, 114: 866-885.
45. Berkenstadt H., Loebstein R., Faibishenko I., Halkin H.: Effect of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. British Journal of Anaesthesia, 2002, 89 (3): 509-511.
46. Kayaalp O.: β adrenerjik Reseptör Blokerleri. Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, 2002, 1130-1140.
47. Oczenski W., Krenn H., Dahaba A.A., Binder M., El-Schahawi-Kienzl I., Jellinek H., Schwarz S., Fitzgerald R.D.: Hemodynamic and catecholamine stress responses to insertion of the Combitube, laryngeal mask airway or tracheal intubation. Anesth Analg, 1999, Jun;88(6):1389-1394.
48. Roy W.L., Edelist G., Gilbert B.: Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. Anesthesiology, 1979, 51:393-397.
49. Sinetos A.L., Hulse J., Pritchett E.L: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol administered as an intravenous bolus. Clin Pharmacol Ther, 1987, 41:112-113.
50. Miller D.R., Martineau R.J.: Esmolol for control of haemodynamic responses during anaesthetic induction. Can. J. Anaesth, 1989, 36:164-165.
51. Reynolds R.D., Gorczynski R.J. and Quon C.Y.: Pharmacology and pharmacokinetics of esmolol . Journal of Clinical Pharmacology, 1986, 26:A3-A14.
52. Castelli I., Steiner L.A., Kaufmann M.A., Alfille P.H., Schouten R., Welch C.A., Drop L.J.: Comparative effects of esmolol and labetalol to attenuate hyperdynamic states after electroconvulsive therapy. Anesth Analg, 1995, 80:557-561.

53. Messerli F.H.: Cardiovascular drug therapy. In: Frishman WH, Murthy VS, Strom JA, Hershman D (eds), 2 ed., Philadelphia, WB Saunders, 1996, 507.
54. Sheppard D., DiStefano S., Byrd R.C. et al: Effects of esmolol on airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol*, 1986, 26:169-174.
55. London M.J.: Beta adrenergic antagonists. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED, ed. *The Pharmacological Basis of Anaesthesiology*, New York, Churchill Livingstone Inc, 1994, 452-468.
56. Kanitz D.D., Ebert T.J., Kampine J.P.; Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin. Anesth*, 1990, 2: 238-242.
57. Gray R.J., Bateman T.M., Czer L.S., Conklin Cand Matloff J.M.: Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery. *Am J Cardiol*, 1985, 56: 49-56.
58. Gibson B.E., Black S., Mass L. and Cumliara R.F.: Esmolol for the control of hypertension after neurologic surgery. *Clin Pharmacol Ther*, 1988, 44(6): 650-653.
59. Sharma S., Sukanya M., Grover V.K.; Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. *Can J Anaesth*, 1996, 43(8):778-782.
60. Mooss A., Hilleman D.E., Mouhiddin S.M. et al.: Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta blocker therapy. *Ann Pharmacother*, 1994, 28: 701-703.
61. Prys-Roberts C., Greene L.T., Melocho R.: Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II: Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br. J.Anesth*, 1971, 43:531-547.
62. <http://www.1ilac.com/ilaclar/Eczacibasi-Baxter/BREVIBLOC.htm>
63. Flack M. et al: Die bestimmung der Magnesium konzentration in Korperflussigkeiten, *Intemist*. 30, 1989, 51-56.
64. Dube L., Granry J.C.: The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a reiew. *Can J Anesth*, 2003, 50(7):732-746.
65. Tura Ü., Önder E.: Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri Ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 2002, Ek 4:30-34.
66. Telci L., Esen F., Akcora D., Erden T., Canbolat A.T., Akpir K.: Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth*, 2002, 89: 594-598.

67. James M.F.M.: Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg*, 1992, 74: 129-136.
68. Yıldız H.: Magnezyum'un Anesteziye Kullanımı. *Ankara Üniv. Tıp Dergisi*, 2006, 38: 29-32.
69. Choi J.C., Yoon K.B., Um D.J., Kim C., Kim J.S., Lee S.G.: Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N20 anesthesia. *Anesthesiology*, 2002, 97:1137-1141.
70. Pinard A.M., Donati F., Martineau R., Denault A.Y., Taillefer J., Carrier M.: Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anesth*, 2003, 50:2:172-178.
71. Tucker G.J., Mather L.E.: Properties, absorption and disposition of local anesthetic agent. In: *Neural Blockade*. Cousins MJ. Bridenbaugh P.O: TB. Lippincott Com., 1988.
72. Kovac A.L.: Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth*, 1996, Feb;8(1):63-79.
73. Ebert J.P., James D.P., Gelman S., Harris C., Bradley E.L.: Circulatory Responses to Laryngoscopy: the Comparative Effects of Placebo, Fentanyl and Esmolol. *Can. J. Anaesth.*, 1989, 36,3; 301-306.
74. Ebert T.J., Bernstein J.S., Stowe D.F., Roerig D., Kampine J.P.: Attenuation of hemodynamic responses to rapid sequence induction and intubation in healthy patients with a single bolus of esmolol. *J Clin Anesth*, 1990, 2:243-252.
75. Wang L., Luo A., Wu X.: Bolus administration of esmolol for preventing the haemodynamic response to tracheal intubation: a multicenter clinical study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 1999, 79(11): 828-831.
76. Sheppard S., Eagle C.J., Strunin L.: A bolus dose of esmolol attenuates tachycardia and hypertension after tracheal intubation. *Can J Anaesth*, 1990, 37: 202-205.
77. Thomas J.E., Joseph S.B., David F.S., David R., John P.K.: Attenuation of Hemodynamic Responses to Rapid Sequence Induction and Intubation in Healthy Patients with a Single Bolus of Esmolol *J. Clin. Anesth.*, vol. 2, July/August 1990, 43-252.
78. Binsky K.P., Donahue-Spencer L., Hertz G.E., Anderson M.T., James R.: The Dose-related Effects of Bolus Esmolol on Heart Rate and Blood Pressure Following Laryngoscopy and Intubation *American Association of Nurse Anesthetists: Journal*, October 2000, Vol. 68, No. 5, p. 437-442.

79. Chia Y.Y., Chan M.H., Ko N.H., Liu K.: Role of [beta]-Blockade in Anaesthesia and Postoperative Pain Management After Hysterectomy. *Br J Anaesth*, 2004, 93(6): 799-805.
80. Durmus M., But A.K., Erdem T.B.: Ozpolat Z, Ersoy MO. The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23: 54-59.
81. Kelsaka E., Barış S., Karakaya D.: Laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıtın önlenmesinde lidokain, magnezyum ve fentanilin karşılaştırılması. *Türk Anes ve Rean Der Dergisi*, 2002, 30: 369-375.
82. McLean R.M.: Magnesium and its therapeutic uses: A review. *Am J Medicine*, 1994, 96:63-76.
83. Puri G.D., Marudhachalam K.S., Chari P.: The effect of magnesium sulfate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg*, 1998, 87:808-811.
84. Hartley M., Vaughan R.S: Problems Associated With Tracheal Extubation. *British Journal of Anaesthesia*, 1993, 71: 561-568.
85. Lowrie A., Johnson P.L., Fell D., Robinson W.: Cardiovascular and Plasma Catecholamine Responses at Tracheal Extubation. *Br J Anaesth*, 1992, 68:261-263.
86. Wang Y.Q., Guo Q.L., Xie O.: Effects of Different Doses of Esmolol on Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation (Abstract). *Human Yi Ke Da Bao*. 2003, 28 (3): 259–262.
87. Fuhrman T.M., Ewel C.L., Pippin W.D.: Comparison of the Efficacy of Esmolol and Alfentanil to Attenuate The Hemodynamic Responses to Emergence and Extubation. *J Clin Anesth*, 1992, 4:444-447.
88. Yokoyama M., Ueda W., Hirakawa M. & Yamamoto H.: Hemodynamic effect of the prone position during anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1991, 35, 741–744.
89. Sudheer P.S., Logan S.W., Ateleanu B., Hall J.E: Haemodynamic effects of the prone position: a comparison of propofol total intravenous and inhalation anaesthesia. *Anaesthesia*, 2006, 61: 138–141.
90. Oderberg-Werner S., Lagerstrand L., Koch P., Gunnarson L.: Ventilation perfusion relationship during anaesthesia for lower back surgery in the prone position examined by the multiple inert gas technique (MIGET). *Anesthesiology*, 2003, 99: A1513.
91. Feng C.K., Chan K.H., Liu K.N., Or C.H., Lee T.Y: A comparison of lidocaine, fentanyl and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesth*, 1996, 34(2):61-67.

92. White P.F., Wang B., Tang J. et al.: The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg*, 2003, 97:1633-1638.
93. Oğuzhan N., Günday I., Turan A.: Effect of magnesium sulfate sevoflurane consumption, hemodynamics and perioperative opioid consumption in lumbar disk surgery. *J Opioid Manag*, 2008, 4:105-110.

10. EKLER

Ek 1: ASA

Amerikan Anestezistler Derneği (American Society of Anesthesiologists, ASA) bir fiziksel durum sınıflaması olup hastaların preoperatif fiziksel durumunu sınıflandırır.

ASA 1	Normal sağlıklı birey (operasyon nedeni dışında sistemik hastalık yok)
ASA 2	Hafif sistemik hastalığı olan ancak fonksiyonel kısıtlanması olmayan bireyler
ASA 3	Bazı fonksiyon kısıtlanmalarına neden olan, ortadan ciddiye varan sistemik hastalığı olan birey
ASA 4	Fonksiyonel olarak güçsüz duruma getiren ve değişmez olarak hayatı tehdit edici ciddi sistemik hastalığı olan birey
ASA 5	24 saat içinde cerrahi ile veya cerrahisiz ölmesi beklenen birey
ASA 6	Beyin ölümü gerçekleşmiş organ donörü olarak kullanılacak birey
E	Cerrahi işlemin acil olduğu durumlarda fiziksel durumu tanımlayan ASA değerinin sonuna eklenir

Ek 2: Glaskow Koma Skalası (GKS): Bilinçlilik düzeyini değerlendiren bir ölçektir.

	Kategori	Skor
Göz açma	Spontan	4
	Söz ile göz açma	3
	Ağrı ile göz açma	2
	Hiçbiri	1
En iyi motor yanıt	Sözel emirlere uyma	6
	Ağrıyı lokalize etme	5
	Ekstremitte çekme	4
	Dekortike fleksiyon	3
	Ekstansör yanıt	2
	Hiçbiri	1
En iyi sözel yanıt	Oryante	5
	Konfü konuşma	4
	Uygunsuz kelimeler	3
	Anlaşılmaz sesler	2
	Hiçbiri	1

Ek 3: Numerik Ağrı Skalası (NRS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ağrı yok	Hafif ağrı				Orta şiddette ağrı		Şiddetli ağrı		Dayanılmaz ağrı	

0 - ağrısızlık, 10 - en şiddetli ağrı olmak üzere 0' dan 10' a kadar bir sayı

Ağrının şiddetini değerlendirmeye yönelik bu program hastanın ağrısını sayılar ile açıklamasını sağlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp, dayanılmaz ağrı (10) düzeyine varır. Sayısal skalalar ölçümlerde hassasiyet artışını, hastalar tarafından ağrı şiddeti tanımını kolaylaştırmasını, skora ve kayıta kolaylığı sağladıkları, tavan ve taban etkisini değerlendirmesinde yararlı oldukları için daha çok benimsenmektedir.

Ek 4: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS)

Skor	Durum	Açıklama
1	Uyanık	Huzursuz, ajite hasta
2		Koopere, oryante, sakin hasta
3		Sadece emirlere uyan hasta
4	Uykuda	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5		Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6		Bu uyarılara yanıt alınamayan hasta

Ek 5: Aldrete Derlenme Skoruması

Postanestezi Aldrete Derlenme Skoruması

Orijinal Kriterler	Uyarlanmış Kriterler	Puan Değer
Renk Pembe Solukluk veya koyuluk Siyanotik	Oksijenizasyon Oda havasında SpO ₂ > %92 Oksijen altında SpO ₂ > %90 Oksijen altında SpO ₂ < %90	2 1 0
Solunum Derin nefes alabiliyor ve öksürabiliyor Yüzeysel fakat yeterli solunum Apne ve tikanıklık	Derin nefes alıyor ve serbestçe öksürüyor Dispneik, yüzeysel veya sınırlı solunum Apne	2 1 0
Dolaşım Kan basıncı normalin %20'si içinde Kan basıncı normalin %20-50'si içinde Kan basıncı normalden > %50 sapıyor	Kan basıncı normalin \pm 20 mmHg Kan basıncı normalin \pm 20-50 mmHg Kan basıncı \pm 50 mmHg normalden yüksek	2 1 0
Şuur Uyanık, alert ve oryante Uyandırılabilir fakat hızla uyuyor Tepkisiz	Tam uyanmış Sözel uyarılarla uyandırılabilir Yanıtsız	2 1 0
Aktivite Tüm ekstremitelerini hareket ettiriyor İki ekstremitelerini hareket ettiriyor Hareket yok	Aynı Aynı Aynı	2 1 0

Ek 6: Yetişkinlerde Vücut Kitle İndeksi (BMI) Sınıflaması

Vücut Ağırlığı (kg)/Boy (m²)

Sınıflandırma	BMI kg/m ²
Düşük kilo	< 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Aşırı kilo	25 >
Pre-obez	25 - 29,9
I. derece obez	30 - 34,9
II. derece obez	35 – 39,9
III. derece obez	40 \geq

WHO Lancet 1998, 351.853-6