

# Sıçanlarda Esmolol İnfüzyonu Sonrasında Beta Bloker Kesilme Sendromunun Araştırılması

## Investigation of Beta Blocker Withdrawal Syndrome After Esmolol Infusion in Rats

Dr. Ayşe Pelin GİRĞİN,<sup>a</sup>  
Dr. Hasan HEPAĞUŞLAR,<sup>a</sup>  
Dr. Nil HOCAOĞLU AKSAY,<sup>b</sup>  
Dr. Zahide ELAR,<sup>a</sup>  
Dr. Yeşim TUNÇOK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
<sup>b</sup>Farmakoloji AD,  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 20.10.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2009

2006 TARK'nde sözlü olarak  
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Ayşe Pelin GİRĞİN  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dr\_pelingirgin@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışmada;  $\beta_1$  reseptör blokleri olan esmololün, ani kesilmesi sonrasında beta bloker kesilme sendromuna neden olup olmadığı araştırıldı. **Gereç ve Yöntemler:** DEÜTF Deneysel Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu onayı sonrası trakeostomi ve invaziv monitörizasyon uygulanan 18 adet Wistar-Albino sıçanda, kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter basıncı (OAB)'na ait başlangıç değerleri kaydedildi. Kontrol grubuna (n= 6); bolus doz sonrası, %0,9 NaCl 45 dk süreyle infüze edildi. E150 (n= 6) ve E300 gruplarına (n= 6); esmolol, 0,5 mg/kg bolus sonrası, 45 dk süreyle, sırasıyla, 150 ve 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozlarında infüze edildi. İnfüzyon süresince ve infüzyonun kesilmesinden sonraki 30 dk boyunca kaydedilen hemodinamik veriler, başlangıç değerlerinin yüzdesi olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmede varyans analizi ve Student's t testi kullanıldı,  $p < 0,05$  düzeyi anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Gruplar arasında, başlangıç değerleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Kontrol, E150 ve E300 gruplarında KAH yüzdeleri, infüzyon sonunda; %99,0 ( $p > 0,05$ ), %77,7 ( $p < 0,01$ ), %79,5 ( $p < 0,01$ ) ve infüzyon sonrası 30. dk'da; %98,8 ( $p > 0,05$ ), %93,6 ( $p > 0,05$ ), %87,3 ( $p < 0,05$ ) (sırasıyla) olarak; OAB yüzdeleri ise, infüzyon sonunda; %89,5 ( $p < 0,05$ ), %62,8 ( $p < 0,01$ ), %62,5 ( $p < 0,01$ ) ve infüzyon sonrası 30. dk'da %80,3 ( $p < 0,01$ ), %79,4 ( $p < 0,01$ ), %77,7 ( $p < 0,05$ ) olarak belirlendi (sırasıyla). Otuz dk'lık izleme ait hemodinamik veriler başlangıç değerlerinin üzerine çıkmadı. **Sonuç:** Sıçanlarda, bolus dozu takiben, 150 ve 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozlarında uygulanan esmolol infüzyonunun ani kesilmesi sonrasında beta bloker kesilme sendromuna neden olmadığı belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Sıçanlar, wistar; adrenerjik beta-antagonistler; esmolol

**ABSTRACT Objective:** In this randomized, controlled, experimental study, we investigated if esmolol,  $\beta_1$  receptor blocker, causes beta blocker withdrawal syndrome or not after abrupt cessation. **Material and Methods:** After tracheostomy and invasive monitorization, baseline values of heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) were recorded in 18 male Wistar rats. In control group (n= 6); after a bolus dose, 0.9% NaCl was infused for 45 minutes. In groups of E150 (n= 6) and E300 (n= 6), after a bolus dose (0.5 mg/kg), esmolol was infused with doses of 150 or 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  for 45 minutes, respectively. The hemodynamic values obtained during infusion period and following 30 minutes were given as percentages of the baseline. Variance analysis and Student's t test were performed and a value of  $p < 0.05$  was considered significant. **Results:** No statistical significance was found in regard to baseline values among groups ( $p > 0.05$ ). Percentages of HR were 99.0% ( $p > 0.05$ ), 77.7% ( $p < 0.01$ ), 79.5% ( $p < 0.01$ ) at the end of infusion, and 98.8% ( $p > 0.05$ ), 93.6% ( $p > 0.05$ ), 87.3% ( $p < 0.05$ ) at the 30<sup>th</sup> minute after stopping infusion in groups of control, E150 and E300, respectively. In those groups, percentages of MAP were 89.5% ( $p < 0.05$ ), 62.8% ( $p < 0.01$ ), 62.5% ( $p < 0.01$ ) at the end of infusion, and 80.3% ( $p < 0.01$ ), 79.4% ( $p < 0.01$ ), 77.7% ( $p < 0.05$ ) at the 30<sup>th</sup> minute after the end of infusion, respectively. During 30 minutes of observation period, hemodynamic values did not exceed the baseline. **Conclusion:** It is determined that, after a bolus dose of esmolol, abrupt withdrawal of its infusion at doses of 150 or 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , do not cause beta blocker withdrawal syndrome in rats.

**Key Words:** Rats, wistar; adrenergic beta-antagonists; esmolol

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2010;8(3):180-8

**B**eta adrenerjik reseptör blokleri kullananlarda, ilacın ani kesilmesi sonrası; hipertansiyon, taşikardi, tremor, kızarıklık, terleme ve baş ağrısı ile karakterize  $\beta$  bloker kesilme sendromu ortaya çıkabilir.<sup>1</sup> Beta bloker kesilme sendromunun klinik önemi; özellikle kardiyak problemi olan hastalarda, ventriküler aritmi,<sup>2</sup> geçici anjinal atak,<sup>3</sup> miyokardial iskemi,<sup>4</sup> akut miyokard infarktüsü (AMİ)<sup>5,6</sup> ve ölüm<sup>6</sup> gibi istenmeyen kardiyak olayların gelişimine katkıda bulunmasıdır. Beta blokerlerin kesilmesi sonrasında ortaya çıkabilecek rebound etkilerin minimize edilmesi için, tedavinin kademeli olarak kesilmesi<sup>7</sup> veya bu ilaçların kesilmesi sırasında çeşitli önlemlerin alınması önerilmektedir.<sup>4,8</sup>

Esmolol, çok kısa etkili, intrinsek sempatikomimetik aktivitesi (İSA)'si ve membran stabilize edici özelliği olmayan,  $\beta_1$  selektif adrenerjik reseptör blokleridir.<sup>1,9</sup> Esmolol, klinik kullanıma girdiği ilk yıllarda hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi nedeniyle, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona sekonder gelişen hemodinamik değişikliklerin sağaltımı gibi genellikle kısa süreli tedavilerde ve bolus olarak uygulanmıştır.<sup>10,11</sup>

Ancak, son yıllarda esmololün, cerrahi girişimler sırasında kontrollü hipotansiyon oluşturulması,<sup>12</sup> perioperatif iskeminin önlenmesi,<sup>13</sup> miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılması,<sup>14</sup> postoperatif hemodinamik dalgalanmaların azaltılması<sup>15</sup> ve AMİ prevalansının düşürülmesi<sup>16</sup> gibi değişik endikasyonlarla, infüzyon şeklinde ve uzun süreli kullanımı gündeme gelmiştir. Bu nedenle diğer  $\beta$  blokerlere benzer şekilde esmololün, beta bloker kesilme sendromu oluşturup oluşturmadığı önem kazanmıştır.

Bu deneysel çalışmanın amacı; anestezi altındaki sıçanlarda, iki farklı dozda uygulanan esmolol infüzyonu sonrasında, ilacın ani kesilmesi ile beta bloker kesilme sendromu gelişip gelişmediğinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensipleri doğrultusunda gerçekleştirildi. Çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan ağırlıkları 250-320 g arasında değişen, 18 adet erişkin, erkek, Wistar-Albino türünde sıçan kullanıldı. Sıçanlar araştırma başlangıcına kadar; en az 3 gün süreyle, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Beslenme, standart gıda (pellet yemi) ile sağlandı ve su kısıtlanması uygulanmadı. Deneyden 12 saat önce sıçanlar aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

Sıçanların anestezileri, intraperitoneal (IP) uygulanan 500 mg/kg Üretan (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA) ve 50 mg/kg  $\alpha$ -kloraloz (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA) ile sağlandı. Spontan solunumları korunan sıçanlara, anestezi uygulamasından yaklaşık 20 dk sonra, cerrahi trakeostomi açıldı ve trakea içine 8 Gauge nasogastrik kanül yerleştirilip tespit edilerek hava yolu açıklığı sağlandı.

İnvaziv sistemik arter basıncının izlenmesi ve kan örneği alınması amacıyla sağ karotid arter heparinize serum fizyolojik (100 Ü/mL) içeren bir polietilen kanül (PE 50 OD mm [in.] .97 [.038] ID mm [in.] .58 [.023]) ile kanüle edildi. Çalışmada kullanılan ilaçların infüzyonunu sağlamak amacıyla sol internal juguler vene aynı tipte bir polietilen kanül yerleştirildi.

D<sub>2</sub> derivasyonda kalp atım hızı ve ritim takibi amacıyla, EKG kabloları sağ el, sol el ve sağ ayağa yerleştirildi. Vücut sıcaklığının izlenmesi amacıyla sıçanın sırt bölgesine eksternal bir ısı probu yerleştirildi ve çalışma boyunca sıçanların normotermik (37 °C) olması için çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu.

Trakeostomi açılması, arter ve ven kanülasyonları sırasındaki kan kaybı nedeniyle sıçanlara, 0,5 mL %0,9'luk NaCl solüsyonu intravenöz bolus şeklinde uygulandı ve ardından 2 mL/saat infüzyonuna (Braun, Perfusor Compact S, Ger-

many) başlandı. Sıçanlara deney boyunca trakeostomi kanülü aracılığıyla %100 oksijen insüfle edildi.

Arter kanülüne bağlanan bir basınç transdüseri (MLT844 Physiological Pressure Transducer, Interlab LTD, İstanbul, Türkiye) ile ortalama arter basıncı (OAB), EKG ile kalp atım hızı (KAH) ve eksternal bir ısı probu ile vücut sıcaklığı, Data Acquisition Sistem (BIOPAC, MP30B-CE, 206B1564; USA) aracılığıyla kaydedildi.

Sıçanların monitörizasyonu sonrası, arteriyel kan gazları analizi için 20 IU/mL heparin içeren %0,9'luk NaCl solüsyonuyla yıkanmış insülin enjektörü ile 0,2-0,4 mL kan örneği alındı. Alınan kan örneğinin 3 katı volüme eşdeğer %0,9'luk NaCl solüsyonu intravenöz verildi.

Hemodinamik parametrelerin stabil duruma gelmesi için 15 dk beklendi (Stabilizasyon dönemi). Bu dönemin sonunda; OAB ve KAH'na ait başlangıç değerleri kaydedildi. Sıçanlar randomize olarak, her grupta altı deney hayvanı olacak şekilde; (i) Kontrol Grubu (%0,9'luk NaCl infüzyonu), (ii) E<sub>150</sub> Grubu (esmololün 150 µg/kg/dk infüzyonu) ve (iii) E<sub>300</sub> Grubu (esmololün 300 µg/kg/dk infüzyonu) olarak üç deney grubuna ayrıldı.

**Kontrol Grubu**'ndaki sıçanlara (n= 6); %0,9'luk NaCl solüsyonu, intravenöz 0.5 mL bolus uygulaması sonrası, 45 dk boyunca 2 mL/saat infüzyonla verildi.

**E<sub>150</sub> Grubu**'ndaki sıçanlara (n= 6); Esmolol hidroklorür 0,5 mg/kg intravenöz bolus uygulaması sonrası (bolus volümü 0,5 mL), 45 dk boyunca 150 µg/kg/dk infüzyonla verildi (toplam infüzyon volümü 1,5 mL).

**E<sub>300</sub> Grubu**'ndaki sıçanlara (n= 6); Esmolol hidroklorür 0,5 mg/kg intravenöz bolus uygulaması sonrası (bolus volümü 0.5 mL), 45 dk boyunca 300 µg/kg/dk infüzyonla verildi (toplam infüzyon volümü 1,5 mL).

İnfüzyon dönemi ve çalışma ilaçlarının infüzyonunun kesilmesinden sonraki 30 dk boyunca, OAB ve KAH değerleri 5 dk aralarla kaydedildi. Başlangıç değerleri %100 kabul edi-

lerek, çalışma boyunca saptanan hemodinamik değerler, başlangıç değerlerine göre yüzde olarak ifade edildi.

Çalışma sonunda arter kan gazları analizi için kan örneği alındı ve intravenöz 100 mg/kg tiyopental verilerek sıçanların yaşamları sonlandırıldı. Ortaya çıkan atıklar bu birimin kurallarına göre yok edildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Vücut ağırlığı, arteriyel kan gazları değerleri, başlangıç (stabilizasyon dönemi sonu), 45 dk'lık infüzyon dönemi sonu ve ilaç infüzyonu kesildikten sonraki 30. dk'da elde edilen hemodinamik değerler ile, çalışma boyunca elde edilen ve başlangıç değerlerine (%100) göre yüzde olarak ifade edilen hemodinamik veriler; gruplar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve izleyen Tukey-Kramer testiyle karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Student's t testinin eşler arası farkın anlamlılık testi (paired t test) kullanıldı (GraphPad Prism Version 4.00.255, GraphPad Software, Inc.Ö). Tüm değerler ortalama ± standart hata (ort.±SH) olarak gösterildi. İstatistiksel olarak, p< 0,05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Sıçanların ortalama ağırlıkları kontrol grubunda 275,2 ± 9,3 g, E<sub>150</sub> grubunda 284,2 ± 8,4 g ve E<sub>300</sub> grubunda 280,8 ± 10,4 g olarak saptandı. Gruplar arasında ağırlık yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p> 0,05).

### KALP ATIM HIZI

Gruplara ait, başlangıç, infüzyon dönemi sonu ve infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da saptanan KAH değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Başlangıç ortalama KAH değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p> 0,05).

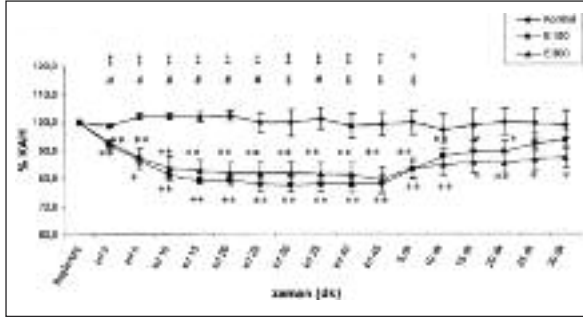
Tüm gruplarda, çalışma boyunca, başlangıç değerine (%100) göre saptanan KAH yüzde değişiklikleri Şekil 1'de sunulmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda; Kontrol grubunda KAH yüzdeleri;

**TABLO 1:** Gruplara ait kalp atım hızı değerleri (atım/dk, ort. ± SH).

	Kontrol (n= 6)	E <sub>150</sub> (n= 6)	E <sub>300</sub> (n= 6)
Başlangıç	423,8 ± 11,6	416,5 ± 17,2	404,2 ± 15,8
İnfüzyon Dönemi Sonu	419,2 ± 19,3	321,0 ± 3,2**,+	319,2 ± 16,1**,+
İnfüzyon Kesildikten Sonraki 30.dk	418,2 ± 21,8	388,3 ± 14,4	351,8 ± 18,3*

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \*p< 0,05, \*\*p< 0,01,

Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında †p< 0,01, Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında †p< 0,01, E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.



**ŞEKİL 1:** Her üç grupta; başlangıç değerine (%100) göre saptanan kalp atım hızı (KAH) yüzde değişiklikleri (inf: infüzyon).

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \*p< 0,05, \*\*p< 0,01,

Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> grubu arasında †p< 0,05, †p< 0,01, Kontrol ile E<sub>300</sub> grubu arasında †p< 0,05, †p< 0,01, E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

infüzyon dönemi sonunda %99,0 ± 4,3 (p> 0,05), infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da %98,8 ± 5,1 (p> 0,05) olarak saptandı. Bu grupta, KAH yüzdeleri açısından çalışma boyunca istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. E<sub>150</sub> grubunda KAH yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %77,7 ± 3,2 (p< 0,01), infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da %93,6 ± 3,2 (p> 0,05) olarak saptandı. Bu grupta infüzyon döneminde KAH yüzdelerinde gözlenen düşüş, infüzyon kesildikten sonraki 10. dk'ya kadar belirgin olmak üzere (p< 0,01), 20. dk'ya kadar istatistiksel olarak anlamlı fark yarattı (p< 0,05). Bu istatistiksel fark, infüzyon kesildikten sonraki 25. dk'dan itibaren ortadan kalktı (p> 0,05). E<sub>300</sub> grubunda KAH yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %79,5 ± 4,6 (p< 0,01), infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da %87,3 ± 4,0 (p< 0,05) olarak saptandı. Bu grupta, infüzyon döneminde KAH yüzdelerinde gözlenen düşüş, infüzyon kesildikten sonraki 20. dk'ya kadar istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark yarattı (p< 0,01). İnfüzyon kesil-

dikten sonraki 25. dk'dan itibaren bu istatistiksel anlamlı fark azaldı (p< 0,05). E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> gruplarında; infüzyon kesildikten sonraki 30 dk'luk izlem dönemi boyunca KAH yüzdelerinde, başlangıç değerlerini aşan bir değer gözlenmedi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda; kontrol grubu ile her iki esmolol grubu arasında, infüzyon döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p< 0,05 ve p< 0,01). Bu istatistiksel fark, infüzyon kesildikten sonraki 10. dk'dan itibaren ortadan kalktı. Çalışmanın geri kalan kısmında, her üç grup arasında KAH yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p> 0,05). Bu sonuçlar, infüzyon dönemi boyunca ilacın etkinliğini ve infüzyon sonrası dönemde ilacın etkisinin ortadan kalktığını gösterdi. Tüm çalışma boyunca, E<sub>150</sub> grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında KAH yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı (p> 0,05), ancak E<sub>150</sub> grubunda infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da saptanan KAH yüzdesi, başlangıç değerine daha fazla yaklaştı.

#### ORTALAMA ARTER BASINCI (OAB)

Gruplara ait, başlangıç, infüzyon dönemi sonu ve infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da saptanan OAB değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Gruplar arasında başlangıç OAB değerleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p> 0,05).

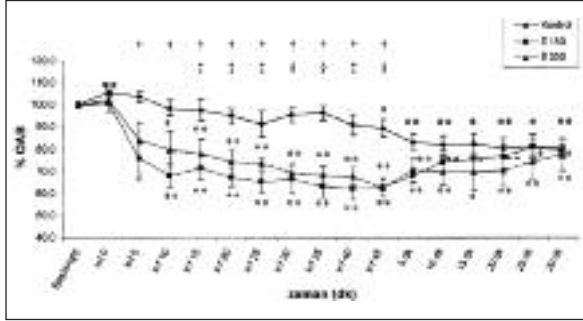
Tüm gruplarda, çalışma boyunca, başlangıç değerine (%100) göre saptanan OAB yüzde değişiklikleri Şekil 2'de sunulmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda; Kontrol grubunda; OAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %89,5 ± 4,0 (p< 0,05),

**TABLO 2:** Gruplara ait ortalama arter basıncı değerleri (mm Hg, ort. ± SH).

	Kontrol (n= 6)	E <sub>150</sub> (n= 6)	E <sub>300</sub> (n= 6)
Başlangıç	113,7 ± 3,6	109,1 ± 4,7	104,5 ± 5,7
İnfüzyon Dönemi Sonu	101,3 ± 3,1*	68,2 ± 4,0**,*†	64,3 ± 2,3**,*‡
İnfüzyon Kesildikten Sonraki 30.dk	90,9 ± 4,0**	86,1 ± 2,3**	80,0 ± 6,4*

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \*p< 0,05, \*\*p< 0,01,

Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında †p< 0,01, Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında ‡p< 0,01, E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.



**ŞEKİL 2:** Her üç grupta; başlangıç değerine (%100) göre saptanan ortalama arter basıncı (OAB) yüzde değişiklikleri (inf: infüzyon).

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \*p< 0,05, \*\*p< 0,01,

Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında †p< 0,01, Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında ‡p< 0,05, §p< 0,01, E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da %80,3 ± 4,4 (p< 0,01) olarak saptandı. E<sub>150</sub> grubunda OAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %62,8 ± 4,2 (p< 0,01), infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da %79,4 ± 3,1 (p< 0,01) olarak saptandı. Bu grupta, OAB yüzdelerinde infüzyon döneminde gözlenen düşüş, infüzyonun 5. dk'sından itibaren istatistiksel anlamlı fark yarattı (p< 0,05). İnfüzyonun 10. dk'sı ile infüzyon kesildikten sonraki 30. dk arasında bu istatistiksel fark belirginleşti (p< 0,01). E<sub>300</sub> grubunda OAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %62,5 ± 3,9 (p< 0,01), infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da %77,7 ± 7,5 (p< 0,05) olarak saptandı. Bu grupta, OAB yüzdelerinde infüzyon döneminde gözlenen düşüş, infüzyonun 10. dk'sından itibaren istatistiksel anlamlı fark yarattı (p< 0,05). İnfüzyonun 15. dk'sı ile infüzyon kesildikten sonraki 10. dk arasında istatistiksel fark belirginleşti (p< 0,01). İnfüzyon kesildikten sonraki 25. ve 30. dk'larda bu istatistiksel anlamlı fark azaldı (p< 0,05).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; kontrol grubu ile E<sub>150</sub> grubu arasında; infüzyon döneminin 5. dk'sından itibaren infüzyon dönemi sonuna kadar p< 0,01 düzeyinde, kontrol grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında; infüzyon döneminin 15. dk'sından itibaren p< 0,05, infüzyon sonunda p< 0,01 düzeyinde olacak şekilde belirginleşen istatistiksel anlamlı fark saptandı. İnfüzyon kesildikten sonraki 30 dk'lık izlem dönemi boyunca, her üç grup arasında OAB yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tüm çalışma boyunca, E<sub>150</sub> grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında OAB yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı (p> 0,05). Buna karşın, E<sub>150</sub> grubunda, infüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da saptanan değerler, E<sub>300</sub> grubuna kıyasla başlangıç değerlerine daha fazla yaklaştı. Ancak, her iki grupta, 30 dk'lık izlem dönemi boyunca ortalama arter basınçları, başlangıç değerlerinin üzerine çıkmadı.

Çalışmada stabilizasyon dönemi öncesinde ve ilaç infüzyonu kesildikten sonraki 30. dk'da, oksijen desteğinde alınan kan gazı örnekleri değerlendirildi. Stabilizasyon dönemi öncesi Kontrol, E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> gruplarında PaO<sub>2</sub>; sırasıyla, 115,6 ± 21,11 mmHg, 140,3 ± 41,01 mmHg ve 125,6 ± 43,77 mmHg olarak saptandı. Aynı dönemde PaCO<sub>2</sub> ise Kontrol, E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> gruplarında; sırasıyla 36,67 ± 2,67 mmHg, 40,30 ± 2,32 mmHg ve 38,05 ± 2,05 mmHg olarak saptandı. İnfüzyon kesildikten sonraki 30. dk'da Kontrol, E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> gruplarında PaO<sub>2</sub>; sırasıyla, 155,6 ± 29,29 mmHg, 174,0 ± 40,1 mmHg ve 136,7 ± 48,12 mmHg saptandı. Aynı dönemde PaCO<sub>2</sub> ise Kontrol, E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> gruplarında; sırasıyla, 38,80 ± 1,95 mmHg, 45,68 ± 1,68 mmHg ve 40,97 ± 2,49 mmHg olarak saptandı.



Grup içi ve gruplar arası PaO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ ). Tüm gruplarda eksternal vücut sıcaklığı çalışma boyunca normal değerler arasında tutuldu.

## TARTIŞMA

Sıçanlarda yapılan bu deneysel çalışmada; esmolol infüzyonu sonrasında, ilacın ani kesilmesinin beta bloker kesilme sendromuna yol açıp açmadığı araştırılmıştır. Bolus doz (0,5 mg/kg) sonrası, 45 dk süreyle 150 µg/kg/dk veya 300 µg/kg/dk dozlarında infüze edilen esmololün, ani kesilmesi sonrasında; 30 dk'lık izlem dönemi boyunca hipertansiyon ve taşikardi ile karakterize beta bloker kesilme sendromu gözlenmemiştir.

Beta bloker kesilme sendromunu araştıran çalışmalarda, egzersiz veya isoproterenol infüzyonu ile indüklenen taşikardi,<sup>2,7,17,18</sup> β adrenerjik reseptör sayısındaki değişiklikler,<sup>19</sup> plazma epinefrin ve norepinefrin düzeyleri,<sup>2,4,7</sup> renin,<sup>4</sup> tiroksin ve triiodotronin seviyeleri<sup>20</sup> incelenmiş veya sistemik arter basıncı ve KAH gibi hemodinamik parametreler takip edilmiştir.<sup>2,4,7,8,19</sup> Tygesen ve ark.,<sup>8</sup> KAH değişikliklerini, kardiyak otonomik dengenin noninvaziv bir göstergesi olarak tanımlamış ve adrenerjik hipersensitivitenin belirlenmesinde etkin olduğunu belirtmişlerdir. Beta bloker kesilme sendromunu araştıran çalışmamızda, KAH ve OAB'na ait değişiklikler araştırılmıştır.

Adrenerjik blokaj durumunda, β adrenerjik reseptör sayısı artışının 30 dk içinde geliştiğinin bildirilmiş olması<sup>1</sup> ve tavşanlarda 45 dk'lık esmolol infüzyon süresinin uzun süreli infüzyon olarak tanımlanması<sup>21</sup> nedeniyle çalışmamızda infüzyon süresi 45 dk olarak belirlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü 9 dk olan esmololün, infüzyon şeklinde uygulandığında etkisinin, infüzyonu kesildikten sonra maksimum 20-30 dk içinde ortadan kalktığı bildirildiğinden,<sup>9,22</sup> hemodinamik parametreler, çalışmamızda ilacın kesilmesinden sonra 30 dk boyunca izlenmiştir.

Çalışmamızda infüzyon dönemi sonunda kontrol grubuna kıyasla, esmolol gruplarında KAH ve OAB yüzdelerinde gözlenen düşüşler ila-

cın etkinliğini ortaya koymuştur. Mitrovic ve ark.,<sup>23</sup> esmololü 0.5 mg/kg bolus doz sonrası, 200 µg/kg/dk infüzyon şeklinde uyguladıkları çalışmalarında, KAH'nda %10'luk, sistolik arter basıncında %9'luk bir düşüş saptamışlardır. Fenner ve ark.<sup>24</sup> ise, bolus doz sonrası, bir saat boyunca ortalama 50.5 µg/kg/dk dozunda uyguladıkları esmolol infüzyonu ile OAB'nda %30 düzeyinde bir azalma bildirmişlerdir. Ornstein ve ark.,<sup>25</sup> kontrollü hipotansiyon oluşturmak amacıyla uyguladıkları ve OAB'ını %15 düşüren esmolol dozunu ortalama 197 µg/kg/dk olarak saptamışlar ve bu dozlarda KAH'nda %12'lik azalma gözlemişlerdir. Greenspan ve ark.<sup>26</sup> ise; 0.5 mg/kg bolus doz sonrası 200 µg/kg/dk infüzyon şeklinde uyguladıkları esmololün, sistemik arter basınçlarında %10, KAH'nda %7'lik bir azalma oluşturduğunu saptamışlardır.

Esmolol gruplarında, infüzyon kesildikten sonraki 30. dk içinde kaydedilen KAH ve OAB değerlerinde, infüzyon sonu değerlere göre belirgin bir yükselme saptanmış ancak başlangıç değerlerinin üzerine çıkan KAH ve OAB değeri gözlenmemiştir. İnfüzyonun kesilmesinden sonraki 30. dk'da; Kontrol, E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> Gruplarında başlangıç değerlerine kıyasla, KAH yüzdeleri, sırasıyla; %98.8, %93.6, %87.3 olarak saptanmış, OAB yüzdeleri ise sırasıyla; %80.3, %79.4, %77.7 olarak belirlenmiştir. Ornstein ve ark.nın<sup>25</sup> çalışmasında, esmolol infüzyonu kesildikten sonraki 15.dk'da başlangıç değerlerine göre KAH'ında %4'lük ve OAB'nda %12'lik düşüklüğün devam ettiği, 30 dk'da ise başlangıç değerlerine yakın değerler elde edildiği belirtilmiştir. Buna karşın; Greenspan ve ark.,<sup>26</sup> esmolol infüzyonunun kesilmesinden sonraki 30. dk'da, sistemik arter basınçlarının başlangıç değerlerine döndüğünü, KAH'nda ise %6 düzeyinde bir yükselme olduğunu bildirmişlerdir.

Beta bloker kesilme sendromunun deneysel olarak en geniş araştırıldığı ajan propranololdür.<sup>17,19</sup> Ebii ve ark.,<sup>19</sup> spontan hipertansif sıçanlarda, 10 hafta süre ile oral yoldan uygulanan propranolol tedavisinin kesilmesi sonrasında beta bloker kesilme sendromu geliştiğini bildirmiş-

lerdir. Metoprolol,<sup>7</sup> oksprenolol<sup>18</sup> ve pindololün<sup>27</sup> de benzer etkiler oluşturduğu ortaya konmuştur.

Beta bloker kesilme sendromu;  $\beta$  adrenerjik reseptör sayısındaki artış sonucu gelişen adrenerjik hipersensitiviteye,<sup>4,17,19,28</sup> plazma katekolamin artışına<sup>7</sup>, plazma renin ve tiroid hormon düzeylerinde yükselmeye<sup>1,29</sup> ve artmış trombosit agregasyonu sonucu salınan tromboksan A<sub>2</sub>'ye bağlı gelişen vasokonstriksiyona bağlı olabilir.<sup>29</sup> Çeşitli  $\beta$  blokerlerin kesilmesinden sonra gözlenen rebound fenomeninin tipi, şiddeti ve sıklığını belirleyen bu ilaçların farklı farmakolojik özellikleridir.<sup>30</sup> Beta blokerlerin ani kesilmesinden sonra rebound etki gözlenme riski; İSA'ya sahip olmayanlarda, ISA (+) olanlara göre daha yüksektir.<sup>19,29,31</sup> Ayrıca, ISA (-) adrenerjik reseptör blokerlerinin ani kesilmesi sonrası kardiyak aritmi oluşma sıklığının daha fazla olduğu, ISA varlığının rebound etkilere karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir.<sup>31</sup> Ebi ve ark.<sup>19</sup> yaptıkları bir çalışmada, propranolol sonrası rebound fenomeni gözlenmiş, karteolol sonrası ise gözlenmemiştir. Çalışmacılar bu sonucu, propranololün ISA (-), karteololün ISA (+) özellikte olmasına bağlamışlardır. Çalışmamızda esmololün, atenolol,<sup>28</sup> karvedilol<sup>19</sup> ve labetolole<sup>32</sup> benzer şekilde beta bloker kesilme sendromuna neden olmadığı saptanmıştır. Propranolol gibi, ISA (-) bir  $\beta$  adrenerjik reseptör blokeri olmasına rağmen esmolol ile rebound fenomeninin gözlenmemesi, beta bloker kesilme sendromunun oluşmasında diğer faktörlerin daha etkin olduğunu düşündürmüştür.

Literatürde, esmololün rebound etki oluşturup oluşturmadığı hakkında bilgi sunan kısıtlı sayıda araştırma vardır.<sup>23-26</sup> Mitrovic ve ark.,<sup>23</sup> koroner arter hastalarında esmolol ile gallopamil infüzyonunun, antiiskemik, hemodinamik ve nörohumoral etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, her iki ilaç sonrasında da, refleks sempatik sistem aktivasyonunun gözlenmediğini belirtmişlerdir. Fenner ve ark.,<sup>24</sup> yayınladıkları bir olgu sunumunda, torasik aortanın travmatik transeksiyonunun onarımı sırasında, arteriyel basıncın intraoperatif kontrolünde, esmolol ve sodyum nitroprussidin etkinliğini karşılaştırmışlardır. İndüksiyon sonrası, bolus doz uy-

gulamaksızın 150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  esmolol infüzyonuna başlanmış ve 1 saat boyunca OAB'nı 63 mmHg, KAH'nı 99 atım/dk düzeyinde tutacak şekilde infüzyon titre edilmiştir. Kullanılan ortalama infüzyon dozu 50.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  olarak belirtilmiştir. Esmolol infüzyonu kesildikten 20 dk sonra sodyum nitroprussid infüzyonuna geçilmiş ve hemodinamik etkilerine bakılmıştır. Sonuç olarak; esmololün arteriyel basınç kontrolünde sodyum nitroprussid kadar etkin olduğu ve sodyum nitroprussid ile gözlenebilen refleks taşikardiye ve PaO<sub>2</sub> düşüklüğüne neden olmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, Ornstein ve ark.,<sup>25</sup> lumbar füzyon ve serebrovasküler cerrahi uygulanan 20 hastada, kontrollü hipotansiyon oluşturulması için esmolol ile sodyum nitroprussidin etkilerini karşılaştırmışlar ve esmololün kesilme sonrası refleks taşikardi ve rebound hipertansiyona neden olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada; esmolol 750  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus doz sonrası, 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  infüzyon ile verilmiş ve infüzyon, istenen OAB değeri sağlanıncaya kadar, maksimal doz 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'yü aşmayacak şekilde artırılmıştır. Kullanılan ortalama esmolol infüzyon dozu 195  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  olarak belirtilmiştir. Yaklaşık 90 dk ilaç infüzyonu uygulanan çalışmada, infüzyonun kesilmesi sonrası yapılan 30 dk'lık izlemde, nitroprussid grubunda OAB'nda başlangıç değerine göre %13.9'luk anlamlı bir artış saptanırken, esmolol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan %7.4'lük bir yükselme gözlenmiştir. Esmolol grubunda bir hastada kısa süreli atriyal erken vuru gelişmiştir. Her iki grupta da, KAH'nda infüzyon sonrası refleks bir artış gözlenmemiştir.

Buna karşın esmololün elektrofizyolojik özelliklerinin araştırıldığı bir klinik çalışmada, olası bir rebound fenomenine yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>26</sup> Değişik klinik endikasyonlarla 14 hastada elektrofizyolojik incelemenin yapıldığı bu çalışmada; esmolol 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozunda 3-5 dk süre ile uygulanan yükleme dozu sonrası, 8-40 dk boyunca 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozunda infüze edilmiş ve ilaç eliminasyon fazı 30 dk olarak alınmıştır. Yapılan ölçümlerde esmololün infüzyon sırasında, sinus nodu ve atriyoventriküler nod iletimini yavaşlattığını, KAH'nda anlamlı bir düşüş yarattığını, arter basıncındaki düşmenin ise istatistiksel olarak anlamlı ol-

madığını saptamışlardır. İnfüzyon kesildikten 30 dk sonra; diğer elektrofizyolojik parametreler normale dönerken, olası bir rebound fenomenini düşündürecek şekilde; sinus siklus süresi, sinus nodu derlenme zamanı, atriyoventriküler nod fonksiyonel refrakter periyodu ve atriyal efektif refrakter periyotta kontrol değerlerine göre kısalma gözlenmiştir. Arter basıncı değerlerinde anlamlı bir yükselme olmazken, KAH'nda kontrol değerlerine kıyasla rebound bir artış saptanmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlar; rebound fenomenine neden olduğu bildirilen  $\beta$  bloker ajanların kesilmesi sırasında alınması önerilen önlemlerin, esmolol infüzyonu sonrasında gerekli olmadığını düşündürmüştür. Bununla birlikte, insanlarda beta bloker kesilme sendromunun istenmeyen kardiyak olaylara yol açabilme olasılığı nedeniyle, bu deneysel araştırmanın sonuçlarının klinik prospektif bir çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Moss J, Glick D. The autonomic nervous system. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.617-77.
- Frishman WH, Klein N, Strom J, Cohen MN, Shamon H, Willens H, et al. Comparative effects of abrupt withdrawal of propranolol and verapamil in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1982;50(5):1191-5.
- Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. *N Engl J Med* 1975;293(9):416-8.
- Egstrup K. Transient myocardial ischemia after abrupt withdrawal of antianginal therapy in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 1988;61(15):1219-22.
- Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001;141(1):148-53.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(3):190-9.
- Olsson G, Hjemdahl P, Rehnqvist N. Rebound phenomena following gradual withdrawal of chronic metoprolol treatment in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 1984;108(3 Pt 1):454-62.
- Tygesen H, Andersson B, Di Lenarda A, Rundqvist B, Sinagra G, Hjalmarson A, et al. Potential risk of beta-blockade withdrawal in congestive heart failure due to abrupt autonomic changes. *Int J Cardiol* 1999;68(2):171-7.
- Benfield P, Sorkin EM. Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;33(4):392-412.
- Oda Y, Nishikawa K, Hase I, Asada A. The short-acting beta1-adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005;100(3):733-7.
- Alıcı AB, Ölmez G, Akkuş Z. [Are the cardio-selective  $\beta$ -blockers effective to prevent the haemodynamic response related to the laryngoscopy and tracheal intubation?]. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2006;4(2):41-50.
- Lim YJ, Kim CS, Bahk JH, Ham BM, Do SH. Clinical trial of esmolol-induced controlled hypotension with or without acute normovolemic hemodilution in spinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(1):74-8.
- Zangrillo A, Turi S, Crescenzi G, Oriani A, Distaso F, Monaco F, et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23(5):625-32.
- Scorsin M, Mebazaa A, Al Attar N, Medini B, Callebert J, Raffoul R, et al. Efficacy of esmolol as a myocardial protective agent during continuous retrograde blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(5):1022-9.
- Bilotta F, Lam AM, Doronzio A, Cuzzone V, Delfini R, Rosa G. Esmolol blunts postoperative hemodynamic changes after propofol-remifentanyl total intravenous fast-track neuroanesthesia for intracranial surgery. *J Clin Anesth* 2008;20(6):426-30.
- Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Kligfield P. Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2000;90(6):1257-61.
- Lee SS, Brailon A, Girod C, Geoffroy P, Lebre D. Haemodynamic rebound phenomena after abrupt cessation of propranolol therapy in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1986;3(1):38-41.
- Singh H, Rimmer A, Lewis MJ, Henderson AH. Beta-adrenoceptor hypersensitivity after stopping oxprenolol: discrepant findings not attributable to methodology. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(6):722-4.
- Ebil K, Fukunaga R, Taniguchi T, Fujiwara M, Nakayama S, Saitoh Y, et al. Effects of chronic administration of carteolol on beta-adrenoceptors in spontaneously hypertensive rat heart. *Jpn J Pharmacol* 1991;56(4):505-12.
- Rangno RE, Langlois S, Lutterodt A. Metoprolol withdrawal phenomena: mechanism and prevention. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31(1):8-15.
- Iliodromitis EK, Tasouli A, Andreadou I, Bofilis E, Zoga A, Cokkinos P, et al. Intravenous atenolol and esmolol maintain the protective effect of ischemic preconditioning in vivo. *Eur J Pharmacol* 2004;499(1-2):163-9.
- Roberts LJ, Morrow JD.  $\beta$  adrenergic antagonists. Goodman&Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10<sup>th</sup> ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2001. p.249-68.
- Mitrovic V, Oehm E, Minge C, Thürmann P, Schlepper M. [Anti-ischemia effects of gallopamil and esmolol in an intra-individual comparison in patients with coronary heart disease]. *Z Kardiol* 1994;83(6):431-8.
- Fenner SG, Mahoney A, Cashman JN. Repair of traumatic transection of the thoracic aorta: esmolol for intraoperative control of arterial pressure. *Br J Anaesth* 1991;67(4):483-7.



25. Ornstein E, Matteo RS, Weinstein JA, Schwartz AE. A controlled trial of esmolol for the induction of deliberate hypotension. *J Clin Anesth* 1988;1(1):31-5.
26. Greenspan AM, Spielman SR, Horowitz LN, Laddu A, Senior S. The electrophysiologic properties of esmolol, a short acting beta-blocker. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988;26(4):209-16.
27. Kantelip JP, Trolese JF, Cromarias PG, Duchene-Marullaz P. Effect on heart rate over 24 hours of pindolol administered for 14 days. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27(5):535-8.
28. Sleight P. Beta blockade early in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60(2):6A-10A.
29. Taylor SH. Intrinsic sympathomimetic activity: clinical fact or fiction? *Am J Cardiol* 1983;52(9):16D-26D.
30. Rangno RE, Langlois S. Comparison of withdrawal phenomena after propranolol, metoprolol and pindolol. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13(Suppl 2):345S-351S.
31. Louis WJ, McNeil JJ, Jarrott B, Drummer OH. Beta-adrenoceptor-blocking drugs: current status and the significance of partial agonist activity. *Am J Cardiol* 1983;52(2):104A-107A.
32. Toivonen J, Virtanen H, Kaukinen S. Deliberate hypotension induced by labetalol with halothane, enflurane or isoflurane for middle-ear surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33(4): 283-9.