

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

**ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONDA ESMOLOL
KULLANIMININ HEMODİNAMİK YANITA VE
ROKURONYUM ETKİ BAŞLAMA SÜRESİNE ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mustafa ŞİMŞEK

İSTANBUL-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen değerli hocam II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Uz. Dr. Serhan ÇOLAKOĞLU'na,

Eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında hoşgörüsüyle bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen, II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şef Yardımcısı Uz. Dr.Elif BOMBACI'ya,

Her konuda bizlere destek olan, eğitimimizde büyük rolü bulunan II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şef Yardımcısı Uz.Dr.Banu ÇEVİK'e,

Her konuda bizlere destek olan, eğitimimizde büyük rolü bulunan I. ve II. Anesteziyoloji başasistanlarına ve uzmanlarına,sevgi ve dostluklarıyla bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım ekibine,

Bana daima hoşgörü ve sevgi ile yaklaşarak bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim annem ve babama,

Sabri ve şefkatiyle bana her zaman destek olan, sevgili eşime

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla.

Dr. Mustafa ŞİMŞEK

İstanbul-2008

İÇİNDEKİLER

A-GİRİŞ VE AMAÇ	1
B-GENEL BİLGİLER.....	2
C-GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
D-BULGULAR	34
E-TARTIŞMA	42
F-SONUÇ	47
G-ÖZET	48
H-KAYNAKLAR	49

A-GİRİŞ VE AMAÇ

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyonda hemodinamik yanıt olarak sıklıkla hipertansiyon ve taşikardi gelişir. Bu yanıt, özellikle kardiyovasküler hastalığı ya da intrakraniyal patolojisi olan hastalarda hayatı tehdit eden sorunlara neden olabilir. Hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla topikal anestezi, intravenöz lidokain, opioidler ve sempatolitik ilaçlardan yararlanılmaktadır. Düşük doz opioid kullanımı etkili olmakla beraber, muskuler rijidite, solunum depresyonu ve derlenme süresinin uzamasına neden olabilir.

Günümüzde laringoskopi ve endotrakeal entübasyon sırasında gelişen hemodinamik yanıtı azaltmak amacıyla sıklıkla beta blokerlerden de faydalanılmaktadır. Ancak bu ilaçların, anestezi indüksiyonunda kullanılan kas gevşeticilerin etki sürelerine, dolayısıyla indüksiyon ve entübasyon sürecine etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmamızda çok kısa etkili bir beta bloker olan esmololün endotrakeal entübasyonda gelişen hemodinamik yanıtı ve rokuronyum ile sağlanan kas gevşeme süresine etkisi araştırılmıştır.

B-GENEL BİLGİLER

I- LARİNGOSKOPİ VE ENTÜBASYONA KARŞI GELİŞEN HEMODİNAMİK YANIT

Laringoskopi ve trakeal entübasyonda görülen kardiyovasküler yanıt, bu işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasıyla sempatik sistemde gelişen bir refleks cevaptır (1).

Solunum sistemi; orofarenks, nazofarenks ve proksimal hava yollarındaki duysal reseptörlerin oluşturduğu nörolojik refleksler ile korunmaktadır. Glossofaringeal sinir orofarenkste glottis ön yüzünde yer alır ve vagal sinire afferent duysal uyarıları iletir. Bu uyarılar suprasegmental ve hipotalamik sempatik merkezleri aktive ederek periferik sempatoadrenerjik yanıtın oluşmasına neden olur. Oluşan efferent uyarılar ile adrenal medulladan sistemik katekolamin salınımı gerçekleşir ve glottik nöromusküler, kardiyak yanıt ortaya çıkar. Efferent yol; sempatik sinir sisteminin kalbe giden T1-5 dallarının, vasküler yatağa giden T1-2 dallarını ve adrenal bezleri innerve eden T6-L2 dallarını içeririr (1,2).

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyon sonrası ortalama olarak kalp hızında 20 atım/dk, sistolik arter basıncında 50 mmHg ve diastolik arter basıncında 30 mm Hg'lık artışlar olup bu değişiklikler laringoskopi ile başlamakta, 2-3 dakika içinde en üst seviyeye ulaşmakta ve 5-7 dakika sonra da laringoskopi öncesi seviyeye inmektedir.

Bu sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak oluşabilen hipertansif yanıt ve taşikardi dışında; ekstrasistol, prematur veya bigemine ventriküler atımlar, solunum yollarında obstruksiyon, ıkınma, öksürme, laringospazm ve bronkospazm meydana gelebilir.

Bunların sonucunda hiperkapni, hipoksi, intrakraniyal ve intraoküler basınç artışı görülebilir. Bu etkiler iskemik kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı intrakraniyal patolojisi olan hastalarda oldukça tehlikelidir (1,3,4).

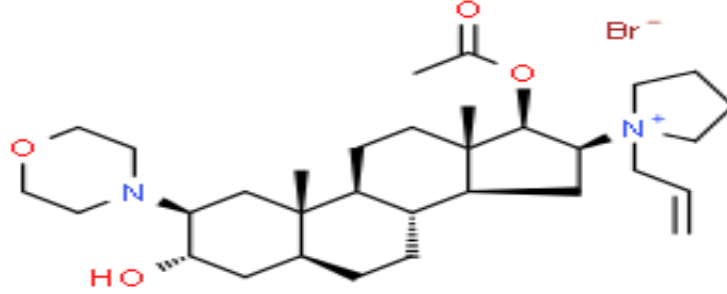
Trakeal entübasyona hemodinamik yanıtın önlenmesinde pek çok yaklaşım vardır. Bunlar refleks arkı temelinde üç grupta incelenebilir.

1)Periferik duyu reseptörleri ve afferent yolların blokajı:Topikal uygulama ve sinir infiltrasyonu ile sağlanır. Bu amaçla topikal anesteziklerden tetrakain (%1-2) ve kokain(%4) kullanımı uygundur. Superior laringeal sinir bloğu kolaydır, 2-4 dk latent bir dönemden sonra çok iyi bir duysal blok sağlanır.

2)Duysal yolların santral etkilerinin blokajı: Fentanil, morfin gibi opioidler ve hipotalamik blokaja yönelik droperidol gibi nöroleptik ajanlar ile sağlanır.

3)Efferent yollar ve efektör reseptörlerin blokajı: Bu blokaj intravenöz lidokain, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, hidralazin ya da sodyum nitroprusid ile arter düz kasların doğrudan blokajı ve sempatik gangliyon blokajı ile sağlanır.

II- ROKURONYUM BROMÜR



Şekil 1:Rokuronyumun kimyasal yapısı

Farmakoloji:

Rokuronyum bromür nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 °C 'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır.ED 95 dozu 0.3mg/kgdır. Başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve eliminasyonu hızlıdır. Rokuronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz. Aminosteroid yapısında olduğundan histamin salgılanma oranı düşüktür(5,6).

Kimyasal yapı:

Rokuronyum, vekiüronyumun 2-morfolino 3-desasetil, 16-N-Alilirollidino türevidir(şekil1). Rokuronyumun moleküler özelliği, pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nukleusların asetilkoline(Ach) benzer kısmının olmayışıdır. Parikuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarterner nitrojene bağlı metil ve alil gruplarının yer değiştirmesi ve rokuronyumda Ach'e benzer kısmın yokluğu rokuronyumun gücünün azalmasından kısmen sorumludur(5,6,7).

Etki mekanizması:

Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir. Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir(5,6,7).

Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragmada son bulur. Larinksin addüktör kasları "adductor pollicis" kasından daha önce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırabilir (5,6).

Güç ve etkileşim:

Enfluran ve isofluran, rokuronyumun etkisini potansiyelize ederler. Halotanın etkisi diğer iki inhalasyon anesteziğine göre daha azdır(6,7).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu rokuronyumun vekuronyumun %10-20'si kadar potent olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar insanlarda vekuronyumun %15'i kadar etkin olduğunu göstermiştir(8,9,10).

Midazolam, droperidol, etomidat, tiyopental ve propofolün, rokuronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyelize eder(7).

Tek doz antibiyotiklerin(metronidazol,netilmisin,sefuroksimve aminoglikozitler) rokuronyumun yaptığı nöromusküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir(7,8).

Kardiyovasküler etkiler:

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısını artışı ve geri alımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir(8,9,10).

Pankuronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır (8,9).

Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (8,9,10).

Histamin salgılanması:

Rokuronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz.

Eliminasyon ve birikim:-

Plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır, birikici özelliği yoktur. Ancak birikim ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlacın büyük bir kısmı hepatobiliyer yol ile elimine olmaktadır.

Böbrek atılımı %10 kadardır. Rokuronyumun metabolitleri farmakodinamik açıdan aktif değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, rokuronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir(11,12,13,14).

Anestezi yönteminin etkileri:

Entübasyonda 0.6 mg/kg rokuronyum kullanılarak TiVA(Total İntraVenöz Anestezi) ile volatil anestezi verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan rokuronyum miktarının verilen dozun % 16'sı olduğu tespit edilmiştir. Bu da rokuronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir(10,13).

İsofluran ile rokuronyumun nöromusküler blok etkisinin artırılması, kasın gevşeticiye sensitivitesinin arttırmak esasına dayanır(9).

Yaşın etkileri:

Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstraselüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu rokuronyumun farmakokinetiği etkilenir ve ilacın eliminasyonu yaş arttıkça azalır(13,14).

Neonatal ve infantlarda dağılım hacmi artar ve plazma klirensi azalır, bunun sonucu ilacın yarılanma ömrü uzar. Çocuklarda dağılım hacmi artmaz ama klirens artar, ilacın yarı ömrü kısalır ve vücutta kalış süresi azalır(13).

Farmakokinetik:

Rokuronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç vekuronyumla benzerlik gösterir, rokuronyum vekuronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır(9,10). Rokuronyumun farmakokinetigi vekuronyuma benzer,yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Ancak yaş farmakokinetik iizerinde etkili olmaktadır. Rokuronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobilyer yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezligi olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır. Anestezik teknik rokuronyumun farmakokinetigini etkilememektedir. Ancak yaş farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır(5,10).

Farmakodinamik:

Rokuronyumun etki başlama zamanı vekuronyumdan iki kat hızlıdır. Rokuronyum ile 0.6 mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir.

İnhalasyon anestezikleri ile beraber kullanıldığında intravenoz anesteziklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. intraoküler ve intrakraniyal basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur(9,13,15).

III- BETA(β)RESEPTÖR BLOKERLERİ

Bu ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri geri dönüşümsüz olarak bloke ederek sempatoadrenal sistem uyarısı ve izoproterenol gibi beta-mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetatif bir şekilde antagonize ederler.

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, sempatik sinirlerin ucundan salınan bir nörotransmitter olan noradrenalinin kompetitif antagonistidirler.

Beta reseptörlerin beta1 ve beta2 olmak üzere iki ana tipi vardır. Halen tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu beta1 ve beta2 reseptörlerin her ikisini de eşit olarak bloke ederler. Yalnız betaksolol, atenolol, metaprolol, asebutolol, bisoprolol, seliprolol ve esmolol beta 1 reseptörler üzerinde kısmi bir selektif etki gösterir (16).

a- Selektif olmayan beta blokerlerin farmakolojik özellikleri

En önemli selektif olmayan beta blokerler propranolol, alprenol, labetolol, Oksprenolol, nadolol, karteolol, pindolol, sotalol ve timololdur. Non-selektif beta blokerlerin prototipi propranololdur.

Selektif olmayan beta blokerler genel olarak kalbin kasılabilirliğini, atış hızını, atış hacmini, kalp debisini azaltır. Bunun sonucunda kalbin yaptığı iş ve oksijen tüketimi belirgin derecede azalır. Sağlıklı kişilerde bu durum egzersiz dayancınıda (enduransı) azaltma, performansta düşme ve çabuk yorulmaya neden olurken anjinalı hastalarda egzersize dayanaklılık artar. Miyokard içindeki uyarı iletimi yavaşlar ve A-V iletim süresi uzar. EKG'de P-R aralığı genişler ve otomatisite baskılanır. Selektif olmayan beta blokerler; total periferik damar direncini arttırır, buna rağmen kalp debisinin düşmesi nedeniyle kan basıncı artmaz, hafif düşer.

Beyin damarları hariç koronerler ve böbrekler dahil bütün damar yataklarında kan akımı azalır.

β blokerlerin antitrombotik etkinlikleri vardır. Trombositlerin adezyon ve agregasyon yeteneğini azaltırlar.

Bronş ve bronşiyollerde konstrüksiyon yapar ve zorlu ekspiryum hacmini azaltırlar.

Selektif olmayan beta blokerler lipolizi inhibe ederler. Pankreastaki sempatik sinirlerin uyarısına bağlı olarak gelişen insülin salgısı artar. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç alan diyabetli hastalarda selektif olmayan beta bloker tedavisine başlanırsa hipoglisemi komasının taşikardi, palpitasyon ve titreme gibi ön belirtileride bu ilaçlar tarafından baskılanacağından hasta kolayca komaya girebilir.

Renin salgılanması jukstaglomerüller aparattaki beta reseptörlerin uyarılmasıyla yapılır. Selektif olmayan beta blokerler renin salgısını inhibe ederler. β blokerler lipofilik ilaçlar olduklarından santral sinir sistemine kolayca geçerler. Uyuşukluk, dezoryantasyon, halüsinasyon, uykusuzluk, yorgunluk ve isteksizlik yapabilirler.

b- Kardiyoselektif β blokerler

β blokerlerin kardiyoselektifleri mutlak değil, doza bağımlı olarak kismidir(β_1 reseptör blokerleri). Düşük dozlarda kardiyoselektivite belirgindir; yüksek dozlarda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik farkı kaybolur.

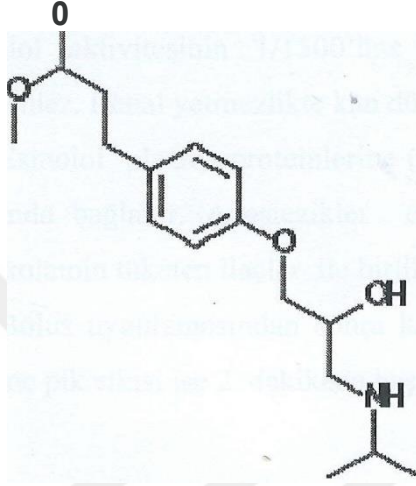
Kardiyoselektif β blokerlerin başlıcaları; atenolol, esmolol, metoprolol ve asebutolol'dur.

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların selektif olmayanlara başlıca üstünlükleri şunlardır (16):

- 1) Astım ve diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde non-selektif blokerlere göre daha az bronkokonstriksiyon yaparlar.
- 2) Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik dilatasyon yaparlar.

c- Esmolol

Esmololun kimyasal yapısı "metil 3-4 2-hidroksi-3-isopropilamino Propoksifenil propiyanathidroklorür"dür(Şekil 2). Etkisi hızla başlayan ve çok kısa süreli olan β_1 selektif (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokeridir (17,18).



Şekil 2:Esmololun kimyasal yapısı

Farmakokinetik

Esmololün tedavi edici dozlarda anlamlı intrinsek sempatomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. β bloker etkisi kandaki düzeyleri ile doğru orantılıdır. Ayrıca β blokerlere özgü tipik etkilere sahiptir. Faz 4 depolarizasyonu azaltır, böylece otomatiziteyi baskılar. A-V iletiyi uzatır, sinus siklusu süresinde artış sağlar ve sinus düğümünün geri dönüş süresini arttırır. Normal sinus ritmi ve atriyal uyarı sırasında atriyum ile his demeti arasındaki ileti hızında uzama ve antegrad "wenkebach"siklus süresinde artış sağlar.

Esmololun hayvan çalışmalarında β_1 adrenerjik reseptörlere 40/1affinite ile kardiyoselektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(19).

Esmolol, ester bağlarının plazma kolinesterazları ya da eritrosit membranındaki asetilkolinesterazları tarafından değil eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından hidrolizi ile hızla metabolize olur. Metabolizması hepatik yada renal kan akımından etkilenmez.

Esmololun total vücut klirensi 285 ml/dakika, dağılım yarı ömrü yaklaşık 2 dk ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dk dır. 50-300 µgr/kg/dk dozlarında etkili kan düzeylerine 5 dk içinde ulaşır (20,21).

Esmololun kandaki etkili düzeyleri bu doz aralığında ender olarak artar ve eliminasyon kinetiği bu doz aralığında dozdan bağımsızdır. Kandaki etkili düzeyleri infüzyon süresince korunur ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır.

Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın %2'si idrarla değişmeden hızla atılır. Esmololun metabolizması sonucu serbest asit ve metanol oluşur. Asit metaboliti esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahiptir. Kandaki bu düzeyleri klinik etki göstermez. Renal yetmezlikte kan düzeyleri artabilir ancak toksik etki beklenmez.

Esmolol plazma proteinlerine (albumin) %50 oranında, asit metaboliti ise %10 oranında bağlanır. Anestezikler esmololun kardiyak depresan etkilerini arttırır. Katekolamin tüketen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında görülebilir.

Bolus uygulamasından sonra kalp üzerine pik etkisi 1. dk, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dk da başlar.

Farmakodinami

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

Metabolizma ve atılım

Esmolol, yapısındaki ester bağlarının eritrositlerin sitozollerinde bulunan esterazlar tarafından hidrolize edilmesi sonucu hızlı bir şekilde metanol ve bir asit metabolite(ASL-8123) parçalanır. Esmololün kandaki düzeyleri 100-300µg/kg/dk doz aralığında ender olarak artar ve eliminasyon kinetigi bu doz aralığında dozdan bağımsızdır. Plazma kolinesterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetilkolinesterazlardan etkilenmez. Esmololün metabolizması ve vücuttan atılımı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır(22).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Esmolol miyokardın oksijen kullanımını düzeltir ve miyokardın fonksiyonunu korur. Kalp atım hızı ve ortalama arter basıncını azaltmakta oldukça etkilidir. Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β 1 reseptörleri inhibe etmektedir. Yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan β 2 reseptörleri de inhibe etmeye başlar. Diğer β -blokerlerin elektrofizyolojik etkileri ile karşılaştırıldığında, esmololün öncelikli etki bölgesi sinus nodü ve A-V nodal sistemlerdir. Endotrakeal entübasyon, cerrahi uyarı ve ekstübasyonda oluşan taşikardi ve hipertansiyonu önlemede oldukça etkilidir. Atriyal "flutter" ve fibrilasyonda ventrikül hızının kontrolünde de propranolol kadar etkilidir.

Kalp cerrahisi uygulanmış hastaların operasyon sonrası dönemde özel gereksinimleri vardır. İlk olarak bu hastaların yatkın oldukları supraventriküler taşikardilerin(SVT) kontrolü gerekir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların %30'unda atrial fibrilasyon gelişmektedir. ikinci olarak, yeni greftlerin zarar görmesini engellemek için kan basıncının kontrolü gerekir. Esmolol hem kan basıncının ve hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltır(23).

Solunum sistemine etkileri

Esmolol kardiyoselektif olarak kabul edilmesine karşın,yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler düz kas β_2 reseptörleri inhibe eder. Esmololün göreceli kardiyoselektivitesi, aktif kalp hastalığının yanında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) olan kimselerde ve astımlı hastalarda da gösterilmiştir. Hafif şiddette astımı olan hastalarda esmolol kullanımı bronkokonstriksiyona yol açmaz. Buna karşın, propranolol kullanıldığında klinik olarak belirgin bronkokonstriksiyon ortaya çıkmaktadır.

Esmolol infüzyonu sırasında, solunum sıkıntısı ve "wheezing" atakları görülmez ve arteriyel oksijen saturasyonunda anlamlı değişiklikler ortaya çıkmaz.

Santral sinir sistemi

Hidrofilik özelliği nedeniyle kan-beyin bariyerinden geçemez ve beyin dolaşımını etkilemez. Esmololün santral sinir sistemini baskılayarak, Bispektral indeks (BiS) değerini de azalttığı bildirilmiştir. Beyin cerrahisi ameliyatları büyük miktarda adrenalin salımına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon cerrahi alanda aşırı kanamalara, kafa içi basıncının artmasına ve miyokard iskemisine yol açabilir. Esmolol adrenerjik stres yanıtı önlemek açısından bu tür durumlar için oldukça uygundur. Ayrıca hastalar çoğunlukla stabil değildirler ve hemodinamik kontrole ihtiyaç duyarlar. Yeterli beyin perfüzyonun sağlanabilmesi için diyastolik basıncın idamesi de ayrıca önemlidir. Esmolol diyastolik kan basıncını idame ettirirken, kalp hızını ve sistemik kan basıncını da kontrol altına almaktadır.

Bu özelliği, böylesi endikasyonlarda kullanılan örneğin, vazodilatörler ve labetalol gibi ajanlarınkinden farklıdır. Çünkü diğer ajanlar sistemik kan basıncını düşürse de, vazodilatasyon beyin perfüzyonun azalmasına ve refleks taşikardiye neden olabilmektedir(24,25).

Kontrendikasyonlar

1. Mutlak kontrendikasyonlar

Kalp ile ilgili durumlar: Ağır bradikardiler, konjestif kalp yetmezliği, aort stenozu, kardiyojenik şok ve perikardit gibi düşük debili kalp hastalıkları, 2. ve 3. derece bloklar

Solunum yolu hastalıkları: Ağır bronşiyal astım

Periferik vasküler hastalıklar: Obstrüktif periferik damar hastalıkları (aterosklerotik tromboanjitis gibi)

2. Göreceli Kontrendikasyonlar

Klinik belirti vermeyen kardiyomegali, hafif astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, alerjik rinit vb.

Yan etkiler

1. Kalp yetmezliği eğilimi olan olgular hariç tutulursa, tedavi sırasında konjestif kalp yetmezliği oluşması insidansı %1-3 geçmez.
2. Sinus bradikardisi ve A-V blok yapabilir. Kalpte başka bir anormallik yoksa, tedavi sırasında kalp atım hızının 50'ye kadar düşmesi (sinüs bradikardisi) genellikle bir sorun oluşturmaz. A-V blok ve aşırı bradikardi gerekirse atropinle düzeltilebilir.
3. Pankreastan insülin salgılanmasını azaltır. Glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri pankreastan insülin salgılanmasını ve dokuların insuline duyarlılığını azaltmasına bağlıdır. Dozları ve veriliş süreleri ile orantılı bir şekilde glukozu karşı toleransı azaltır. Hiperosmolar non-ketotik koma eğilimi yaratan durumlarda koma olasılığını arttırır. Öte yandan, insülin veya sulfonilüre türevi oral antidiyabetik ilaç uygulanan hastalarda; hipogliseminin şiddetini ve süresini (hipoglisemiye tamponlamaya çalışan refleks sempatoadrenal etkinliği azaltarak) arttırır. Ayrıca hipogliseminin haberci belirtilerinden bazılarının (taşikardi ve tremor gibi) maskeleyebilir. Hipoglisemi sırasında salınan katekolaminlerin alfa-mimetik etkinliğini artırarak hipertansif krize neden olabilir. Glukoz metabolizması ile ilgili bu yan etkiler kardiyoselektif ilaçlarla daha az olur.

4. Metabolik bozukluklara neden olabilir. Periferik insülin yanıtlarını engelleyerek insülin direncine neden olur. Trigliceridlerin depolanması azalır, intraselüler lipoliz artar. Bu etkilerin yansıması olarak yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol düzeyi görülür.
5. Çekilme sendromuna neden olabilir. İlacın aniden kesilmesi, ventriküler aritmi, anjinalda artma, miyokard infarktüsü, hatta ölümüne neden olabilecek çekilme sendromuna yol açabilir. Bunun mekanizmasında tedavi süresince artan sempatik tonusun ilaç kesildiğinde etkili olması ve uzun süreli tedavi sırasında β - reseptör sayısında artış olasılıkları üzerinde durulmaktadır.
6. Diğer yan etkiler: Yorgunluk, depresyon, impotans, cilt, mukoza ile ilgili alerjik belirtilere neden olabilir.

IV- OPIOİD ANALJEZİKLER

a- Opioid reseptörleri

Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar. Reseptör kimyasal tanıma ve biyolojik aktive olmak üzere iki farklı fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlar reseptör kompleksinin farklı bölgelerinde meydana gelir(26).

Yüksek konsantrasyonda opioidlerle reseptörlerin devamlı blokajı toleransa neden olur. Bu da opioidin etkisinde azalmaya ve dolayısıyla aynı düzeyde analjezik etki elde etmek için daha yüksek konsantrasyonda opioid kullanımına yol açar. Opioidler arasında çapraz tolerans söz konusu olabilir.

Opioidlerin bazıları μ -reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlere bağlanan endojen prototip betaendorfin, eksojen prototip ise morfindir. μ -reseptörleri özellikle beyinde periaqueductal gri maddede, nükleus rafe magnusta, talamusta ve ayrıca spinal kordda bulunmaktadır(27).

Analjezi oluşumunda görev alan diğer opioid reseptörlerinden delta ve kappa reseptörleri ise spinal kordda bulunurlar. Spinal kordda bulunan μ -reseptörleri supraspinal analjeziden sorumludur. Bu reseptörler iki alt gruba ayrılırlar. μ 1-reseptörlerinin aktivasyonu analjezik etkiden, μ 2-reseptörlerinin aktivasyonu ise solunum depresyonu, bradikardi ve gastrointestinal motilitenin inhibisyonundan sorumludur(28).

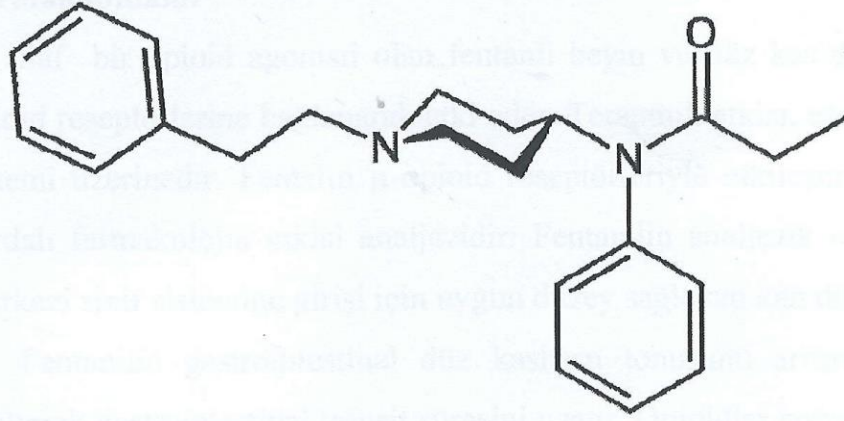
Delta reseptörü aktivatörlerinin prototipi enkefalinlerdir. Delta reseptör aktivasyonu ile gerçekleştirilen spinal analjezide solunum depresyonu görülmez. Çünkü enkefaliner uygulandıktan sonra hızla peptidazlar tarafından elimine edilirler.

Kappa reseptörlerinin aktivasyonu spinal analjezinin yanı sıra sedasyonda sağlar. Endojen prototipik agonisti dinorfin, eksojen prototipik agonisti ise ketosiklazosindir. Ancak morfinin μ -reseptörlerine karşı affinitesi kappa reseptörlerine nazaran 200 misli fazladır(27).

Diğer bir opioid reseptörü sigma reseptörüdür. Disfori, halusinasyon gibi psikomimetik etkilerin oluşumundan, ayrıca taşıkardi, taşıpne ve midriyazisten sorumludur. Birçok agonist ve antagonist opioidler sigma reseptörlerini kısmen aktiveedebilirler.

b- Fentanil

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal yapısı "N(1-fentanil-4-piperidal) propionanilid"dir(Şekil 3). Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır(29,30).



Şekil 3: Fentanilin kimyasal yapısı

Farmakokinetik

Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dk sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dk içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dk arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (31).

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir(morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır. Ancak yağ dokusu ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 lt/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır. Aynı özelliği plasenta bariyerini hızla geçmesini sağlar . Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar (32).

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine

bağlıdır. Fizyolojik pH'da pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar.

Fentanil esas olarak karacigerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanildir.

Farmakodinami

Saf bir opioid agonisti olan fentanil beyin ve düz kas dokusunda yer alan μ -opioid reseptörlerine bağlanarak etki eder. Terapotik etkisi, esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinedir. Fentalin μ -opioid reseptörleriyle etkileşiminin klinik açıdan en faydalı farmakolojik etkisi analjezidir. Fentanilin analjezik etkisi etken maddenin, merkezi sinir sistemine girişi için uygun düzey sağlayan kan düzeyleriyle ilişkilidir.

Fentanilin gastrointestinal düz kasların tonusunu arttırarak ve kasılmalarını azaltarak gastrointestinal transit süresini uzatır. Opioidler çoğunlukla idrar yolundaki düz kasların tonusunu arttırmasına rağmen bunun idrar yapma üzerindeki etkisi değişkendir, bazı durumlarda sık idrar ihtiyacı yaratırken bazen de idrar güçlüğüne neden olabilir. Fentanil dahil tüm μ -reseptörü agonistleri doza bağımlı solunum depresyonuna yol açar.

Kardiyovasküler sisteme etkileri

Fentanil analjezik ve anestezik dozlarda, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal uyarıya bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilitesinde çok az değişiklik oluşturur. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner "wedge" basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil atriyoventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atriyoventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lif aksiyon poyansiyel süresini uzatır.

Solunum sistemi üzerine etkileri

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunu uzatır ve arttırır; bunun nedeni kardiyak debi ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımının azalmasıdır. ,

Fentalinin histamin salıcı etkisi, bulantı-kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır. Bu nedenle astmatik veya bronkospazmik hastada en iyi opioid analjeziktir.

Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Fentanil serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür. Bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan, solunumu kontrol altındaki hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır.

Anesteziye kullanımı

Anesteziye kullanım amacına göre aşağıdaki gibi gruplandırmak mümkündür.

- 1) Analjezik
- 2) Analjezik ve anestezi
- 3) Primer olarak anestezi ,

Dozaj

Fentanil düşük dozda (1-2 µgr/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µgr/kg dozda entübasasyon sırasında veya cerrahi uyaranlara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anestezipleriyle birlikte, 50-100 µgr/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır (29).

V- NÖROMUSKÜLER İLETİNİN FİZYOLOJİSİ

Çizgili kaslar hızlı iletimli alfa motor sinirler ile uyarılmaktadır. Miyelinli motor sinir lifi çok sayıda miyelinsiz dallara ayrılarak kas liflerine girer. Her bir sinir lifi ve uyardığı kas liflerine bir motor ünite denir. Sinir lifleri kas lifi yüzeyine gömülerek sinir kas kavşağını oluştururlar. Nöromusküler ileti sinir sinir kas kavşağı (motor son plak) aracılığı ile olmaktadır. Nöromusküler kavşak; kavşak öncesi(presinaptik) ve kavşak sonrası(postsinaptik) olmak üzere iki membrandan oluşur, arada kavşak aralığı (sinaptik aralık) bulunur. Bu aralık 20-30nm genişliğindedir(32,33).

Nöromusküler kavşak iki farklı nikotinik reseptörden oluşmaktadır. Bunların biri sinir ucunda (kavşak öncesi), diğeri kas membranında (kavşak sonrası) bulunmaktadır(34).

Kavşak öncesi reseptörler:

Kavşak öncesi reseptörlerin farmakolojisi kavşak sonrası reseptörlere çok benzemektedir. Aralarındaki en büyük fark, reseptör alt birimlerinden kaynaklanır. Sinir ucundaki reseptörler sadece Alfa ve Beta altbirimlerini içerirler. Farmakolojileri kavşak dışı reseptörden çok nöronal reseptöre benzemektedir(35,36,37,38).

Kavşak Sonrası Reseptörler:

Depolarizan ve non depolarizan kas gevşeticilerin cevabında önemli rol alırlar. Bu reseptörler ile ilaç etkileşimi kas gevşeticilerinin etkilerinin temelini oluşturur. Elektron mikrografları, bu reseptörlerin son plakta yoğunlaştıklarını göstermektedir. Bu alan 10.000-20.000/ μm^2 reseptör içerir. Her reseptörün kendi başına çalıştığı düşünülmektedir. Ancak bunlar ikisi bir çift oluşturur ve aynı işlem için birlikte gösterirler(33,35,39).

Bunlar gerçekte Ach kapılı iyon kanallarıdır, beş alt birim içerir ve 250.000 dalton moleköl ağırlığındadır. Alfa (2 adet), Beta, Delta, Epsilon olarak tanımlanan altbirimler paralel olarak dizilir.

Kavşak dışı reseptörler:

Bu reseptörler birbirlerine çok benzerler. Ancak kas gevşeticilerin etkilerinin görüldüğü belli durumlarda farklıdır. Kas membranının farklı bir yerinde yerleşmişlerdir, sentez ve yıkılım hızları, açık kanallardan dinamik iyon geçişine etkileri ve en önemlisi ilaçlara cevapları farklıdır(35,40,41,42):

Kavşak içi reseptörler normal erişkinlerdeki kas gevşeticilerin temelinde anlatılsa da kavşak dışı reseptörler çocuklarda ve anormal durumlarda bulunmaktadır. Kavşak dışı reseptörler yenidoğan ve bebeklerde baskın olarak bulunurlar. Denerve ve sinirsel stimülasyonunu kaybetmiş kasta, kas kasılması azaldıktan sonra saatler içerisinde ortaya çıkıp kasılma normale döndükten sonra birkaç gün içinde kaybolurlar. Bu reseptörler oluştuğunda sadece kavşakta sınırlı kalmayıp kasın bütün yüzeyine yayılırlar(35,42).

Kavşak reseptörlerinden daha fazla kavşak dışı reseptörüne sahip bireylerde nondepolarizan ilaçlara karşı direnç vardır. Ters olarak, bu reseptörler Ach'e ve diğer agonistlere daha fazla cevaplı oldukları için depolarizan ajanlara karşı çok daha abartılı yanıt verirler ve bazen kontraktür oluşmasına sebep olurlar. Kavşak reseptörleri gibi kavşak dışı reseptörler de uyarıldığında potasyum hücre dışına çıkar ve bu durum bazen ciddi hiperpotasemi yapacak boyutta olabilir(33,43).

Reseptörlerin biyosentezi:

Kas hücreleri diğer hücrelerden farklı olarak yüzlerce nükleus içerirler. Bu nükleusların her birinde reseptör sentez edebilmesi mümkün iken sadece son plaka yakın olan birkaç tanesi senteze katılır(44,45).

Sağlıklı erişkinde kavşaga yakın olan nükleus aktif olup kavşak reseptörü sentezinde rol alır. Diğerlerinin kavşak dışı reseptör sentez etkinlikleri, sinir aktivitesi kaybolduğu anda başlar. Eğer sinir aktivitesi azalmış ise kavşak dışı reseptörler yapılır ve son plak çevresindeki kas membranına yerleşir. Sinir aktivitesi uzun süreli kayıp ise (ör; yanık, amiotrofik laterel skleroz vb.) kavşak dışı

reseptörler tüm membran boyunca yayılır. Sinir aktivitesi geri dönerse sentez normale döner ve sadece kavşak reseptörü yapılır. Kavşak dışı reseptör ile kaplı olan son plak bölgesine çekilir ve daha sonra da kaybolur(46).

a- Nöromusküler iletinin blokajı

Nondepolarizan blokaj:

Alfa ünitelerinin üzerinde Ach'nin bağlandığı bölge kolinerjik agonist ile antagonistlerin yarışmaya girdikleri yerlerdir. iki alfa altbiririm reseptörüne iki Ach molekülü bağlandığında kanal açılır.

Bağlanma bölgesini nondepolarizan bir kas gevşetici Ach'den önce kapatırsa Ach'nin bağlanmasını ve kanalın açılmasını engeller,agonist ve antagonistler arasındaki bu yarışın sonucu, ilaçların göreceli yoğunluklarına ve bağlanma karakterlerine bağlıdır(38,47).

Depolarizan Blokaj:

Depolarizan kas gevşeticiler Ach'e benzer ve Ach reseptörlerine bağlanır. Kasta aksiyon potansiyeli oluşturur. Asetilkolinesteraz bunları ayrıştırıramaz. Bu nedenle motor plaktaki yoğunlukları kısa zamanda azalmaz. Uzun süreli depolarizasyon oluştururlar. Başlangıçta açılan sodyum kanalları kapanır ve bu depolarizasyon devam ettiği sürece tekrar açılmaz(33,38).

b- Nöromusküler iletinin monitorizasyonu

Hasta morbiditesini en aza indirmek, hasta konforunu arttırmak ve de iyi cerrahi bakım sağlamak için perioperatif dönemde nöromusküler blok monitorizasyonu gereklidir(33,34) .

Bugün klinik anestezide kullanılan tüm kas gevşeticiler, depolarizanlar ve nondepolarizanlar olarak iki grupta toplanabilir.

Bir nondepolarizan blok esnasında reseptör inaktivasyonu gelişmiş olmasına rağmen, kas doğrudan elektriksel uyarılara(elektrokoterizasyon gibi) cevap vermeye devam edebilir(33,47).

Non depolarizan blok temel olarak, oluşturduğu yarışmalı blok, noromusküler kavşaktaki Ach konsantrasyonu arttırılarak ortadan kaldırabilir.

Nöromuskilleri iletide geniş bir güvenlik sınırı vardır. Örneğin reseptörlerin %75'in den fazlası inaktive edilmedikçe kas yanıtlarında belirgin azalma görülmez.

Uyarılmış kas cevaplarındaki değişikliklerin gözlenebileceği sadece küçük bir aralık vardır ve bu aralıkta %76-95 arası reseptör blokajı mevcuttur.

Oluşan blok hızlı uyarıya yanıt olarak sürekli azalma gösteren uyarılmış kas kasılması amplitüdleri ile karakterizedir. Bu durum sönme "fade" olarak adlandırılır.

Hızlı sinir uyanılmasından sonra blok bir tetanus sonrası kolaylaştırma "posttetanik fasilasyon" evresine girer. Bu dönemdeki kas yanıtları tetanik uyarı öncesinden daha büyüktür(48).

c- Sinir uyarısının prensipleri

Bir sinir aksiyon potansiyeli elde etmek, stimülatörlerce uygulanan voltaja değil, akıma bağlıdır. Ohm kanuna göre bir kitleden geçen akım miktarı (I), uygulanan voltajın (V), elektriksel rezistans (R), oranına eşittir $I=V/R$. Dolayısıyla cilt direncindeki herhangi bir değişiklik, akımı sabit tutabilmek için aynı oranda bir voltaj değişikliğine ihtiyaç duyacaktır. Aynı zamanda sabit sinir depolarizasyonu sağlanmış olacaktır. Klinik uygulamada, sinir uyarılması tipik olarak 9 volt ile akımı ayarlanabilir sinir stimülatörünün iletken Ag/AgCl jeli ile kaplanmış elektrodlar veya cilt altı iğnelerle uygulanmasından ibarettir. Sinir uyarısının gücü uyarı süresine ve sinir lifine ulaşan akımın amplitüdüne bağlıdır. Bir sinir stimülatörünün en önemli özelliği belirli bir zaman süresince eşit derecelerde sinir depolarizasyonu oluşturabilmesidir. Bu en iyi şekilde , sinir demetindeki tüm lifleri aktive edecek bir akım kullanarak olabilir.

Yüzey elektrodları kullanıldığında maksimal uyarı için 30-70 mA'lık(miliamper) bir akım gerekir, subkütanöz elektrodlarda bu değer 10 mA civarındadır(49).

Bir sinir stimülatörünün önemli özellikleri şunlardır:

- 1-Uyarının refraktör periyoda dek uzamasından kaynaklanan tekrarlayan sinir uyarısının önüne geçmek için uyarı atım süresi 0.5 msn kısa olmalıdır(tipik olarak 0.1-0.2 msn).
- 2-Uyarı monofazik ve dikdörtgen şekilli olmalıdır, çünkü bifazik atımlar tekrarlayan aksiyon potansiyelleri oluşturabilir.
- 3-Uyarı kendi süresince sabit akımda olmalıdır, dolayısıyla stimülatör belli bir akıma göre ayarlandığı zaman değişen cilt rengine göre (5000 ohm'a kadar) kendi voltajını değiştirerek akımı sabit tutabilmelidir.
- 4- Stimülatör hafif, taşınabilir ve dayanıklı olmalıdır.
- 5-Tekli-Uyarı(Single Twitch:ST), Dortlü Uyarı(Train of Four:TOF), çift Patlamalı Uyarı(Double Burst Stimulation:DBS), Post Tetanik Sayım (Posttetanic count:PTC) gibi pek çok uyarı modelini içermelidir.
- 6- Stimülatörün akım çıkışı 10 mA'den 60-80 mA'e kadar ayarlanabilmelidir(49,50).

Sinire ulaşacak akım amplitüdün en önemli belirleyicilerinden biri elektrodla cilt arasındaki dirençtir. Paslanmaz çelik iğne elektrodları kullanıldığında doku direnci 500-2000 ohm arasındadır. Cilt uygun olarak hazırlandığında yüzey elektrodları kullanarak da, buna yakın değerler elde edilebilir. Doku direnci cilde bir elektrolit solüsyonu sürülerek azaltılabilir. Cildi hafifçe temizlemek ve/veya bir krem sürüp osmoz için birkaç dk beklemek de etkilidir. Böylesi bir hazırlık yapıldığında, uyarılmış cevap eşiği genellikle 15 mA'den azdır. Ancak uygun bir cilt hazırlığına rağmen klinik uygulamada sabit bir akım her zaman elde edilemeyebilir.

Bazı stimülatörler cilt direnci 500-1000 ohm arası olsa bile sabit bir akım sağlayamaz veya bir supramaksimal akım amplitüdüne ulaşamazlar. ideal olarak bir sinir stimülatörü, gelen akım şiddeti ile çalışabilmeli ve önceden ayarlanmış belli bir akımın altında alarm verebilmelidir(51,52).

Stimülatörlerce oluşturulan impulsun başka önemli bir özelliği de sinirde alevlenmeye(firing) yol açacak uyarı şiddetidir(mA olarak). Uyarının atım süresi ve ekstenal direncin her ikisi de sabitken, tüm sinir liflerinde etkili depolarizasyona yol açacak akım 'maksimal akım' olarak adlandırılır. Uyarıya kasın yanıtını monitorize ederken cilt direncindeki küçük değişikliklerde tüm liflerin buna uyum

sağlayabilmelerini garanti edebilmek için uyarı şiddeti supramaksimal (maksimal akımdan %10-20 fazla) olmalıdır.

Cilt direnci ve akım amplitüdünün yanı sıra, uyarılmış nöromusküler cevap amplitüdünü belirlemede uyarının süresi (atım genişliği) de önemlidir. Atım süresi ve uyarılmış cevap amplitüdlere, eğer akım şiddeti sabit tutulursa, 0.15 msn üzerindeki uyarı sürelerinde çok az değişiklik gösterir. Klinik uygulamada 0.1-0.3 msn arası uyarı genişliği kullanılır. Çünkü bu aralık nöromusküler blok derinliğini belirlemede idealdir.

Stimulan elektrodların yerleşimleri de nöromusküler uyarılmış cevapları etkiler. Şart olmamakla birlikte negatif elektrodu sinire daha yakın yerleştirmek tercih edilmelidir. Diğer pozitif elektrod ise başka bir sinirde depolarizasyona yol açmayacak bir yere yerleştirmelidir. Cilt sıcaklığının etkisi de göz ardı edilmemelidir. Periferik soğutma uyarılmış cevapları düşürür. Lokal ısıtma ise elektrod direncini, elektrod-cilt direncini ve doku direncini azaltır. Buna zıt olarak ısıtma, sinyal kaynağını etkileyerek ve cilt kan akımını artırarak elektromiyografik cevaplarda azalmaya yol açabilir(52,53).

Sinire uygulanan uyarının sıklığı da cevabı etkileyen bir faktördür. Bloke olmayan bir nöromusküller kavşakta suprafizyolojik uyarı sıklığı(70-200 Hz ileri) kasta yorgunluğa yol açar. Ancak daha fizyolojik sınırlarda örneğin 50-70 arası frekanslardaki tetanusta, normal bir nöromusküler iletide yorgunluk gözlenmeksizin sürekli kasılmalar izlenebilir. Bu kasılmalardan yararlanılarak dörtlü uyarı, çift patlamalı uyarı ve tetanik uyarı tipleri nöromusküler bloğun sınırlarını göstermede kullanılır.

Nöromusküler kavşakta yorgunluğa yol açmasının yanısıra yüksek frekanslı uyarı lokal kan akımını beş altı kat artırır ve uyarılan kasa ulaşan kas gevşetici miktarında dolaylı olarak arttırmış olur. Klinik uygulamada sinir uyarısı frekansı ile depolarizan-nondepolarizan blok etkisinin başlama hızı doğru orantılıdır. Uyarı hızındaki artış yanlı olarak etki başlama hızında artışa yol açacaktır(53).

d- Sinir uyarı yöntemleri

Sinir-kas monitörü ile tekli uyarı, dörtlü uyarı(**Train of Four=TOF**), tetanik uyarı, posttetanik sayım ve çift patlama uyarı yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu çalışmada dörtlü uyarı yöntemi kullanılmıştır.

Dörtlü uyarı(Train of Four=TOF):

TOF yönteminde 4 supramaksimal uyarı 2 Hz frekanslı verilir. Nondepolarizan kas gevşetici varlığında kasın verdiği cevap amplitüdü giderek azalmaktadır. Bu azalmanın derecesi nondepolarizan kas gevşeticinin miktarı ile doğru orantılıdır. Buna göre 4. uyarının amplitüdünün (T4), 1. uyarıya (T1) oranı nondepolarizan bloğun derecesini göstermektedir. Bu oran "T4/T1 oranı" veya "TOF oranı" olarak bilinmektedir(53).

Bloke olmayan nöromusküler kavşakta T4/T1 oranı 1'e yakındır. Parsiyel depolarizan blokta uyarının boyu her 4 uyarı için amplitüdü eşit derecede kısalmakta ve sönme olayı görülmemektedir.

Parsiyel nondepolarizan blokta reseptörlerin %70-75'nin tutulması ile T4 amplitüdü düşmeye başlar, T4/T1 oranı 0.7'nin altına düşmeden T1 cevabı azalmamaktadır. Ancak T4 cevabı kaybolduğunda reseptörlerin %80'i bloke olmuştur. T3 ve T2 kaybı %85-90 oranda reseptörlerin blokajını gösterir, %90-95 reseptör blokajı ile T1 kaybı olur. Amplitüd, reseptörlerin blokajı ile giderek azalmaktadır.(53).

TOF perioperatif dönemde nöromusküler iletinin monitorizasyonu ile beraber, tetanik stimülasyondan daha az ağırlı olduğu için uyanık hastada rezidüel blok için ve yoğun bakım ünitesinde kullanılmaktadır.

TOF'da bir kontrol değerine gerek yoktur. Tetanusun tersine TOF'da nöromusküler yanıtların kolayla ştırılması (posttetanik fasilitasyon) görülmemektedir.

e- Uyarı bölgesinin seçimi

Uyarı bölgesinin seçimi birçok faktöre bağlıdır. Esas olarak herhangi bir yüzeysel sinir uyarılabilir. Ulnar sinir en çok kullanılan sinirdir ve "adductor pollicis" kasının cevabı monitorize edilir. Bu alan görsel, dokunsal ve mekanomyografik tespit açısından uygundur. Bu kasın diğer özelliği de kolun lateral kısmında olmasıdır. Uyarının yapıldığı yer medialdedir, böylece kasın doğrudan uyarılması ve yanılğı ihtimali çok aza inmektedir(51,53,54).

Ulnar siniri uyarmak için bir elektrod bileğin 1 cm proksimalinde "fleksor carpi ulnaris" tendonunun radial tarafına yerleştirilir. Diğer elektrod 3 veya 4 cm proksimale yerleştirilir veya dirsekte medial epikondilde ulnar oluğun üstüne yerleştirilebilir. İkinci şekilde yerleştirilirse "fleksor carpi ulnaris" kası kasılabilir ve baş parmak adduksiyonu artar. Diğer uyarı alanları arasında medial malleus önünde posterior tibial sinir, peroneal ve lateral popliteal sinirler, fasiyal sinir uyarılarak oküler kaslar monitorize edilebilir(51,52,53).

f- Kas gruplarının duyarlılıkları

Kas grupları, kas gevşeticilere duyarlılıklarıyla farklı gruplara ayrılır. Bu farklılığın birçok nedeni vardır. Değişken yerel kan akımları, kas sıcaklık değişiklikleri, reseptör yoğunluk farkı, nöromusküler kavşakta güvenlik sınırı farkı, kas iğciklerinin kompozisyonundaki değişiklikler "Musculus adductor pollicis" ile karşılaştırılınca diafragmanın, depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere daha dirençli olduğu ve aynı düzeyde gevşeme oluşması için iki katlı kas gevşetici gerektiği bilinmektedir. Ancak diafragma ve laringeal kasların depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere göreceli dirençleri, daha hızlı bolus yaparak başlangıç ve uyanma fazlarında hızlanma ve direnci ortadan kaldırma olanağı mevcuttur. Diafragma ve üst havayolu kasları, periferik kaslardan daha çabuk gevşerler. Bu kasların yüksek kanlanma seviyeleriyle açıklanabilir. Kas gevşeticilere duyarlılık ve başlama zamanındaki fark, periferik bölgeler monitorize edildiğinde klinik olarak anlamlıdır. Yüksek dozda kas gevşetici kullanıldığında gevşeme başlangıç zamanı diafragmada hızlıdır ve yeterli gevşeme "musculus addüktör

pollicis"ten önce oluşur. Bununla beraber düşük doz uygulanınca diafrağma daha az duyarlıdır ve "adductor pollicis"ın cevabı diafrağmadan 30-60 sn önce oluşur(54).

g- Nöromusküler fonksiyonun klinik önemi ve monitorizasyonu

Nöromusküler bütünlüğünün klinik testlerle değerlendirilmesi (5 sn başı yukarda tutabilme, göz açma, yutkunabilme gibi) bloğun derecesini ortaya koymakta yararlı olmakla birlikte, hastanın şuurunun açık olmasını gerektirir ve dolayısıyla şuuru kapalı hastalarda uygulanamaz. Kas gevşeticilerin kullanımından sonra nöromusküler bütünlüğün göstergeleri olarak tidal volüm, vital kapasite, inspiratuar basınç ve solunum tipine bakılabilir. Yine de bazı hastalarda normal tidal volümle yeterli ventilasyona rağmen, hava yolu refleksleri ve öksürme işlevi yetersiz kalmış olabilir. Hatta perioperatif solunum depresyonuna sadece kas gevşeticilerin kalan etkileri değil solunumun santral uyarımının baskılanması opioidler, anestezi ajanlar ve düşük arteriyel CO₂ seviyeleri de yol açar. Sonuçta rezidüel blok, respiratuar depresyon sebeplerinden biridir ve ancak nöromusküler ileti bozukluğunun objektif yöntemlerle ortaya konulmasıyla tespit edilebilir(49,51,55).

C- GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Şubat 2008-Nisan 2008 tarihleri arasında Genel Cerrahi, Kulak Burun Boğaz ve üroloji ameliyathanelerinde yapıldı.

Çalışmaya 'genel anestezi altında elektif cerrahi uygulanacak, 18-60 yaşları arası ASA I ve II fizik durumunda 60 hasta dahil edildi.

İlaç kullanımı, alerji öyküsü olan, zor entübasyon beklenen, morbid obez olan, kardiyovasküler sistem hastalığı, santral sinir sistemi hastalığı, sinir kas hastalığı, diyabeti olan ve hipovolemik hastalar çalışma dışı bırakıldı .

Hastalar bir gün önceden görülerek fizik muayeneleri yapıldı, laboratuvar bulguları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar ameliyat öncesinde bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Ameliyat öncesi hazırlık salonunda antekubital bölgede veya el sırtından 20 G'lik bir kanül ile damaryolu açılarak izotonik NaCl 2ml/kg/saat dozundan verilmeye başlandı. Midazolam 0,03mg/kg dozundan intravenoz yolla verilerek premedikasyon uygulandı.

Olgular ameliyathaneye alındıktan sonra standart DII derivasyonda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), ve periferik oksijen satürasyonu (SpO2) monitorize edildi(CAMS II- comprehensive anesthesia monitor).

Damar yolu ve kan basıncı manşonu aynı kola alınarak diğer kol nöromuskuler monitorizasyon amaçlı hazırlandı. Nöromuskuler ileti monitorizasyonu için TOF-WATCH SX (Organon, Ireland) cihazı kullanıldı. Deri alkollü pamuk ile temizlenip kurulandıktan sonra el bileğinin volar tarafında ulnar arter komşuluğunda distal elektrot el bileği ekleminde 1 cm yukarıya ulnar sinir üzerine yerleştirildi. Proksimal elektrot distal elektrodun 2-3 cm proksimalinde olacak şekilde cilde yerleştirildi. Akselasyon transdüseri parmak adaptörü ile baş parmağa monte edildi, el baş parmak serbest kalacak şekilde flaster ile ameliyat masasının kolluğuna tespit edildi. Isı probu elin tenar bölgesine flaster ile tespit edildi ve hastaların üzeri iyice örtülerek tenar bölge cilt sıcaklığının 32°C üzerinde olması sağlandı.

Olgular rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Her iki gruba da anestezi indüksiyonunda tiyopental 4-7 mg/kg (kirpik refleksi kayboluncaya kadar) ardından fentanil 1 mcg/kg olacak şekilde intravenöz yolla bolus verildikten sonra ,

Çalışma ilacı olarak;

Grup I (Esmolol grubu, n=30): Esmolol 0,5 mg/kg bolus dozu 60 saniyede uygulandıktan sonra*, 0,25mcg/kg/dk olacak şekilde infüzyona (Braun Pump/Germany) başlandı.

Grup II(Serum fizyolojik grubu, n=30): Serum fizyolojik 0,05ml/kg olacak şekilde 60 saniyede bolus uygulandıktan sonra 0,25 ml/kg/dk olacak şekilde infüzyon (Braun Pump/Germany) başlandı.

Her iki gruba da çalışma ilacının bolus dozu uygulandıktan 30 saniye sonra rokuronyum 0,6 mg/kg olacak şekilde 10 saniyede uygulandı. Nöromusküler fonksiyonun değerlendirilmesinde dörtlü uyarı dizisi, 0.2 msn süreli 2 Hz frekansta 4 supramaksimal uyarı ile gerçekleştirildi. TOF 1 süresi (kas gevşetici uygulamasından sonra dört uyarıdan sadece birine yanıt elde edilinceye kadar geçen süre) kaydedildi ve TOF 1 olduğunda çalışma ilacı infüzyonu sonlandırıldı. Laringoskopi ve endotrakeal entüübasyon gerçekleştirildi. Endotrakeal entüübasyonlar hastaların hangi çalışma grubunda olduğunu bilmeyen anesteziist tarafından yapıldı. Entüübasyon kalitesi "Cooper ve arkadaşlarının entüübasyon skalası" kullanılarak değerlendirildi(Tablo 1).

Tablo 1: Entübasyonun kalitesi (Cooper ve arkadaşları 56)

Ağız açılması	Vokal Kordlar	Entübasyona yamt	Puan
İmkansız	Tam kapalı	Şiddetli sıçrama	0
Zor	Yarı kapalı	Hafif sıçrama	1
Orta	Hareketli	Hafif diyafragma hareketi	2
Kolay	Tam açık	Yanıt yok	3

Entübasyon kalitesi ; total puan 8-9 ise mükemmel, 6-7 ise iyi, 3-5 ise zayıf, 0-2 ise kötü olarak değerlendirildi.

Hastaların SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO₂ değerleri;
Bazal, indüksiyon sonrası, esmolol/SF ilacı uygulandıktan sonra, rokuronyum sonrası, entübasyondan hemen sonra, entübasyon sonrası 1.dk, 3. dk, 5.dk ve 7.dk'da ölçülerek kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların sıralı ölçümlerinde tekrarlayan varyans analizi (F), alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız (t) testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 2: Grup I deki olguların dökümü

Sıra	Adı soyadı	Yaşı (yıl)	Cinsiyet	TOF 1 zamanı (sn)	Cerrahi	Protokol no	ASA	Ağırlık (kg)
1	H.K	39	K	105	Nefrektomi	21853948820	I	70
2	O.Y	27	E	135	Varikoselektomi	14554685514	I	75
3	S.U	47	K	102	Timpanoplasti	34787084540	II	82
4	F.A	30	K	108	Tiroidektomi	65038231468	II	80
5	A.G	29	E	105	Tiroidektomi	62926267202	II	64
6	R.G	50	E	106	D.Laringoskopi	28225414020	II	70 •
7	F.K	40	K	108	L.Kolesistektom	33418795718	I	70
8	H.D	33	E	135	Tonsillektomi	41128962610	I	90
9	O.T	35	E	145	Septoplasti	27889461432	I	73
10	S.S	18	K	135	Timpanoplasti	33572681835	I	53
11	K.Y	27	E	150	Septoplasti	25784517728	I	80
12	Y.G	33	E	160	P.Nefrektomi	12118405776	II	70
13	K.G	47	E	110	Timpanoplasti	29404231308	I	85
14	B.A	24	E	185	Ureterolitotripsi	28619553458	I	63
15	T.S	20	E	170	Timpanoplasti	25709047644	II	77
16	Y.Y	22	K	125	Mastoidektomi	33202574376	I	60
17	N.U	39	K	124	Tonsillektomi	21310156324	I	70
18	G.D	22	K	150	Timpanoplasti	41179385468	II	60
19	G.S	30	E	130	Septoplasti	24083002492	I	60
20	M.<;	29	E	115	Septoplasti	19622643182	II	85
21	R.S	22	K	110	Septoplasti	156978	I	72
22	H.A	37	K	120	M.biyopsisi	29893693212	I	70
23	H.K	30	E	128	Timpanoplasti	290929	I	84
24	G.D	21	K	118	Mastoidektomi	40801214022	I	60
25	S.K	33	K	130	Mastoidektomi	17000621210	I	55
26	E.Y	21	E	135	Timpanoplasti	28576032126	I	73
27	N.K	32	K	117	Septoplasti	34144516592	I	75
28	S.O	31	K	115	Mastoidektomi	14455711862	I	63
29	E.A	41	K	150	Nefrektomi	11442130286	I	62
30	S.A	43	E	125	Berni onanm1	54841679352	I	73

Tablo 3:Grup II deki olgulann dökümü

Sıra	Adı soyadı	Yaş (yıl)	Cinsiyet	TOF I zamanı (sn)	Cerrahi	Protokol no	ASA	Ağırlık (kg)
1	A.Y	25	E	85	Sistokopi	25504691158	I	80
2	B.U	27	E	88	Tonsillektomi	37604027560	II	60
3	F.S	44	K	86	K.eksizyonu	69748193276	II	61
4	O.A	33	E	85	Üretroplasti	45418841432	I	80
5	Z.A	29	E	85	Timpanoplasti	21562768344	I	60
6	H.O	28	K	83	Timpanoplasti	23050435462	II	70
7	S.S	22	K	92	Timpanoplasti	53470511590	I	71
8	F.B	37	K	85	FESS	29164558998	I	70
9	Y.B	58	E	75	Prostatektomi	25303743614	II	80
10	E.E	34	K	94	Septoplasti	50260634422	I	60
11	6.Y	24	E	106	Septoplasti	41092919702	I	70
12	i.6	33	E	70	Septoplasti	45319967330	I	81
13	Z.K	57	E	104	Timpanoplasti	31835288806	II	80
14	A.I	28	K	90	Timpanoplasti	14312428230	I	60
15	i.6	24	K	65	Timpanoplasti	10376702040	I	61
16	A.S	60	E	105	Hidroselektomi	22042645476	I	70
17	C.E	32	K	83	Timpanoplasti	19756252120	II	71
18	E.V	22	K	88	Timpanoplasti	19949550002	I	72
19	G.B	29	K	82	V.ektirbasyon	24241010598	I	69
20	S.Ş;	28	E	75	Sistokopi	12121529520	II	75
21	F.U	32	K	82	K.eksizyonu	52525064852	I	60
22	Y.T	24	K	70	L.kolesistektomi	24592765482	I	70
23	E.B	34	K	77	Tiroidektomi	14387971112	I	60
24	M.B	18	E	82	Rhinoplasti	20919676918	I	80
25	H.B	37	E	100	Timpanoplasti	27364321626	I	82
26	C.Y	33	K	105	K.eksizyonu	18586607124	II	81
27	R.i	31	E	101	Septoplasti	64786217304	I	75
28	S.Y	40	K	106	K.eksizyonu	21599240530	I	60
29	N.S	36	K	103	Septoplasti	19640746322	II	65
30	S.B	60	E	105	Prostatektomi	57115650683	II	80

D-BULGULAR

Tablo 4: Gruplararası demografik özelliklerin karşılaştırılması (Ort±SS)

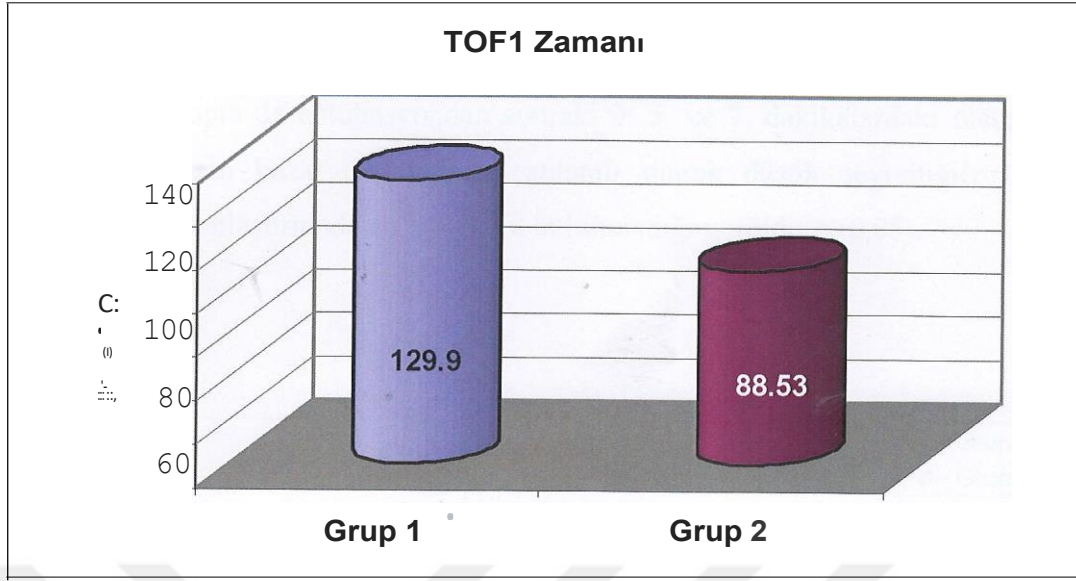
	Grup I	Grup II	t	p
Yaş (yıl)	33,2±10,11	33,67±11,72	-0,17	0,869
Vücut ağırlığı(kg)	72,7±10,51	69,9±8,29	1,15	0,257
Boy(cm)	169,33±7,69	167,07±9,09	1,04	0,301
BMI(kg/m²)	25,28±2,63	24,97±1,15	0,59	0,555
Erkek	17 (%56,7)	15 (%50)		
Cinsiyet Kadın	13 (%43,3)	15 (%50)	x ₂ :0,29	0,605
I	22 (%71,42)	22 (%73,32)		
ASA II	8 (%28,6)	8 (%26,7)	x ₂ :0,26	0,872

Grup I ve Grup II'nin demografik özellikleri ve ASA fizik durumları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 5: Grupların TOF 1 zamanlarının karşılaştırılması(Ort sn±SS)

	Grup I	Grup II	T	P
TOF1 Zamanı	<u>129,9±22,78</u>	<u>88,53±11,98</u>	<u>8,80</u>	<u>0,0001</u>

Grup I'in ortalama TOF 1 zamanı Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu (p=0,0001). Esmolol uygulanan grupta TOF I zamanı ilaç yapılmayan gruba göre anlamlı olarak uzamıştır.



Sekil 4: Grupların TOF 1 zamanı

Tablo 6: Grupların SAB değerlerinin karşılaştırılması(ort.mmHg±SS)

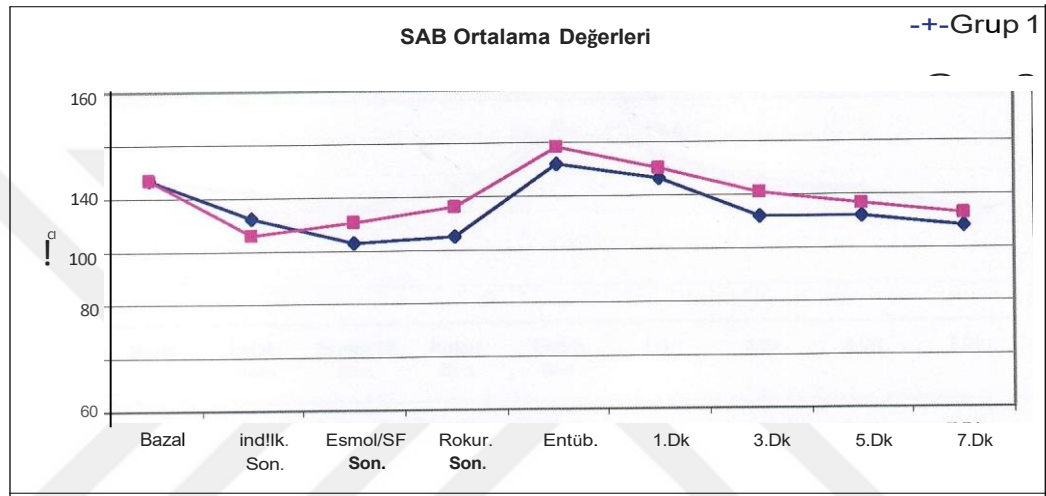
SAB	Grup I	Grup II	T	P
Bazal	126,53±13,78	126,77±15,85	-0,06	0,952
indüksiyon sonrası	112,07±13,58	105,8±17,2	1,57	0,123
Esmolol/SF sonrası	102,97±21,9	110,33±17,71	-1,43	0,157
Rokuronyum sonrası	105,03±11,88	115,9±14,7	-3,15	0,003
Entübasyon sonrası	132±17,52	138,17±20,48	-1,25	0,215
1.Dakika	126,4±15,7	130,17±21,99	-0,76	0,448
3.Dakika	111,6±24	120,63±17,46	-1,67	0,101
5.Dakika	111,67±14,48	116,57±18,17	-1,16	0,253
7.Dakika	107,97±14,34	112,8±17,88	-1,14	0,258
F	17,07	21		
P	0,0001	0,0001		

Grupların SAB değerlerinin karşılaştırılmasında; Her iki grubun bazal ölçümleri benzerdi($p>0,05$).

Her iki grupta da SAB değerlerinde indüksiyon sonrası, çalışma ilacı ve rokuronyum sonrası azalma gözlemlendi. Bu azalma bazal değerlerle karşılaştırmada anlamlı bulundu($p<0,001$). Ölçüm zamanlarının gruplar arası karşılaştırılmasında sadece rokuronyum sonrası değerler arasında anlamlı fark bulundu($p<0,001$).

Entübasyon ile Grup I SAB değerleri bazal değerden yükselirken($p=0,113$), Grup II'de bazal değer anlamlı olarak üstünde bulundu($p<0,001$).

Her iki grupta da entübasyondan sonraki 3. 5. ve 7. dakikalardaki ölçümlerde SAB değerlerinin bazal ölçümlerden anlamlı olarak düşük seyrettiği($p<0,001$), gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadığı görüldü($p>0,05$).



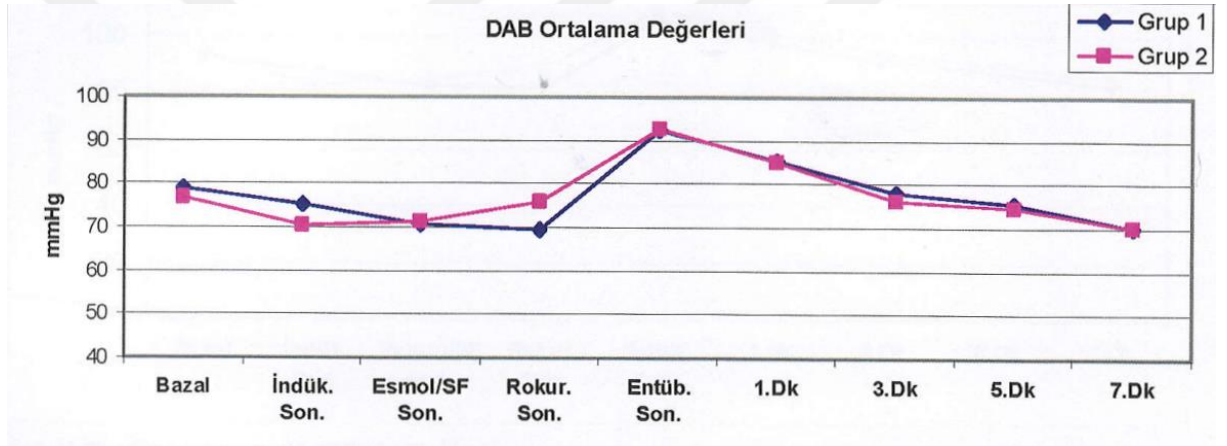
Şekil 5: Grupların SAB değerleri

Tablo 7: Grupların DAB değerlerinin karşılaştırılması (ort.mmHg±SS)

DAB	Grup I	Grup II	t	p
Bazal	78,8±11,01	76,73±9,95	0,76	0,449
<u>indüksiyon</u> sonrası	75,33±12,23	70,17±13,35	1,56	0,124
Esmolol/SF sonrası	70,7±11,23	71,27±13,28	-0,18	0,859
<u>Rokuronyum</u> sonrası	69,33±11,49	75,73±10,77	-2,23	0,03
<u>Entübasyon</u> Sonrası	92,5±14,14	92,73±12,78	-0,07	0,947
1.Dakika	85,3±15,86	85,13±12,06	0,05	0,964
3.Dakika	78,03±12,27	76,03±16,51	0,53	0,596
5.Dakika	75,4±12,24	74,63±13,16	0,23	0,816
7.Dakika	69,93±12,81	69,9±13,35	0,01	0,993
F	18,30	18,94		
p	0,0001	0,0001		

Grupların DAB değerlerinin karşılaştırılmasında; Her iki grubun bazal ölçümleri benzerdi ($p>0,05$). Her iki grupta da DAB değerlerinde indüksiyon sonrası, çalışma

ilacı ve rokuronyum sonrası azalma gözlemlendi. Bu azalma bazal değerlerle karşılaştırılmasında anlamlı bulundu($p<0,001$). Ölçüm zamanlarının gruplar arası karşılaştırılmasında sadece rokuronyum sonrası değerler arasında anlamlı fark bulundu. Entübasyon ile Grup I ve Grup II DAB değerleri bazal değerinden anlamlı olarak üstünde bulundu($p<0,001$). Her iki grupta da entübasyondan sonraki 3. ve 5. dakikalardaki ölçümlerde DAB değerlerinin bazal değerlerine yakın seyrettiği, 7. dakika ölçümünde ise anlamlı olarak bazal değerinin altında olduğu, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadığı görüldü($p>0,05$).



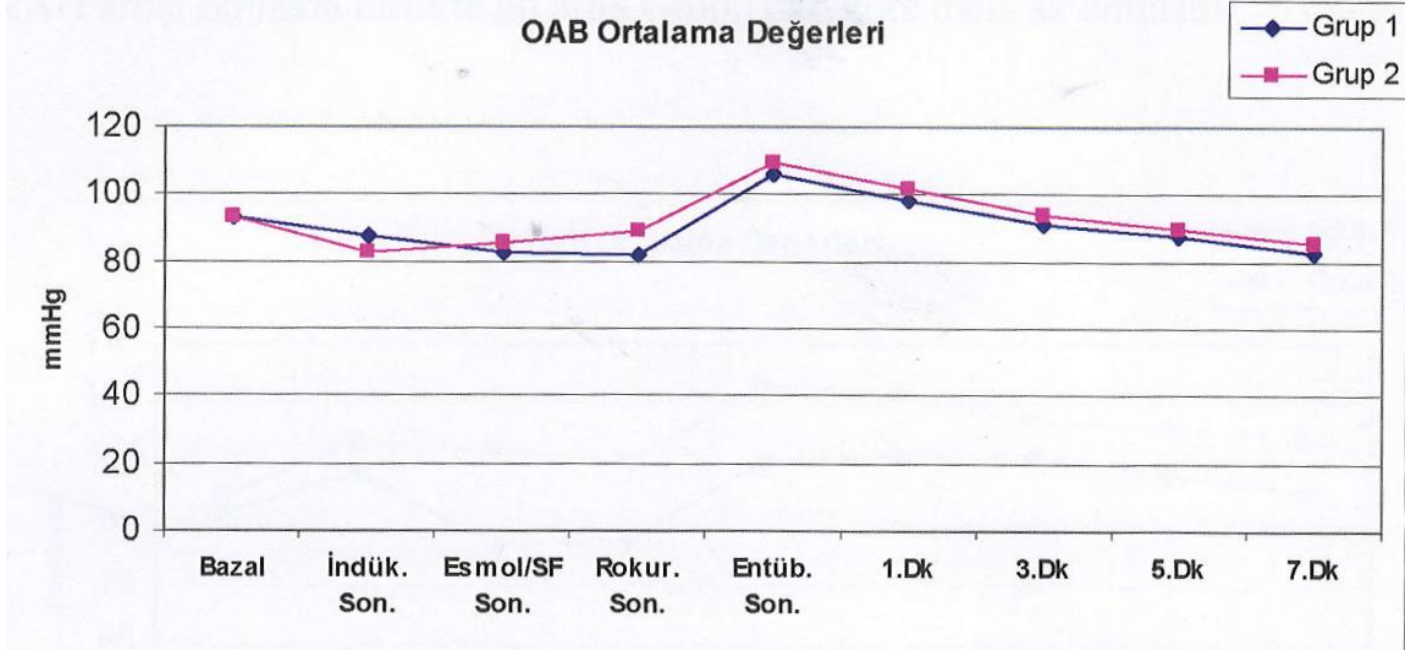
Şekil 6: Grupların DAB değerleri

Tablo 8: Grupların OAB değerlerinin karşılaştırılması(ort mmHg±SS)

OAB	Grup I	Grup II	t	p
Bazal	93,5±11,74	93,23±10,69	0,09	0,927
indüksiyon sonrası	87,2±13,11	82,63±14,43	1,28	0,205
Esmolol/SF sonrası	82,83±11,8	85,2±13,76	-0,72	0,477
Rokuronyum sonrası	82,03±10,11	89,27±9,39	-2,87	0,006
Entübasyon sonrası	105,9±15,42	109,67±14,69	-0,97	0,337
1.Dakika	98,47±14,9	101,7±14,9	-0,84	0,404
3.Dakika	90,87±11,5	93,67±11,66	-0,94	0,353
5.Dakika	87,33±13,57	89,37±13,59	-0,58	0,564
7.Dakika	82,79±13,59	85,67±14,42	-0,79	0,434
F	21,54	25,61		
p	0,0001	0,0001		

Grupların OAB değerlerinin karşılaştırılmasında; Her iki grubun bazal ölçümleri benzerdi($p>0,05$). Her iki grupta da OAB değerlerinde indüksiyon sonrası, çalışma ilacı ve rokuronyum sonrası azalma gözlemlendi. Bu azalma bazal değerlerle

karşılaştırmasında anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ölçüm zamanlarının gruplararası karşılaştırmasında sadece rokuronyum sonrası değerler arasında anlamlı fark bulundu. Entübasyon ile her iki grubun OAB değerleri bazal değerine anlamlı olarak üstünde yükseldi($p<0,001$). Her iki grupta da entübasyondan sonraki 3.,5. ve 7.dk ölçümlerde OAB değerlerinin bazal değerlere yakın seyrettiği($p>0,05$) gruplararası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadığı görüldü($p>0,05$)



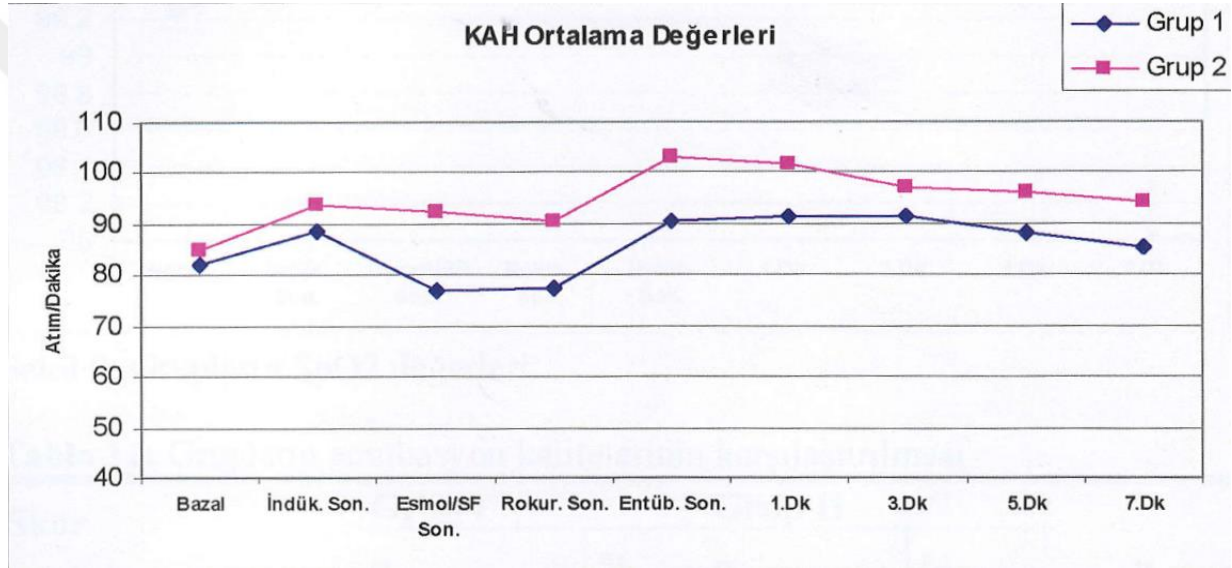
Şekil 7: Grupların OAB değerleri

Tablo 9: Grupların KAH değerlerinin karşılaştırılması(ort.at1m/dk±SS)

KAH	Grup I	Grup II	t	p
Bazal	81,8±15,49	84,57±15,29	-0,70	0,489
indüksiyon sonrası	88,43±13,11	93,77±14,75	-1,48	0,144
Esmolol/SF sonrası	76,67±10,03	92,2±14,07	-4,92	0,0001
Rokuronyum sonrası	77,2±10,87	90,2±16,08	-3,67	0,001
Entübasyon sonrası	90,4±12,18	102,83±13,93	-3,68	0,001
1.Dakika	91,13±12,03	101,63±13,84	-3,14	0,003
3.Dakika	91,43±13,45	97,07±14,47	-1,56	0,124
5.Dakika	88,13±13,69	95,97±15,39	-2,08	0,042
7.Dakika	85,2±13,93	94,17±15,61	-2,35	0,022
F	15,44	12,94		
P	0,0001	0,0001		

Grupların KAH değerlerinin karşılaştırılmasında; Her iki grubun bazal ölçümleri benzerdi($p>0,05$). Her iki grupta da KAH değerlerinin bazal değerle karşılaştırılmasında Grup I' de indüksiyon sonrası, Grup II'de indüksiyon sonrası, çalışma ilacı ve rokuronyum sonrasında artma gözlemlendi. Bu artma bazal değerlerle

çalışma ilacı ve rokuronyum sonrasında artma gözlemlendi. Bu artma bazal değerlerle karşılaştırmada anlamlı bulundu($p<0,001$). Ölçü zamanlarının gruplar arası karşılaştırmasında Grup I' de çalışma ilacının uygulanmasıyla kalp hızında azalma olmuş , bu azalma rokuronyum uygulanmasından sonra da devam etmiş , kalp atım hızı bazal değerlere yakın seyretmiştir. Grup II'de ise indüksiyonla birlikte artan kalp hızı, diğer tüm ölçüm zamanlarının bazal değerle karşılaştırılmasında anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,001$) Grup I'de de entübasyonla birlikte bazale göre anlamlı KAH artışı olmakla birlikte bu artış Grup II'ye göre daha az olmuştur.



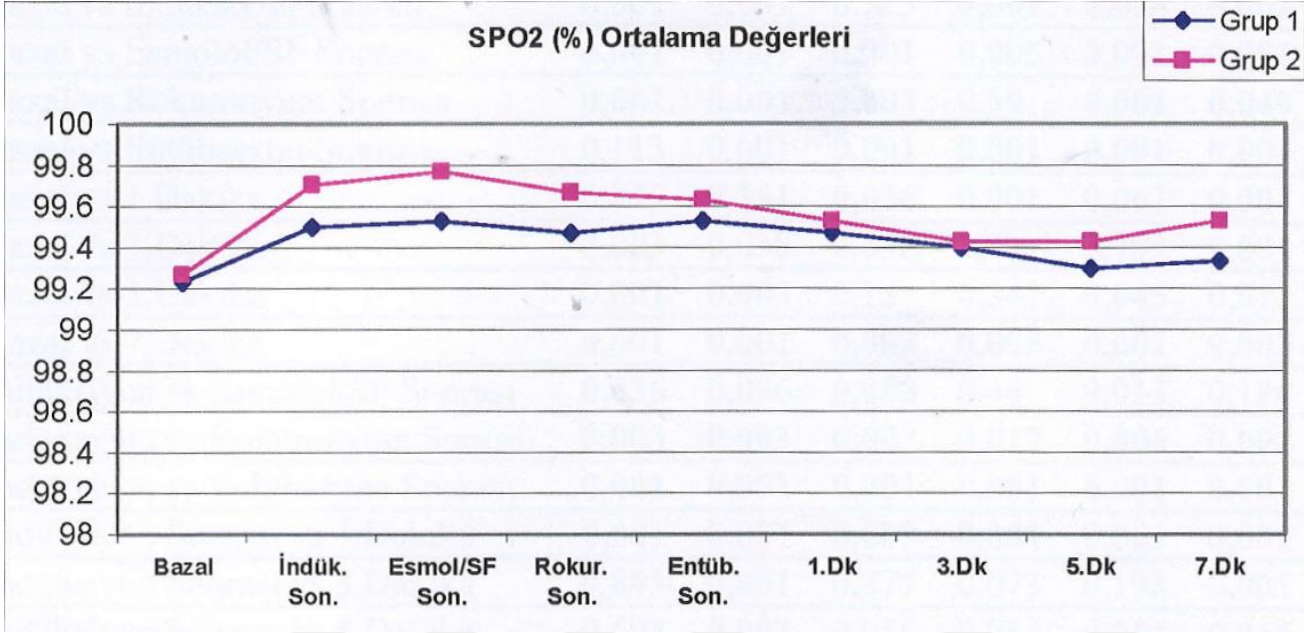
Şekil 8: Grupların KAH değerleri

Tablo 10:Grupların SpO2 değerlerinin karşılaştırılması(ort³/±SS)

SP02	Grup 1	Grup 2	t	p
Bazal	99.23±0.73	99.27±0.58	-0.20	0.846
indüksiyon Sonrası	99.5±0.68	99.7±0.53	-1.26	0.211
Esmolol/SF Sonrası	99.53±0.57	99.77±0.5	-1.68	0.099
Rokuronyum Sonrası	99.47±0.63	99.67±0.55	-1.32	0.194
Entübasyon Sonrası	99.53±0.57	99.63±0.49	-0.73	0.47
1.Dakika	99.47±0.63	99.53±0.51	-0.45	0.653
3.Dakika	99.4±0.56	99.43±0.57	-0.23	0.82
5.Dakika	99.3±0.6	99.43±0.57	-0.89	0.379
7.Dakika	99.33±0.55	99.53±0.51	-1.47	0.147
F	1,86	1,93		
P	0,551	0,468		

Grup I ve Grup II'nin bazal, indüksiyon sonrası, esmolol/SF sonrası, rokuronyum sonrası, entübasyon sonrası, 1., 3., 5., 7. dakika SAB ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Kısaca; SpO2 değerlerinin karşılaştırılmasında gerek grup içi gerekse gruplar arası karşılaştırılmalarda anlamlı fark tespit edilmedi($p>0,05$).



Şekil 9: Grupların SpO2 değerleri

Tablo 11: Grupların entübyasyon kalitelerinin karşılaştırılması

Skor	Grup I	Grup II			
	n	%	n	%	p
8	2	6,7	0		
9	28	93,3	30	100	0,238

Gruplar arasında entübasyon kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Her iki grupta da tüm olguların entübasyon kalitesi 8 ve 9 Puan (mükemmel) idi. Hiç bir hastada iyi, zayıf ya da kötü entübasyon yaşanmadı.

Newman Karşılaştırma Testi	Keuls	Çoklu	SAB		DAB		OAB		KTA	
			Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
Bazal vs İndüksiyon Sonrası			0,001	0,001	0,125	0,001	0,014	0,001	0,004	0,001
Bazal vs Esmolol/SF Sonrası			0,001	0,001	0,001	0,005	0,001	0,001	0,075	0,006
Bazal vs Rokuronyum Sonrası			0,001	0,001	0,001	0,59	0,001	0,049	0,075	0,049
Bazal vs Entübasyon Sonrası			0,113	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001
Bazal vs 1.Dakika			0,979	0,351	0,036	0,001	0,062	0,001	0,001	0,001
Bazal vs 3.Dakika			0,003	0,058	0,638	0,83	0,303	0,801	0,001	0,001
Bazal vs 5.Dakika			0,001	0,003	0,13	0,342	0,045	0,075	0,011	0,001
Bazal vs 7.Dakika			0,001	0,001	0,002	0,005	0,001	0,003	0,124	0,002
İndüksiyon vs Esmolol/SF Sonrası			0,036	0,096	0,008	0,46	0,013	0,186	0,001	0,398
İndüksiyon vs Rokuronyum Sonrası			0,003	0,003	0,007	0,017	0,006	0,008	0,001	0,107
İndüksiyon vs Entübasyon Sonrası			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,407	0,001
İndüksiyon Sonrası vs 1.Dakika			0,001	0,001	0,009	0,001	0,003	0,001	0,234	0,001
İndüksiyon Sonrası vs 3.Dakika			0,845	0,001	0,377	0,073	0,198	0,001	0,256	0,15
İndüksiyon Sonrası vs 5.Dakika			0,698	0,002	0,956	0,084	0,964	0,016	0,886	0,396
İndüksiyon Sonrası vs 7.Dakika			0,128	0,035	0,058	0,92	0,123	0,303	0,106	0,895
Esmolol/SF vs Rokuronyum Sonrası			0,567	0,019	0,4	0,035	0,469	0,056	0,624	0,104
Esmolol/SF vs Entübasyon Sonrası			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Esmolol/SF Sonrası vs 1.Dakika			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Esmolol/SF Sonrası vs 3.Dakika			0,114	0,001	0,002	0,153	0,001	0,001	0,001	0,029
Esmolol/SF Sonrası vs 5.Dakika			0,075	0,056	0,047	0,227	0,071	0,135	0,001	0,101
Esmolol/SF Sonrası vs 7.Dakika			0,288	0,451	0,567	0,62	0,822	0,866	0,001	0,417
Rokuronyum vs Entübasyon Sonrası			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Rokuronyum Sonrası vs 1.Dakika			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Rokuronyum Sonrası vs 3.Dakika			0,115	0,059	0,002	0,921	0,001	0,034	0,001	0,005
Rokuronyum Sonrası vs 5.Dakika			0,028	0,811	0,027	0,661	0,035	0,968	0,001	0,018
Rokuronyum Sonrası vs 7.Dakika			0,376	0,277	0,978	0,025	0,916	0,165	0,001	0,14
Entübasyon Sonrası vs 1.Dakika			0,025	0,007	0,004	0,001	0,001	0,002	0,318	0,446
Entübasyon Sonrası vs 3.Dakika			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,619	0,002
Entübasyon Sonrası vs 5.Dakika			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,17	0,001
Entübasyon Sonrası vs 7.Dakika			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,009	0,001
1.Dakika vs 3.Dakika			0,003	0,001	0,004	0,001	0,001	0,001	0,866	0,001
1.Dakika vs 5.Dakika			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,021	0,002
1.Dakika vs 7.Dakika			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002
3.Dakika vs 5.Dakika			0,958	0,063	0,179	0,544	0,058	0,017	0,084	0,397
3.Dakika vs 7.Dakika			0,282	0,002	0,001	0,05	0,001	0,001	0,007	0,119
5.Dakika vs 7.Dakika			0,068	0,014	0,009	0,01	0,021	0,016	0,001	0,207

Tablo 12: Grupların Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi

E-TARTIŞMA

Laringoskopi ve endotrakeal 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. 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 problemler ortaya çıkabilir. Hemodinamik yanıtta istenmeyen değişiklikleri önlemek için derin anestezi, topikal ve intravenöz lidokain, doğrudan etkili vazodilatörler, alfa veya beta adrenerejik blokerler, opioidler, magnezyum ve kalsiyum kanal blokerlerin kullanımı önerilmektedir.

Esmolol, hızlı başlangıç ve kısa etki süresi özelliklerine sahip, kardiyoselektif bir beta blokerdir. Laringoskopi ve entübasyon da dahil olmak üzere pek çok peroperatif uyarıya karşı adrenerejik yanıtı baskılamada klinik olarak etkin olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı kontrol etmek amacıyla esmolol kullanılmış , esmololün etkinliği ve entübasyon süresine etkisi serum fizyolojik(SF) uygulanan grup ile karşılaştırılmıştır. Ancak etik olmayacağı düşüncesi ile kontrol grubuna hiç bir ilaç vermemek yerine her iki gruba 1µg/kg dozda fentanil uygulanmıştır.

Rokuronyum 0,6mg/kg intravenöz olarak uygulanmasını takiben 60 sn içinde hemen hemen tüm hastalarda yeterli entübasyon koşulları sağlar.

Çalışmamızda TOF 1 süresi SF grubunda 88 sn iken esmolol uygulanan grupta 129 sn (% 44 uzamtış) olarak saptandı. İki grup arasında fark ileri derecede anlamlı bulundu($p<0,0001$).

Munoz ve ark. (57) rokuronyum öncesi uyguladıkları efedrinin (70 mcg/kg) entübasyon süresini kısalttığını bildirmişler, bu durumu efedrin ile artan kardiyak debi ve kas kan akımı sonucu kas gevşetici ilacın sinir-kas kavşağına daha hızlı ulaşması şeklinde yorumlamışlardır.

Ezri ve ark. (58) kas gevşetici olarak rokuronyum kullanılan efedrin ve esmololün entübasyon süresine etkisini plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmada bir gruba efedrin (70mcg/kg), ikinci gruba esmolol (500 mcg/kg), üçüncü gruba plasebo uygulamışlardır. Entübasyon süresini efedrin grubunda 52 sn ile en kısa, esmolol grubu 114 sn ile en uzun olarak bulmuşlardır ($p<0,0001$). Bu farklılığı Munoz ve ark.(57) gibi kardiyak debideki değişimlerle açıklamışlardır.

Szmuk ve ark. (59) kas gevşetici olarak rokuronyum kullanılan iki grupta efedrin ve esmololün entübasyon süresine etkisini karşılaştırmışlar, esmolol grubunda süreyi istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulmuşlardır ($p<0,001$).

Çalışmamızda esmolol uygulanan grupta entübasyon süresi uzun bulunmuş , kontrol grubuyla anlamlı derecede fark tespit edilmiştir.($p<0,0001$)

Endotrakeal entübasyon işlemi TOF 1 görüldüğünde gerçekleştirildi. Böylece Gruplar arasında entübasyon kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, Esmolol grubunda TOF I olma süresi anlamlı olarak uzun bulundu.

Sharma ve ark'nın (60) yaptıkları bir çalışmada 3 gruba ayrılan 45 tedavi edilmiş hipertansif hastaya esmolol 100 mg, esmolol 200 mg ve normal salin intravenoz uygulanarak entübasyona hemodinamik etkiler 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 ilacının uygulanmasını takiben arteryal tansiyonda ve KAH' da belirgin düşüş gözlemlendi belirtilmiştir. Yan etkiler de göz önüne alındığında esmolol 100 mg dozunun tedavi edilmiş hipertansif hastalarda entübasyona hemodinamik yanıtın kontrolünde etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Korpinen ve ark. (61) çift kör randomize olarak yaptıkları esmolol (2mg/kg), alfentanil(0,03mg/kg), esmolol(1mg/kg) + alfentanil(0,015mg/kg) uygulanan çalışmada, indüksiyonda gelişen hemodinamik yanıtlar (QTc intervalı, nabız, arteriyel tansiyon) karşılaştırıldığında; alfentanil+esmolol kombinasyonunun hemodinamik yanıtları kontrol etmede ve düşük yan etki insidansı nedeniyle daha elverişli bulmuşlardır.

John L. ve ark. (62) laringoskopi ve endotrakeal entübasyon sonrası gelişen arteriyel tansiyon ve kalp hızı artışının önlenmesinde esmolol(1mg/kg) ve nikardipin(30µg/kg) ve her ikisinin birlikte kullanıldığı grupları kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Kalp atımındaki yükselmenin kontrol grubundan farklı olmadığı, kan basıncındaki yükselmenin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diğer gruplarda daha düşük olduğu fakat en iyi kontrolün her iki ilacın birlikte kullanıldığı grupta sağlandığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda her iki gruba da fentanil uygulanmış, ancak esmololün birlikte uygulandığı grupta hemodinamik kontrol daha iyi sağlanmıştır.

Steven ve ark. (63) 200mg lidokain, 200µg fentanil ve 150mg esmololun endotrakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıt etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada yalnızca esmolol grubunda taşikardi ve arteriyel kan basıncı değerlerindeki yükselmelerin yeterli şekilde kontrol edilebildiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda grup içi SAB değerleri incelendiğinde anestezi induksiyonu sonrası azalan kan basıncının esmolol grubunda ilaç uygulaması ile daha da azaldığı, entübasyon ile yükselmekle beraber bazal değerle karşılaştırmada anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Oysaki SF grubunda entübasyona hemodinamik yanıt baskılanamamış, kan basıncı bazal değere göre anlamlı olarak yükselmiştir.

Literatürde farklı dozlar ve kombinasyonlarla kullanılan esmolol, bu çalışmada çok daha düşük dozda yükleme ve infüzyonla birlikte uygulanmış ve hastaların hiç birinde bradikardi ve hipotansiyona yol açmadan, entübasyona hemodinamik yanıt baskılamada yeterli etki göstermiştir.

Gruplararası karşılaştırmada ise bu ölçümde kontrol grubunda indüksiyon sonrası azalan kan basıncı değerlerinin rokuronyum uygulamasından sonra yükseldiği, oysa esmolol uygulanan grupta indüksiyon sonrası azalan kan basıncı değerlerinin rokuronyum . uygulanmasından fazla etkilenmediği gözlenmiştir. Esmolol grubunda rokuronyumun neden olduğu enjeksiyon ağrısında oluşan hemodinamik yanıtı da önlediği kanaatine varılmıştır.

Diyastolik arter basınçları ve OAB kıyaslandığında iki grup arasında rokuronyum sonrası ölçülen değer dışında bir farklılık bulunmamıştır. Rokuronyum sonrası ölçülen değer esmolol grubunda daha düşük bulunmuştur ($p=0.03$). Bu farklılık SAB'deki farklılık ile uyumlu olup esmololun etkisiyledir.

Kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında çalışmamızda çalışma ilacı sonrası değerler her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. Esmolol grubunda taşikardik yanıt SF grubuna göre daha iyi kontrol edilmiştir.

Bu bulguların ışığında esmolol+fentanilin, fentanile (SF grubu) göre laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen taşikardik yanıtı engellemede daha etkili olduğu kanaatine varılmıştır. Kardiyak debi, kalp atım hızının, kardiyak atım volümü ile çarpımı şeklinde ifade edilmektedir. Ezri, Munoz ve ark.'nın çalışmalarında olduğu gibi, çalışmamızda gruplar arasındaki TOF süreleri arasındaki farklılık esmololun kalp atım hızını yavaşlatması dolayısıyla kas-sinir kavşağına daha yavaş kas gevşetici geçmesi şeklinde açıklanabilir.

Grupların SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında da her iki grup arasında bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda kardiyoselektif bir β bloker olan esmololün diğer sistemler üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi tespit edilmemiştir. Nonselektif β blokerlerin solunum sistemi üzerine olumsuz etkileri gözönüne alındığında esmololun bu açıdan da iyi bir seçenek olacağı düşünülebilir.

Çalışmamızda entübasyonun kalitesi her iki grupta da benzer bulunmuştur. Sinir kas monitorizasyonu sayesinde uygun kas gevşeme zamanı tespit edilebilmiş, bu sayede entübasyon işlemi sorunsuz tamamlanmıştır. Her iki grupta da mükemmel entübasyon şartlarına ulaşılmıştır. Bu durum kas-sinir monitorizasyonun doğruluğunun da bir göstergesidir.

Sonuç olarak laringoskopi ve endotrakeal entilbasyona karşı gelişen yanıtı kontrol etmede kullanılan esmolol, fentanil ile birlikte kullanıldığında istenilen kontrolü sağlamış , ancak entübasyon süresini uzatmıştır. Bu nedenle indüksiyonda esmolol kullanıldığında bu ilacın entübasyon süresini uzatmadaki etkisini göz önüne alarak gerek entübasyon zamanını belirlemede gerekse idame ve ekstübasyonda kas sinir monitorizasyonundan yararlanmanın uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

F- SONUÇ

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona yanıt olarak gelişen hipertansiyon ve taşikardi kardiyak rezervi sınırlı yada SSS patolojisi olan hastada çok ciddi sonuçlara sebep olabilmektedir.

Çalışmamızda esmololün laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı etkisi değerlendirildi. Tiyopental, fentanil ile indüksiyon sonrası Grup I'deki hastalara esmolol 0.5 mg/kg bolus 1 dk.'da uygulandıktan sonra 0.25mcg/kg/dk infüzyonuna başlandı. II. Gruptaki hastalara 0.05ml/kg serum fizyolojik bolus olarak 1dk.'da uygulandıktan sonra infüzyonuna geçildi. Her iki gruptaki hastalara kas-sinir monitorizasyonu uygulandı. Her iki grupta da SAB, DAB, OAB değerlerinde indüksiyon sonrası, çalışma ilacı ve rokuronyum sonrası azalma gözlemlendi. Bu azalma bazal değerlerle karşılaştırılarda anlamlı bulundu($p<0,001$). Ölçüm zamanlarının gruplar arası karşılaştırılmasında sadece rokuronyum sonrası değerler arasında anlamlı fark bulundu($p<0,001$). Grupların KAH değerlerinin karşılaştırılmasında; Her iki grubun bazal ölçümleri benzerdi($p>0,05$). Her iki grupta da KAH değerlerinin bazal değerle karşılaştırılmasında Grup I' de indüksiyon sonrası, Grup II' de indüksiyon sonrası, çalışma ilacı ve rokuronyum sonrasında artma gözlemlendi. Bu artma bazal değerlerle karşılaştırılarda anlamlı bulundu($p<0,001$).

Her iki grupta da entübasyon kalitesi mükemmel olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilememiştir.

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı gelişen hemodinamik yanıtları kontrol etmede esmolol kullanımı durumunda entübasyon süresinin uzayacağı, gerekli hallerde sinir-kas monitorizasyonundan yararlanmanın faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

G-ÖZET

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyonda hemodinamik yanıt olarak sıklıkla hipertansiyon ve taşikardi gelişir. Bu hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla kullanılan esmololun etkinliği ve rokuronyum etki başlama süresine etkisi bu çalışmada araştırılmıştır.

Çalışmamıza ASA I, II gruba dahil 18-60 yaşları arasında, elektif cerrahi uygulanacak normotansif rastgele 2 gruba ayrılarak dahil edildi.

Midazolam 0,03 mg/kg dozundan intravenoz yolla premedikasyon uygulanan hastalara tiyopental, fentanil ile indüksiyon uygulandıktan sonra Grup I' e esmolol 0,5 mg/kg bolus ve ardından 0,25 mcg/kg/dk infüzyon ya da Grup II'ye 0,05ml/kg serum fizyolojik bolus olarak sonra infüzyonuna geçilerek, sinir-kas monitorizasyonunda TOF I olduğunda entübasyon gerçekleştirildi. Olguların noninvaziv arter basınçları, kalp hızları, periferik O₂ satürasyonları ve TOF I olma zamanları kaydedildi.

Sonuç olarak esmololun entübasyona ve hemodinamik yanıtı önlemede etkili olduğu ancak rokuronyumun etki başlama süresini önemli ölçüde arttırdığı gözlemlendi.

H-KAYNAKLAR

1. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Yater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. Br J Anaesth 1983; 55(9): 855- 60.
2. Edwards ND, Alford AM, Dobson PM, Peacock JE, Reilly CS. Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. Br J Anaesth 1994; 73(4): 537-9.
3. Esener Z: Endotrakeal entübasyon. Klinik Anestezi, 3. baskı Logos yayınevi istanbul 2004; 243-273.
4. G. Edward Morgan, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray. Adrenerjik agonistler ve antagonistler. Klinik Anesteziyoloji, 4. baskı Güneş kitabevi, Ankara 2005; 251-2
5. Eamon P, Venkat R, et al. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. Can J Anesth 1993; 703- 5.
6. Shiraishi K, et al. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. Can J Anesth 1992; 39: 216- 22.
7. Meistelman D, et al. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Can J Anesth 1992 39: 665- 68.
8. Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. Br J Anaesth 1994;72(1):86- 8.

9. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KT. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. Br J Anaesth 1993;71(2):222- 6.
10. Cooper RA, Mirakhut RK, Wierda JM, Maddineni VR Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with and without renal failure. Eur J Anaesthesiol Suppl. 1995; 11: 43- 4
11. Naguip, et al. Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. Anesthesiology 1994; 81: 1145- 52.
12. Vuksanaj D, Fisher DM. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4- 11 years. Anesthesiology. 1995; 82(5): 1104- 10.
13. Hull JM, Robertson EN, et al. Effect of rocuronium and vecuromum on intraocular pressure. Br J Anaesth 1992; 69 (5): 534- 6
14. Khalil MD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with chirosis. Anesthesiology 1994; 80: 326- 34.
15. Morthy S, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. Anesth Analg 1995; 80: 234- 7.
16. Kayaalp O.: Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri. Tıbbi Farmakoloji. Altıncı baskı Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara. 1992 cilt 2; 1316- 49.
17. _ Miller RD. Miller's Anesthesia. 6th ed. Churchill Livingstone, Orlando, Fl. 2005; 9
18. Esener Z: Otonom sinir sistemine ilaçların ve anestezinin etkisi. Klinik Anestezi, 3. baskı logos yayınevi İstanbul 2004; 188-9.

19. Murthy VS, Frishman WH. Controlled beta-receptor blockade with esmolol and fleistolol. *Pharmacotherapy* 1988;8(3):168- 82.
20. G. Edward Morgan, Maged S. _Mikhail, Michael J. Murray. Adrenerjik agonistler ve antagonistler. *Klinik Anesteziyoloji*, 4. baskı Güneş kitabevi Ankara 2005; 251-2
21. Kaplan JA. Dupont critical care lecture: role of ultrashort-acting beta-blockers in the perioperative period. *J Cardiothorac Anesth* 1988;2(5):683- 91
22. Wiest D. Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(3):190- 202.
23. Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin C, Matloff JM. Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985 23; 56(11):49- 56.
24. Yutaka O, Kiyonobu N. The Short-Acting - 1 Adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal. intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 100: 733-7..
25. Wolfgang H, Stefan Z, Margret HG. The effect of esmolol on cerebral blood flow, Cerebral vasoreactivity and cognitive performance: A Functional Magnetic Resonance Imaging study. *Anesthesiology* 2005; 102: 41- 50.
26. Collect BJ. Opioid tolerance: The clinical perspective. *Br J Anaesth* 1999; 81: 58- 68.
27. Ylicel A. Hasta Kontrollü Analjezi, 1. Baskı MER Matbaacılık ve Yayıncılık İstanbul. 1997: 64- 76.
28. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı Hacettepe TAŞ Kitapçılık, Ankara 2002;916-37

29. Esener Z: Kardiyovasküler cerrahide anestezi. Klinik Anestezi, 3. baskı Logos yayınevi, İstanbul 2004; 333.
30. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of i.v. opioids during the peroperative period. *Br J Anaesth* 1998; 81(1): 38- 50.
31. Miller RD. Miller's Anesthesia. 6th ed. Churchill Livingstone, Orlando, Fl. 2005; 410
32. Collins VJ. Intravenous Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. Principles of Anesthesia; 3th edition, Lea-Febriger, Philadelphia, 1993; Vol.1 26:701-734
33. Diefenbach C. Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromusküler monitorizasyon. 2. Baskı İstanbul, Turgut yayıncılık 1999; 118-22.
34. G. Edward Morgan, Maged S. Mikhail, Michael J. Nöromusküler bloke edici ilaçlar. Klinik Anesteziyoloji, 4. baskı, Güneş kitabevi, Ankara 2005; 206-8
35. Dreyer F. Acetylcholine receptor. *Br J Anaesth*. 1982 Feb; 54(2):115-30.
36. Miller RD. Miller's Anesthesia. 6th ed. Churchill Livingstone, Orlando, Fl. 2005; 8
36. Bowman WC, Patrick J. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980; 59: 935- 43.
37. Luetje CW, Patrick J. Both alpha- and beta-subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*. 1991; 11(3):837-45

38. Chinmuh L, Katz RL. Muscle relaxant clinical and basic science update and commentary. *Peroperative Medicine and Pain* 2005; 24: 154-64.
39. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Churchill Livingstone, Orlando, Fl. 2005; 483
40. Standaert FG. Release of transmitter at the neuromuscular junction *Br J Anaesth*. 1982 Feb; 54(2):131-45.
41. Pumplin DW, Fambrough DM. Turnover of acetylcholine receptors in skeletal muscle *Annu Rev Physiol*. 1982; 44: 319- 35.
42. Stya M, Axelrod D. Mobility of extrajunctional acetylcholine receptors on denervated adult muscle fibers. *J Neurosci*. 1984; 4(1): 70- 4.
43. Martyn JAJ, White DA, et al. Up and down regulation skeletal muscle acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 1992; 76:822- 30.
44. Karlin A. The anatomy of a receptor. *Neuroscience Commentaries*. 1983; 1: 111-22.
45. Pavalth GK, Rick K, et al. Localization of muscle gene products in nuclear domains. *Nature* 1989; 337:570- 73.
46. Hall ZW, Ralston E. Nuclear domains in muscle cells. *Cell*. 1989 1; 59(5):771-2.
47. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Churchill Livingstone, Orlando, Fl. 2005; 492-7
48. Bowman WC: Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1982; 54(2):147- 60.

49. Miller RD. Miller's Anesthesia. 6th ed. Churchill Livingstone, Orlando, Fl. 2005; 541-3
50. Lam HS, Cass NM, Ng KC. Electromyographic monitoring of neuromuscular block. Br J Anaesth 1981; 53(12):1351-7.
51. Miller RD. Miller's Anesthesia. 6th ed. Churchill Livingstone, Orlando, Fl. 2005; 487
52. Esener Z. Sinir-kas iletiminin gözlem ve ölçüm yöntemleri. Klinik Anestezi, 3. baskı Logos yayınevi İstanbul 2004; 161-8.
53. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, Koscielniak-Nielsen Z, Skovgaard LT, Ostergaard D. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. Acta Anaesth Scand. 1996; 40(1):59-74.
54. Thomas M, Hemmerling MD, Donati F. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercili muscle. Can J Anesth 2003; 50:779-94.
55. Kopman AF. Tactile evaluation of train-of-four count as an indicator of reliability of antagonism of vecuronium- or atracurium-induced neuromuscular blockade Anesthesiology 1991;75(4):588-93
56. Cooper R, Mirrahur RK, et al. Comparison of intubations conditions after administration of rocuronium and succinylcholine. Br J Anaesth 1992; 69:269-73.
57. Muñoz HR, Gonzalez AG, Dagnino JA, Gonzalez JA, Perez AE. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. Anesth Analg 1997;85(2):437-40.
58. T. Ezri, P. Szmuk, R. D. Warters, R. E. Gebhard, E.G. Pivalizza and J. Katz. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and

•
esmolol - the role of cardiac output. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47:1067-72

59. Szmuk P, Ezri T, Chelly JE, Katz J. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg*. 2000;90(5):1217-9.

60. Sharma S, Mitra S, Grover VK, Kalra R. Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. *Can J Anaesth*. 1996;43(8):778-82

61. Karpinen R, Saamivaara L, Siren K, Sama S. Modification of the haemodynamic responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation with alfentanil, esmolol and their combination. *Can J Anaesth*. 1995;42(4):298-304.

62. John L. Atlee, M. Saeed Dhamee, Timothy L. Olund and Varghese George, The use of esmolol, nicardipine, or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation *Anesth Analg* 2000;90:280-5

63. Steven M., et al.: Which drug prevention tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: Lidocaine, fentanyl or esmolol. *Anesth Analg*, 1991; 72: 482-

6