

Laringoskopi ve Trakeal Entübasyona Bağlı Hemodinamik Cevabın Önlenmesinde Kardioselektif β -Blokörler Etkili midir?

ARE THE CARDIOSELECTIVE β -BLOCKERS EFFECTIVE TO PREVENT THE HAEMODYNAMIC RESPONSE RELATED TO THE LARYNGOSCOPY AND TRACHEAL INTUBATION?

Dr. Aysel BUYRUKCAN ALICI,^a Dr. Gönül ÖLMEZ,^a Dr. Zeki AKKUŞ^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ^bBiyostatistik AD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

Özet

Amaç: Çalışmamızda laringoskopi ve endotrakeal entübasyona yanıt olarak gelişen hemodinamik cevabın önlenmesinde esmolol ve metoprolol'un etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift-kör planlanan çalışmamıza ASA I-II grubu 75 yetişkin hasta dahil edildi. Hastalar gelişigüzel üç gruba ayrıldı. Grup E'ye esmolol 500 $\mu\text{g kg}^{-1}$ 60 sn içinde verildikten sonra 200 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ dozunda infüzyona başlandı. Grup M'ye metoprolol 0.04mg kg^{-1} 60 sn içinde verildikten sonra salin infüzyonuna başlandı. Grup K'ye kontrol grubu olarak bolus şeklinde salin uygulandıktan sonra salin infüzyonuna başlandı. Bütün hastalarda standart anestezi indüksiyonu yapıldı. Sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) değerleri; bazal değer, anestezi indüksiyonundan 2 dk sonraki, trakeal entübasyondan 1,3,5 dk sonraki değerler olarak kaydedildi.

Bulgular: Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında SAB, DAB ve OAB değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. KAH, indüksiyondan 2 dk sonra ve entübasyondan 1 dk sonra Grup E'de ve Grup M'de Grup K'ye göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.05$). Esmolol grubunda 4 hasta, metoprolol grubunda 6 hastada hipotansiyon tedavisi gerekti. İlaç gruplarında efedrin ihtiyacı kontrol grubuna göre anlamlı derecede az oldu ($p < 0.05$).

Sonuç: Esmolol ve metoprolol laringoskopi ve entübasyona bağlı KAH artışını etkili olarak baskılamaktadır. Her iki ilacın da kan basıncı artışını baskılamada kontrol grubuna göre belirgin üstünlüğü saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Esmolol, metoprolol, β -adrenerjik blokaj, kardiyovasküler cevap, trakeal entübasyon

Abstract

Objective: To compare efficacy of esmolol and metoprolol in modifying the haemodynamic response to laryngoscopy and intubation.

Material and Methods: In a double-blind, randomized, placebo controlled prospective trial, 75 grade ASA I/II patients enrolled to the study. The patients randomly allocated into three groups. Patients received 500 $\mu\text{g kg}^{-1}$ over 60 sec, followed by an infusion of 200 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ (Group E), 0.04 mg metoprolol kg^{-1} over 60 sec, followed by an infusion of saline (Group M) or saline infused after bolus dose of saline as a placebo (Group K). All patients have received standard general anesthesia induction. Systolic (SAP), diastolic (DAP), mean arterial pressures (MAP) and heart rate (HR) was recorded as; baseline value, 2 minutes after induction, and 1,3, and 5 minutes after tracheal intubation.

Results: There was no statistically significant difference between the three groups in respect of SAP, DAP and MAP. The HR was significantly lower in Group E and Group M compared with control group after induction and 1 minute after intubation ($p < 0.05$). Four patients in the esmolol group and 6 patients in the metoprolol group required treatment of hypotension. We determined that the usage of ephedrine significantly lower in drug groups than placebo group ($p < 0.05$).

Conclusion: Esmolol and metoprolol attenuates HR response related to laryngoscopy and intubation. Both of the drugs have no significant differences in controlling blood pressure response with placebo.

Key Words: Esmolol, metoprolol, β -adrenergic blockade, cardiovascular responses, tracheal intubation

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:41-50

Geliş Tarihi/Received: 28.10.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 22.02.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gönül ÖLMEZ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
21280, DİYARBAKIR
golmez@dicle.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Laringoskopi ve entübasyona yanıt olarak kan basıncı ve kalp atım hızında artış görülmektedir.¹ Bu refleks hemodinamik yanıt, normal sağlıklı kişilerde iyi tolere edilebilir. Ancak oluşan hipertansiyon ve taşikardi, miyokardın oksijen gereksinimini artırmakta ve koroner

perfüzyon zamanını kısaltmaktadır. Bu nedenle özellikle kalp sorunu olan kişilerde istenmeyen etkiler görülebilir. Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için, derin anestezi, topikal veya intravenöz lidokain, direkt etkili vazodilatörler, alfa veya beta adrenerjik blokörler, opioidler, magnezyum ve kalsiyum kanal blokörleri gibi ajanların kullanımları önerilmektedir.²⁻⁷

Esmolol en son kullanıma giren oldukça kısa etkili kardiyoselektif beta blokördür. Esmolol'un trakeal entübasyona bağlı hemodinamik yanıtı baskılaması ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.⁸⁻¹¹ Metoprolol ise esmololde olduğu gibi hızlı etki başlangıçlı olmakla birlikte etki süresi daha uzun olan (orta etki süreli), kardiyoselektif beta-blokördür. Ancak metoprolol'un hemodinamik yanıtı baskılaması ile ilgili çok az çalışma vardır.^{12,13} Çalışmamızda bu iki ilacın entübasyona bağlı hemodinamik yanıtı baskılamadaki etkinliklerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör olarak planlandı. Fakülte etik kurul izni ve hasta onamı alınarak ASA I-II grubu elektif non kardiyak cerrahi operasyonu geçirecek 75 yetişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma sırasında Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uyuldu. Kardiyopulmoner hastalık öyküsü veya semptomları olan hastalar veya β blokör kullanma kontrendikasyonu olan hastalar ile kardiyak veya respiratuar ilaç alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hiçbir hasta premedikasyon almadı. Operasyon odasına alınan hastalara EKG, SpO₂ ve noninvasiv kan basınç ölçüm monitörizasyonu yapıldı ve bazal değerler kayıt edildi. Hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı.

Grup E'ye esmolol flakon (Brevibloc) 500 $\mu\text{g kg}^{-1}$ salin ile 10 mL'ye sulandırıldıktan sonra 60 sn içinde yavaş iv infüzyonla verildikten sonra 200 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ dozunda esmolol infüzyonuna başlandı.

Grup M'ye metoprolol ampulden (Beloc) 0.04 mg kg^{-1} salin ile 10 mL'ye sulandırıldıktan sonra 60 sn içinde yavaş iv infüzyonla verildi. Daha sonra salin infüzyonuna başlandı.

Grup K'ye salin solüsyonu 10 mL iv 60 sn içinde verildikten sonra salin infüzyonuna başlandı.

İnfüzyonlar tüm hemodinamik ölçümler yapıldıktan sonra sonlandırıldı.

Çalışma ilaçları verildikten sonra standart genel anestezi uygulandı. Anestezi induksiyonu için 2 mg kg^{-1} propofol, 0.2 mg kg^{-1} sis-atraküryum iv verildi. Anestezi idamesinde %2 sevofluran ve %60 N₂O kullanıldı. İlaçlar verildikten 3 dk sonra entübasyon yapıldı. Entübasyon süresi 20 sn'nin üstüne çıktıysa vaka çalışmaya dahil edilmedi.

Sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH); bazal değer, anestezi induksiyonundan 2 dk sonra, entübasyondan 1 dk, 3 dk, 5 dk sonra olarak kaydedildi. Hipotansiyon durumlarında (SAB 90 mmHg'nin altına düştüğünde veya bazal değer %30'undan fazla düştüğünde) 2.5 mg efedrin tekrarlayan dozlarda yapıldı. Kalp atım hızı 50 atım/dk.nın altına düştüğünde 0.5 mg atropin iv bolus yapıldı. Hipertansiyon durumunda (SAB 200 mm Hg'nin üstü veya bazal değer %30 undan fazla artmışsa) inspire edilen gaz konsantrasyonu 0.5 MAC arttırıldı.

Verilerin normal dağılımı yapıldıktan sonra kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi, numerik değişkenlerin analizinde; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında One Way ANOVA, (Post Hoc Bonferroni) testi, eşleştirilmiş örneklemelerin analizinde ise Paired Samples t test kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Üç gruptaki olguların demografik verileri açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında SAB, DAB, OAB değerleri arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Esmolol grubunda; grup içi karşılaştırmalarda induksiyondan 2 dk sonraki ve entübasyondan 3 ve 5 dk sonraki SAB bazal değere göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). İndüksiyondan 2 dk sonraki ($p < 0.001$) ve entübasyondan 5 dk sonraki ($p < 0.001$) DAB bazal değere göre anlamlı olarak düşüktü. Entübasyondan 1 dk sonraki DAB bazal değere

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri (Ort ± SD).

	Grup E(n=25)	Grup M (n=25)	Grup K (n=25)
Yaş (Yıl)	40.2 ± 13.5	35.8 ± 15.1	31.6 ± 11.9
Kilo (kg)	68.4800 ± 12.66596	63.6400 ± 12.51626	66.3600 ± 12.546
Cins (E/K)	6/19	8/17	8/17

göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). İndüksiyondan 2 dk sonraki OAB ($p < 0.0001$) ve entübasyondan 5 dk sonraki OAB ($p < 0.001$) bazal OAB'na göre anlamlı olarak düşük saptandı.

Grup M'de indüksiyondan 2 dk sonraki SAB ($p < 0.001$) ve entübasyondan 3 ve 5 dk sonraki SAB, ($p < 0.0001$) bazal SAB'na göre anlamlı olarak düşüktü. İndüksiyondan 2 dk sonraki DAB, bazal DAB'na göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.0001$). Entübasyondan 1 dk sonraki DAB, bazal DAB'na göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.0001$). İndüksiyondan 2 dk sonraki OAB, bazal OAB'na göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.0001$). Entübasyondan 1 dk sonraki OAB bazal OAB'na göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

Grup K'da ise indüksiyondan 2 dk sonraki SAB ($p < 0.0001$) ve entübasyondan 5 dk sonraki SAB ($p < 0.05$), bazal SAB'na göre anlamlı olarak düşüktü. İndüksiyondan 2 dk sonraki DAB, bazal DAB'na göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.0001$). İndüksiyondan 2 dk sonraki OAB, bazal OAB'na göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$). Entübasyondan sonraki OAB değeri ile bazal OAB değeri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Grupların KAH ortalama değerleri birbiri ile karşılaştırıldığında anestezi indüksiyonundan iki dakika sonraki ve entübasyondan 1 dk sonraki KAH Grup E ve Grup M'de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$).

KAH'nın grup içi karşılaştırmasında ise Grup E'de indüksiyondan 2 dk sonraki KAH, bazal KAH'na göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.0001$). Grup M'de indüksiyondan 2 dk sonraki KAH ($p < 0.0001$) ve entübasyondan 5 dk sonraki KAH değerleri bazal KAH'na göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Grup K'de entübasyondan 1 dk

sonraki KAH, bazal KAH'na göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$).

Grupların SAB, DAB, OAB ve KAH'larının ortalama ± SD değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Grupların SAB, DAB, OAB ve KAH'larının ortalama değerlerinin grafik sunumu sırasıyla Grafik 1, Grafik 2, Grafik 3 ve Grafik 4'te gösterilmiştir.

Yan etkiler bakımından gruplar karşılaştırıldığında efedrin kullanımı açısından anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Esmolol ve metoprolol grubunda kontrol grubuna göre efedrin kullanımı açısından anlamlı fark varken esmolol ve metoprolol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Esmolol grubunda 4 hastaya toplam 15 mg, metoprolol grubunda 6 hastaya toplam 17.5 mg efedrin yapıldı. Kontrol grubunda efedrin uygulanan hasta olmadı. Atropin kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Metoprolol grubunda yalnızca bir hastaya 0.5 mg atropin yapıldı.

Tartışma

Çalışmamızda uyguladığımız dozlarda esmolol ve metoprolol'ün kan basıncı üzerine kontrol grubundan farklı bir etkisinin olmadığını ancak entübasyona bağlı KAH artışını etkili bir şekilde baskıladıklarını saptadık.

Çalışmamızda kısa etki süresi nedeniyle esmololü infüzyon şeklinde uyguladık. Bolus dozda uygulanan esmololün tepe etki süresi 1, 2 dakikadır.¹⁴ Ancak entübasyon işlemi bu kadar kısa süreli olmayabilir ve tüm bu süre boyunca hemodinaminin kontrol altında tutulması gerekmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda esmololün entübasyon yapılcaya kadar hemodinamik yanıtı baskılayıcı etkisini yitirdiği öngörülmüştür.^{15,16} Bununla birlikte esmololün endotrakeal entübasyonda hemodinamik kontrolü sağlama amacı ile kullanılması ile ilgili yapılmış

Tablo 2. Grupların çalışma süresince değişik zamanlarda ölçülen sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) değerleri (Ort±SD) (Her grup 25 olgudan oluşmaktadır).

	Bazal	İnd+2dk	Ent+1dk	Ent+3dk	Ent+5dk
SAB					
GrupE	133.4±14	105.2 ± 17*	140.3 ± 27	124.1 ± 20*	117.6 ± 21*
GrupM	141.2±21	103.4 ± 12**	138.2 ± 26	124.2 ± 21***	120 ± 21***
GrupK	132.9±12	111.6 ± 16***	132.9 ± 21	127.6 ± 23	124.2 ± 17*
DAB					
GrupE	79.6±8.5	62 ± 11**	88.8 ± 16*	75.7 ± 10	71.2 ± 12**
GrupM	75.4±9.2	60.4 ± 14***	92 ± 19***	77.2 ± 14	71.7 ± 15
GrupK	78.72±8.5	65.8 ± 11***	81.8 ± 17	80.9 ± 18	78.4 ± 10
OAB					
GrupE	99.6±11	75.7 ± 15***	106.2 ± 2.4	94 ± 14	85.9 ± 15**
GrupM	96.6±14	75.3 ± 13***	110.9 ± 22**	93.6 ± 15	92 ± 18
GrupK	96.7±11	80.8 ± 12**	101.5 ± 20	99.9 ± 19	96.3 ± 13
KAH					
GrupE	88.7±16	75.4 ± 9.9 #,***	90.1 ± 11#	86 ± 11	84.4 ± 12
GrupM	87.6±17	75.5 ± 15 #,***	89.5 ± 15#	87.2 ± 14	81.6 ± 13*
GrupK	90.2±17	85.8 ± 17	100.3 ± 2*	93.2 ± 14	88 ± 13

Gruplar arası karşılaştırmada kontrol grubuna göre anlamlılık (p< 0.05)

*Grup içi karşılaştırmada bazal değere göre anlamlılık (p< 0.05)

** Grup içi karşılaştırmada bazal değere göre anlamlılık (p< 0.001)

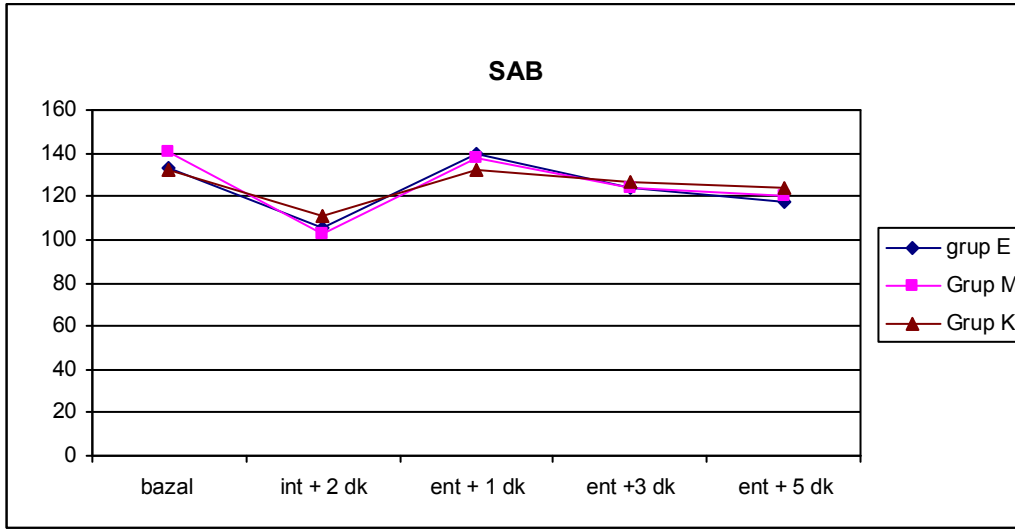
***Grup içi karşılaştırmada bazal değere göre anlamlılık (p< 0.0001)

yayınların meta analizinde entübasyon öncesi uygulanan bolus dozu takip eden idame infüzyonunun etkili uygulama olduğu saptanmıştır.¹⁷ Metoprololün etki başlangıç süresi yaklaşık esmololünkü kadar olmakla birlikte etki süresi yaklaşık 3.5-4 saattir. Bu nedenle çalışmamızda metoprolol infüzyonu uygulamadık. İndüksiyonda uygulanan hipnotik ajanların hemodinamiyi deprese edici etkileri olabilir. Bu nedenle çalışmamıza plasebo kontrol grubunu da dahil ettik. Nitekim çalışmamızda kan basıncı değişiklikleri bakımından ilaç grupları ile kontrol grubu arasında fark saptamadık. Ancak KAH ilaç gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük saptandı.

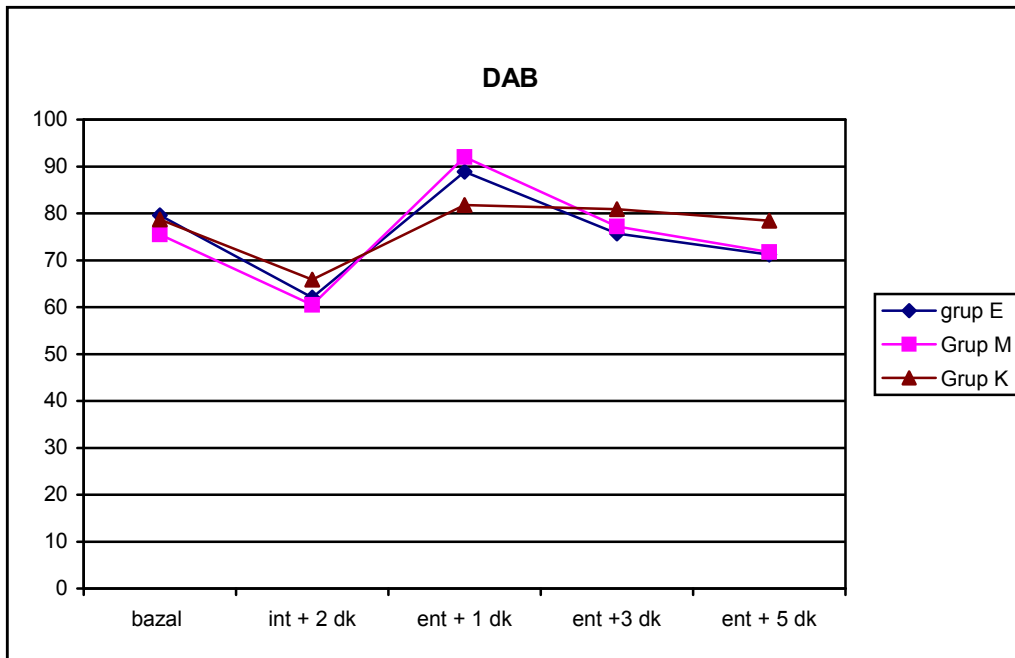
Esmololün entübasyona hemodinamik yanıtı baskılaması ile ilgili olarak yapılmış pek çok çalışma vardır. Zsigmond ve ark. esmololün farklı dozlarıyla yaptıkları çalışmada, 0.5 mg kg⁻¹ bolus dozda esmololün 1 dk içinde verilmesini takiben 9 dk boyunca 0.1 mg kg⁻¹ esmolol infüzyonunun trakeal entübasyonun indüklediği taşikardiyi önlediğini saptamışlardır.¹⁰ Ancak kan basıncındaki artıştan korunmak için 200-300 µg kg⁻¹ dk⁻¹ gibi daha yüksek dozların gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bolus dozda 0.5 mg kg⁻¹ esmololü takip eden 0.2 mg kg⁻¹ dk⁻¹ dozda infüzyonun KAH

artışını etkili bir şekilde baskıladığını saptadık. Ancak kan basıncı kontrolünde kontrol grubuyla anlamlı fark saptamadık. Bu farklılığın anestezisi indüksiyonundaki farklılıktan kaynaklandığını düşünüyoruz. Zira araştırmacılar anestezisi indüksiyonunda sadece tiyopental ve süksünil kolin kullanmışlardır. Bizim çalışmamızda ise anestezisi indüksiyonunda bolus doz propofol ve sis-atrakuryumu takiben anestezisi idamesine geçilerek %2 sevofluran ve %60 N₂O kullanılmıştır. Bu ajanlar kan basıncı artımından korunmada etkili olabilir. Nitekim hemodinamik cevabı baskılamak amacı ile ilgili yapılmış çalışmalarda, seçilen hasta popülasyonu, premedikasyonun varlığı veya yokluğu, çalışma ilaçlarının uygulanma tekniği, uygulanma zamanı ile entübasyon arasındaki süre ve indüksiyonda uygulanan ajanların çeşitliliği gibi değişkenler farklı sonuçlar alınmasına neden olabilmektedir.

Cucchiara ve ark. karotid endarterektomi uygulanacak hastalarda, trakeal entübasyona yanıt ile ilgili çalışmalarında 0.5 mg kg⁻¹dk⁻¹ 4 dk. boyunca ve 0.3 mg kg⁻¹dk⁻¹ 8 dk. boyunca uyguladıkları esmolol'ü plasebo ile karşılaştırmışlardır.⁹ Maksimum kalp hızı artışının plasebo grubunda 24 atım/dk iken esmolol grubunda 9 atım/dk olduğunu



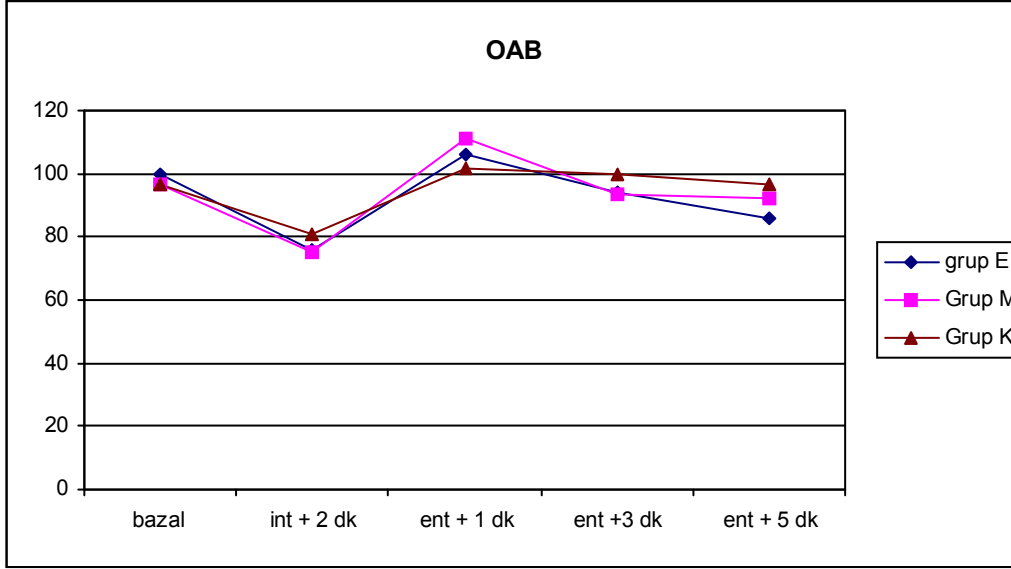
Grafik 1. Grupların sistolik arter basıncı (SAB) değerlerinin grafik sunumu.



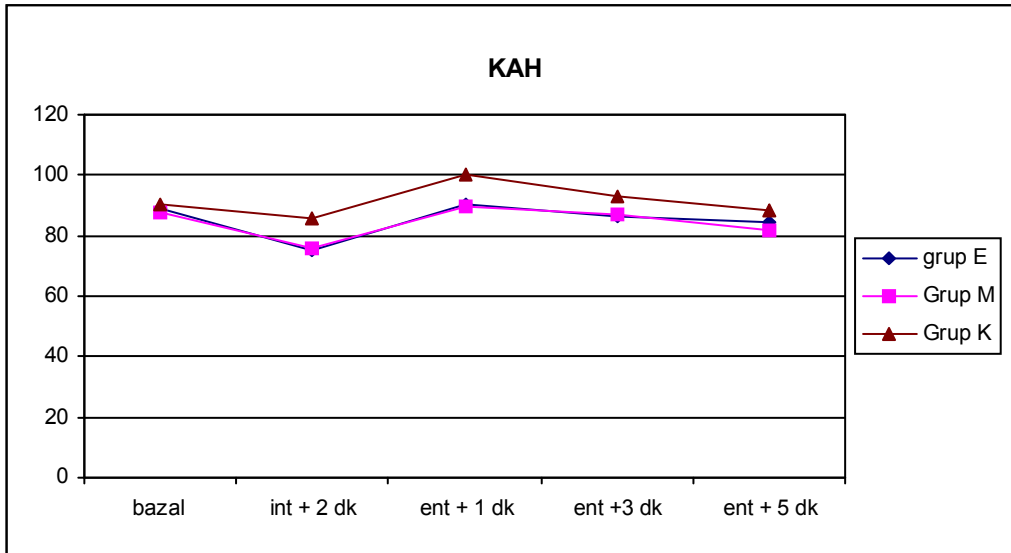
Grafik 2. Grupların diastolik arter basıncı (DAB) değerlerinin grafik sunumu.

bulmuşlar. Maksimum SAB artışını ise plasebo grubunda 45 mmHg, esmolol grubunda 2 mmHg olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda maksimum kalp hızı artışı entübasyondan 1 dk sonra 13 atım/dk iken esmolol grubunda kalp hızında 3 atım/dk düşme olmuş ama ve bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Menkhaus ve ark.nın anestezi altındaki hastalarda esmololun kardiyovasküler etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmalarında hastalar dört gruba ayrılmış, esmolol Grup 1'e $500 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 1 dk içinde sonra $100 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 6 dk boyunca infüze edilmiş, Grup 2'ye $500 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 2 dk. edilmesini ve bunu takiben $200 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 5 dk boyunca infüze edilmiş, Grup 3'e $500 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 3 dk ve sonrasında



Grafik 3. Grupların ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin grafik sunumu.



Grafik 4. Grupların kalp atım hızı (KAH) değerlerinin grafik sunumu.

300 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 4 dk boyunca infüze edilmiştir. Grup 4'e salin infüzyonu uygulanmıştır.⁸ Grup 1'e toplam 1100 $\mu\text{g kg}^{-1}$ esmolol, grup 2'ye 2000 $\mu\text{g kg}^{-1}$ esmolol, grup 3'e 2700 $\mu\text{g kg}^{-1}$ esmolol verilmiştir. Anestezi induksiyonundan 3 dk sonra esmolol infüzyonuna başlanmış ve trakeal entübasyondan 4 dk sonrasında kadar esmolol infüzyonu devam edilmiştir. Entübasyondan sonra kalp atım hızı Grup 3'te kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşmüştür (Grup 3; 72 ± 2.6 atım dk^{-1} , kontrol grubunda $84 \pm$

3.3 atım dk^{-1}). Esmolol verilen 3 grupta da entübasyona kalp hızı yanıtı azalmış. Bu azalma esmolol infüzyonu durdurulana kadar sürmüştür. Esmolol infüzyonu durdurulduktan sonraki kalp hızı açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Entübasyondan sonraki SAB, DAB ve OAB değerleri esmolol verilen gruplarda kontrol grubundan daha düşük seyretmiştir.

Vucevic ve ark.nın laringoskopi ve entübasyona kardiyovasküler stres yanıtının azal-

tilmasında esmolol hidrokloridi kullandıkları çalışmalarında 30 tane ASA 1/2 hasta 2 gruba ayrılmıştır.¹¹ Anestezi indüksiyonundan 10 dk. önce grup A'ya 500 µg kg⁻¹ dk⁻¹ esmolol 2 dk boyunca ve takiben 100 µg kg⁻¹ dk⁻¹ esmolol infüzyonu trakeal entübasyondan 5 dk sonrasına kadar verilmiştir. Grup B'ye ise salin solüsyonu verilmiştir. Anestezi indüksiyonundan önce her iki grup arasında SAB açısından fark saptanmamış ancak esmolol grubunda kalp hızında, kontrol grubuna göre önemli bir azalma kaydedilmiştir. Önemli değişiklikler laringoskopiden hemen sonra gerçekleşmiş olup iki grupta da kalp hızı benzer olarak önemli bir artış göstermiş, fakat maksimum kalp hızı artışı esmolol grubunda daha az olmuştur. Aynı zamanda entübasyondan sonraki maksimum kan basıncı artışı, kontrol grubunda daha yüksek kaydedilmiştir. Araştırmacılar esmololün hemodinamik yanıtı efektif bir şekilde baskıladığı sonucuna varmışlardır.

Bir çok anestetik teknik ve ilaç cerrahi sırasında akut hemodinamik yanıtın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmıştır. Genel anestezi sırasında akut hiperdinamik yanıtlar genellikle inspire edilen volatil anestetik konsantrasyonunun artırılmasıyla veya opioid analjezik verilmesiyle tedavi edilmiştir. Buna rağmen bir çok çalışma sempatolitik ilaçların opioid analjeziklerin etkili bir alternatifi olabileceğini düşündürmektedir.^{18,19}

Ebert ve ark. ASA III-IV hasta grubunda laringoskopiye hemodinamik yanıtı araştırdıkları çalışmalarında esmolol, fentanil ve plasebo grubunu karşılaştırmışlardır.¹⁸ Esmolol grubunda 0.5 mg kg⁻¹ dk⁻¹ dozunda esmolol 6 dk süre infüze edildikten sonra 0.3 mg kg⁻¹ dk⁻¹ dozunda 9 dk süresince uygulanmıştır. Fentanil grubunda ise fentanil 10 dk süresince 0.8 µg kg⁻¹ dk⁻¹ dozunda infüze edilmiştir. Plasebo grubuna salin infüzyonu yapılmıştır. Çalışmalarında fentanilin KAH'nı efektif bir şekilde baskılayarak laringoskopiye rağmen bazal değerler altında seyrettiğini, esmololün ise KAH artışını baskılamakla birlikte hafifçe bazal değerlerin üstünde seyrettiğini saptamışlardır. Benzer şekilde SAB, DAB, OAB değerleri fentanil grubunda bazal değerlerin altına inmiştir, ancak esmolol grubunda hafifçe yüksek kalmıştır. Araştırmacılar bu durumun

riskli hasta grubu için önemli olduğunu ve perfüzyon basıncının esmolol ile daha iyi korunduğunu bildirmişlerdir.

Fernandez-Galinski ve ark.nın çalışmasında ise, alfentanil, esmolol ve klonidin'in genel anestezi indüksiyonundan önce ve entübasyonu da kapsayacak şekilde infüze edilmelerinin hipnoz ve hemodinamik cevap üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda bu ilaçların hiçbirinin endotrakeal entübasyonun indüklediği OAB artışını bloke edemediğini, ancak esmololün genel olarak daha iyi hemodinamik stabilite sağladığını bildirmişlerdir.²⁰

Hussain ve ark.nın çalışmasında; bolus doz fentanil veya esmolol uygulamasının hemodinamik yanıtı etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda; laringoskopiden 2 dk. önce 2 mg kg⁻¹ fentanil uygulanmasının SAB ve KAH artışını engelleyemediğini ancak 2 mg kg⁻¹ esmolol uygulamasının KAH artışını engellediğini fakat arteriyel kan basıncı artışını engelleyemediği bildirilmiştir.²¹ Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde ettik.

Esmolol'un anestezi sırasında elektrokardiyografik değişiklikler üzerine etkisi olabilir. Anestezi sırasında hem sempatik aktivite artışı hem de dolaşımdaki katekolamin artışının QT intervalini uzattığı ve bununda kardiyak aritmiler için prognostik işaret olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle anestezi indüksiyonu sırasında, QT intervalinin uzamasının önlenmesi kardiyak aritmi oluşumunu önleyebilir. Korpinen ve ark.nın çalışmasında, hem esmololün QT intervali üzerine olan etkisi hem de propofol veya metohexital ile kombine edilmesinin hemodinamik etkileri araştırılmıştır.²² Anestezi indüksiyonu sırasında esmolol'un propofol veya metohexital ile kombine edilmesinin QT intervalini anlamlı derecede kısalttığını fakat propofol-esmolol kombinasyonunun hemodinamik depresyona yol açtığı bildirilmiştir. Metohexital ve esmolol kombinasyonunda ise hemodinami daha iyi korunmuştur.

Kardiyoselektif β-blokörlerden esmolol ve landiolol'un anestezi indüksiyonunda bispektral indeks (BIS) ve hemodinami üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmada her iki ilacında anestezi

indüksiyonu öncesi infüzyon şeklinde kullanılmasının KAH ve BIS skorlarının artışı baskıladığı gösterilmiştir.²³ Her iki ilacın da arteriyel basınç üzerine olan etkileri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon hastalarında sezaryan ameliyatlarında indüksiyonda 1 mg kg⁻¹ bolus doz esmololün 1.5 mg kg⁻¹ lidokainle kombine edilmesinin adrenerjik cevabı etkili bir şekilde baskıladığı bildirilmiştir.⁽²⁴⁾ Anne ve bebeklerde herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu da esmololün hipertansiyon hastaları için uygun bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Trakeal ekstübasyon vücutta önemli hemodinamik etkilere yol açar ve bu etkiler önemlidir. Anestezinin sonu ve ekstübasyon sırasında kalp hızında ve kan basıncında genellikle artış oluşur. Kalp hızının artması miyokardial oksijen ihtiyacının tehlikeli artışına yol açar.

Yörükoğlu ve ark. trakeal ekstübasyondaki hemodinamik yanıtı baskılamak için verapamil, metoprolol ve diltiazemi karşılaştırdıkları çalışmalarında verapamil 0.05 mg kg⁻¹, metoprolol 0.02 mg kg⁻¹, diltiazem 0.2 mg kg⁻¹ trakeal ekstübasyondan 2 dk önce iv bolus olarak vermişlerdir.¹³ Trakeal ekstübasyondan sonra gruplardaki SAB, DAB, OAB artışı kaydedilmiştir. Verapamil grubunda SAB, DAB, OAB artışı gözlenmemiştir. Metoprolol grubunda SAB, DAB, OAB artışı kontrol grubuna göre daha az gözlenmiş (p< 0.05). Bu çalışmanın sonunda verapamilin ekstübasyondaki hemodinamik yanıtı baskılamada diltiazem ve metoprololden çok daha efektif olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte hipotansiyon ve bradikardi verapamil grubunda daha fazla gözlenmiştir. Metoprolol grubunda bradikardi ve hipotansiyona yol açmadan kalp hızı efektif olarak bloke edilmiştir. Kan basıncı ise efektif olarak kontrol edilememiştir. Buna rağmen kan basıncındaki artış kontrol grubuna göre yüksek değildir. Katekolaminlerin beta-adrenerjik reseptörler üzerindeki etkilerini antagonize eden negatif inotropik ve negatif kronotropik etkilere sahip olan metoprolol anestezisi indüksiyonu ve idamesi sırasında oluşan aritmileri kontrol etmede total olarak

2-4 mg yavaş infüzyon olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada taşikardi ve hipertansiyonu kontrol etmede metoprolol 0.02 mg kg⁻¹ kullanılmıştır [Bilinen minimum terapötik dozun altı (1.4 mg 70 kg⁻¹)]. Bu düşük dozun kullanılmasının nedeni bu grup hastalarda bu çalışmanın ilk kez yapıyor olmasındandır. Bizim çalışmamızda daha yüksek doz metoprolol kullanılmasının nedeni bu çalışmada güvenilir olduğunu kanıtlanmasından dolayıdır. Yörükoğlu ve ark. da daha yüksek dozlarda metoprololün koroner arter hastalarında ve/veya sınırdaki hipertansiyonu olan hastalarda faydalı olabileceği bildirmiştir.¹³ Bizim çalışmamızda da metoprololün daha yüksek dozu (0.04 mg kg⁻¹) kalp hızını entübasyondan 1 dk sonra, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltmış (p< 0.05) kan basıncında ise anlamlı azalma olmamıştır.

Coleman ve ark. anestezide kardiovasküler cevap, β-adrenerjik blokörlerden metoprololün etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmalarında toplam 42 hasta üç gruba ayrılmıştır.¹² Grup 1'e anestezisi indüksiyonundan önce salin solüsyonu verilmiş, grup 2'ye metoprolol 2 mg iv, grup 3'e metoprolol 4 mg iv verilmiştir. Kalp hızı metoprolol verilmesini takiben kontrol değere göre anlamlı derecede azaldığı ancak anestezisi indüksiyonunu takiben bütün gruplarda artış gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda anestezisi indüksiyonundan sonra tüm gruplarda kalp hızı bazal değere göre azalmıştır. Ancak çalışmamızdan farklı olarak kalp atım hızının indüksiyondan sonra artmasının nedeni araştırmacıların anestezisi indüksiyonunda panküronyum kullanmasına bağlı olabilir. Çünkü panküronyum kendisinin taşikardi yapıcı etkisi vardır. Nitekim bu araştırma 1980 yılında yapılmıştır ve o dönemde yeni kuşak kas gevşeticiler geliştirilmemiştir. Çalışmamızda kullandığımız sisatürüyumun taşikardi yapıcı etkisi yoktur. Araştırmacılar trakeal entübasyonu takiben KAH'da bütün gruplarda önemli bir artış gözlemişlerdir. Fakat bu artış 4 mg'lık metoprolol grubunda daha az olmuştur. SAB kontrol grubunda entübasyondan hemen sonra artmıştır ancak Grup 2'de ve Grup 3'te metoprolol verilmesini takiben ve anestezisi indüksiyonundan sonra SAB önemli bir azalma göstermiştir. Entübasyondan sonra ise SAB'ta küçük bir

artış gözlenmiş fakat bu değerler kontrol değerlerini aşmamıştır. Sonuç olarak 2 ve 4 mg metoprolol, KAH ve SAB yanıtını zayıflatmada kontrol grubuna göre daha etkili bulunmuştur.

Figueredo ve ark.nın laringoskopi ve trakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla kullanılan esmololün etkinliğini değerlendirdikleri meta analizlerinde 2000 yılına kadar esmolol ile ilgili yayınlanmış araştırmalar sistematik olarak incelenmiştir.¹⁷ Esmolol ile placebo'nun laringoskopi ve trakeal entübasyon ile oluşan hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılması ile ilgili bütün randomize çalışmalar elde edilmiştir. Meta analizde KAH, SAB, DAB, OAB'nın üç farklı aşamadaki değerleri analize dahil edilmiştir; İndüksiyon öncesi, entübasyondan hemen önceki ve entübasyon sonrası değerler. Sonuç olarak 72 çalışma ayrıştırılmış olup, bunların 38'inde randomize kontrollü 2900 hastayı kapsayan çalışmalar yapılmıştır. Esmololün 11 farklı rejim ve dozda uygulanmasının laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrası kan basıncı ve kalp atım hızını baskılamasının doza bağımlı bir şekilde olduğu gösterilmiştir. En efektif uygulama olarak ise 500 µg kg⁻¹ dk⁻¹ yükleme dozunu takiben 200-300 µg kg⁻¹ dk⁻¹ sürekli infüzyonunun olduğu sonucuna varılmıştır. Bizde çalışmamızda benzer dozları kullandık.

Bazı esmolol çalışmalarında kardiyak fonksiyonun öbür parametreleri de (kardiyak indeks, sistemik vasküler rezistans, pulmoner arter kapiller wedge basıncı) araştırılmıştır ve sonuçta esmololün kullanılmasının iyi sol ventrikül fonksiyonu bulunan iskemik kalp hastaları ile (özellikle sınırda hipertansiyonu var ise) sınırlandırılması önerilmiştir.^{10,25} Sağlıklı hastalar miyokardiyal oksijen ihtiyacı artışı durumundaki miyokardiyal iskemiden muaf tutulamazlar.²⁶ Fakat bu hastaların geçici kalp hızı ve kan basıncı artışına karşı iyi adapte olabilmeleri nedeniyle esmololün profilaktik uygulaması endikasyonuna dahil edilmemelidirler.¹⁹ Nitekim bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile ilaç grupları arasında kan basınçları açısından fark bulunmaması hasta popülasyonumuzun genç, sağlıklı hasta grubundan oluşması ve buna bağlı olarak kan

basıncı dalgalanmalarının az olmasından kaynaklanmaktadır. Beta blokör kullanımı, hava yolu manipülasyonuna bağlı taşikardi ve vazopressör yanıtı engelleyebilir. Ancak anestezi indüksiyonunda kullanıldığında hipotansiyon riski vardır. Bu nedenle anestezide rutin kullanılma endikasyonunun olmadığı bildirilmiştir.^{17,27} Araştırmacıların bu görüşüne katılıyoruz. Zira çalışmamızda uyguladığımız doz Figueredo ve Garcia-Fuentes'in yaptığı meta analizde yan etkilerin sıklığını ve şiddetini azaltmak için en ideal doz, olarak önerilmiştir.¹⁷ Ancak çalışmamızda hipotansiyon gelişme sıklığı plasebo ile kıyaslandığında her iki ilaç grubunda da anlamlı derecede fazladır.

Çalışmamızın sonucunda esmolol ve metoprolol'un entübasyona bağlı KAH artışını baskıladığı istatistiksel olarak kanıtlanmıştır. Bize göre çalışmamızın ana kısıtlayıcılığı, çalışmaya dahil olan olguların ASA 1-2 grubu sağlıklı hasta popülasyonundan oluşuyor olmasıdır. Bu hasta grubunda hemodinamik dalgalanmalar daha az olmaktadır. Nitekim çalışmamızda çalışma ilaçları ile kontrol grubu arasında arteriyel basınçlar açısından fark bulunmamasını buna bağlamaktayız. Buna benzer bir çalışmanın yaşlı, hipertansif ve/veya koroner arter hastaları gibi hemodinamik dalgalanmaların daha fazla olduğu hasta grubunda yapılması halinde gerçek tedavi edici etkileri ortaya çıkabilir. Çalışmamızın bir başka kısıtlayıcılığı ise hastalarımızın peroperatif ve postoperatif hemodinamik değişkenlerin takip edilmeyişidir.

Sonuç olarak laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı hemodinamik cevabın önlenmesinde kardiyoselektif beta-blokörlerden esmolol ve metoprolol benzer etkinliktedirler. Her iki ilaç ta endotrakeal entübasyona bağlı kalp hızı artışını etkili olarak baskılamaktadır. Ancak kan basıncı artışını baskılamada her iki ilacın da kontrol grubuna göre belirgin bir üstünlüğünü saptamadık.

Teşekkür

Çalışmanın yazarları olarak, makalemizin İngilizce özetlerini değerlendiren Yrd.Doç.Dr Abdurrahman Dalgıç'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Shribman AJ, Smith G, Achola KJ. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1987;59:295-9.
2. Forbes AM, Dally FG. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *Br J Anaesth* 1970;42:618-24.
3. Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR. Lidocaine before endotracheal intubation: Intravenous or laryngotracheal? *Anesthesiology* 1981;55:578-81.
4. Puri GD, Batra YK. Effect of nifedipine on cardiovascular responses to laryngoscopy and intubation. *Br J Anaesth* 1988;60:579-81.
5. Achola KJ, Jones MJ, Mitchell RW, Smith G. Effects of beta-adrenoceptor antagonism on the cardiovascular and catecholamine responses to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988;43:433-6.
6. Crawford DC, Fell D, Achola KJ, Smith G. Effects of alfentanil on the pressor and catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1987;59:707-12.
7. James MF, Beer RE, Esser JD. Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anesth Analg* 1989;68:772-6.
8. Menkhaus PG, Reves JG, Kissin I, et al. Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans. *Anesth Analg* 1985;64:327-34.
9. Cucchiara RF, Benefiel DJ, Matteo RS, DeWood M, Albin MS. Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 1986;65:528-31.
10. Zsigmond EK, Barabas E, Korenaga GM. Esmolol attenuates tachycardia caused by tracheal intubation: a double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988;26:225-31.
11. Vucevic M, Purdy GM, Ellis FR. Esmolol hydrochloride for management of the cardiovascular stress responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1992;68:529-30.
12. Coleman AJ, Jordan C. Cardiovascular responses to anaesthesia. Influence of beta-adrenoreceptor blockade with metoprolol. *Anaesthesia* 1980;35:972-8.
13. Yorukoglu D, Goktug A, Alanoglu Z, Tulunay M. Comparison of intravenous metoprolol, verapamil and diltiazem on the attenuation of haemodynamic changes associated with tracheal extubation. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:462-7.
14. Sintetos AL, Hulse J, Pritchett EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol administered as an intravenous bolus. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41:112-7.
15. Kindler CH, Schumacher PG, Schneider MC, Urwyler A. Effects of intravenous lidocaine and/or esmolol on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: A double-blind, controlled clinical trial. *J Clin Anesth* 1996;8:491-6.
16. Oxorn D, Knox JW, Hill J. Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Can J Anaesth* 1990;37:206-9.
17. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1011-22.
18. Ebert JP, Pearson JD, Gelman S, Harris C, Bradley EL. Circulatory responses to laryngoscopy: The comparative effects of placebo, fentanyl and esmolol. *Can J Anaesth* 1989;36:301-6.
19. Smith I, Van Hemelrijck J, White PF. Efficacy of esmolol versus alfentanil as a supplement to propofol-nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1991;73:540-6.
20. Fernandez-Galinski S, Bermejo S, Mansilla R, Pol O, Puig MM. Comparative assessment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:476-82.
21. Hussain AM, Sultan ST. Efficacy of fentanyl and esmolol in the prevention of haemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:454-7.
22. Korpinen R, Klemola UM, Simola M, Toivonen H. The electrocardiographic and hemodynamic effect of metohexital and propofol with and without esmolol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:188-92.
23. 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;100:733-7.
24. Bansal S, Pawar M. Haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in patients with pregnancy-induced hypertension: effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. *Int J Obstet Anesth.* 2002;11:4-8.
25. Nicolson SC, Jobs DR, Quinlan JQ. Cardiovascular effects of esmolol in patients anesthetized with sufentanil-pancuronium for myocardial revascularization. *J Cardiothorac Anesth* 1990;4 (suppl 2):55-58.
26. Cokkinos DV, Voridis EM. Constancy of pressure-rate product in pacing-induced angina pectoris. *Br Heart J* 1976;38:39-42.
27. Reves JG, Flezzani P. Perioperative use of esmolol. *Am J Cardiol* 1985;56:57-62.