

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

**ORTA KULAK CERRAHİSİNDE ESMOLOLÜN ENTÜBASYON VE
EKSTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANIT VE BİSPEKTRAL İNDEKS
ÜZERİNE ETKİSİ**

**THE EFFECTS OF ESMOLOL ON THE BISPECTRAL INDEX AND THE
HEMODYNAMIC RESPONSES OF INTUBATION-EXTUBATION DURING
OPERATIONS OF THE MIDDLE EAR**

Uzmanlık Tezi

Dr. Saliha ALTUNTAŞ İŞHAK

Trabzon - 2010

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

**ORTA KULAK CERRAHİSİNDE ESMOLOLÜN ENTÜBASYON VE
EKSTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANIT VE BİSPEKTRAL İNDEKS
ÜZERİNE ETKİSİ**

**THE EFFECTS OF ESMOLOL ON THE BISPECTRAL INDEX AND THE
HEMODYNAMIC RESPONSES OF INTUBATION-EXTUBATION DURING
OPERATIONS OF THE MIDDLE EAR**

Uzmanlık Tezi

Dr. Saliha ALTUNTAŞ İSHAK

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

Trabzon - 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Genel Anestezi Uygulaması	2
2.1.1. Havayolunun Önemi	3
2.1.2. Endotrakeal Entübasyon ve Hemodinamik Yanıt	3
2.1.3. Ekstübasyon	5
2.2. Anestezi Derinliğinin Ölçümü	6
2.2.1. Bispektral İndeks (BİS).....	7
2.3. Genel Anesteziye Kullanılan Ajanlar	9
2.3.1. Sodyum Tiyopental	9
2.3.2. Sevofluran	10
2.3.3. Fentanil.....	11
2.4. Orta Kulak Cerrahisi.....	12
2.5. Entübasyon-Ekstübasyon Hemodinamik Yanıtı Önlemek İçin Kullanılan Ajanlar.....	13
2.5.1. Lidokain	13
2.5.2. Sodyum Nitroprussid (SNP)	14
2.5.3. Klonidin.....	14
2.5.4. Dexmedetomidine	15
2.5.5. β -Adrenerjik Blokerler	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	46
7. ÖZET	47
8. SUMMARY	48
9. KAYNAKLAR.....	49
10. EKLER	58

KISALTMALAR

- ASA** : American Society of Anesthesiologist
BİS : Bispektral İndeks
BKİ : Beden Kilo İndeksi
DAB : Diyastolik Arter Basıncı
EEG : Elektroensefalografi
EKG : Elektrokardiyografi
EtCO₂: End Tidal Karbondioksit
KAH : Kalp Atım Hızı
KOM : Kronik otitis media
MAK : Minimum Alveolar Konsantrasyon
NRS : Numerical Rating Scale
OAB : Ortalama Arter Basıncı
mRSS : Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru
SAB : Sistolik Arter Basıncı
SSS : Santral Sinir Sistemi
TOF : Train Of Four

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi uygulamalarında, havayolunun kontrolü, sıklıkla direkt laringoskopi yardımıyla endotrakeal entübasyon ile sağlanmaktadır. Anestezi uygulaması sırasında entübasyon işlemi; havayolunun açık tutulması, solunum eforunun azaltılması, aspirasyonun önlenmesi, anesteziistin ve ekipmanın cerrahi sahadan uzaklaştırılması ile cerrahi rahatlık sağlanması, resüsitasyon esnasında havayolu kontrolü gibi faydalar sağlar. Laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve ameliyat sonunda ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik yanıt, bu işlemler sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik aktivitede yaptığı refleks bir artış sonucu ortaya çıkmaktadır. Böyle bir yanıt plazma katekolamin konsantrasyonlarında artışla taşikardi, hipertansiyon, aritmiler ve özellikle kalp rezervi kısıtlı hastalarda miyokardiyal iskemiye neden olabilir (1).

Hemodinamik yanıtı baskılamak amacı ile kullanılan birkaç teknik vardır (2):

1. Kuvvetli bir volatil ajan ile 5-10 dakikalık sürede anestezi derinliğinin arttırılması
2. Herhangi bir opioid ajanın bolus uygulanması
3. İntravenöz veya intratrakeal lidokain uygulanması
4. Beta adrenerjik bloker verilmesi
5. Vazodilatatörler (nitroprussid, hidralazin)
6. Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, verapamil, diltiazem)
7. Alfa adrenerjik agonistler
8. Topikal havayolu anestezisi (glossofaringeal ve superior laringeal sinir blokları)

Çok kısa etkili kardiyoselektif bir beta bloker olan esmolol, anestezi uygulamasında, entübasyon, cerrahi uyarı ve uyanma dönemindeki taşikardi ve hipertansiyonun kontrolünde etkindir. Bispektral indeks (BİS), EEG dalgalarının analizi ile hipnoz sağlamak üzere kullanılan anestezi ilaçlarının hipnotik etkilerini değerlendiren objektif bir monitörizasyon yöntemidir.

Bu çalışmada, kardiyoselektif bir beta-bloker (β 1-selektif) olan esmololün laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve ekstübasyona hemodinamik yanıt ve Bispektral İndeks (BİS) üzerine etkileri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezi Uygulaması

Genel anestezi hayati fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezi üçlüsü'nü oluşturmaktadır (3).

Amerikan Anesteziyoloji Cemiyeti genel anestezi uygulama endikasyonlarını şu şekilde sıralamaktadır:

- Geniş kapsamlı, uzun süreli ve özelliği olan cerrahi girişimler,
- Bebekler ve küçük çocuklar,
- Mental bozukluğu olan hastalar,
- Sosyal endikasyonlar (hastanın genel anesteziyi tercih etmesi),
- Lokal anestezinin uygun ve yeterli olmadığı işlemler,
- Lokal anesteziğe karşı allerji anamnezi veren hastalar,
- Antikoagölan tedavisi alan hastalar (3).

Vücudun ağrılı uyarılara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Anestezi derinliği, uygulama süresince klinik belirtilerin ve cerrahi uyarının neden olduğu yanıtların yakından gözlenmesi ile değerlendirilir. Bu nedenle anesteziistin anestezi derinliği ile ilgili belirtiler, bunları değerlendirme yöntemleri ve anestezi ilaçlarının etkinliği konusunda yeterli bilgiye sahip olması gerekir (4).

Genel anestezi uygulamak için intravenöz, inhalasyon, intramusküler ve rektal olmak üzere çeşitli yollar kullanılabilir (3, 4).

Anestezi indüksiyonu ile birlikte bilincin kaybolması, havayolu kontrolünün ve koruyucu havayolu reflekslerinin kaybına neden olur. Yeterli havayolu açıklığını sağlamak ve yeterli solunumu yaptırmak, bir anesteziistin temel görevlerinden biridir. Bu amaçla anestezi de en sık kullanılan temel yöntemlerden biri de endotrakeal entübasyondur.

Endotrakeal entübasyon , trakea içine özel kanüllerin yerleştirilmesi yoluyla havayolu açıklığının ve devamlılığının sağlanmasıdır. Entübasyon işleminin önemli hemodinamik yanıtlara, kafa içi ve göz içi basıncında artışa neden olduğu bilinmektedir (6, 7).

Genel anestezi komplikasyonları, hipovolemi, solunum depresyonu, yetersiz postoperatif bakım şeklinde sıralanabilir (5).

2.1.1. Havayolunun Önemi

Solunum sistemi; burun, ağız, farinks, larinks, trakea, bronşlar, bronşioller ve alveollerden oluşan hem anatomik hem de fizyolojik bakımdan anestezi uygulaması için önemli sistemlerden biridir.

Anestezik ilaçların çoğunun bu yolla alınıp atılması, hatta bazılarının metabolize olması, gerek periferik gerekse santral yolla solunumu etkilemesi, anestezi sırasında havayolunun kontrol altına alınması, solunumun yeterli bir şekilde sürdürülmesi için yapılan entübasyon ve yapay solunum işlemleri bu sistemi önemli kılan nedenlerin bazılarıdır (8).

Endotrakeal entübasyonun en önemli endikasyonu havayolu açıklığının korunması, aspirasyonun önlenmesi, ventilasyonun devamı ve gaz değişiminin sağlanmasıdır (9).

2.1.2. Endotrakeal Entübasyon ve Hemodinamik Yanıt

Endotrakeal entübasyon, solunum yolunu güvenlik altına almak ve solunumu kontrol etmek amacı ile trakea içine bir tüp yerleştirilmesidir. Laringoskoplar ve endotrakeal tüplerin gelişmesi ile kas gevşeticilerin anestezide kullanılması, bu alanda günümüze dek süren bir gelişme içinde endotrakeal anesteziyi vazgeçilmez bir yöntem haline getirmiştir (10).

Endotrakeal entübasyon sonrası meydana gelen sempatik ve sempatoadrenerjik yanıt sonrası fizyolojik değişiklikler meydana gelebilir. Bunlar ortalama olarak kalp hızında 20 atım/dk, sistolik basınçta 50 mmHg ve diastolik basınçta 30 mmHg'lık artışlar olup bu değişiklikler laringoskopi ile başlamakta, 2-3 dakika içinde maksimum seviyeye ulaşmakta ve 5-7 dakika sonra da laringoskopi öncesi seviyeye inmektedir. Bu fizyolojik yanıtlar dışında aşırı sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak oluşabilen hipertansif yanıt ve

taşikardi dışında; ekstrasistol, prematür veya bigemine ventriküler atımlar meydana gelebilir. Solunum yollarında obstrüksiyon, ıkınma, öksürme, arteriyel ve venöz basınçta artma, laringospazm ve bronkospazm direkt entübasyona bağlı ya da entübasyonun komplikasyonları sonucu meydana gelebilir. Sonuçta oluşan hiperkapni ve hipoksi, intrakranial ve intraoküler basıncı artırır. Bu etkiler iskemik kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı ve intrakranial patolojisi olan hastalarda oldukça tehlikelidir. Entübasyon işlemi sırasında intragastrik basınç artmakta olup, bu durum midesi dolu olan hastalarda aspirasyon riskini artırmaktadır (3, 11-14).

Endotrakeal entübasyon sırasında oluşan mekanik ve ağırlı uyaranlar otonom sinir sistemine ait afferent liflerle taşınırlar. Kortekse giderek postsantral girusta sonlanan afferent lifler mezensefalon, bazal ganglionlar, hipotalamus ve talamus seviyesinde verdikleri dallar sonucunda bazı reaksiyonların meydana gelmesine sebep olurlar (15).

Laringoskopi ve entübasyonun komplikasyonları (16);

Yanlış yerleştirme; Özefagus entübasyonu, endobronşiyal entübasyon

Hava yolu travması; Diş hasarı, dudak, dil ve mukozada laserasyon, boğaz ağrısı, mandibula çıkığı, retrofaringeal diseksiyon

Fizyolojik refleksler; Hipertansiyon- taşikardi, intrakraniyal hipertansiyon, intraoküler hipertansiyon, laringospazm

Tüpün fonksiyonunun kötü olması; Kaf perforasyonu

Hava yolu travması; Mukozanın inflamasyonu , burun derisinin sıyrılması

Tüpün yanlış fonksiyonu; Yanma, tıkanma

Ekstübasyonu takiben hava yolu travması; Ödem ve darlık (glottik, subglottik veya trakeal), ses kısıklığı (vokal kord granülomu veya paralizi), larinksin fonksiyon bozukluğu ve laringeal aspirasyon

Fizyolojik refleksler; Laringospazm

Laringoskopi ve entübasyonla oluşan refleks yanıtın şiddetini etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Bunlar; anestezi derinliği ve süresi ile hastanın yaşı, diabet ve kalp hastalığı öyküsüdür.

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyon, larinks ve trakeanın mekanik uyarılmasına bağlı refleks sempatik bir yanıt oluşturarak kalp rezervi kısıtlı hastalarda miyokardiyal iskemiye sebep olabilir (17,18).

Entübasyona hemodinamik yanıtın önlenmesinde birçok yaklaşım vardır (16, 19); Bunlar refleks arkı temelinde üç grupta incelenebilir.

1) Periferik duyu reseptörleri ve afferent yolların blokajı:

Duyusal ve afferent sinirlerin blokajı; topikal anestezi ya da infiltrasyon anestezisi ile sağlanabilir. Topikal %10'luk lidokain nazal olarak, %5'lik lidokain yağı da endotrakeal tüpe sürülerek entübasyonda kullanılabilir. Süperior laringeal sinir blokajı kolaylıkla uygulanabilir, 2–4 dk'lık latent periyot sonrası, larinksin duyuusal bloğu sağlanır (20).

2) Duyusal yolların santral etkilerinin blokajı:

Santral sinir sistemi blokajı; morfin, fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil gibi narkotik ajanlarla ve droperidol, klonidin gibi santral etkili antihipertansiflerle sağlanabilir. Fakat en etkili yaklaşım, evre III cerrahi düzeyinde yeterli ve derin genel anestezidir (12).

3) Efferent yollar ve efektör reseptörlerin blokajı:

Bu amaçla kullanılan ilaçlar;

- I. Lidokain (intravenöz kullanımı)
- II. β blokerler (propranolol, praktolol, metoprolol, esmolol)
- III. Gangliyon blokerleri (trimetafan, fentolamin)
- IV. Vazodilatatörler (nitroprussid, hidralazin)
- V. Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, verapamil, diltizem)
- VI. Opioidler (fentanil, alfentanil, remifentanil) (20,21).

2.1.3. Ekstübasyon

Cerrahi girişim bittiğinde, entübasyona gerek kalmadığında, solunum ve diğer vital bulgular yeterli ise ekstübasyon yapılır. Temel olan ekstübasyondan sonra yeterli solunum yapabilme yeteneğidir (22).

Trakeal ekstübasyon uyanık, yüzeysel veya derin anestezi altında yapılabilir. Yaygın uygulama, solunumun santral kontrolü yeterli oluncaya kadar yüzeyelleşmesini beklemektir, genellikle uyanık ekstübasyon yapılır (23).

Derin anestezi altında ekstübasyon ile kardiyovasküler sistemin uyarılmasından kaçınılabilir. Ancak bu yöntemle üst solunum yolunun kontrolü zorlaşabilir. Ayrıca güç entübasyonlu ve aspirasyon riski olan olgularda ekstübasyona otonom cevabı önlemek

veya azaltmak için intratrakeal veya intravenöz (iv) lidokain, nitratlar, β -blokerler kullanılabilir (24- 28).

Ekstübasyona kardiyovasküler yanıt: Hipertansiyon, taşikardi, disritmiler, kardiyak arrest oluşabilir. Nedeni, katekolamin deşarjının kalp hızı, miyokard kontraktilitesi ve sistemik vasküler rezistansta artışa neden olmasıdır. Özellikle yüzeysel anestezi altında yapılan ekstübasyonda kan basıncı ve kalp atım hızı artar ve ayılma dönemi boyunca devam eder. Bazı çalışmalarda ekstübasyon nedeniyle 5-15 dakika süren, kan basıncı ve kalp atım hızında yaklaşık %10-30 oranında geçici bir artış saptanmıştır (22, 29).

Genelde bu değişiklikler önemsiz olsa da, risk altındaki hastaları olumsuz yönde etkileyebilir. Hipertansiyonlu hastalarda normotansif hastalara oranla kan basıncı ve kalp atım hızında önemli derecede artış olur (22).

Trakeal ekstübasyonda oluşan fizyolojik değişikliklerin düzenlenmesinde pek çok farmakolojik yaklaşım geliştirilmiştir. Özellikle lokal anesteziklerden lidokain üzerinde durulmuştur. Lidokain, faringeal ve laringeal refleksleri baskılayarak daha yumuşak ekstübasyon sağlayabilir (24).

Ekstübasyon esnasında oluşan laringospazm ve öksürük lidokainle başarılı bir şekilde tedavi edilmesine rağmen, ekstübasyon sonrası kan basıncı ve kalp atım hızında belirgin bir farklılık gösterilememiştir. Esmolol, ekstübasyon sonucu oluşan hemodinamik yanıtların azaltılmasında 1-2 mg/kg'lık dozlarda etkili olmuştur (22,30).

2.2. Anestezi Derinliğinin Ölçümü

Prys-Roberts anesteziyi, ilaca bağlı bilinç kaybı ile gelişen, hastanın tüm dış uyaranlara karşı tamamen tepkisiz ve yanıtız olma hali olarak tanımlamıştır (31).

İlerleyen dönemlerde analjezi, kas gevşemesi ve otonomik aktivitenin baskılanmasının anestezinin birer komponenti olmadığı ancak anestezinin durumuna göre vazgeçilemez olduklarını belirtmiştir (31).

Genel anestezi sırasında uyanıklık hali "awareness", psikolojik travmaya neden olabilecek düzeyde korkunç bir deneyim olabilir. Anestezi derinliğini tayin etmede laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve/veya cilt insizyonuna hemodinamik yanıt baz olarak alınmaktadır. İlaç konsantrasyonunu tayin etmede ve klinik olarak anestezi

derinliğini ölçmede EEG (elektroensefalografi) ve EEG versiyonu yöntemler de kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen tüm bu parametrelerin ölçümü bile ne yazık ki anestezi derinliğini ölçmede pek başarılı olamamıştır (32).

EEG, subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile doğrudan değişim gösterir.

2.2.1. Bispektral İndeks (BİS)

BİS; özel bir EEG parametresidir.

Geniş bir aralıkta anestezi uygulama altında bir araya getirilmiş 5000 saatlik EEG sinyali ve 1500 anestezi uygulamadan elde edilen verileri kapsar. Bu oluşum; EEG verilerinin alınması, artefaktların uzaklaştırılması ve spektral hesapların yapılmasını içerir (33).

BİS; EEG sinyalinin bileşenleri arasında akut faz etkileşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir (31, 32).

Anestezi derinliğini ölçmede kullanılacak olan ideal monitörde olması gereken özellikleri sıralayacak olursak; kullanım kolaylığı, kalibrasyon ihtiyacı olmaması, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olarak hastaların yaş, boy, cinsiyet, mevcut hastalık ve kullanılan anestezi ilaçların özelliklerinden etkilenmemesi sayılabilir (34).

BİS monitörü kortikal EEG kayıtlarını kullanarak anestezi ilaçların hipnotik etkilerini belirlemede kullanılır (35).

BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır ve anestezi ajan uygulamasında önemli klinik durumlar ile koreledir (**Tablo 1**). Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölgeye yerleştirilen bir alıcı yardımıyla BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. Uyanıklık durumunda BİS 100'e yakın değerlerde iken, 0 izoelektrik EEG'yi gösterir. Sedasyon ve hipnoz derecesinin artması ile BİS değeri azalır. 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik düzeyi, 40 ise derin hipnotik düzeyi yansıtmaktadır (31, 32).

Tablo 1. BİS ve Sedasyon Düzeyi Arasında Korelasyon

BİS	Sedasyon Düzeyi
86-100	Uyanık
66-85	Yüksek sesli uyarana cevap var
41-65	Uyaranlara minimal cevap, hatırlama olasılığı düşük
20-40	Ağrılı uyarana cevapsız derin sedasyon
0-20	EEG'de supresyon

BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Bu bilgiler, ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS'deki gereksiz dalgalanmalar önlenmektedir. Aynı zamanda hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BİS değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir (33).

Tüm elektrofizyolojik ölçümlerde olduğu gibi, her hastada olabilecek farklılıklardan dolayı BİS değeri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir (33).

Potansiyel olarak BİS kullanımı, uyanma riskinin azalması, kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması ile daha iyi derlenme ve derlenme süresinin kısalması gibi kazançlar sağlayabilir.

BİS'in Klinik Kullanımı

BİS anestezi ajanlarının Santral Sinir Sistemine (SSS) etkilerini gösteren ilk bilimsel monitördür. Temel olarak hipnotik ajanların EEG üzerindeki etkilerini ölçer. Opioidlerin klinik bulgular üzerine (hemodinami, hareketlilik) volatil ve intravenöz hipnotiklerle sinerjistik etkileşimi EEG'ye yansıyan görüntüden daha belirgindir. Bu nedenle düşük veya orta düzeyde opioid analjezi içeren bir anestezi yanında BİS değerine göre titre edilen bir hipnotikle (volatil anestezi, intravenöz anestezi) kullanıldığında BİS daha isabetli sonuç vermektedir. Düşük opioid dozları BİS'in hipnotik ajanların SSS üzerindeki farmakodinamik etkilerini isabetli şekilde yansıtmasını sağlamaktadır (36).

EEG, dolayısı ile BİS nörolojik hastalık, ensefalopati, serebral iskemi, hipotermi, sedasyonun cinsi ile de değişebilir

BİS'in üç temel özelliği vardır;

1. Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir. Bu komponent uyku sırasında değişmektedir.
2. BİS istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.

3. BİS, beynin bir andaki elektriksel aktivitesini ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez (37).

Genel anestezi esnasında BİS kullanımı; operasyon süresinde dengeli anestezi sağladığı için uyanıklığın önüne geçer ve hızlı ekstübasyon, derlenme sağlar. Ayrıca anestezi ajan titrasyonu ile kullanılan ajan miktarını azaltarak ekonomik kullanım sağlar (38). BİS kullanımı ile hastaların geleneksel yöntemlere göre daha uyanık ve oryante geldiği postoperatif yoğun bakım ünitesinde daha hızlı derlendiği tespit edilmiştir (39).

2.3. Genel Anestezide Kullanılan Ajanlar

2.3.1. Sodyum Tiyopental

Anestezi uygulamasında kullanılan tiyobarbitüratlarda 2. karbondaki oksijen atomunun yerine bir sülfür (S) atomu almıştır. Bu küçük kimyasal değişiklikler barbitüratın santral sinir sistemindeki etkisinin çabuk başlamasını ve kısa sürmesini sağlar (40). Tiyopentalin intravenöz uygulamasını takiben santral sinir sistemindeki etkisinin başlangıç zamanı, fizikokimyasal özellikleri ile özellikle yüksek lipid eriyebilirliği ve pKA değeriyle ilgilidir. Tiyopentalin santral etkilerinin şiddeti ise dozla ilgilidir. Yüksek doz etki süresini uzatabilir. Tiyopentalin 3–5 mg/kg dozda uygulanması 10–15 dakika süren bilinç kaybı ve 5–10 dakika süren anestetik devre oluşturur.

Tiyopentalin hepatik metabolizması yavaştır, %1'den azı değişmeden idrarla atılır. Majör metabolizma yolu oksidasyondur (40).

Etki Mekanizmaları; Barbitüratlar esas olarak retiküler aktive edici sistemi deprese ederler. Santral sinir sisteminde spesifik sinapslarda iki tip etki oluşturur. İnhibitör nörotransmitterlerin etkilerini kolaylaştırır ve artırır, eksitator nörotransmitterlerin iletimini baskırlar. Özel mekanizmalar, presinaptik transmitter salınımının bozulması ve stereoselektif olarak reseptörlerle (postsinaptik) etkileşimi kapsar.

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

Damarlarda direkt olarak damar düz kas adalesini etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Venöz tonusu azaltır ve venöz dönüşte azalmaya neden olur. Histamin salınımına neden olur. Hipotansiyon, ürtiker, alerjik reaksiyon oluşturabilirler (40).

Yan Etkileri; Barbitüratların kullanılmasından sonra derlenme uzun sürer. Tiyopentalin %2,5 veya metoheksitalin %1 konsantrasyonda intravenöz olarak enjeksiyonu çok nadiren venöz irritasyon veya tromboza neden olur (41).

Kontrendikasyonları; Akut intermitant porfiri ve muhtemelen hem sentezinde yetmezlik gösteren diğer porfirilerde kontrendikedir (40).

2.3.2. Sevofluran

Sevofluran renksiz, hafif eter kokusunda, non-irritan, yanıcı ve patlayıcı olmayan volatil anestezi bir ajandır. Desfluran dışında diğer tüm anesteziyelerden daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlayabilmektedir. Maske ile indüksiyon sırasında minimal respiratuar irritasyon oluşturur. Anestezi derinliğinin daha iyi kontrolünü sağlar.

Kardiyovasküler sisteme etkileri; Sevofluran, doza bağımlı olarak periferik ve negatif inotropik etki yoluyla kardiyovasküler sistemi deprese eder, sistemik vasküler rezistansı azaltır. Kardiyak output, atım volümü ve yaşamsal organlara kan akımını devam ettirir. Sevofluranın kardiyovasküler sisteme etkileri birkaç farklılık dışında desfluran ve izoflurana benzeyip stabil hemodinamiğe sahiptir. Sevofluranın vazodilatatör etkisinin, koroner çalma sendromuna neden olup olmayacağını araştırdığı çalışmada; iskemik miyokarddaki kollateral dolaşımın azalmadığı sonucuna varılmıştır. Eşdeğer konsantrasyonda, izofluran ve desfluran gibi miyokard kontraktilesini azaltır. Epinefrinin neden olduğu kardiyak aritmileri potansiyalize etmez. Sevofluranın neden olduğu kan basıncındaki düşme, desfluran ve izofluran ile oluşandan belirgin derecede azdır. Sevofluranda doza bağlı olarak kardiyak output, atım hacmi, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, aort, pulmoner arter ve sol atrium basıncı değişmez. Kalp hızı ve kardiyak output % 50 N₂O ilavesi ile etkilenmez, fakat ortalama aort basıncı düşer.

Sevofluran'la vazodilatasyon ve hipotansiyon gelişebilir fakat izofluran'a göre kan basıncını daha iyi korur. Koroner steal yönünde kanıt yoktur ve eşdeğer MAK (minimum alveoler konsantrasyon) değerlerinde, izofluran'a benzer koroner vazodilatatör özelliklere sahiptir (42).

2.3.3. Fentanil

Fenilpiperidinin sentetik bir derivativesi olan fentanilin N (1-fentanil- 4-piperidil) propionanilid'dir. Doza bağılı olarak analjezi, sedasyon, solunum baskılanması ve yüksek dozlarda şuur kaybına sebep olur (47- 49). Vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılığa sebep olur (43).

Eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasında değişir. Yüksek doz fentanil uygulaması (75 µg/kg'a kadar) belirgin hemodinamik stabilite sağlamaktadır. Anestezi indüksiyonunda 7 µg/kg fentanil uygulanan hastalarda kalp hızında hafif bir azalma olurken ortalama arter basıncında kontrol değerlerine göre anlamlı bir azalma izlenmektedir. Yüksek doz fentanil kullanımı minimal kardiyovasküler değişikliklerle seyretmekle birlikte özellikle benzodiyazepinler ve diğer benzeri ajanlarla beraber kullanımı hemodinamik stabilite sağlamaktadır. Fentanilin 100 µg/kg gibi yüksek dozlarda kullanımı ile cerrahiye stres yanıtta rol oynayan epinefrin, kortizol, glukoz ve büyüme hormonunun salınımı ile oluşan plazma seviyesindeki yükselmeleri baskılanır (44).

Farmakolojik etki 90 saniyelik bir enjeksiyon periyodunun bitimine doğru 30-60 saniye içinde başlar. Maksimum analjezik etki 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum baskılanması en fazla 5- 15 dakika arasında görülür. Plazma seviyesi 1,5-1,9 ng/mL'nin altına indiğinde derlenme oluşur ve yeterli spontan solunum geri döner. Tekrarlayan dozlarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi uzar (46).

Solunum sistemi üzerindeki etkileri; Opioidlerin, solunumu baskılayıcı etkileri en ciddi istenmeyen etkileridir (50). Doza bağılı olarak, medullanın solunum merkezlerindeki µ2 reseptörleri aracılığıyla, hipoksi ve hiperkapniye solunumsal yanıtı baskırlar (51, 52).

Opioidlerin artan dozları ile birlikte, solunum hızı yavaşlar, tidal hacim artar ve daha sonra azalır (53). Opioidler, öksürük refleksini baskırlayabilirler (50).

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri; Ventrolateral periakuaduktal gri cevher, analjeziyi sağlayan ana bölgedir; aynı zamanda hemodinamik kontrolü de etkiler(68). Çoğu opioid, sempatik tonusu azaltır, vagal ve parasempatik tonusu artırır (50).

Normal analjezik dozlarda, bradikardi ve vazodilatasyona neden olurlar. Belirgin bradikardi ve vazodilatasyona bağılı hipotansiyon, özellikle diğer anestetiklerle birlikte

kullanıldıklarında ortaya çıkar (53). Bradikardi santral vagal nükleus üzerindeki direkt uyarı etkisi ile oluşur (54).

Santral vazomotor merkez üzerindeki etkileri ve buna bağlı gelişen sempatik tonus azalması, vazodilatasyon meydana getirir. Ancak venodilatasyon, arteriollerde gelişen dilatasyondan daha geç gelişir ve daha uzun sürer (55).

Kullanım Şekli; Fentanil düşük dozda (1–2 µg/kg) analjezi sağlamak için, 0,5–10 µg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anesteziikleri ile birlikte, 50–100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır (45).

Yan Etkiler; İntravenöz opioid uygulamasıyla bağlantılı olarak örneğin solunum depresyonu, apne, kas rijiditesi, miyoklonik hareketler, bradikardi, hipotansiyon, bulantı, kusma ve baş dönmesi gibi yan etkiler gözlenebilir. Daha nadir olarak larinks spazmı, alerjik reaksiyonlar da görülebilir (50, 56, 57).

2.4. Orta Kulak Cerrahisi

Kronik orta kulak iltihabı, işitme kaybı, kulakta akıntı ve zaman zaman oluşan kulak ağrısıyla karakterizedir. Kronik otitis media (KOM) orta kulak boşluğu ve mastoid hücrelerin kronik inflamasyonu ile beraber sürekli veya reküren otore ve kulak zarının perforasyonu ile karakterize bir hastalıktır (58).

KOM tedavisi medikal ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılabilir. Medikal tedavide topikal antibiyotikli damlalar, sistemik antibiyotikler kullanılabilir. Medikal tedaviye cevap vermeyen KOM olgularında enfeksiyonun eradikasyonu için ve orta kulak ile mastoid hücreler arasındaki bağlantıyı engelleyen patolojinin ortadan kaldırılması amacıyla orta kulağa ve mastoid hücrelere yönelik cerrahi tedavi uygulanabilir (58). Kronik orta kulak iltihabı ilaç tedavisine cevap vermiyorsa genel anestezi altında ve mikroskop kullanılarak cerrahi girişimle tedavi edilir (timpanoplasti, mastoidektomi).

Cerrahi Tedavi: Amaç enfeksiyonun eradikasyonu, normal anatomiyi olabildiğince korumak ve işitmenin en ideal şekilde düzeltilmesidir. Medikal tedaviye dirençli, kolesteatomlu ve komplikasyon gelişen olgularda endikedir.

Orta kulak cerrahisinde anestezi uygulaması sırasında entübasyon işlemi, havayolunun açık tutulması, solunum eforunun azaltılması, aspirasyonun önlenmesi,

anestezistin ve ekipmanın cerrahi sahadan uzaklaştırılması ile cerrahi rahatlık sağlanması, resüsitasyon esnasında havayolu kontrolü gibi faydalar sağlar.

Orta kulak cerrahisinde operasyon sırasında ve sonrasında özellikle ekstübasyon öncesi, ekstübasyon esnasında ve ekstübasyondan hemen sonra yükselebilen tansiyon arteriyel değerleri mikrokanamalara ve cerrahinin kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir (59).

Kontrollü hipotansiyon, kan kaybını azaltıp cerraha iyi bir görüş alanı sağlamak amacıyla beyin, orta kulak ve burun cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadır (60, 61).

Kontrollü hipotansiyon için volatil anestezikler, β blokerler, sodyum nitroprussid, nitrogliserin, hidralazin, trimetafan, adenozin, fenoldopam, α_2 agonistler gibi çeşitli hipotansif ajanlar kullanılabilir.

2.5. Entübasyon-Ekstübasyon Hemodinamik Yanıtı Önlemek İçin Kullanılan Ajanlar

Laringoskopiye bağlı gelişen hipertansiyon ve taşikardinin baskılanmasına yönelik çeşitli teknik ve ilaçlar aşağıda gösterilmiştir:

1. Potent bir inhalasyon anestezisi ile anestezinin derinleştirilmesi
2. Bolus doz opioid uygulanması,
3. Entübasyondan 3 dk önce intravenöz veya intratrakeal 1,5 mg/kg lidokain,
4. β -adrenerjik blokaj: (Esmolol 0.3-1.5 mg/kg; propranolol; labetalol)
5. Vazodilatatörler (nitroprussid, hidralazin)
6. Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, verapamil, diltizem)
7. Topikal hava yolu anestezisi,
8. α agonistler; Klonidin premedikasyonu (62- 64), Dexmedetomidine.

2.5.1. Lidokain

Entübasyona bağlı hemodinamik yanıtın baskılanmasında kullanılan ilaçlardan birisi de lidokaindir. Lidokain lokal anestezik ve antiaritmiktir. Etkisi 30-90 saniyede içinde başlar. Yarılma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1,5-2 saattir. Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir.

Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletmez ve bu durum lidokainin lokal anesteziik etkinliğinin temelini oluşturur (65).

Lidokain klas 1B antiaritmiklerdendir. Lidokain intravenöz uygulandığında, medulla spinalisin dorsal boynuz nöronlarında analjezik etkiye sahiptir. Santral sinir sistemine etki yolu ile kardiyovasküler depresyon ve öksürük refleksinin baskılanması 5 mg/kg üzerindeki dozlarda görölmektedir. Öksürük refleksinin baskılanması larenksin afferent C liflerinin aktivitesinin baskılanması sonucu oluşur (66).

Lidokain topikal uygulandığında mukozadan hızlı absorbe olmakta ve bu uygulama lokal olarak taktil uyarıları baskılamaktadır. Hava yolundaki uygulamalarda (entübasyon,ektübasyon,laringoskopi) hemodinaminin kontrolü amacıyla önerilen doz 0,3-1,5 mg/kg iv olup, işlemden 3 dakika önce uygulanmalıdır (67-70).

İkinci ve üçüncü derece kalp bloğu, ağır sinoatriyal blok ve ilacın kendisine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu lidokain için kontrendikasyon oluşurmaktadır. Lidokain kullanımına ilişkin sistemik yan etkiler kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerinde ortaya çıkmaktadır (71).

2.5.2. Sodyum Nitroprussid (SNP)

Arteriyollerin düz kaslarını, hücrenin sülfhidril grubu ile etkileşerek ve kalsiyumun hücre içine girişini ve hücre içindeki aktivasyonunu inhibe ederek gevşetir. Bu yolla hem prekapiller rezistans, hem de postkapiller kapasitans damarları genişleterek periferik direnci ve venöz dönüşü azaltır; kan basıncını düşürür. Etkisinin hızla başlayıp hızla ortadan kalkması ve kolay kontrol edilebilmesi nedeni ile en çok kullanılan hipotansif ilaçtır.

2.5.3. Klonidin

Klonidin α_2 adrenerjik agonisti olan bir antihipertansif ajandır. Santral analjezik, sedatif ve sempatik inhibitör etkilerinden dolayı rejyonal ve genel anestezide adjuvan olarak kullanılır (72).

Klonidin preanesteziik medikasyonda oral olarak verilerek gerekli anesteziiklerin, idame doz gereksinimlerini azaltır ve hemodinamik stabiliteyi düzenler (73,74).

2.5.4. Dexmedetomidine

Deksmedetomidin geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, bir α_2 adrenoseptör agonistidir. Solunum depresyonuna yol açmaksızın, hastaların uyandırılabilir ve kooperatif durumda oldukları bir sedasyon ve analjezi sağlar.

Deksmedetomidinin beta adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik ve serotonin reseptörlerine afinitesi yoktur.

Eliminasyon yarı ömrü 2–3 saattir, 8 saatlik infüzyonu takiben korteks duyarlı yarı ömrü ise 250 dakikadır (75).

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi; α_2 agonistler, beyin sapındaki vazomotor merkezde yerleşmiş adrenerjik kardiyovasküler nöronların uyarılma hızını azaltarak (77), spontan ve uyarılmış sempatik aktiviteyi baskırlar (78). Kalp hızını, sistemik vasküler direnci ve indirek olarak da miyokardiyal kontraktile, kardiyak debi ve sistemik kan basıncını düşürürler (79). Deksmedetomidin klinik kullanımda olan en selektif α_2 agonist olup insanlardaki hemodinamik etkileri bifaziktir. Akut iv 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda uygulandığında 5 dakika içinde başlangıçta kan basıncında % 22 artışa ve kalp hızında % 27 azalmaya neden olur. 15 dakika içinde kalp hızı bazal değerlerine dönerken kan basıncı 1 saatin sonuna dek bazal değerlerin % 15 altında kalır. Bu ilk artış; büyük olasılıkla deksmedetomidinin periferik α_2 reseptörler üzerindeki etkisine bağlıdır (79). Çünkü α_2 agonistler santral etkilerinin yanı sıra, periferik damarsal yapıdaki α_2 adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile periferik vazokonstriksiyon yaparlar (80). 15 dk sonra kalp hızı bazal hıza döner ve kan basıncı ise 1 saat sonra bazal ölçümün %15 altına düşer. Ancak, aynı dozun intramusküler enjeksiyonunda, kan basıncı ve kalp hızı bazal değerlerin %10'u içerisinde kalır. İntravenöz ve intramusküler uygulamaları içerisinde alan birçok çalışmada, deksmedetomidinin hastaların küçük bir kısmında da olsa belirgin bradikardiye (<40 atım/dk) ve nadiren de sinüs arrestine neden olabildiği gösterilmiştir. Bu epizotların genellikle kendiliğinden ortadan kalktığı veya antikolinergiklere cevap verdiği görülmüştür (79). Hayvan modellerinde iskemik kalp üzerinde deksmedetomidinin yararlı gösterilmiş olup, akut kısa oklüzyonları takiben deksmedetomidin uygulanımı ile iskemik kalbin oksijen tüketimi azalmakta ve koroner kan akımı iskemik olmayan bölgelerden iskemik olan bölgelere doğru yeniden düzenlenmektedir (81). Ancak, α_2 agonistler kronik

uygulama sonrasında çekilme sendromuna neden olup, miyokardiyal iskemiye neden olabilecek hipotansiyon geliştirebilirler (80).

Kullanım Şekli; Deksmetomidin hidroklorür dozu bireyselleştirilmeli ve arzulanan klinik etkiye göre titre edilmelidir. Erişkin hastalar için deksmedetomidin hidroklorür uygulamasına 10 dakika içinde 1,0 µg/kg'lık bir yükleme dozu ile başlanması ve 0,2 ile 0,7 µg/kg/saat sınırları arasında kalan bir idame infüzyonu ile devam edilmesi önerilir. İdame infüzyonunun hızı, arzulanan klinik etkiye erişilecek biçimde ayarlanabilir (82).

2.5.5. β-Adrenerjik Blokerler

Bu gruptaki ilaçların ortak özelliği katekolaminlerin beta reseptör üzerinden etkilerini antagonize etmeleridir.

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan nörotransmitter olan noradrenalin ve adrenal medulladan salınan adrenalinin yarışmalı/kompetitif antagonistlerdir (83).

Beta bloker ilaçlar, kardiyak beta reseptörlerini işgal edici özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Temel olarak iki tip beta reseptör mevcuttur; beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptörler. Bu özelliklerine göre beta bloker ilaçlar selektif (seçici) veya nonselektif (seçici olmayan) gruba dahil olabilir. Halen tedavide kullanılan pek çok beta bloker, beta-1 ve beta-2 reseptörlerin her ikisini de dengeli biçimde bloke eder. Yalnız betaksolol, atenolol, metoprolol, aseptolol, bisoprolol, seliprolol ve esmolol beta-1 reseptörler üzerinde kısmi bir seçicilik göstermektedirler (84,85).

Kalpde sempatoadrenerjik tonusun oluşmasında beta-1 reseptörler aracılık ederler. Bu nedenle beta-1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif ilaçlar adı verilir. Beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptörlerin organlardaki dağılımı ve etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir (84).

Tablo 2. Beta 1-2 Adrenerjik Reseptörlerin Organlardaki Dağılımı ve Etkileri

Organ	Reseptör	Fizyolojik etki
Kalp		
Myokard		
Ventrikül	$\beta_1 > \beta_2$	Kontraktilitede otomatisitede ve iletim hızında artma
Atrium	$\beta_1 > \beta_2$	Kontraktilitede otomatisitede ve iletim hızında artma
Sinüs Düğümü	β_1	Kalp hızında artma
A-V Düğümü	β_1	İletim hızında ve otomatiside artma
Damarlar		
Arteriyoller (Çizgili kaslar, koroner, akciğer ve karın organlarının damar yataklarında)	β_2	Vazodilatasyon
Venüller (Bütün damar yatakları)	β_2	Vazodilatasyon
Bronşlar	β_2	Bronkodilatasyon
Böbrek (Jükstaklomeruler aparat)	$\beta_1 - \beta_2$	Renin salgılanması
Mide-barsak kanalı	β_2	Gevşeme (Düz kasa direkt etki)
Uterus	β_2	Gevşeme (Gebe olmayanlarda daha fazla)
Karaciğer	β_2	Glikojenoliz, glukoneojenez
Pankreas beta hücreleri	β_2	İnsülin salgısında artma
Çizgili kas	β_1	Glikojenoliz (laktik asit oluşumu)
Göz	β_2	Siliyer kasın gevşemesi (lensin akomodasyonu)
Yağ Dokusu	$\beta_1 - \beta_2$	Lipoliz stimülasyonu

Beta blokerler kardiyak kontraktiliteyi azaltırlar ve kalp ritmini yavaşlatırlar, bu sayede kalbin oksijen gereksinimini, antihipertansif etkilerinin katkısı ile de ardyükü azaltırlar. Optimal etkileri kalp atım hızının istirahatte 50-60 atım/dakikaya düşmesi ile izlenir (85, 86).

Antiaritmik etkileri membran stabilitesi yapmalarıyla açıklanır. Bu etki kinidine benzer. İntrinsik aktivitesi olanlar beta blokerler, hafif veya orta dereceli ventriküler fonksiyon bozukluğu olan hastalar için yararlıdır (86).

Sempatik aktivitenin hakim olduğu, örneğin egzersiz gibi durumlarda tüm beta blokerler kalp hızını ve genel olarak kardiyak atım hacmini azaltır. İntrensek

sempatomimetik aktivitesi olmayan beta blokerler kullanılıyorsa kalp hızı ve kardiyak debi düşüşü benzerdir (84-86).

Kalpte hem beta-1 hem de beta-2 reseptörleri bulunmaktadır. Bu nedenle seçici olmayan beta blokerlerin taşikardiyi baskılamadaki etkileri daha fazladır.

Klinikte Beta Reseptör Antagonist Kullanım Amaçları

1. Esansiyel hipertansiyon tedavisi
2. Angina pectoris tedavisi
3. MI sonrası tedavi
4. Hipertiroidi vakalarının operasyona hazırlanması
5. Kardiyak disritmilerin tedavisi
6. Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonunun önlenmesi (87).

Tablo 3. Beta Blokerlerin Özellikleri (87)

Ajan	Selektivite	Parsiyel Agonist Aktivite	Lokal Anestezik Etki	Yağda Çözünürlük	Eliminasyon Yarı Ömrü
Asebutalol	Beta-1	+	+	Düşük	3-4 saat
Betaksolol	Beta-1	-	Az	Düşük	14-22 saat
Bisoprolol	Beta-1	-	-	Düşük	9-12 saat
Karvedilol	---	-	-	Veri yok	6-8 saat
*					
Esmolol	Beta-1	-	-	Düşük	10 dakika
Labetolol *	---	+	+	Orta	5 saat
Metoprolol	Beta-1	-	+	Orta	3-4 saat
Nadolol	---	-	-	Düşük	14-24 saat
Pindolol	---	+	+	Orta	3-4 saat
Propranolol	---	-	+	Yüksek	3,5-6 saat
Sotalol	---	-	-	Düşük	12 saat
Timolol	---	-	-	Orta	4-5 saat

*Karvedilol ve labetolol alfa-1 blokaj da yaparlar

Esmolol:

Esmolol hidroklorür, etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan, β_1 seçici (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokeridir. Kimyasal ismi (metil 3-4 [2-hidroksi-3-(isopropilamino) propoksifenil] propiyonat hidroklorür)'dür. Formülü [C₁₆H₂₅NO₄] olup molekül ağırlığı 295.374 gr/mol'dür. İntravenöz infüzyondan sonra dağılım yarı ömrü 2 dakika eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır. Esmolol hidroklorür kalp kasında

bulunan β_1 reseptörleri inhibe etmekle birlikte, yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan β_2 reseptörleri de inhibe etmektedir (88). Diğer β -blokerlerin elektrofizyolojik etkileri ile karşılaştırıldığında, esmololün öncelikli etki bölgesi sinüs nodu ve A-V nodal sistemlerdir.

Suda çözünürlüğü çok fazladır ve alkolde serbestçe çözünür. Esmolol hidroklorürün pH 7,0' daki partiyon katsayısı (oktanol/su) 0,42'dir. Bunların sonucu olarak, esmolol tam bir β blokaj düzeyine hızla titre edilebilir ve eğer gerekirse etkileri hızla geri çevrilebilir. İnfüzyonun sürdürüldüğü sürece β_1 blok etkileri devam eder. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından, 10-20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı görülür. Hemodinamik parametrelerin tümü infüzyonun sonlandırılmasından 30 dk sonra normale döner.

Tedavi edici dozlarda esmololün belirgin bir intrinsek sempatomimetik aktivitesi veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Bu özellikleri esmolola; kalp hızı ve kan basıncının acil kontrolünde parenteral β blokerler arasında kendine özgü bir kullanışlılık sağlamaktadır (88).

Metabolizması hepatik ya da renal kan akımından etkilenmez. 50-300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlarında kararlı durum kan düzeylerine 5 dakika içinde ulaşılır (89,90). Esmolol'un kandaki kararlı durum düzeyleri bu doz aralığında ender olarak artar ve eliminasyon kinetiği bu doz aralığında dozdan bağımsızdır. Kandaki kararlı durum düzeyleri infüzyon süresince korunur ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır. Bu özelliği hasta yanıtına göre titre edilebilme olanağı sağlar. Bolus uygulamasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dakikada başlar (91). Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın % 2'si idrarla değişmeden hızla atılır.

Esmololün metabolizasyonu sonucu serbest asit ve metanol oluşur. Asit metaboliti esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahiptir, ancak kandaki düzeyleri beta blokaj etkisi göstermez. Renal yetmezlikte kan düzeyleri artabilir, ancak toksik etki beklenmez. Esmolol hidroklorürün 0,3 mg/kg/dk dozunun 6 saat süreyle ve 0,15 mg/kg/dk dozunun 24 saat süreyle uygulandığı olgularda bulunan kan metanol düzeyleri, endojen düzeylere yakındır ve metanol toksitesiyle ilişkili düzeylerin %2 sinden daha azdır.

Esmololun Sistemlere Etkileri

Kardiyovasküler sistem; Esmolol dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp atım hızını azaltmaktadır.

Esmolol hidroklorürün kandaki düzeyleri beta blokajın derecesi ile orantılıdır. Esmolol beta blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur: kalp hızını azaltır, sinüs siklusu süresinde artış sağlar. Entübasyona bağlı hipertansiyon ve kalp atım hızındaki artış, serebrovasküler patolojisi olan hastalarda (kafa içi yer kaplayan oluşum, anevrizma, a-v malformasyon vb..) intraserebral kanamaya yol açabilir . Esmololün entübasyonda kullanılması bu tür komplikasyonları azaltır. Yeterli serebral perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için diastolik kan basıncının idamesi çok önemlidir. Esmolol diastolik kan basıncını sistolik kan basıncına göre daha az düşürerek sistemik kan basıncını ve kalp atım hızını kontrol altına almaktadır (92).

Esmololün, supraventriküler taşiaritmisi olan hastalarda ventrikül cevabının kontrolünde, akut myokard infarktüsü ve unstabil anginası olan hastalarda kalp hızının azaltılmasında, ayrıca intraoperatif dönemdeki taşikardi ve hipertansiyonun kontrolünde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Hiperdinamik durumu olan hastalarda postoperatif hipertansiyonun kontrolünde ideal ajandır (88).

Solunum sistemi; Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan beta 1 reseptörleri inhibe etmektedir.

Ancak yüksek dozlarda esas olarak bronşial ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan beta 2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar. Buna bağlı olarak nadiren bronkospazm, hırıltılı solunum, dispne, nazal konjesyon, ronküs ve ral görülebilir (93). Kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA) supraventriküler taşikardinin tedavisi için veya perioperatif terapötik dozlarda uygulandığında, solunum sistemi üzerinde yan etkilere rastlanmaz (94).

Kullanım Şekli; Esmolol bolus ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir. Bolus dozu; 0,5–3 mg/kg'dır. İnfüzyon dozu ise 300-500 µg/kg/dk yükleme dozu sonrası 50-300 µg/kg/dk infüzyondur.

Yan Etkileri; Kontrollü klinik çalışmalarda esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etkisi hipotansiyondur (21, 95- 97).

* Hipotansiyon ;Doza bağlı olarak meydana gelir ve dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi sonrası 30 dakika içinde normale döner.

* Bradikardi: Bolus dozlarında beklenmeyen bir yan etkidir.

* Diğer yan etkileri; Bronkokonstriksiyon, konjestif kalp yetmezliği, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem bulgularıdır.

Kontrendikasyonları; Şiddetli bradikardisi, birinci derecenin üstünde kalp bloğu, kardiyojenik şoku ve belirgin kalp yetmezliği olan hastalarda esmolol kullanılması kontrendikedir. Esmolol sol ventrikül fonksiyon kusuru, hipotansiyonu ve bronkospazmı olan kimselerde dikkatli kullanılmalıdır (98).

Anestezi de kullanımı;

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.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi ameliyathanesi Kulak Burun Boğaz ameliyat odasında gerçekleştirildi.

Etik kurul (tarih: 02.01.2009, toplantı no:2009/01, karar no:7) onayı alındıktan ve her bir hasta çalışma ile ilgili bilgilendirilerek izinleri alındıktan sonra 18-65 yaş arası ASA I-II (Ek- 1) grubuna dahil kronik otitis media cerrahisi geçirecek olan hastalar çalışmaya dahil edildi, kur'a yöntemi ile 20'şer kişiden oluşan iki grup (n=20) oluşturuldu. Grup E'deki hastalara entübasyondan 5 dakika önce 1 mg/kg, ekstübasyondan 5 dakika önce 0,5 mg/kg esmolol, Grup K'daki hastalara ise esmolol ile eşit volümde serum fizyolojik verildi.

İskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonu olanlar, beta bloker veya kalsiyum kanal blokeri kullananlar, 2. veya 3. derece atriyoventriküler bloğu olan hastalar, sinüs bradikardisi olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, kardiyak, renal ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon öncesi tüm hastaların preanestezi muayeneleri yapıldı, ASA risk grupları belirlendi. Anestezi onam formlarını imzalayan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara yapılacak işlemler anlatılarak yazılı onamları alındı. Çalışmaya dahil edilecek hastalar operasyon öncesi 8 saat aç bırakıldı, bu hastalara premedikasyon verilmedi.

Operasyon için ameliyat odasına alınan hastalara, standart DII derivasyonunda EKG, puls oksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), entübasyon sonrası end-tidal CO₂ ölçümü (EtCO₂), noninvaziv kan basıncı ölçümü ve bispektral indeks (BİS) takibi yapıldı. Tüm hastalara antekübital bölgeden 20G kanül ile periferik ven kanülasyonu yapıldı. BİS monitörizasyonu için alın ve şakak derisi alkollü bir tampon ile temizlenip kurularak BİS probunun proksimal kısmındaki elektrodu alın ortasına distal kısımdaki elektrodu ise göz hizasında temporal alana yapıştırıldı ve monitöre bağlanarak ölçümler yapıldı.

Hastaların bolus ilaç öncesi sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basınçları (OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen

satürasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi. Numerical Rating Scala (NRS) (Ek-2) ile ağrı düzeyleri, modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS) (Ek-3) ile de sedasyon düzeyleri değerlendirilerek kaydedildi ve bu değerler ameliyat öncesi bazal (T₀) değerleri olarak kabul edildi.

Seçilmiş olan grup protokolüne göre induksiyondan 5 dakika önce 1 mg/kg, ekstübasyondan 5 dakika önce 0,5 mg/kg esmolol veya induksiyondan önce 1 mg/kg esmolole, ekstübasyondan önce 0,5 mg/kg esmolole eşit volümde serum fizyolojik (SF;izotonik salin) iv bolus olarak verildi.

Hastalar % 100 oksijen ile preoksijenize edildiler. Anestezi induksiyonu 6mg/kg tiyopental, 1µg/kg fentanil, 0.1 mg/kg vekuronyum ile yapıldı. Anestezi induksiyonu ve idamede % 2 sevofluran ve % 40 oksijen, % 60 hava karışımı kullanıldı. Kas gevşetici idamesi, TOF (train-of four) değeri dikkate alınarak 0,01 mg/kg aralıklı bolus uygulama ile sağlandı. Yeterli kas gevşekliğine ve anestezi derinliğine ulaşıldıktan sonra (ortalama 3-4 dakika) endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi.

Operasyon başladığı zaman 1µg/kg/saat fentanil infüzyonu başlandı, cilt altı sütürleri atılmaya başlayınca fentanil infüzyonu kapatıldı, peroperatif ek analjezik ihtiyacı 0.5 µg/kg fentanil bolus olarak verildi. Cilt sütürleri atılmaya başlandığında spontan solunum getirildi, 2. doz esmolol 0.5 mg/kg veya 0.5 mg/kg esmolole eşit volümde salin iv bolus olarak verildi, uygun koşullar oluştuğunda tampon sargı öncesinde ekstübasyon yapıldı.

Operasyon masasında monitörizasyon sonrası bazal değerler alındı. Bolus esmolol ve plasebo grubunda salin bolusundan hemen sonra (indüksiyon öncesi), entübasyon sonrası 1inci, 2nci, 3üncü, 4üncü ve 5inci dakikalarda, cilt insizyonundan sonra 1inci, 3üncü ve 5inci dakikalarda, anestezi sonunda, ekstübasyon döneminde, odadan çıkış ve derlenme odasında aldrete skoru ≥ 9 (Ek-4) olduğu zamanlarda SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂ değerleri kaydedildi. Hastaların BİS değerleri T_{1-1dk}, T_{1-3dk}, T_{1-5dk}, T_{2-1dk}, T_{2-2dk}, T_{2-3dk}, T_{2-4dk}, T_{2-5dk}, T₅, T_{6-1dk}, T_{6-3dk}, T_{6-5dk}, T₇, T₈ dönemlerinde, EtCO₂ değerleri T_{2-1dk}, T_{2-2dk}, T_{2-3dk}, T_{2-4dk}, T_{2-5dk}, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁₅, T₄₋₃₀, T₅ dönemlerinde kaydedildi. Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS) ve Numerical Rating Skala (NRS) T₀, T₇ ve T₈ dönemlerinde kaydedildi.

Takip Dönemleri:

- T₀** : Monitörizasyon sonrası bazal değer
- T_{1-1dk}**: Bolus ilaç sonrası 1. dakika
- T_{1-3dk}**: Bolus ilaç sonrası 3. dakika
- T_{1-5dk}**: Bolus ilaç sonrası 5. dakika
- T_{2-1dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 1.dakika
- T_{2-2dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 2. dakika
- T_{2-3dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 3.dakika
- T_{2-4dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 4.dakika
- T_{2-5dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 5. dakika
- T_{3-1dk}**: Cilt insizyonu sonrası 1. dakika
- T_{3-3dk}**: Cilt insizyonu sonrası 3.dakika
- T_{3-5dk}**: Cilt insizyonu sonrası 5.dakika
- T_{4-15dk}**: Operasyon başlangıcından sonra 15. dakika
- T_{4-30dk}**: Operasyon başlangıcından sonra 30. dakika
- T₅**: Operasyon sonu
- T_{6-1dk}**: Ekstübasyon sonrası 1. dakika
- T_{6-3dk}**: Ekstübasyon sonrası 3.dakika
- T_{6-5dk}**: Ekstübasyon sonrası 5.dakika
- T₇**: Operasyon odasından çıkış
- T₈**: Derlenmeden çıkış

Takip Parametreleri:

- Sistolik arter basıncı (SAB)
- Diastolik arter basıncı (DAB)
- Ortalama arter basıncı (OAB)
- Kalp atım hızı(KAH)
- Periferik oksijen saturasyonu (SpO₂)
- End tidal CO₂ (EtCO₂)
- Ağrı değerlendirme; Numerical rating skala (NRS)
- Modifiye Ramsey sedasyon skoru (mRSS)
- Bispektral indeks (BİS)

Hastaların ameliyat odasından çıkış (T₇) ve derlenme odasında modifiye aldrete skoru ≥ 9 olduğu zaman (T₈) Numerical Rating Skala (NRS) ile ağrı durumu ve modifiye Ramsey Sedasyon Skalasıyla (mRSS) sedasyon durumları tekrar değerlendirildi.

Tüm hastalarda;

-Anesteziye başlama zamanı ,

-Operasyon başlama zamanı ,

-Operasyon süresi (cilt insizyonunun başlamasından anestezinin sonlanmasına kadar geçen süre),

-Anestezi süresi (indüksiyonun başlamasından anestezinin sonlanmasına kadar geçen süre),

-Ekstübasyon zamanı (anestezinin sonlanmasından ekstübasyona kadar geçen süre),

-Ameliyat odasından çıkış zamanı,

-Ameliyathaneden çıkış zamanı (aldrete derlenme skoru ≥ 9 oluncaya kadar geçen süre) dakika olarak kaydedildi.

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

Peroperatif dönemde gözlenen, aritmi, bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon gibi yan etkiler kaydedildi.

Tüm hastaların operasyon öncesi değerlendirmede boy ve kilo değerlerine göre beden kitle indeksleri (BKİ) (Ek-5) kilogram olarak vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Anestezi Sonrası Aldrete Derlenme Skalasında 9 ve üzeri değer alan hastalar derlenme odasından güvenli bir şekilde servislerine gönderildi.

Çalışmanın İstatistiksel Analizinde:

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildi. Her iki grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Student t testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney U testi yapıldı. Grupların ölçümsel verilerinin kendi içinde zamansal değişimi tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (post hoc paired t testi) ile değerlendirildi.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

Ölçümle elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler (%) olarak gösterildi.

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Demografik Veriler;

Hastaların demografik verileri **Tablo 4.**'de gösterildi.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), anestezi süresi ve operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

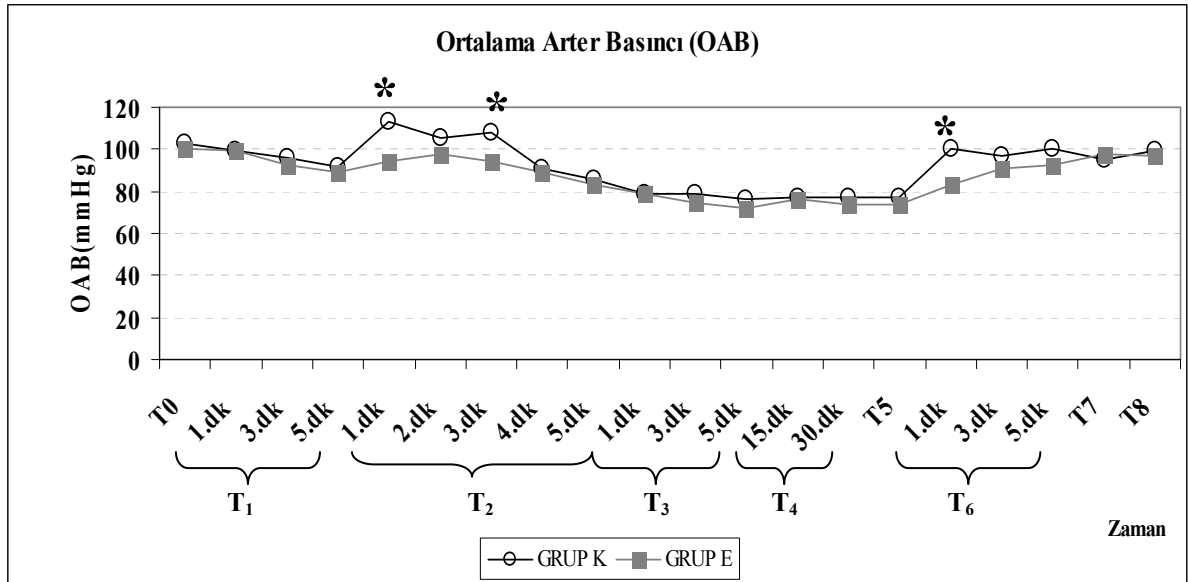
Tablo 4. Hastaların Demografik Verileri, Operasyon ve Anestezi Süreleri

	Grup E	Grup K	p
Yaş (yıl)	30,90±8,74	30,40±12,99	0,887
Cinsiyet (K/E)	10/10	8/12	0,525
BKİ (kg/boy²(m))	24,20±3,86	23,30±4,16	0,483
Operasyon süresi (dk)	80,60±36,15	68,60±28,21	0,249
Anestezi süresi (dk)	93,20±34,79	80,50±32,45	0,240

Hemodinamik Veriler:

a) Ortalama Arter Basıncı (OAB)

Operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrası takip dönemlerinde, ortalama arter basıncı (OAB) değişimleri Şekil 1.'de gösterildi. Operasyon öncesi bazal OAB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Entübasyon sonrası 1inci dakikada (T_{2-1}), entübasyon sonrası 3üncü dakikada (T_{2-3}) ve ekstübasyon sonrası 1inci dakikada (T_{6-1}) Grup K'da ortalama arter basınçları Grup E'ye göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p ; $T_{2-1}=0,01$, $T_{2-3}=0,04$, $T_{6-1}=0,02$).



Şekil 1. Hastaların Demografik Verileri, Operasyon ve Anestezi süreleri

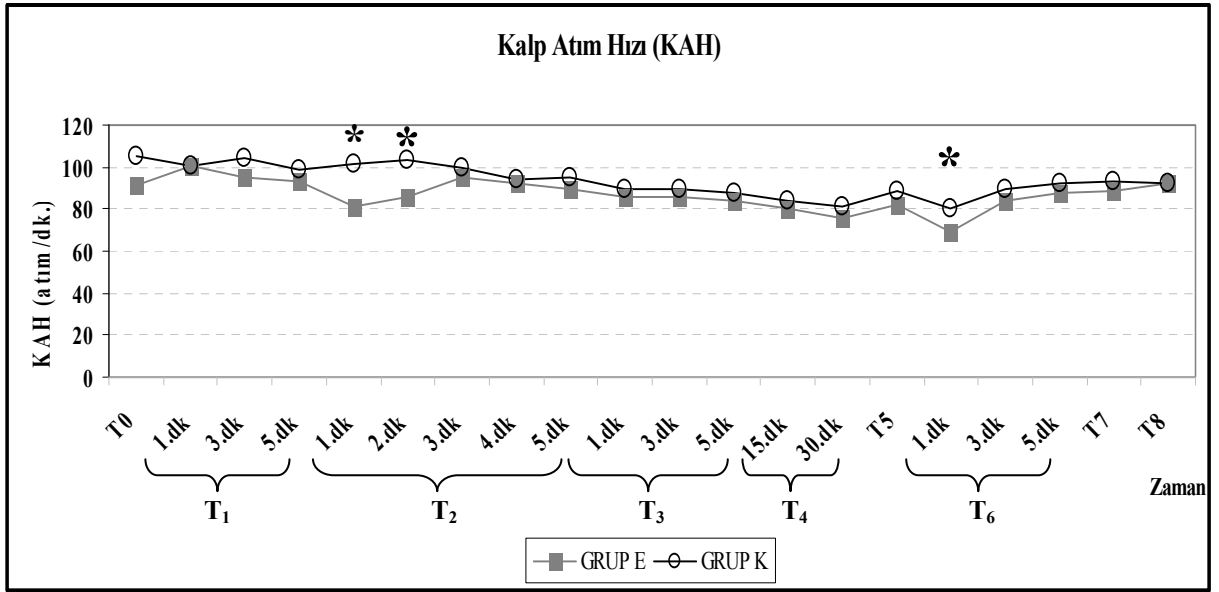
* : ($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

Takip Dönemleri:

- T₀** : Monitörizasyon sonrası bazal değer
- T_{1-1dk}**: Bolus ilaç sonrası 1. dakika
- T_{1-3dk}**: Bolus ilaç sonrası 3. dakika
- T_{1-5dk}**: Bolus ilaç sonrası 5. dakika
- T_{2-1dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 1.dakika
- T_{2-2dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 2. dakika
- T_{2-3dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 3.dakika
- T_{2-4dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 4.dakika
- T_{2-5dk}**: Endotrakeal entübasyon sonrası 5. dakika
- T_{3-1dk}**: Cilt insizyonu sonrası 1. dakika
- T_{3-3dk}**: Cilt insizyonu sonrası 3.dakika
- T_{3-5dk}**: Cilt insizyonu sonrası 5.dakika
- T_{4-15dk}**: Operasyon başlangıcından sonra 15. dakika
- T_{4-30dk}**: Operasyon başlangıcından sonra 30. dakika
- T₅**: Operasyon sonu
- T_{6-1dk}**: Ekstübasyon sonrası 1. dakika
- T_{6-3dk}**: Ekstübasyon sonrası 3.dakika
- T_{6-5dk}**: Ekstübasyon sonrası 5.dakika
- T₇**: Operasyon odasından çıkış
- T₈**: Derlenmeden çıkış

b) Kalp Atım Hızı (KAH) Değişimleri

Operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrasındaki Kalp Atım Hızı (KAH) değişimleri Şekil 2.'de gösterildi. Operasyon öncesi bazal KAH değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Entübasyon sonrası 1inci ve 2inci dk (T_{2-1} , T_{2-2}), ekstübasyon sonrası 1inci dk (T_{6-1}) dönemlerinde Grup K'da kalp atım hızlarının Grup E'ye göre daha yüksek seyrettiği gözlemlendi. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p ; $T_{2-1}=0,007$, $T_{2-2}=0,003$, $T_{6-1}=0,011$).

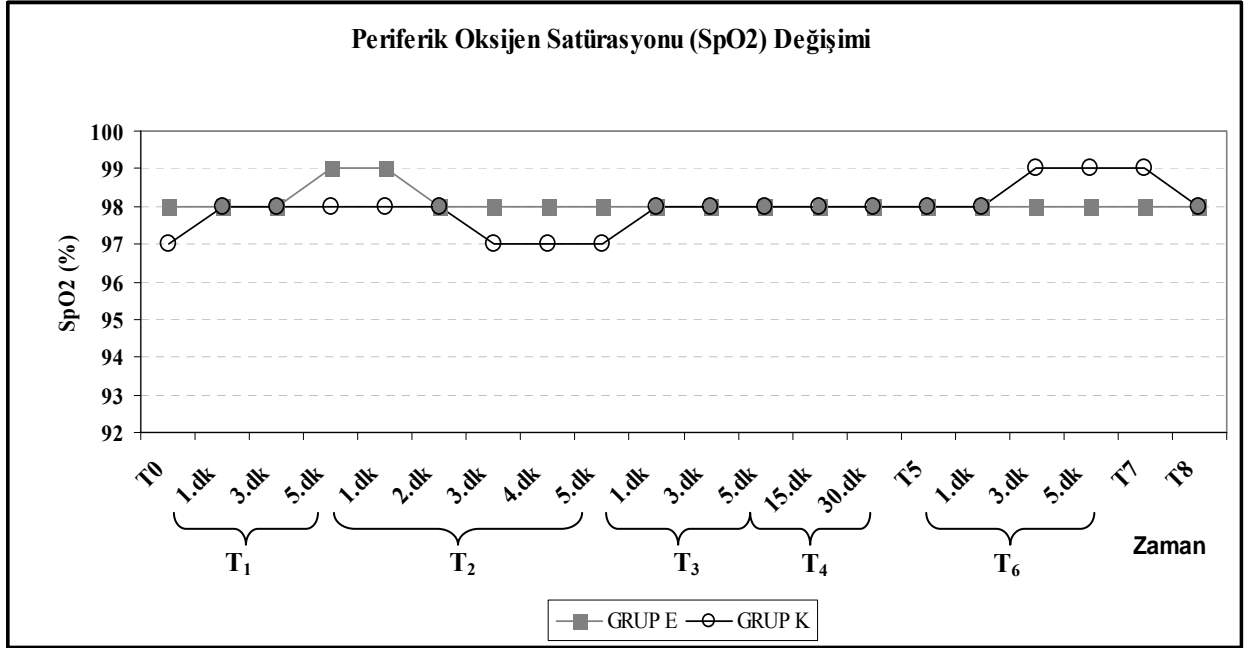


Şekil 2. Hastaların Kalp Atım Hızı Değişimleri

* : ($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

c) Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO₂) Değişimleri

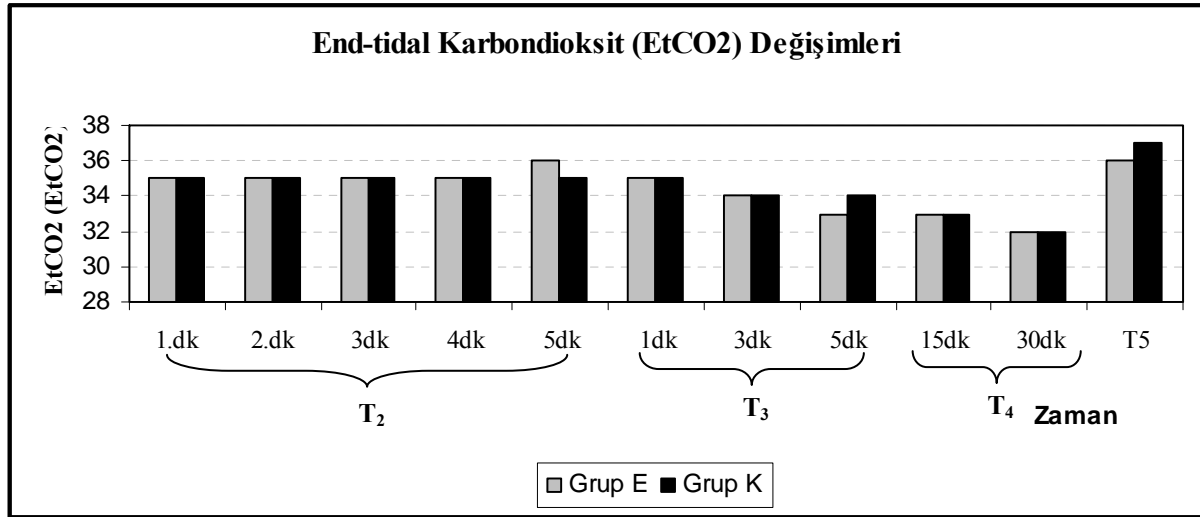
Operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrasındaki periferik oksijen satürasyonu değişimleri Şekil 3.'de gösterildi. Tüm takip dönemlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).



Şekil 3. Hastaların Periferik Oksijen Satürasyonu Değişimleri
($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

d) End-tidal Karbondioksit (EtCO₂) Değişimleri

End-tidal karbondioksit değişimleri Şekil 4.'de gösterildi. Tüm takip dönemlerinde ölçülen End-tidal karbondioksit değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).



Şekil 4. Hastaların End-tidal Karbondioksit Değişimleri

($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

e) Dönemsel NRS değişimlerine ait bulgular

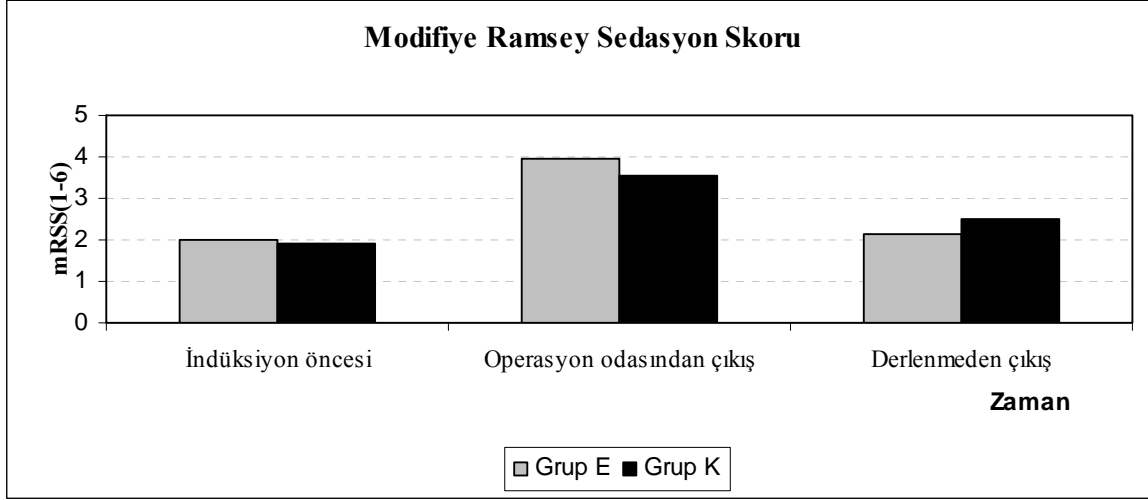
Hastaların T₀, T₇, T₈ dönemlerindeki NRS değişimleri **Tablo 5.**'de gösterildi. T₀, T₇, T₈ (operasyon öncesi bazal, operasyon odasından çıkış, derlenme odasından çıkış) dönemlerinde Grup K'da Grup E'ye göre NRS değerleri daha yüksek bulunsa da aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,05$).

Tablo 5. Hastaların Dönemsel Olarak NRS Ortalaması

	T ₀	T ₇	T ₈
Grup E	0,0	0,40	0,40
Grup K	0,10	1,20	1,10

f) Hastaların Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru (mRSS) Değerlendirmesi

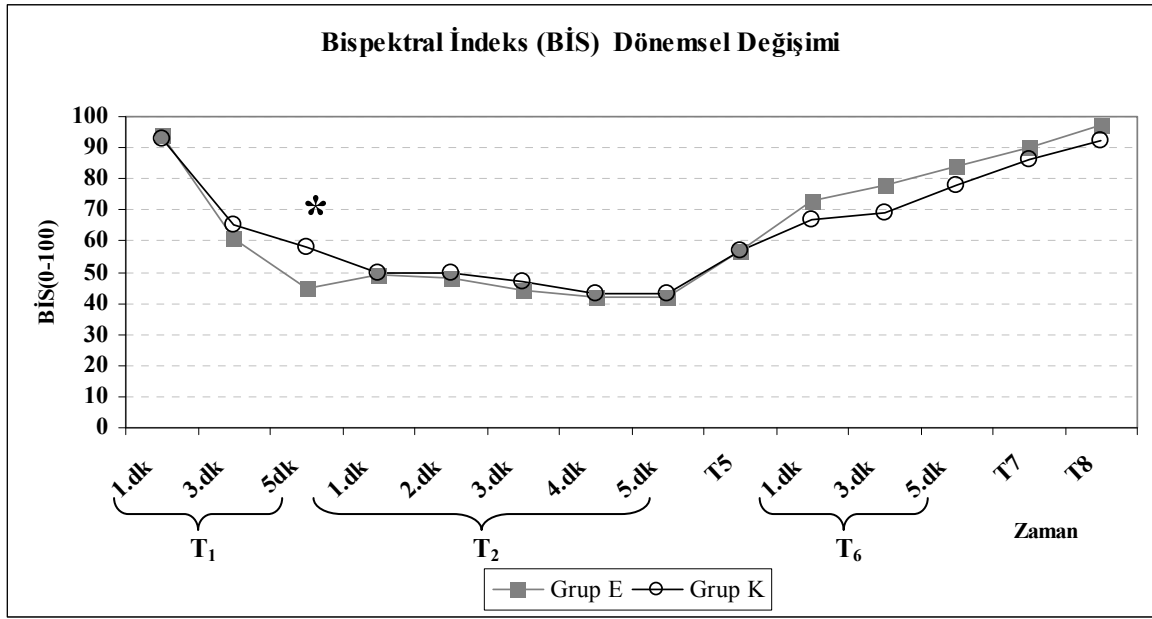
Hastaların T₀, T₇, T₈ (operasyon öncesi bazal, operasyon odasından çıkış, derlenme odasından çıkış) dönemlerindeki Ramsey Sedasyon Skoru (mRSS) ölçüm değerleri **Şekil 5.**'de gösterildi. T₈ döneminde Grup E'nin mRSS değerleri Grup K'ya göre daha yüksek bulundu ise de aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0,05$).



Şekil 5. Hastaların Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru (mRSS) değerlendirilmesi
($p < 0,05$ anlamlılık sınırı)

g) Hastaların Bispektral İndeks Değerlendirmesi

Hastaların operasyon öncesi, operasyon dönemi ve sonrasında BİS ölçüm değerleri Şekil 6.'da gösterildi. Operasyon öncesi bazal BİS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Anestezi indüksiyonundan sonra 5inci dakika (T_{1-5}) döneminde Grup K'da BİS değeri Grup E'ye göre daha yüksek bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$).



Şekil 6. Hastaların BİS Değerlendirmesi

*: ($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

h) Yan Etkiler

Operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrasındaki yan etkiler **Tablo 6.**'da gösterildi. Gruplar arasında yan etki görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 6. Gruplara Göre Yan Etki Görülme Oranları

	Grup E	Grup K
Aşırı Sedasyon	10 (% 10)	0 (% 0)
Hipotansiyon	10 (% 50)	13 (% 60)
Hipertansiyon	4 (%20)	2 (%10)
Bradikardi	1 (%5)	0 (%0)
Taşikardi	10 (%50)	8 (%40)
Aritmi	0 (%0)	1 (%5)

i) Derlenmeye Ait Bulgular

Hastaların ekstübasyon zamanı (anestezinin sonlanmasından ekstübasyona kadar geçen süre), ameliyat odasından çıkış zamanı, ameliyathaneden çıkış zamanı (Aldrete derlenme skoru ≥ 9 oluncaya kadar geçen süre) değişimleri **Tablo 7.**'de gösterildi.

Tablo 7. Olguların Ekstübasyon, Modifiye Aldrete Skoru ≥ 9 Olma Süreleri

	Grup E	Grup K	p
ADS ≥ 9 zamanı (dk)	11,90 \pm 3,66	12,75 \pm 3,83	0,478
Ekstübasyon zamanı (dk)	8,95 \pm 5,40	7,00 \pm 3,40	0,242

ADS: Aldrete Derlenme Skoru

j) Ek Analjezik İhtiyacı

Hastaların ek analjezik ihtiyacı **Tablo 8.**'de gösterildi

Tablo 8. Ek analjezik ihtiyacı Olan Hastaların Gruplara Göre Dağılımı

	Grup E	Grup K	p
Ek analjezik ihtiyacı	4 (% 20)	6 (% 30)	0,465

Tablo 9. Orta Kulak Cerrahisi Hasta Takip Formu - 1

ADİ - SOYADI	GRUP	
DOSYA NUMARASI	YAŞ (YIL)	
TANI	ASA (I-II-III)	
GRUP E	CİNS (E/K)	
GRUP K	BOY (CM)	
	AĞIRLIK(KG)	
	BOY KILO İNDEKSİ(BKI)	

NRS :0-10 puan arası ağrı skoru

ANESTEZİ BAŞLAMA ZAMANI	
OPERASYON BAŞLAMA ZAMANI	
ANESTEZİ SONLANMA ZAMANI	
EKSTÜBASYON ZAMANI	
ODADAN ÇIKIŞ ZAMANI	
ALDRETE 9 VE ÜZERİ ZAMANI	
ANESTEZİ SÜRESİ	
OPERASYON SÜRESİ	
EK ANALJEZİK MİKTARI	

RAMSEY SEDASYON SKORU
1- Huzursuz, ajite hasta
2- Koopere, oryante, sakin hasta
3- Sadece emirlere uyan hasta
4- 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.

PREMEDİKASYON : MIDAZOLAM YOK GECE 22 00 DA: ZOFER 4 MG, NEVOFAM 20 MG(IV) ÇAĞRILDIĞINDA : ATROPIN 0.01 MG/KG (İM) İDAME : % 2 sevoflurane , %40 O2, % 60 hava

Esmolol /SF verildikten 1 dk. Sonra 1 mcg/kg/ Fentanyl + 1dk.da 6mg/kg tiyopental +0.1 mg/kg vecuronyum verilerek induksiyon yapılacak. Operasyon başladığı zaman 1mcg/kg/saat fentanyl infüzyonu başlayacak, cilt altı sütürleri atılmaya başlayınca fentanyl infüzyonu kapatılacak. Perop. ek analjezik ihtiyacı bolus 0.5 mcg/kg fentanyl olarak verilecek. Cilt sütürleri atılmaya başlandığında spontan solunum getirilecek, 2.esmolol/SF dozu verilecek. Extubasyon tampon sargı öncesi yapılacak.
--

Tablo 10. Orta Kulak Cerrahisi Hasta Takip Formu -2

SAAT:	T0:	T1:	T2:					T3:	T4:		T5:	T6:		T7:	T8:	
			ETE SONRASI						Cilt insizyonu			Operasyon Dönemi				Extubasyon sonrası
UYGULAMA ÖNCESİ		Esmolol bolus(1 mg/kg) sonrası							Aestezisi sonlandırma zamanı:		OPERASYON SONU Esmolol 0.5mg/kg bolus					
BAZAL		Esmolol bolus(1 mg/kg) sonrası		ETE SONRASI					Cilt insizyonu		Operasyon Dönemi					
				1.DK.	3.DK.	5.DK.	1.DK.	2.DK.	3.DK.	4.DK.	5.DK.	1.DK.	3.DK.	5.DK.		
TAKİP PARAMETRELERİ																
SİSTOLİK KAN BASINCI (SKSB)																
DIASTOLİK KAN BASINCI(DKSB)																
ORTALAMA KAN BASINCI(OKB)																
KALP HIZI																
SPO2 (%)																
ETCO2(MMHG)																
NRS																
RAMSEY SEDASYON SKORU																
BIS																

Esmolol /SF verildikten 1 dk. Sonra 1 mcg/kg/ Fentanyl + 1dk.da 6mg/kg tiyopental +0.1 mg/kg vecuronium verilerek indüksiyon yapılacak. Operasyon başladığı zaman 1mcg/kg/saat fentanyl infüzyonu başlayacak, cilt altı sutureleri atılmaya başlanınca fentanyl infüzyonu kapatılacak. Perop. ek analjezik ihtiyacı bolus 0.5 mcg/kg fentanyl olarak verilecek. Cilt sutureleri atılmaya başlandığında spontan solunum getirilecek, 2.esmolol/SF dozu verilecek. Extubasyon tampon sarğı öncesi yapılacaktır.

YAN ETKİ İZLEME FORMU	BAZAL SİSTOLİK KAN BASINCI:							BAZAL KALP HIZI:								
	SINIR DEĞER	UYGULAMA SONRASI	İNDÜKSİYON	ETT	CİLT İNİZİYONU	OPERASYON DÖNEMİ	EKSTUBASYON	AYILMA								
YAN ETKİLER																
AŞIRI SEDASYON	RSS≥4															
HİPOTANSİYON																
HİPERTANSİYON																
BRADİKARDİ	KHS≤50															
TASİKARDİ																
ARİTMİ																

Hipertansiyon	Bazal ortalama kan basıncı değerinin % 30 fazlası
Hipotansiyon	Bazal ortalama kan basıncı değerinin % 30 altı
Taşikardi	Bazal kalp atım hızının % 20 fazlası

5. TARTIŞMA

Genel anestezi uygulamalarında, havayolunun kontrolü, sıklıkla laringoskopi yardımıyla entübasyon ile sağlanmaktadır. Laringoskopi ve entübasyona yanıt olarak kan basıncı ve kalp atım hızında artış görülür. Bu refleks hemodinamik yanıtı, glossofaringeal ve vagal yoldan taşınan afferent uyarılar başlatır. Bu uyarının suprasegmental ve hipotalamik sempatik merkezleri aktive etmesi sonucu, adrenalin ve noradrenalin salınımına neden olan periferik sempatik cevap oluşur. Endotrakeal tüpün trakeaya yerleştirilmesi esnasında infraglottik reseptörler uyarılır (17). Bu etkiler normal sağlıklı bireylerde tolere edilebilir. Ancak oluşan hipertansiyon ve taşikardi miyokardın oksijen gereksinimini arttırmakta ve koroner perfüzyon zamanını kısaltmaktadır. Bu nedenle kalp rezervi kısıtlı hastalarda ciddi problemlerle karşılaşılabilir (1).

Kan basıncı (SAB, DAB, OAB), ani değişimleri ile istenmeyen kardiyovasküler yanıtlara yol açabilir ve postoperatif dönemde miyokard iskemisine neden olabilir. Bu nedenle kan basıncı kontrol altında tutulması gereken önemli bir hemodinamik parametredir.

Kalp atım hızı (KAH), miyokardın oksijen tüketimini etkileyen önemli bir hemodinamik parametredir (99).

Hemodinamik yanıtta istenmeyen değişiklikleri önlemek için derin anestezi, topikal veya intravenöz lidokain, doğrudan etkili vazodilatatörler, beta adrenerjik blokerler, alfa adrenerjik agonistler, opioidler, magnezyum ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı önerilmektedir.

Çok kısa etkili kardiyoselektif bir beta bloker olan esmolol, anestezi uygulamasında, entübasyon, cerrahi uyarı ve uyanma dönemindeki taşikardi ve hipertansiyonun kontrolünde etkindir (2).

Esmolol, hızlı başlangıç ve kısa etki süresi özelliklerine sahip kardiyoselektif bir beta bloker ajandır. Laringoskopi ve entübasyon da dahil olmak üzere pek çok peroperatif uyarıya karşı adrenerjik yanıtı baskılamada klinik olarak etkindir (21).

Peroperatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının tedavi edilmesinde ve postoperatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır (97).

Sheppard ve ark. kardiyak olmayan cerrahiye hazırlanan 45 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, entübasyondan önce hastalara 100 mg veya 200 mg esmololü 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, esmololün trakeal entübasyonun hemodinamik etkilerini kontrol altına almada 100 mg ve 200 mg dozunda etkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak esmololün 200 mg iv bolus olarak kullanıldığı grupta hipotansiyona neden olduğunu göstermişlerdir (100, 101).

*Sharma ve ark'*nın yaptıkları bir çalışmada, tedavi edilmiş 45 hipertansif hasta 3 gruba ayrılarak entübasyondan önce 1. gruba 100 mg esmolol, 2. gruba 200 mg esmolol, 3. gruba da normal salin intravenöz bolus verilerek entübasyona hemodinamik yanıtlar karşılaştırılmıştır. Plasebo grubunda entübasyon sonrası hemodinamik yanıtın belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. Esmolol 100 mg grubunun ve esmolol 200 mg grubunun hemodinamik yanıtı kontrol altına almada eşdeğer etkiye sahip olduğu ancak esmolol 200 mg grubunda test ilacın uygulanmasını takiben kan basıncında ve kalp atım hızında belirgin düşüş gözlemlendiği belirtilmiştir. Araştırmacılar 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 (96).

Helfman SM ve ark. laringoskopi ve trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı önlemede lidokain 200 mg, fentanil 200 mcg ve esmolol 150 mg'ı karşılaştırmışlar ve yanıt olarak KAH'daki artışları önlemede esmolol grubunun lidokain ve fentanil grubuna göre daha etkin olduğunu bulmuşlardır (34).

Feng CK ve ark. nonkardiak cerrahi geçirecek 80 hastada entübasyona bağlı hemodinamik yanıtın kontrolünde 2mg/kg lidokain, 3 µg/kg fentanil ve 2 mg/kg esmololü karşılaştırmışlardır. Düşük doz fentanil entübasyon sonrası taşikardiyi engellemiş ancak hipertansiyonu kontrol altına alamamış, lidokain hem kalp hızını hem de kan basıncını etkin olarak kontrol edememiş, sadece esmolol grubunun kalp atım hızı ve kan basıncındaki artışa karşı güvenli bir koruma sağladığını bulmuşlardır (104).

*Wang L ve ark'*ları 20 merkezde 1830 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastaları 3 gruba ayırmışlar. İndüksiyondan önce 1. gruba 1mg/kg esmolol, 2. gruba 2 mg/kg esmolol, 3. gruba ise salin vermişler. Salin verilen grupta entübasyon sonrası KAH ve OAB değerlerinin esmolol uygulanan gruplara göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Esmolol gruplarında hipotansiyon ve bradikardinin plaseboya göre daha fazla olduğu ancak tedaviye gerek olmaksızın düzeldiği, sonuç olarak 1-2 mg/kg esmololün trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı engellemede etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (102).

Çalışmamızda kısa yarı ömürlü bir kardiyoselektif β bloker olan esmolol entübasyondan önce 1 mg/kg dozunda kullanılmıştır. Esmolol kullandığımız grupta (Grup E), kontrol grubuna göre entübasyondan sonra KAH'da ve OAB'de düşüş gözlemledik. Bu değişimler istatistiksel açıdan anlamlı olmakla birlikte klinik olarak normal sınırlar arasında idi. Kalp hızında entübasyondan sonra 1. ve 2. dakikalarda, kan basıncında entübasyondan sonra 1. ve 3. dakikalarda plasebo grubuna göre anlamlı düşüş gözlenmiştir. Uygulama sırasında ve sonrasında derin hipotansiyon, bradikardi, bronkokonstrüksiyon vb. yan etkiler görülmemiştir. Bu yüzden reaktif hava yolu öyküsü bulunan hastalarda da kardiyoselektif olması nedeniyle güvenle kullanılabilceği kanısındayız.

Çalışmamız *Wang L ve ark'*larının yapmış oldukları çalışma ile aynı sonuçları içermektedir.

Figueredo ve ark. bir çalışmalarında esmololün entübasyona bağlı taşikardi ve SAB artışında etkin olduğunu, buna rağmen indüksiyon esnasında doza bağımlı tansiyon düşüklüğü gözlenebileceğini belirtmişlerdir. Bu ve benzeri yan etkilerden korunmak için de 500 μ g/kg yükleme dozunu takiben 4.dakika sonunda 200-300 μ g/kg/dk dozunda esmolol infüzyonuna başlanmasını önermişlerdir (97).

Alıcı ve ark. 75 hastayı üç gruba ayırmışlar. 1. gruba 500 μ g/kg esmolol verdikten sonra 200 μ g/kg/dk infüzyon yapmışlar, 2. gruba 0,04 mg/kg metoprolol verdikten sonra salin infüzyonu, 3. gruba da bolus salin verdikten sonra salin infüzyonu yapmışlar. Bütün hastalara standart anestezi indüksiyonu yapmışlar. İndüksiyondan 2 dk sonra, entübasyondan 1 dk sonra esmolol ve metoprolol verilen grupta hemodinamik değerlerde kontrol grubuna göre anlamlı düşüş saptamışlar ancak esmolol grubunda 4 hastada,

metoprolol grubunda 6 hastada tedavi ihtiyacı olacak şekilde hipotansiyon gözlemişlerdir (105) .

Bizim çalışmamızda ise esmolol infüzyon yapılmadan 1 mg/kg iv bolus uygulaması ile entübasyona hemodinamik yanıt yan etkiye sebep olmaksızın kontrol altına alınmıştır.

Sonuç olarak esmolol 1 mg/kg dozunda kullanıldığı zaman entübasyona hemodinamik yanıtı engellemede etkin ve güvenilirdir.

Trakeal ekstübasyon sırasında oluşan taşikardi ve hipertansiyon, kardiyak yetmezlik, pulmoner ödem ve serebrovasküler hemoraji gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Bu yüzden ekstübasyon ile oluşan bu hemodinamik değişiklikleri kontrol altında tutmak önemlidir (106).

Ekstübasyon esnasında oluşan kardiyovasküler sistemdeki değişikliklerin mekanizması tam bilinmemekle birlikte katekolamin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ekstübasyonda oluşan ağrı, öksürük, ıkınma, hava yolu irritasyonu, bu değişikliklere etki edebilir (106).

Yapılan bir çalışmada trakeal ekstübasyonsırasında adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarının arttığı, bu esnada sistemik arteriyel basınç ve kalp hızının da arttığı görülmüştür (29).

Ekstübasyon ve uyanma evresinde kalp hızı ve kan basıncında önemli artışlar veya ritim bozuklukları görülebilir. Katekolaminlerdeki artışın koroner arter hastalığında, myokardiyal kontraktilitede ve sistemik vasküler dirençte artışa neden olduğuna inanılmaktadır (29).

Anestezinin sonlanma döneminde ve ekstübasyon esnasında kan basıncı ve kalp hızı artışlarının kontrolünde esmolol de farklı dozlarda kullanılmaktadır.

Esmololün kısa etkili olmasından faydalanılarak tasarlanmış *Dyson ve ark.*'nin yaptığı çalışmada nöromusküler blokajın geri çevrilmesinden iki dakika sonra, hastaların bir kısmına sırasıyla 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg ve 2,0 mg/kg esmolol diğer bir kısmına da kontrol grubu olarak iv salin uygulanmıştır. Ekstübasyon sonrası kontrol grubunda kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerlerinde belirgin artış olmuştur. Ekstübasyon sonrası kalp hızı yanıtının kontrolünde tüm verilen esmolol dozları başarılı olmuştur fakat sistolik kan basıncını 1,5 mg/kg ve 2,0 mg/kg ile kontrol etmek mümkünken 1,0 mg/kg ile bu artışlar tam kontrol edilememiştir. Esmololün en yüksek dozu 2,0 mg/kg ile belirgin hipotansiyon

görülmüştür. Bu yüzden 1,5 mg/kg esmololün trakeal ekstübasyondaki hemodinamik yanıtın kontrolünü sağlamada en iyi doz olduğunu belirtmişlerdir (30).

Wang ve ark. yaptıkları çalışmada, trakeal ekstübasyonda esmololün farklı dozlarının kardiyovasküler sistemdeki yanıtlarını gözlemek için elektif cerrahi planlanan 175 hastayı rastgele 5 gruba ayırmış, ekstübasyondan iki dakika önce gruplara sırasıyla 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg ve 2,0 mg/kg olacak şekilde esmolol ve kontrol grubuna da izotonik salin verilmiştir. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı premedikasyon öncesi değerler, ekstübasyon öncesi ve sonrasında 1., 3., 5., 10. dakikalarda ölçülmüştür. Kontrol grubunda ekstübasyonda ve birinci dakikadaki tüm parametrelerde artış görülmüştür. 0,5 mg/kg esmolol verilen grupta diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ekstübasyon esnasında yükselmiş fakat kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. 1 mg/kg, 1,5 mg/kg ve 2,0 mg/kg esmolol verilen gruplarda tüm parametreler kontrol grubu ve 0,5 mg/kg esmolol verilen gruba göre daha düşük bulunmuştur. Premedikasyon öncesi değerlerle karşılaştırmada trakeal ekstübasyon sonrası kalp hızı ve sistolik kan basıncı kontrolünün esmololün 1,5 ve 2,0 mg/kg'lık dozlar ile belirgin düşüş sağlandığı ve en iyi yanıtın bu dozlarda alındığı belirtilmiştir. Doz olarak 2,0 mg/kg uygulanan grupta 3 hastada bradikardi izlenmiştir (107).

Orta kulak cerrahisinde operasyon sırasında ve sonrasında özellikle ekstübasyon öncesi, ekstübasyon esnasında ve ekstübasyondan hemen sonra yükselen tansiyon arteriyel değerleri mikrokanamalara ve cerrahinin kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir (59).

Çalışmamızda kısa yarı ömürlü bir kardiyoselektif β bloker olan esmolol ekstübasyondan önce 0,5 mg/kg dozunda kullanılmıştır. Ekstübasyon öncesi esmolol 0,5 mg/kg kullandığımızda ekstübasyon sonrası 1. dakikada KAH ve OAB'de plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemledik. 0,5 mg/kg dozda kullanılan esmololün özellikle ekstübasyon ile cerrahi kalitesinin bozulabileceği orta kulak cerrahisi vakalarında hemodinamik yanıtın kontrolünde etkin olduğu görüşündeyiz.

Fuhrman ve ark. esmolol ve alfentanilin, elektif genel cerrahi hastalarında ekstübasyon ve anesteziden uyanma esnasında oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı artışı üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Birinci gruba salin infüzyonu sonrası salin bolus verilmiş, ikinci gruba salin infüzyonu sonrası 5 μ g/kg alfentanil bolus ve üçüncü gruba da 500 μ g/kg bolus esmolol yüklemesi sonrasında 300 μ g/kg/dk esmolol infüzyonu

verilmiştir. Esmolol grubunda anesteziden uyanma ve ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri kontrol altına alınmıştır. Alfentanil grubunda anesteziden uyanma kontrol edilirken, ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri tam kontrol edilememiştir. Ayrıca bu grupta ekstübasyon zamanının uzamış olduğu gözlenmiştir. Bundan dolayı ekstübasyon sonrası hemodinamik yanıtın kontrolünde esmolol önerilmiştir (108).

Çalışmamızda esmolol infüzyon yapılmadan 0,5 mg/kg dozda iv bolus olarak uygulanmıştır. Esmololün bu dozda ekstübasyondan sonra 1. dakikada kalp atım hızı ve kan basıncında kontrol grubuna göre anlamlı düşük değere sebep olduğunu gözlemledik.

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

BİS, anestezi ilaçlarının santral sinir sistemi üzerine etkilerini objektif ve güvenilir bir biçimde monitörize etmek amacıyla geliştirilmiş EEG kökenli bir parametredir. Teorik olarak BİS, beyinin hipnotik durumunun monitörizasyonunu ve diğer monitörize oluşumlarla hipnozun BİS ile sayısal olarak ölçülebilmesi gibi klinik avantajlar sağlamaktadır (31, 109).

BİS kullanımının kazançları arasında uyanma riskinin azalması, kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ilaç verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz ilaç verme ihtimalinin azalması sayılabilir. Ayrıca hipnotik düzeyin 40-60 arasında tutulabilmesi ile belli bir standart düzey sağlanarak kısa sürede derlenme sağlanması gibi faydaları vardır.

Sleigh JW yapmış olduğu bir çalışmada BİS'in sensitivitesini %97,3 ve spesifitesini ise %94,4 olarak bildirmiştir (110).

Kerssens ve ark'nın yapmış olduğu bir çalışmada en ideal anestezi derinliği BİS'in 40-60 arasında olduğu durumda sağlanmıştır (111).

Vernon ve ark. ortalama BİS değerini 55 olarak belirtirken, *Leslie ve ark.* bu değeri 57 olarak belirtmişlerdir (113). BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir (112). Buradan da anlaşılacağı gibi BİS değeri daima 20-30 saniye önceki anestezi düzeyini gösteren bir belirteçtir (110).

Kearse ve ark. EEG değişkenlerinden BİS'i % 95 spektral keskinlik, ortalama frekans ve göreceli delta gücü gibi parametrelerle kıyaslamışlardır. Bu parametreler arasında BİS'in, propofol-nitroz oksit anestezisi altında cilt insizyonuna hasta cevabının önceden belirlenmesinde daha iyi bir gösterge olabileceğini bildirmişlerdir (114).

Guignard ve ark. da ağrılı uyaranlara karşı kalp atım hızı ve ortalama arter basıncında değişiklik gösteremeyen hastalarda anestezi derinliğinin takibinde BİS monitörizasyonunun daha güvenli olacağını bildirmişlerdir (115).

Meningaux C ve ark. propofol ile genel anestezi uygulanmış 50 hastaya entübasyondan önce esmolol 1 mg/kg iv bolusu takiben 250 µg/kg/dk infüzyon yapmışlar, laringoskopi öncesi OAB, KAH ve BİS değerleri arasında fark yokken, laringoskopi ve entübasyon sonrası kontrol grubunda OAB, KAH ve BİS değerlerinde anlamlı yükselme olduğunu, esmolol grubunda ise her üç değerde de yükselme olmadığını gözlemlemişler, esmololün sadece laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı değil aynı zamanda BİS değerlerini de, sedatif etki mekanizması üzerinden dolaylı olarak azalttığını belirtmişlerdir (21).

Yutaka ve ark. indüksiyondan 5 dk sonra 1 mg/kg esmolol bolus dozunu takiben 250 µg/kg/dk infüzyon yapmışlar, esmololün anestezi indüksiyonunda kalp atım hızını azalttığını, trakeal entübasyona yanıt olarak oluşan kalp hızındaki artışı tam olarak baskılamasa da belirgin olarak azalttığını gözlemlemişlerdir. Entübasyondan sonra 1. dakikada kontrol grubu BİS değerlerinde belirgin artış gözlemlemişler, esmolol grubunda ise BİS değerlerinde değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir (117).

Berkenstadt ve ark. diz artroskopisi planlanan hastalarda yaptıkları çalışmada propofol indüksiyonu sonrası bir gruba izotonik salin diğerine fentanil vermişler. anestezi indüksiyonunun 5. dakikasında her iki gruba da 80 mg esmolol vermişler, bolus sonrası ilk 3 dk'da her iki grupta da SAB ve KAH'da anlamlı düşüş olduğunu, BİS değerlerinde değişiklik olmadığını gözlemlememişlerdir (118).

Jay ve ark. 20 hastada yapmış oldukları çalışmada esmololün plasebo grubuna göre elektroensefalogramı belirgin olarak baskıladığını gözlemlemişlerdir (116).

Çalışmamızda anestezi indüksiyonunu takiben esmolol 1 mg/kg verilmesinden sonra 5. dakikada BİS değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüş olduğunu gözlemledik. Esmololün BİS üzerine etkisi indüksiyon sonrası 5. dk'da entübasyon- ekstübasyona hemodinamik yanıt üzerinde etkisi ise girişim sonrası ilk 3 dk içinde ortaya çıkmıştır, bu

nedenle esmololün santral sinir sistemi üzerine olan etkisinin daha erken, hemodinami üzerine etkisinin ise daha geç ortaya çıktığı kanaatindeyiz. Entübasyondan sonra BIS değerleri esmolol verilen grupta kontrol grubuna göre daha düşüktü fakat aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu nedenle ekstübasyondan önce vermiş olduğumuz 0,5 mg/kg dozunda esmololün BIS üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını gözlemledik.

Sonuç olarak esmololün laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyona hemodinamik yanıtı önlemede 0,5-1 mg/kg dozlarında etkili olduğu, BIS üzerindeki etkisini görebilmek için 1mg/kg dozunda kullanılması gerektiği daha düşük dozlarda BIS üzerine etkin olmadığı kanısındayız. Esmololün kullanım amacı hemodinamik yanıtı baskılamak ise 0,5 mg/kg dozun yeterli olduğu, uygun hipnotik düzeyi sağlamak için BIS baskılanması ise 1 mg/kg dozunda kullanılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona yanıt olarak ortaya çıkan artmış kan basıncı ve kalp hızını kontrol altına almak amacıyla çeşitli yöntemler denenmiştir. Bunlar arasında; opioidlerle anestezi derinliğini arttırmak, lidokain ile laringeal reflekslerin baskılanması, bolus veya infüzyon şeklinde esmolol kullanımı, verapamil, nikardipin veya diltiazem kullanımı sayılabilir.

Orta kulak cerrahisinde operasyon sırasında ve sonrasında özellikle ekstübasyon öncesi, ekstübasyon esnasında ve ekstübasyondan hemen sonra yüksebilen tansiyon arteriyel değerleri mikrokanamalara ve cerrahinin kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir.

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıtta oluşabilecek değişimleri kontrol altına almak amacıyla esmolol pek çok çalışmada kullanılmıştır.

Biz de çalışmamızda kullanmış olduğumuz tek dozluk 0,5-1 mg/kg esmolol dozlarının yan etkiye sebep olmaksızın laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyona bağlı stres cevabı önlemede hemodinamik parametrelerin artışını engelleyerek anestezi ve cerrahi kalitesine katkıda bulunduğunu gözlemledik.

Esmololün 1 mg/kg dozunda kullanıldığı zaman BIS üzerinde etkili olduğunu, fakat 0,5 mg/kg dozda ek sedatif etkilerinin olmadığını gözlemledik. Bu nedenle uygun hipnotik düzeyi sağlamak için BIS baskılanması amaçlanıyor ise esmololün 1 mg/kg dozunda kullanılması gerektiği kanaatindeyiz. Ancak hemodinamik stabilite ve erken derlenme için bizim kullandığımız dozların yeterli olduğu düşüncesindeyiz.

7. ÖZET

ORTA KULAK CERRAHİSİNDE ESMOLOLÜN ENTÜBASYON VE EKSTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANIT VE BİSPEKTRAL İNDEKS ÜZERİNE ETKİSİ

Bu çalışmada, kısa etkili kardiyoselektif beta-bloker olan esmololün, laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve ekstübasyona hemodinamik yanıt ve Bispektral indeks (BİS) değerleri üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik.

ASA I- II gruba dahil, 20-40 yaşları arasında 40 hasta rastgele 2 gruba bölünerek çalışmamıza dahil edildi. Bu çalışma etik komite izni alındıktan sonra, klinik prospektif randomize plasebo kontrollü çalışma olarak planlandı.

Hastaların hiçbirine premedikasyon uygulanmadı. Operasyon için ameliyat odasına alınan hastalara, DII derivasyonunda EKG, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end-tidal CO₂ (EtCO₂), noninvaziv kan basıncı ve bispektral indeks (BİS) takibi yapıldı.

Operasyon odasında monitorizasyon sonrası bazal değerler alındı. Bolus esmolol ve plasebo grubunda salin bolusundan hemen sonra (indüksiyon öncesi), entübasyon sonrası 1inci, 2nci, 3üncü, 4üncü ve 5inci dakikalarda, cilt insizyonundan sonra 1inci, 3üncü ve 5inci dakikalarda, anestezi sonunda, ekstübasyon döneminde, operasyon odasından çıkış ve derlenme odasında aldrete skoru ≥ 9 olduğunda sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı(OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) kaydedildi. Hastaların BİS değerleri indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, operasyon sonu, ekstübasyon sonrası ve derlenmeye çıkış dönemlerinde kaydedildi.

Seçilmiş olan grup protokolüne göre Grup E'ye indüksiyondan önce 1 mg/kg, ekstübasyondan önce 0,5 mg/kg esmolol, kontrol grubuna ise eşit volümde izotonik salin iv bolus olarak verildi.

Entübasyondan önce 1 mg/kg dozda uygulanan esmololün kalp atım hızı, ortalama kan basıncı artışı ve BİS üzerinde etkili olduğu, ekstübasyondan önce uygulanan 0,5 mg/kg dozda uygulanan esmololün ekstübasyona bağlı oluşabilen KAH ve OAB artışlarını anlamlı şekilde baskıladığı görüldü.

Buna göre orta kulak cerrahisinde laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyona bağlı istenmeyen hemodinamik değişiklikleri 0,5-1 mg/kg esmolol dozları etkili biçimde önleyebilir.

8. SUMMARY

THE EFFECTS OF ESMOLOL ON THE BISPECTRAL INDEX AND THE HEMODYNAMIC RESPONSES OF INTUBATION-EXTUBATION DURING OPERATIONS OF THE MIDDLE EAR

The aim of this, the effects of esmolol which is a short-acting cardioselective β blocker, on the Bispectral index values (BIS) and the hemodynamic responses of laryngoscopy, endotracheal intubation -extubation were investigated.

The study was consisted of 40 patients with an American Society of Anesthesiology (ASA) physical status of I-II were between 20-40 years of age and randomly divided into two groups. Following Institutional Ethical Committee approval, this clinical prospective randomized placebo controlled study was planned.

None of the patients used premedication. The ECG in DII lead, peripheral oxygen saturation (SpO₂), end-tidal CO₂ (EtCO₂), noninvasive blood pressures and BIS of the patients who were taken to the operating room for operation were measured.

After the monitorization of the patients, the baseline values were measured in the operation room. Systolic blood pressures, diastolic blood pressures, mean arterial pressures, heart rates, peripheral oxygen saturations were measured after a bolus of esmolol in Group E and a saline bolus in the placebo group (Group K) immediately on this time (before induction), after extubation, 1 st, 2nd, 3rd, 4th and 5 th in minutes, after skin incision, 1 st, 3rd and 5 th in minutes, end of the anesthesia, extubation period, exiting from operation room and Aldrete Score ≥ 9 in recovery room at this time. The BIS values of the patients after induction, intubation, operation and extubation on recovery room were measured.

Esmolol (before induction (1 mg/kg) and extubation (0,5 mg/kg)) was given to Group E, which was selected according to protocol. An equal volume of isotonic saline iv bolus was given to the control group (Grup K).

The application of 1 mg/kg dose of esmolol before the intubation effected on the BIS and increased heart rates and mean arterial blood pressures. The application of 0,5 mg/kg dose of esmolol before extubation suppressed significantly the increased heart rates and the mean arterial blood pressures.

According to this study undesirable hemodynamic changes due to laryngoscopy intubation and extubation can effectively prevented by application of 0,5-1 mg/kg dose of esmolol during middle ear surgery.

9. KAYNAKLAR

1. Galinski-Fernandes S., Bermejo S., Mansilla R., Pol O., Puig M.: Comparative assesment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anaesthesia. *Eur J Anaesth*, 21:476–558, 2004.
2. Morgan GE., Mikhail MS.: Anaesthesia for patients with cardiovascular disease. *Clinical Anesthesiology*, 3th Ed. Appleton & Lange, Stamford, 393-397,2002.
3. Esener Z.: Endotrakeal entübasyon. *Klinik Anestezi*, İstanbul 1991.
4. Korfalı G.: Anesteziye temel konular, 2003.
5. Kayhan Z.: Entübasyonun fizyopatolojik etkileri ve komplikasyonlar. *Klinik Anestezi* 2.Baskı, Logos yayıncılık, İstanbul 1997.
6. Turan A., Kaya G., Koyuncu O., Karamanlioğlu B., Pamukçu Z.: Comparison of the laryngeal mask (LMA) and laryngeal tube with the new perilaryngeal airway (Cobra-PLA) in short surgical procedures. *Eur J Anaesthesiol*, 23: 234-238, 2006.
7. Kılıçkan L., Baykara N., Gürkan Y., Toker K.: The effect on intraocular pressure of endotracheal intubation or laryngeal mask use during TIVA without the use of muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43(3): 343-349, 1999.
8. Kayhan Z.: Solunum sistemi ve anestezi. *Klinik Anestezi* 3. Baskı, Logos, İstanbul 2004, 191-228.
9. Thomas J.G. Airway management. In Miller RD ed. *Anesthesia*, 6th ed., Churchill-Livingstone, Philadelphia 2005, 1617-1651.
10. Kayhan Z.: Anesteziyolojiye giriş ve tarihsel gelişim. *Klinik Anestezi*, Logos yayıncılık 1997.
11. Lea-Febirger: Endotrakeal anesthesia complications. Collins VJ.Editor: *Principles of Anesthesia*, 3 th edition, Philadelphia 1993,Vol 1: 571-575.
12. Kaplan J.D., Schuster D.P.: Physigolic consequences of tracheal intubation.*Clinics in Chest Medicine* , Vol 12, No 3:425-455, 1991.
13. Edwards N.D., Alford A.M., Dobson P.M.S., Peacock J.E., Reilly C.S.: Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. *Br. J. Anesthesia*, Oct; 73 (4) :537-546, 1994.

14. Fox E.J., Sklar G.S., Hill C.H., King B.D.: Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 47: 524-525,1977.
15. Kayhan Z.: Endotrakeal entübasyon. *Klinik Anestezi*, 3üncü Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 2004, 243-273.
16. Benunof Jonathan L., Saidman Lawrance C.: Anesthesia and perioperative complications. *Manegement of the Airway Complications*, second edition 1999, 1-21.
17. Collins J.V.: Endotracheal anaesthesia complications. *Principles of Anesthesiology*, 3th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1993, 565-595.
18. Atlee L.S., Dhamee S.M.: The use of esmolol, nicardipine or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth Analg*, 90: 280-286,2000.
19. Miller RD.; *Anaesthesia* 5th edition. Churcill Livingstone NY 2000, Vol 1: 1273–1277.
20. Collins J.V.: Intravenous anaesthesia, non-barbiturates, non-narcotic agents. *Principles of Anaesthesiology*, 3th Ed.Lea& Febiger Philadelphia 1993,768–772.
21. Meningaux C., Guignard B., Adam F., Sesler DI., Joly V., Chauvin M.: Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth*, 89(6):857–862,2002.
22. Miller K.A., Harkin C.P., Christopher P., Bailey P.L.: Postoperative tracheal extubation (Review Article). *Anesth Analg*, 80: 149-172,1995.
23. Esener Z.: Yapay solunum ve uygulama teknikleri. *Klinik Anestezi*, İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997, 227-29.
24. Esener Z. Endotrakeal entübasyon. *Klinik Anestezi*, İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997; 219-245.
25. Cooper R.M.: Safe extubation. *Anesthesiology Clinics of North America –The Difficult Airway II*. Philadelphia, 1995,13: 683-707.
26. Willenkin R.L., Polk S.L.: Management of general anesthesia. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 4th Ed, New York, Churchill Livingstone pres, 1994, 1045-1056.
27. Esener Z.: Endotrakeal entübasyon. *Pediatric Anestezi*, Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1995, 175-192.
28. Hartley M., Vaughan R.S. :Problems associated with tracheal extubation. *Br J Anaesth*, 71: 683-707,1993.
29. Lawrie A., Johnston P.L., Fell D., Robinson Sl.: Cardiovascular and plasma catecholamine responses at trachea extubation. *Br J Anaesth*, 69 (2): 229-245,1992.

30. Dyson A., Philip A., John HP., James ML.: Esmolol attenuates cardiovascular responses to extubation. *Anesth Analg*, 71: 675-683,1990.
31. Deman T.W., Swanson L.E., Rosow D. : Pediatric evaluation of the BIS monitor and correlation of BIS with end tidal sevoflurane concentration in infants and children *Anesth Analg*, 90: 872-879,2000.
32. Tempe K.D.: In search of a reliable awareness monitor.*Anesth Analg*, 92:802-806,2001.
33. Goto T., Nakata Y.: Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth*, 85: 359-363,2000.
34. Watcha F.M.: Investigations of the bispectral index monitor in pediatric anesthesia. *Anesth Analg*, 92: 805-807,2001.
35. Genidağlı S., Demirbilek S., Baysal Z.: Anestezi derinliği ve BIS monitorizasyonu. *Türk Anes ve Rean Der Dergisi*, 9: 260-264,2001.
36. Miller R.D.: *Miller's Anesthesia* 6th ed., New-York: Elsevier Churchill Livingstone 2005, 1256.
37. Lee A., Kearse Jr., Rosow C., Zaslavsky A.: Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology*, 88: 25- 34,1998.
38. Doi M., Gajraj M.J.: Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anesthesia. *Br J Anaesth*, 78: 180 -184.
39. Gan T.J., Glass P.S.A., Windsor A.: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 87: 808-815,1997.
40. Morgan E.G., Mikhail M.S., Murray M.J., Lason C.P., Spesifik nonvolatile anesthetic agents. Barbiturates. In: *Clinical Anesthesiology* 3rd ed, Lange Medical books New York, USA, 2002,157-164.
41. Hemmings H.C., Pharmacology of nonopioid intravenous anesthetics. In: Weinberg GL. (Ed).*Basic Science Rewiev of Anesthesiology*, 1st Ed. The McGraw-Hill Companies, USA 1997, 16-27.
42. Morgan G.E., Mikhail M.S.:İnhalasyon Anestezikleri. *Klinik anesteziyoloji*, Dördüncü baskı, 2008,155-179.
43. Kayhan Z.: *Narkotik Analjezikler*. Klinik Anestezi 3. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004,104-108.

44. Ebert T.J., Schmid III P.G.: Inhalational Anesthesia. The circulatory system. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds.) *Clinical Anesthesia*, 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2001, 377-418.
45. Myles P.S., Hunt J.O., Fletcher H., Watts J., Bain D., Silvers A., Buckland M.R.: Remifentanyl, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg*, Oct;95(4):805-812, 2002.
46. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J.: Nonvolatile anesthetic agents In: *Clinical Anesthesiology*. 3rd Ed, New York, Lange Medical Books 7 MC Graw- Hill Medical Publishing Division. 2002, 151-177.
47. Collins V.J.: İntravenöz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. *Principles of Anesthesia*; 3 th edition, Lea Febirger, Philedelphia, Vol.1,Second 26:701-734,1993.
48. Erdine S.: Opioid Analjezikler. *Ağrı* 2000, 494-509.
49. Alexander R., Hill R., El-Moalem H.E., Gan T.G.: Remifentanyl prevents the hemodynamic response to orotracheal intubationthe journal of applied research in clinical and experimental therapeutics. vol 1, 2001.
50. Fukuda K.: Intravenous Opioid Anesthetics. 'Miller's Anesthesia' Vol 1 (Ed. R.D. Miller)'de, Elsevier, Churchill Livingstone, USA, 2005, 379-439.
51. Weil J.V., McCullough R.E., Kline J.S., et al.: Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *N Eng J Med*, 292:1103, 1975.
52. Tabatabai M., Kitahata L.M., Collins J.G.: Disruption of the rhythmic activity of the medullary inspiratory neurons and phrenic nerve by fentanyl and reversal with nalbuphine. *Anesthesiology*, 70:489-495,1989.
53. Stein C., Rosow C.E.: Analgesics. 'Anesthetic Pharmacology- Physiologic principles and Clinical practice' (Ed. A.S. Evers, M. Maze)'de. Elsevier, Churchill Livingstone, USA, 2004, 457-471.
54. Laubie M., Schmitt H., Vincent M.: Vagal bradycardia produced by microinjections of morphine-like drugs into the nucleus ambiguus in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol*, 59:287, 1979.
55. Hsu H.O., Hickey R.F., Forbes A.R.: Morphine decreases peripheral vascular resistance and increases capacitans in man. *Anesthesiology*, 50:98, 1979.
56. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J., et al.: Nonvolatile anesthetic agents. 'Clinical Anesthesiology', 3. edition, Appleton and Lange, 1996, 151-178.
57. Shupak R.C., Harp J.R.: Comparison between high-dose sufentanyl oxygen and high dose fentanyl-oxygen for neuroanesthesia. *Br J Anaesth*, 57:375, 1985.

58. Bluestone C.D., Klein O.J.: Otitis media in infants and children. Third Edition, Philadelphia, W.B saunders Company, 2001, 2-7.
59. Ülger H., Demirbilek S., Köroğlu A., Borazan H., Ersoy M.Ö.: Orta kulak cerrahisinde dexmedetomidine ile kontrollü hipotansiyon. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 11(4): 237-241,2004.
60. Marchal J.M., Gomez-Luque A., Martos-Crespo F., de la Cuesta F.S., Martinez-Lopez M.C., Delgado-Martinez A.D: Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery. Acta Anaesthesiol Scand, 45: 627-633,2001.
61. Piper S.N., Suttner S.W., Maleck W.H., Kumle B., Haisch G., Boldt J: Effects of sodium nitroprusside-induced controlled hypotension on pancreatic function assessed by pancreatitis-associated protein in patients undergoing radical prostatectomy. Eur J Anaesthesiol, 19: 609-613, 2002.
62. Yao F.S.Y.: Hypertension. In: Yao FSY (ed.) Yao& Artusio's Anaesthesiology. Philedelphia, Lippincott-Raven, 1999: 316-333.
63. Murray M.J.: Perioperative hypertension: elavation and management In: Schwartz AJ (ed.). Refresher course in anaesthesiology XXVIII. Philadelpheia, Lipincott Williams & Wilkins pres. 1998: 125-135.
64. Morgan G.E., Mikhail M.S.: Anaesthesia for patients with cardiovascular disease. Clinical Anesthesiology, 4th Ed. Appleton & Lange press, Stamford, 2002.
65. Thomson P.D., Melmon K.L., Richardson J.A., Cohn K.: Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. Ann. Intern Med, Apr;78(4):499-508, 1973.
66. Mikawa K., Nishina K., Takao Y., et al.: Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation: Comparison of verapamil, lidocaine and verapamil lidocaine combination. Anesth. Analg, 85:1005-1010,1997.
67. Hamaya Y., Dohi S.: Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. Anesthesiology, 93:95-103,2000.
68. Morgan E.G., Mikhail M.S., Murray M.J., et al.: In: Airway management. Clinical Anesthesiology 3rd edition, New York, The McGrawHill Companies, 59-85, 2002.
69. Lev R., Rosen P.: Prophytactic lidocaine use preintubation: a review. J Emerg Med, 12:499-506,1994.
70. Bidwai A.V., Rogers C.R., et al.: Blood pressure and pulse rate responses to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine. Aneshesiology, 51:171-173,1979.
71. Rossi S., editor Australian Medicines Handbook, 2006.

72. Lichtor J.L.: Psychological preparation and preoperative medication. In: Anesthesia, Miller RD(ed), Churchill Livingstone, New York, 1986, 895-929.
73. Lee A.J., Atkinson R.S.: The pharmacology of drugs used for preoperative and postoperative medication. In: A synopsis of anaesthesia, IOP Pub Ltd, Bristol 118-145, 1987.
74. Trevor A.J., Way W.L.: Sedative-hypnotics. In: Basic and Clinical Pharmacology, Katzung BG (ed), fifth edition, Librarie du Liban, printed in Lebanon, 306-320, 1992.
75. Reves J.G., Glass P.S.A., Lubarsky D.A., et al.: Intravenous nonopioid anesthetics. 'Miller's Anesthesia' Vol 1 (Ed. R.D. Miller)'de, Elsevier, Churchill Livingstone, USA, 2005, 317-379.
76. Arain S.R., Ebert T.J.: The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg*, 95: 461-466, 2002.
77. Rosenfeld R.A., Faraday N., Campbell D., et al.: Perioperative platelet reactivity and the effects of clonidine. *Anesthesiology*, 79: 255, 1993.
78. Wang C., Knowles P.M., Chakrabarti M.K., et al.: Clonidine has comparable effects on spontaneous sympathetic activity and afferent Ad- and C-fiber-mediated somatosympathetic reflexes in dogs. 81:710, 1994.
79. Reves J.G., Glass P.S.A., Lubarsky D.A.: Nonbarbiturate intravenous anesthetics. Anesthesia, Fifth edition, Miller RD (ed) Churchill Livingstone, Philadelphia, 259-261, 2000.
80. Harrison N.L., Sear J.W.: Analgesics: Receptor Ligands: α -2 adrenergic receptor agonists. 'Anesthetic Pharmacology-Physiologic principles and Clinical practice' (Ed. A.S. Evers, M. Maze)'de. Elsevier, Churchill Livingstone, USA, 2004, 474-489.
81. Roekaerts P.M., Prinzen F.W., De Lange S.: Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs. *Br J Anaesth*, 77: 427-429, 1993.
82. De Wolf A.M., Fragen R.J., Avram M.J., et al.: The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*, 93: 1205-1209, 2001.
83. Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji, 9uncu Baskı, Haccettepe TAŞ Kitapçılık, Ankara 2000, 545-553.
84. Kayaalp O.: Beta adrenerjik reseptör blokerleri. Tıbbi Farmakoloji, 6.baskı, 1992 cilt 2: 1316.
85. Mancia G., Charlmers J., Julius S., Saruta T.: Manuel of hypertension 5.ed., Elsevier Science ltd., Monza, Italy, 2003, Vol. 2: 317-319.

86. Morgan GE., Mikhail SM., Murray MJ., Larson CP.: Adrenergic antagonists. In: *Clinical Anesthesiology*, 3. ed., Lange Medical Books, New York, USA, 2002, 220-223.
87. Katzung G.B.: *Basic & Clinical Pharmacology* 8th Edition Lange-Medical Boks 2001, 144-150.
88. 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*, 114: 866-885, 1997.
89. Murthy VS., Frisman WH.: Controlled beta-reseptor blockade with esmolol and restolol .*Pharmacotherapy*, 8:168-182, 1988.
90. Kaplan J.A.: Role of ultrashort-acting beta-blockers in the perioperative period. *Cardiothoracic Anesth*, 2:682-691, 1988.
91. Sinetos AL., Hulse J., Pritchett EL.: Pharmacokinetics and Pharmacodymanics of esmolol administered as an intravenous bolus. *Clin Pharmacol Ther*, 41:112-117, 1987.
92. Roy WL., Edelist G., Gilbert B.: Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesthesiology*, 51:393-397, 1979.
93. Mooss A., Hilleman D.E.: Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with trombolytic therapy who had relative contra-indications to beta blocker therapy.*Ann Pharmacothe*, 28:701-703, 1994.
94. Brevibloc flakon, Baxter international inc.
95. White PF., Wang B., Tang J.: The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg*, 97(6): 1633-1638, 2003.
96. Sharma, Suman, Mitra, Sukanya, Grover, Vinod Kumar: Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. *Can J Anaesth*, 43(8):778-782, 1996.
97. Figueredo E., Garcia Fuentes EM.: Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A metaanalysis. *Acta Anaesth Scand*, 45:1011-1022, 2001.
98. *Clinical Pharmacokinetic*. Aclis International Limited 1995: 190-202.
99. Willigers HM., Prinzen FW., Roekaerts HJ.: Comparison of the effects of dexmedetomidine and esmolol on myocardial oxygen consumption in dogs. *E J A*, 21(12):957-966, 2004.

100. Sheppard S., Eagle CJ., Strunin L.: A bolus dose of esmolol attenuates tachycardia and hypertension after tracheal intubation. *Can J Anaesth*, 37: 202-205, 1990.
101. Oxorn D., Knox JW., Hill J.: Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Can J Anaesth*, 37: 206-209, 1990.
102. 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*, 79(11): 828-831, 1999.
103. Helfman SM., Gold MI., DE Lisser EA.: Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol. *Anesth Analg*, 72: 482-486, 1991.
104. Feng CK., Chan KH., Liu KN., Or CH., Lee TY.: A comparison of lidocaine, fentanyl and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesth*, 34(2): 61-67, 1996.
105. Alıcı A. B., Ölmez G., Akkuş Z.: Laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı hemodinamik cevabın önlenmesinde kardioselektif beta blokerler etkili midir . *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim*, 4:41-50, 2006.
106. Fujii Y., Saitoh Y., Takahashi S., Toyooka H.: Combined diltiazem and lidocaine reduces cardiovascular responses to tracheal extubation and anesthesia emergence in hypertensive patients. *Can J. Anesth*, 46: 952-956, 1999.
107. Wang YQ., Guo QL., Xie O.: Effects of different doses of esmolol on cardiovascular responses to tracheal extubation. *Human Yi Ke Da Bao*, 28 (3): 259-262, 2003.
108. Fuhrman TM., Charles LE., William DP., Joel MW.: Comparison of efficiency of esmolol and alfentanil to attenuate the haemodynamic responses to emergence and extubation. *Journal of Clinical Anesthesia*, 4: 444-451, 1992.
109. Renna M., Venturi R.: Bispectral index and anesthesia in the elderly. *Minerva Anesth*, 66: 398-402, 2000.
110. Sleight JW., Donovan J.: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 82: 666-671, 1999.
111. Kemrnsens C., Klein J, Van der Woerd A., Bonke B.: Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalographic bispectral index. *Anesth Analg*, 92: 1210-1214, 2001.
112. Vernon JM., Lang E., Sebel PS., Manberg P.: Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg*, 53: 780-785, 1995.
113. Leslie K., Sessler DI., Smith WD. et al.: Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 53: 52-63, 1996.

114. Kearse LA Jr., Manberg P., Chamoun N., Debros F.: Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 81: 1365-1370, 1994.
115. Guignard B., Menigaux C., Dupont X., Fletcher D.: The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*, 90: 161-167, 2000.
116. Jay W., Johansen M.: *Anesth Analg*, 93:1526-1531, 2001.
117. Yutaka O., Kiyonobu N., Ichiro H., Akira A.: The short-acting β_1 -adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 100:733-737, 2005.
118. Berkenstadt H., Loebstein R., Faibishenko I., Halkin H., Keidan I., Perel A.: Effect of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 89 (3):509-511, 2002.

10. EKLER

Ek 1: ASA (American Society of Anesthesiologists) Sınıflaması: ASA'ya Göre Hastaların Preoperatif Fiziksel Durumu

ASA I: Normal, sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında sorunu olmayan sağlıklı bir kişi,

ASA II: Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi,

ASA III: Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı olan kişi,

ASA IV: Gücünü tamamen yitirmesine neden olup hayatına sürekli bir tehdit oluşturan hastalığı olan kişi,

ASA V: Ameliyat olsa da olmasa da 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılan ölüm halindeki kişi,

ASA VI: Beyin ölümü gelişmiş, organ alınmaya uygun hastalar,

E: Acil cerrahi girişim gerektiren hastalar ASA sınıflamasının yanında E olarak belirtilir.

Ek 2: Numerical Rating Skala (NRS)

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

Ek 3: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS)

1	Huzursuz, ajite hasta
2	Koopere, oryante, sakin hasta
3	Sadece emirlere uyan hasta
4	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 4: Aldrete Postanestetik Derlenme Skoru

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

Ek 5: Beden Kitle İndeksi (BKİ)=Vücut Ağırlığı(kg)/Boy² (m)

BKİ(kg/m ²)	TANI
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal Sağlıklı
25,0-29,9	Fazla Kilolu
30,0-39,9	Obez
≥40	Morbid Obez