

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**FARKLI ESMOLOL İNFÜZYON
DOZLARININ LARİNGOSKOPİ VE TRAKEAL
İNTÜBASYONA KARŞI GELİŞEN YANITLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. MENSURE YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**FARKLI ESMOLOL İNFÜZYON
DOZLARININ LARİNGOSKOPİ VE TRAKEAL
İNTÜBASYONA KARŞI GELİŞEN YANITLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MENSURE YILMAZ

Danışman Öğretim Üyesi: Yrd. Doç. Dr. Aydın Taşdöğen

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, desteklerini esirgemeyen, anesteziyoloji ve reanimasyon'un temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. Zahide ELAR, Sayın Prof. Dr. Emel SAĞIROĞLU, Sayın Prof. Dr. Ali GÜNERLİ, Sayın Prof. Dr. Atalay ARKAN, Sayın Prof. Dr. Erol GÖKEL'e;

Asistanlık eğitimimin ilk altı ayını birlikte geçirdiğim Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD'nın tüm öğretim üyelerine, uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma ve tüm çalışanlarına,

Yoğun, zevkli ve kimi zaman sorunlu tez araştırmamın her anında desteğini gösteren, bana bir araştırmamın proje aşamasından son cümlesinin yazımına kadar tüm noktalarını titizlikle ve özveriyle öğreten, sevgili danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Aydın TAŞDÖĞEN'e ve güzel ailesine,

Dört yıl altı ay boyunca hep beraber çalıştığım, mesleğimin inceliklerini öğrenirken aynı zamanda hayatın gerçeklerini, bugünü ve geleceği paylaştığım öğretim üyelerine, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikeri dostlarıma ,tüm amelyathane ve özellikle uzun yoğun bakım nöbetlerinin cefakar hemşire ve personellerine, Ağrı ünitesi ve Gündüz Hastanesinin güzel insanlarına ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına,

Desteklerini esirgemeyen başta Mine, TIVRAK ekibi (Ömer, Ulaş, Ozan,Fusun), Burak, Şenay, Özlem,Esra, Filiz, Ertuğrul ve sevgili eşi Nilüfer ve minik kızları Gülce olmak üzere tüm arkadaş ve dostlarıma,

Varlıklarını hiç birşeye değişemeyeceğim, hayatımı güzelleştiren ve anlam katan, zorlu meslek yaşamımda onlara ayırabildiğim kısıtlı zamana rağmen sevgi ve desteklerini her an hissettiğim hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili aileme, yeğenlerim; Kerem ve Heja'ya;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Bu tez her türlü engellere rağmen bilimsel araştırma yapan tüm meslektaşlarıma atfedilmiştir

Dr. Mensure YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	1
SUMMARY	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	7
Laringoskopi ve trakeal intübasyona hemodinamik yanıt	7
Perioperatif β-adrenerjik reseptör blokajı	9
Kardiyovasküler Etkileri	10
Klinik kullanım	10
Esmolol	11
Anestezi Derinliği	13
Bispektral İndeks	17
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	27
TARTIŞMA	33
SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41
EKLER	47

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 : Sedatif, hipnotik ajanların BIS değerlerinde yaptığı değişiklikler	18
Tablo 2: Demografik veriler ve LTİ süresi	27
Tablo 3: Δ BIS değerlerinin ortalamalarının değişimi	32
Tablo 4: Gruplardaki hareket yanıtı gözlenen olguların sayı ve yüzdeleri	32

SEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Esmolol'ün kimyasal yapısı ve metabolizması	12
Şekil 2: Hipnotik ve analjezik ajanlar arasındaki etkileşim	15
Şekil 3: Anestezik ilaçların uyaran-yanıt ilişkisindeki rolü	16
Şekil 4: BİS monitörü ve elektrodu	19
Şekil 5: BİS monitörizasyonu	23
Şekil 6: Çalışma protokolü	24
Şekil 7: Gruplarda Kalp atım hızı değerlerinin ortalamalarının değişimi	28
Şekil 8 : Gruplarda Ortalama arter basıncı değerlerinin ortalamalarının değişimi	29
Şekil 9: Gruplarda BİS değerlerinin ortalamalarının değişimi	30
Şekil 10: Grup Es50'de BİS değerlerinin grup içi değişimi	31
Şekil 11: Grup Es150'de BİS değerlerinin grup içi değişimi	31
Şekil 12: Grup Es250 'de BİS değerlerinin grup içi değişimi	31

KISALTMALAR

LTİ	: Laringoskopi ve trakeal intübasyon
HT	: Hipertansiyon
Mİ	: Miyokard infarktüsü
BARB	: β -adrenerjik reseptör blokeri
PBARB	: Perioperatif β -adrenerjik reseptör blokajı
AV	: Atriyoventriküler
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
ACC	: American College of Cardiology
AHA	: American Heart Association
SSS	: Santral sinir sistemi
EEG	: Elektroensefalografi
MAK	: Minimal alveolar konsantrasyonu
ASA	: American Society of Anesthesiology
OAB	: Ortalama arter basıncı
SAB	: Sistolik arter basıncı
BİS	: Bispektral indeks
EKT	: Elektrokonvülsiv tedavi
İV	: İntravenöz
DAB	: Diyastolik arter basıncı
KAH	: Kalp atım hızı
SV	: Strok volümü
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
ET_{CO2}	: End-tidal karbondioksit konsantrasyonu
Gr Es50	: Grup Esmolol 50
Gr Es150	: Grup Esmolol 150
Gr Es250	: Grup Esmolol 250
ΔBİS	: Laringoskopi öncesi ve LTİ sonrası 1.dk sonundaki BİS değeri arasındaki fark
ΔBİS_{max}	: Laringoskopi öncesi ve LTİ sonrası 1dk içindeki maximum BİS değeri arasındaki fark

ÖZET

Farklı Esmolol İnfüzyon Dozlarının Laringoskopi ve Trakeal İntübasyona Karşı Gelişen Yanıtlar Üzerine Etkisi

Dr. Menseure Yılmaz, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir.

Amaç: Farklı esmolol infüzyon dozlarının, laringoskopi ve trakeal intübasyon (LTİ) sonrası bispektral indeks (BİS), hemodinami ve hareket yanıtı üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: 18-65 yaş arası, ASA I-II, 120 hasta prospektif, randomize ve çift kör olarak çalışmaya alındı. Operasyon salonunda standart ve BİS monitörizasyonu yapılan hastalarda İV 2,5 mg/kg propofol bolus uygulamasının ardından anestezi idamesi 8 mg/kg/sa propofol infüzyonu+%50 hava/O₂ karışımı ile sağlandı. Hastanın bilinci kaybolduğunda, damar yolu açılmayan kola yerleştirilen manşon sistolik kan basıncından 50 mmHg daha fazla şişirildi ve kas gevşetici olarak rokuronyum 0,6 mg/kg dozda İV verildi. Propofol infüzyonunun 5. dakikasında 1 mg/kg İV esmolol yükleme dozu uygulanmasından sonra 3 gruba (n=40) ayrılan hastalara; **Grup Es50**'de 50 µg/kg/dk, **Grup Es150**'de 150 µg/kg/dk, **Grup Es250**'de 250 µg/kg/dk esmolol infüzyonu başlandı ve intübasyondan 5 dakika sonra sonlandırıldı. Esmolol infüzyonuna başlandıktan 5 dakika sonra intübasyon gerçekleştirildi ve intübasyon sonrası 1 dakika içinde hastanın manşon yerleştirilen kolunda hareket olursa bu pozitif değer olarak kabul edildi. Laringoskopi öncesi ile LTİ sonrası 1.dk BİS değeri arasındaki fark (Δ BİS) ve laringoskopi öncesi ile LTİ sonrası 1 dk içindeki maximum BİS değeri arasındaki fark (Δ BİSmax) kaydedildi. BİS, KAH, OAB, SpO₂ değerleri indüksiyon öncesi (bazal), propofol infüzyonu başladıktan sonra 1. 3. ve 5. dk'larda ve esmolol infüzyonuna başlanmasından intübasyon sonrası 5. dk'ya kadar 1 dk ara ile kaydedildi. İntübasyondan 5 dk sonra çalışma sonlandırıldı. Anestezinin idamesi salonun sorumlu anestezi ekibine bırakıldı. Hastalara derlenme ünitesine girişlerinden 1 saat sonra "Operasyon başlangıcı ve bitişi arasında herhangi bir olay hatırlıyor musunuz?" şeklinde intraoperatif farkında olmaya yönelik soru sorularak yanıtları kaydedildi.

Bulgular: Grupların demografik verileri farklı değildi. KAH'da, Grup Es250 ve Grup Es150' de LTİ'nu takiben bazal değerlere göre anlamlı artış olmamasına rağmen Grup Es50'de LTİ sonrası 4. dakikaya kadar anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). OAB'da; LTİ'u takiben 1.dk da her üç grubun OAB değerlerinde bazal değerlere göre anlamlı düzeyde artış saptandı. LTİ'a hareket yanıtı açısından Grup Es250 (%50) ve Grup Es150 (%56) arasında anlamlı fark olmadığı, Grup Es50'de (%87,5) diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Tüm gruplarda LTİ sonrası BIS değerlerinde artış görüldü. Gruplar ortalama Δ BIS ve Δ BISmax değerleri açısından karşılaştırıldığında Grup Es250 ve Grup Es150 arasında anlamlı fark olmadığı, Grup Es50'de diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Hiçbir hastada hipotansiyon (OAB<60 mmHg), bradikardi (KAH<50 atım/dk), aritmi, bronkospazm vb. yan etkiler görülmedi. Hastaların hiçbirinde peroperatif farkında olma ile ilgili bulguya rastlanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, propofol anestezisi uygulanan hastalarda esmololun 1 mg/kg yükleme dozu ardından 250 ve 150 μ g/kg/dk İV infüzyon uygulanmasının 50 μ g/kg/dk İV infüzyon uygulanmasına göre LTİ'a bağlı gelişen BIS artışını, KAH ve hareket yanıtını doza bağımlı olarak azalttığı, OAB üzerine doza bağımlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Esmolol, Propofol, Laringoskopi ve trakeal intübasyon, Bispektral İndeks, Hareket, Hemodinamik yanıt

SUMMARY

The Influence of Various Esmolol Infusion Dosages on Response to Laryngoscopy and Tracheal Intubation

Dr. Mensure Yılmaz, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir/Turkey.

Objective: To compare the effects of various esmolol infusion dosages on bispectral index (BIS) values, hemodynamic and movement response to laryngoscopy and tracheal intubation (LTI).

Materials and Methods: ASA I-II, 120 patients aged 18-65 years, were included in this prospective, randomized, double-blind study. In the operating room standart and BIS monitoring were preformed; IV bolus of 2,5 mg/kg propofol was administered for anesthesia induction and anesthesia was continued with 8 mg/kg/h propofol infusion + 50 % air / O₂ mixture. When the patient became unconscious, the sleeve on the arm which didn't have an intravenous access was inflated 50 mmHg over the systolic blood pressure and IV 0,6 mg/kg rocuronium was administered as muscle relaxant. In the 5th minute of the propofol infusion IV 1 mg/kg esmolol was given as the loading dose, and the patients were divided into 3 groups; in **Group Es50** 50 µg/kg/min, in **Group Es150** 150 µg/kg/min, in **Group Es250** 250 µg/kg/min esmolol infusion was started. Tracheal intubation was performed five minutes after starting esmolol infusion, and any movement in 1 minute on the sleeved arm of the patient after the intubation was accepted as a positive value. Esmolol infusion was discontinued 5th minutes following intubation. The difference in BIS values, before laryngoscopy and 1. min following LTI (Δ BIS) and the difference before laryngoscopy and the maximum BIS value during one minute (Δ BISmax) were recorded. BIS values, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), SpO₂ values were recorded before induction (basal), after 1.th, 3.th and 5 th minutes during propofol infusion and every minute after starting esmolol infusion for 5 minutes. The study was terminated five minutes after intubation. The maintenance of the anesthesia was left to the responsible anesthesia team of the room. At the end of the first hour in the post anesthetic recovery room, intraoperative awareness

oriented question, like “Do you remember anything between the start and the end of the operation?” are asked to the patients and the answer was recorded.

Results: The demographic data were comparable between the groups. In Group Es250 and Group Es150, there were no significant changes in HR following LTI compared to basal values, but a significant increase in HR was determined in Group Es50 till the end of 4th minute after LTI ($p < 0.05$). In comparison to basal values there was a significant increase in MAP values in all groups one minute following LTI. The difference in movement response to LTI was not significant between Group Es250 (%50) and Group Es150 (%56), but more patients showed movement response to LTI in Group Es50 (%87,5) ($p < 0.05$). In all groups there were increases in BIS values after LTI. Δ BIS and Δ BISmax values were comparable in Group Es250 and Group Es150, but both values were significantly higher than the other two groups in Group Es50. Patients didn't experience adverse effects such as hypotension ($MAP < 60$ mmHg), bradycardia ($HR < 50$ beats/min), arrhythmia, bronchospasm during the study period. None of the patients complained of perioperative awareness.

Conclusion: In this study, it was seen that, in patients under propofol anesthesia an IV infusion of esmolol 250 and 150 μ g/kg/min after 1 mg/kg loading dose, reduced both the increase in BIS values and HR and also the movement response related to LTI in a dose related manner, when compared to 50 μ g/kg/min esmolol, and there was no dose related effect on MAP values.

Key words: Esmolol, propofol, laryngoscopy and tracheal intubation(LTI), bispectral index, movement, haemodynamic changes.

GİRİŞ ve AMAC

Laringoskopi ve trakeal intübasyon (LTİ) gibi anesteziyle, cilt insizyonu gibi cerrahiyle ilişkili uyarılara bağlı oluşan hemodinamik değişiklikler sıklıkla geçicidir. Ancak koroner arter hastalığı, hipertansiyon (HT) ya da serebrovasküler hastalık öyküsü bulunan olgularda, hemodinamik parametrelerde oluşabilecek artış; miyokard iskemisi, aritmi hatta infarktüs ve serebral kanamaya neden olabilir. Laringeal stimülasyona refleks yanıtın derecesi; anestezi derinliğine, LTİ'un zorluk derecesi, süresi ve laringoskopun çeşidine bağlı olduğu gibi yaş, diyabet, kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi hastaya özgü değişkenlere de bağlıdır (1,2).

LTİ'a eşlik eden hemodinamik yanıtları baskılamaya yönelik araştırmalarda; sinir bloğu (glassofaringeal ve süperior laringeal sinir), topikal (sprey veya gargara) veya sistemik lidokain (3), derin anestezi (intravenöz veya inhalasyon ajanları ile), opioidler (3-6), magnezyum sülfat (7), vazodilatörler (7), kalsiyum kanal blokerleri (8,9), α veya β -adrenerjik reseptör bloker (BARB)'leri (3-5,7-19) ve anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmıştır (1,20).

Taşikardinin HT'a göre miyokard iskemisi ile daha yakın ilişkili olması, LTİ'a hemodinamik yanıtın baskılanması için BARB kullanımını gündeme getirmiştir (21,22). Çok kısa etkili kardiyoselektif β_1 -adrenerjik reseptör blokeri olan esmolol'ün (22) LTİ'a bağlı hemodinamik değişiklikler üzerine etkinliğini değerlendiren çalışmalarda; aritmi, HT ve taşikardinin bloke edilmesinde etkin bir ilaç olduğu bildirilmiştir (3-5,8-14). Bununla birlikte, optimum dozu, uygulama şekli ve zamanlaması konusunda görüş birliğine varılamamıştır (2).

Ulaşabildiğimiz araştırmalarda indüksiyonda LTİ'a hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla farklı dozlarda esmolol, infüzyon yada bolus olarak placebo ya da farklı ilaç grupları (nikardipin, lidokain, alfentanil, fentanil vb) ile karşılaştırılmıştır (3-20). Esmolol infüzyonunun LTİ'a bağlı gelişen BİS artışını, hemodinamik ve hareket yanıtını placeboya göre azalttığı bildirilmiştir (15,16). Ancak esmolol'ün bu etkilerinin kullanılan farklı esmolol infüzyon dozları ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu alışma ile; farklı esmolol infüzyon dozlarının, laringoskopi ve trakeal intübasyon (LTİ) sonrası bispektral indeks (BİS), hemodinami ve hareket yanıtı üzerine olan etkilerini prospektif, randomize olarak araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

LARİNGOSKOPİ ve TRAKEAL İNTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANIT

Endotrakeal intübasyon; solunum yolunu güvenlik altına almak veya solunumu kontrol etmek amacı ile trakea içine bir tüp yerleştirilmesidir. Dispne de orotrakeal intübasyonu ilk tanımlayan kişinin İbni Sina (980-1030) olduğu belirtilmektedir. (Luckhaupt ve Brusis). Daha sonra, 1543'te Vesalius tarafından hayvanda, 1792'de Curry tarafından insanda taktik yöntem ile intübasyon yapılmıştır. Bir laringoskop yardımı ile intübasyon ilk kez 1895 yılında Kirstein tarafından ve anestezi vermek amacıyla da 1920' de Magill tarafından yapılmıştır (20).

Anestezi altındaki hastada, cerrahi veya anesteziyle ilişkili uyarılara hemodinamik yanıtlar sıklıkla eşlik eder. LTİ'a hemodinamik yanıtlar; HT, taşikardi ve aritmileri (ekstrasistol ve prematüre ventriküler atımlar) içerir (1,20).

LTİ'a hemodinamik yanıt; laringofaringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede yaptığı refleks artış sonucu ortaya çıkmaktadır (20). Tomori ve Widdicombe (1969) tarafından üst hava yollunun mekanik stimülasyonunun refleks kardiyovasküler yanıtı neden olduğu ilk olarak kedilerde tanımlanmıştır. Üst respiratuvar hava yolundaki 4 alanın; burun, epifarinks, laringofarinks ve trakeobronşiyal ağacın mekanik stimülasyonunun servikal sempatik eferent liflerdeki nöronal aktivite artışı ile ilişkili refleks kardiyovasküler yanıtı arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu artmış yanıtlar en fazla epifarinks, en az trakeobronşiyal ağacın uyarılması ile ortaya çıkmaktadır (23).

Prys-Roberts ve ark. (23) yaptıkları çalışmada laringoskopi ve trakeal intübasyon gibi birbirini takip eden ancak birbirinden farklı iki uyarının kardiyovasküler yanıt üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Hastaların büyük çoğunluğunda refleks taşikardi ve HT'un laringoskopi aşamasında ortaya çıktığını, intübasyon ile arttığını ve endotrakeal tüp yerleştirilip laringoskop çıkarıldığında HT ve taşikardi hızla düzelerken eşlik eden aritmilerin 2-3 dk'a kadar devam ettiğini bildirmişlerdir.

Laringeal stimülasyona refleks yanıtın derecesi; anestezi derinliğine, LTİ'un zorluk derecesi, süresi ve laringoskopun çeşidine bağlı olduğu gibi yaş, diyabet, kardiyovasküler

hastalık öyküsü gibi hastaya özgü değişkenlere de bağlıdır (1,2). Hipertansif hastalarda, normotansifler hastalar ile kıyaslandığında LTİ sırasında daha büyük oranda kan basıncı artışları meydana geldiği ve hipertansif krizden korunmak için profilaktik BARB kullanımının bu sonucu engellediği gösterilmiştir (23). Takeshima, Noda ve Higaki (1964). Macintosh blade ile anterior epifarinkse olan kompresyonun düz blade'li Wis-Foregger tipi laringoskoptan belirgin olarak daha yüksek hipertansif yanıt oluşturduğunu bildirmişlerdir (23).

LTİ'a eşlik eden hemodinamik değişiklikler genellikle, normal-sağlıklı hastalarda sorun yaratmamakla birlikte, sınırlı koroner yada miyokardiyal rezervi olan hastalarda miyokardiyal iskemiye veya kalp yetmezliğine neden olabilir. İntrakraniyal vasküler anomali ve torasik aortaya travma gibi vasküler lezyonu olan hastalar da hayatı tehdit eden komplikasyonlar açısından ciddi riski altındadırlar. Özellikle intrakraniyal basıncı artmış ve kafa içi kompliyansı minimal olan hastalar, LTİ sırasında serebral kan akımında ani artışa bağlı olarak beyin sapı herniasyonu ve ani ölüm riski taşırlar (1,2,20).

İnsan kalbinde miyokardın oksijen sunum ve istem oranı HT ve taşikardiden ters yönde etkilenir. İlk olarak 1979 yılında Roy, Edelist ve Gilbert tarafından trakeal intübasyonunun miyokardiyal iskemiye tetikleyebileceği bildirilmiştir (24). Bronkoskopi sırasında hipertansif yanıtı baskılayıcı herhangi bir ajan verilmeyen hastalarda %33 oranında miyokard infarktüsünü (Mİ) işaret eden ST değişiklikleri bildirilmiştir (12). Bunun ile birlikte operasyon sırasında miyokardiyal iskemi gelişimi ile perioperatif Mİ'ü görülme sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (21,25). Koroner arter revaskülarizasyonu sırasında, EKG ile tespit edilen iskeminin kalp atım hızı (KAH) artışları ile güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (18). Bu durumun; taşikardinin miyokard O₂ tüketimini arttırırken, koroner akım süresini kısaltan çift yönlü etkisine bağlı olabilir (21).

LTİ'a eşlik eden hemodinamik yanıtları baskılamaya yönelik araştırmalarda; sinir bloğu (glassofaringeal ve süperior laringeal sinir), topikal (inhalasyon veya gargara) veya sistemik lidokain (3), derin anestezi (intravenöz veya inhalasyon ajanları ile), opioidler (3-6), magnezyum sülfat (7), vazodilatörler (7), kalsiyum kanal blokerleri (8,9), α veya β -adrenerjik

reseptör blokajı sağlayan ajanlar (3-5, 7-19) ve anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmıştır (1,20).

Her ne kadar stres yaratan akut cerrahi uyarılara hemodinamik cevabı azaltmak için pek çok yöntem kullanılmışsa da, taşikardinin (KAH >100 atım/dk) HT'a göre miyokard iskemisi ile daha yakın ilişkili olması; LTİ'a hemodinamik yanıtın baskılanması için BARB kullanımını gündeme getirmiştir (21,22).

PERİOPERATİF β -ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKAJI

Günümüzdeki Perioperatif β -adrenerjik Reseptör Blokajı'ndaki (PBARB) odaklanma β -adrenerjik reseptörlerin kardiyoprotektif etkilerini dökümante eden yaklaşık 40 yıllık araştırmaların birikimiyle ortaya çıkmıştır (22).

Perioperatif kardiyak morbidite ve mortalite önemli insan gücü ve ekonomik kayıplara neden olur. Ancak bu durum uygun yaklaşımla, örneğin selektif miyokardiyal revaskülarizasyon ve PBARB gibi uygun kardiyoprotektif tedaviler ile büyük oranda önlenabilmektedir (21,25,26).

1970'lerden beri perioperaif Mİ'ün literatürde zamanı ve karakteri, postoperatif 2. ve 3. günlerde yüksek mortalite (% 25-50) ile seyreden şeklinden daha erken ortaya çıkan ve daha az mortaliteli non-Q akut Mİ'e doğru yön değiştirmiştir. Perioperaif Mİ; göğüs ağrısı yokluğu, uzun süren taşikardi ve ST depresyon epizodları ile yakından ilişkilidir. Etiyolojik faktörler; hipotermi, anemi, sistemik katekolamin ve endojen vazokonstrüktörlerdeki artıştır (22).

Robert D. ve ark. (25) major non kardiyak cerrahi geçirecek hastalarda PBARB kullanımının per yada postoperatif miyokardiyal iskemi, akut Mİ ve mortaliteyi azalttığı ancak bu ilaçların optimal kullanım süresi ve en etkin dozunun ne olduğuna ait herhangi bir sonuca ulaşamadıklarını bildirmişlerdir.

β -adrenerjik Reseptör Blokajının Kardiyovasküler Etkileri

PBARB'nın miyokardiyal oksijen dengesi üzerine etkisi; sunum ve istem değişimleri, anatomik faktörler (örn; koroner stenoz, miyokardiyal fonksiyon) ve fizyolojik ortam gibi kompleks etkileşimlere bağlıdır. Ana etkiler; KAH'nda (diyastolik perfüzyon süresini artırarak koroner kan akımını artırır) ve kontraktilitede (oksijen isteğini azaltarak) azalmaz. Sol ventrikülün perfüzyonu diyastolde gerçekleşir, diyastol süresi erken dönemde KAH ile ilişkilidir ve perfüzyon 75 atım/dk'nın altında artar (21,22).

BARB'leri sinus nodu derlenme süresini, atriyoventriküler (AV) nodun iletim süresini ve refrakter periyodunu anlamlı düzeyde uzatırlar. Bu nedenle potent antiaritmik etkilere sahiptirler (21,22). Atrial aritmilerdeki profilaktik özellikleri ve etkin kontrol oranları perioperatif kullanımını yararlı kılmaktadır. Bu ilaçlar atrial aritmileri sinus ritmine döndürebilir fakat primer olarak ventriküler yanıtı yavaşlatmak için kullanılırlar (21,22,27-29). Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskini azaltırlar (21,22).

Klinik kullanım

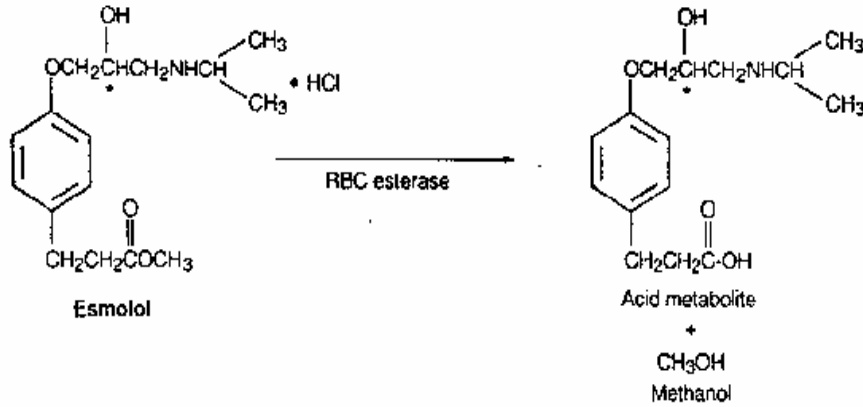
PBARB uygulaması çok az hasta grubunda mutlak kontrendikedir. Eski literatür bilgileri; reaktif havayolu hastalığı (örn; bronkospazmın presipitasyonu), insulin-bağımlı diyabet (örn; hipoglisemi semptomlarının maskelenmesi) ve periferik vasküler hastalık (örn; karşılanmamış α -adrenerjik vazokonstrüksiyona bağlı periferik vasküler rezistans artışı) durumlarında kullanımına karşı uyarmaktadır. Bunun ile birlikte yeni veriler β_1 -selektif adrenerjik reseptör blokerlerinin, bu hastaların çoğunda iyi tolere edildiği vurgulamaktadır. (22,30,31). Ciddi astımlı, güçlü reaktif komponenti olan Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığında ve major iletim bozukluğu (pacemaker yokluğunda) olanlarda kontrendikedir. Kompanse KKY olan hastalar PBARB'ni tolere edebilir, ancak bu durum cerahiden önce ACC/AHA (American College of Cardiology /American Heart Association)'nın KKY rehberlerine göre değerlendirilmelidir. Geriyatrik hastalarda, azalmış ventriküler kompiyans ve maksimal KAH yanıtı ile birlikte diğer fizyolojik yaşılanma değişiklikleri olduğundan daha dikkatli olmak gerekmektedir (22).

Kardiyoselektif ve non selektif β -adrenerjik reseptör blokerleri LTİ ve cerrahi stresin kronotropik etkilerini bloke etmek amacı ile kullanılmıştır. Peroperatif hemodinamik dalgalanmalar kısa süreli, ancak çoğu BARB'nin etki süresi uzundur. Bu durum hastaların, daha uzun süre hipotansiyon, bradikardi gibi BARB'lerinin istenmeyen yan etkileri altında kalmasına yol açabilir. Bu amaçla, kısa etki süresi olan BARB'lerin kullanımı güven aralığını arttırabilir (21, 32).

ESMOLOL

Esmolol hidroklorid çok kısa etkili intravenöz kardiyoselektif β_1 -adrenerjik reseptör blokeridir. Fenoksipropolamin çekirdeğine sahip, 331.8 kD molekuler ağırlıklı ve $C_{16}H_{26}NO_4$ ampirik formüllü bir ilaçtır (şekil.1). Yapısal olarak, metoprolole benzer, farklı olarak yapısında ester bağı bulunur ve bu bağı kardiyoselektivitesi ve hidroliz ile hızlı inaktivasyonundan sorumludur. pKa değeri 9,5 olup, suda iyi, alkolde(etanol) serbestçe çözünür. pH=7.0'de partiyon katsayısı (oktanol/su) 0,42 olan hidrofilik bir bileşiktir (31).

Esmolol'ün total vücut klirensi, 285 mL/dk/kg [17,1 L/h/kg] olup yaklaşık olarak; kardiyak debinin 3 hepatik kan akımınının 14 katı'dır. Bolus uygulamasını takiben sürekli infuzyonunda aktivitesinin başlangıcı 2 dk içinde olmakta, 5 dk içinde de % 90 kararlı durum β -adrenerjik reseptör blokajı gerçekleşmektedir. İnfuzyonun sonlandırılmasından 18-30 dk sonra β -adrenerjik reseptör blokaj etkisi tamamen ortadan kalkmaktadır. Dağılım yarı ömrü 2 dk, eliminasyon yarı ömrü 9 dakikadır. İnfuzyon sonlandırıldıktan 20-30 dk sonra esmolol'ün kan konsantrasyonu belirlenememektedir (31).



Şekil.1: Esmolol'ün kimyasal yapısı ve metabolizması

Esmolol, kırmızı kan hücresi sitozolundeki esterazlar tarafından asit özelliği olan ASL-8123'e ve metanole metabolize olduğu için eliminasyonu renal ve hepatik fonksiyondan bağımsızdır (Şekil-1). Esmolol'ün yaklaşık %55'i, asid metabolitinin %10'u plazma proteinlerine bağlanır. % 1-2'den azı değişmeden idrarla atılır. Asit metaboliti ise renal yoldan elimine edilir ve esmolol'e göre 1500 kat daha az aktiftir. Metanol konsantrasyonları ise normal aralıklarında kalır (31).

Esmolol'ün primer etki yeri sinus nodu ve AV nodal iletim sistemleridir (31). Bradikardik etkisi β 1-adrenerjik reseptör antagonizması ile, kan basıncı üzerindeki etkisi ise kardiyak debi ve sistemik vasküler direnci azaltmasıyla ortaya çıkar. Sistemik vasküler direnç üzerindeki etkisinin bir kısmı, renin anjiotensin aksı aracılıdır. Bundan dolayı, KAH üzerine olan direkt reseptör aracılı etkisi, renin sentezinin inhibisyonuna bağlı kan basıncı üzerine olan indirekt etkisinden daha hızlı başlangıca ve kararlı duruma sahiptir. Benzer şekilde, esmolol'ün KAH ve kan basıncı üzerine olan bu etkilerinin ortadan kalkışı eşit hızda olmamaktadır (21). Ornstein ve ark.(33) tarafından, esmolol bolus uygulamasının ardından, devamlı infüzyon sonrası KAH'ndaki azalma için geçen sürenin ortalama $4,8 \pm 3$ dakika, hipotansiyon için ise ortalama $42,5 \pm 8,9$ dakika olduğu bildirilmiştir

Esmolol'ün en sık görülen yan etkisi hipotansiyondur. %0-50 olup, infüzyon hızının $150 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{dk}$ 'dan fazla olduğu ve kan basıncı düşük hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Hipotansiyon, dozun azaltılması yada infüzyonun sonlandırılması dışında

nadiren başka bir girişim gerektirmektedir. Diğer yan etkileri; bradikardi (%1-2,7), enjeksiyonda ağrı, bronkospazm (%0,5–2,6), bulantı ve infüzyon yeri reaksiyonlarını (örn, inflamasyon, infiltrasyon) kapsar (31).

Esmolol gibi kısa etkili, titre edilebilen bir ajanın temel avantajı; etkilerini kontrol edebilmedeki kolaylıktır. Cerrahi ve yoğun bakım gibi klinik durumun ani değişiklik gösterdiği hallerde farmakokinetik profili nedeni ile esmolol, hızlı farmakolojik kontrol sağlamak ve ciddi yan etki potansiyelini en aza indirmektedir (21, 31).

Esmolol; supraventriküler taşikardilerin (27-29), LTI'un indüklediği hemodinamik değişikliklerin (3-5, 8-14), intraoperatif HT ve taşikardi (17, 18, 32, 34-36) postoperatif HT (19), per yada postoperatif miyokardiyal iskemi ve akut MI tedavisinde kullanılmış olup etkinliği birçok çalışmayla gösterilmiştir (31).

Bugüne kadar LTI'un indüklediği hemodinamik değişiklikleri azaltmak için esmolol'ün etkinliğini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Esmolol'ün havayolu manüplasyonları sırasında oluşabilecek aritmi, hipertansiyon ve taşikardinin bloke edilmesinde etkin bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır (3-5, 8-12, 14). Buna rağmen, optimum dozu, verilmiş yolu ve zamanlamasına dair bir görüş birliği oluşmamıştır. Figueredo E. ve ark.'nın (2), LTI'a hemodinamik yanıtın baskılanmasına yönelik kullanılan esmolol dozu ile ilgili meta-analiz çalışmasında; yan etki insidansını azaltmak için önce yükleme dozunun (500 µg/kg) 4 dakika gibi bir sürede verilmesi, takiben 200-300 µg/kg/dk ile sürekli infüzyon önerilmektedir.

ANESTEZİ DERİNLİĞİ

Anestezi derinliği ilk olarak Plomley tarafından, 1847 yılında tanımlanmıştır. Anestezinin olmazsa olmaz koşulu bilinçli düşünce işleminin yokluğu anlamına gelen bilinçsizliktir. Anestezi derinliğini tanımlamadaki zorluğun nedeni bilinçsizliğin doğrudan ölçülebilir olmamasıdır. Ölçülebilen tek şey uyarıya olan yanıttır. Prys Roberts ve Kissin tarafından tanımlandığı gibi; anestezi derinliğinin belirlenmesinde, belirli bir tip ağırlı uyarana karşı verilen istemli hareket yanıtının, en uygun konsept olduğu düşünülmektedir. Anestezi derinliği

farmakodinamik bir ölçüt olup, klinik anestezinin temeli oluşturan iki ilaç grubunun (hipnotik ve analjezik ajanlar) etkileşimini içerir (37).

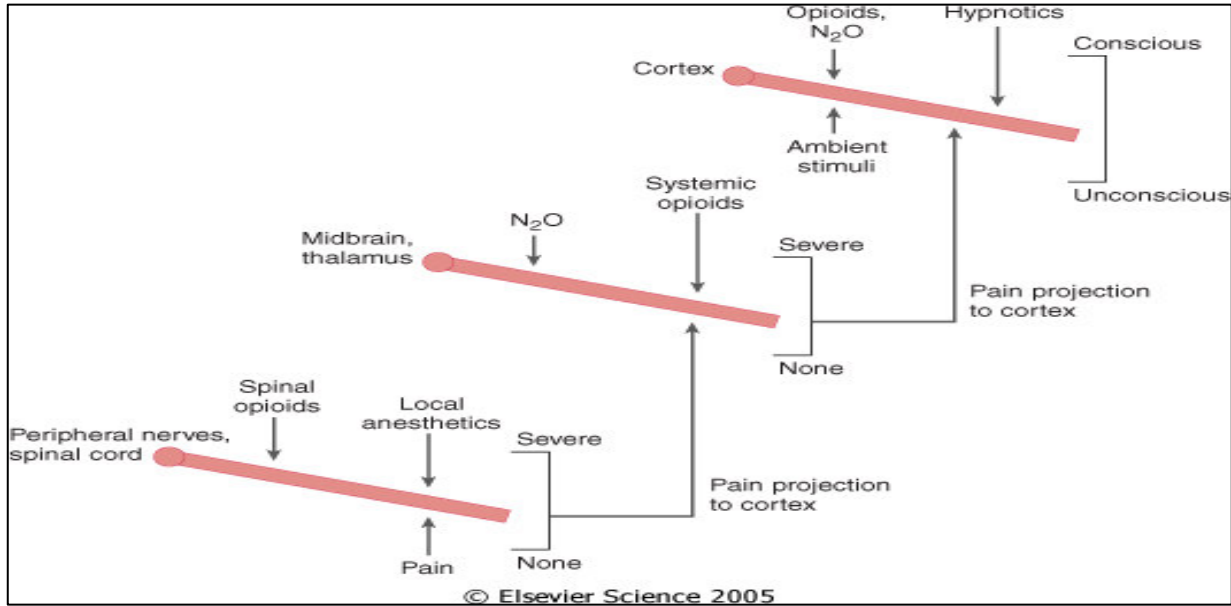
Anestezide kullanılan hipnotik ilaçlar (propofol, tiyopental, ketamin) ve inhalasyon anestezikleri kortikal depresyon yaparak bilinçsizlik durumu oluşturmaktır. Düşük konsantrasyonlarda uygulanan inhalasyon ya da intravenöz anestezikler ağrıyı hatırlamayı engelleyebilmesine karşın, motor yanıtı engelleyemezler. Somatik motor cevabı yok etmek için gerekli anestezik konsantrasyon, bilinçsizliğe sebep olan ve ağrı algılanmasını yok etmek için gerekenlerden daha yüksektir. Bununla birlikte hipnotik ilaçlar yüksek konsantrasyonlarda kullandıklarında, çok ağrılı bir cerrahi uyarana karşı hemen hemen tam yanıtızsızlık oluşturacak kadar derin Santral Sinir Sistemi(SSS) depresyonu yapabilirler. Ancak cerrahi uyarı kortikal düzeye ulaşmadan önce zayıflatılabilirse, yanıtızsızlık halini korumak için daha az hipnotik ilaç gereksinimi olacaktır (37).

Analjezikler ve lokal anesteziklerin temel etkisi ağrılı uyarının kortekse ulaşmasını zayıflatmaktır. Böylece yanıtızsızlık için gerekli hipnotik ilaç miktarını ve ağrılı uyarana vücudun refleks yanıtını azaltırlar. Sistemik opioidler öncelikle ortabeyin ve talamusta, nöraksiyal opioidler ise spinal korda etki oluşturur. Lokal anestezikler ise hem spinal kordda (nöraksiyal bloklar için) hem de periferik sinirlerde (ör, sinir blokları ve lokal infiltrasyon) etki oluşturur (37).

Kortekse aktarılan ağrılı uyarının şiddeti; orta beyindeki opioidin konsantrasyonu ve potensi ile ters, uyarının şiddeti ile doğru orantılı olarak artar. Verilen uyarıya yanıtızsızlık ihtimali ise kortekse aktarılan efferent ağrılı uyarının şiddeti ile ters, korteksteki sedatif-hipnotiğin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu durumda “anestezi derinliği”; verilen uyarıyla, yanıtıllığı azaltan ilacın etki yeri konsantrasyonu ve verilen yanıtın ölçülmesi ile tanımlanır (37).

Opioidlerin korteksi baskılayan sedatif etkileri olmasına rağmen, “bilinçsizlik” yalnız hipnotikler ile kortikal düzeyde oluşturulur. “Yanıtızsızlık” ise hem kortikal hem subkortikal düzeyde analjezikler ve hipnotiklerin etkileşimi ile oluşmaktadır. Bu durumda hipnotik yokluğunda, yüksek opioid düzeyleri dahi yanıtızsızlığı sağlamaya yetmeyecektir. Bunun ile

birlikte belirli miktarda opioid, yanıtızlık için gerekli olan hipnotik konsantrasyonunu belirgin derecede azaltmaktadır. Ancak belli konsantrasyondan sonra eklenen opioid hipnotik ilacın dozunun azaltılmasında çok az etkiye sahiptir. Bu nedenle anestezi derinliğini anlamada ve tanımlamada analjezikler ile hipnotikler arasındaki etkileşimin bilinmesi temeldir. Opioidlerin, nitroz oksid'in ve lokal anesteziğin ağırlı uyarının kortekse ulaşmasını önlemede olan etkileri Şekil 2' de gösterilmektedir (37).

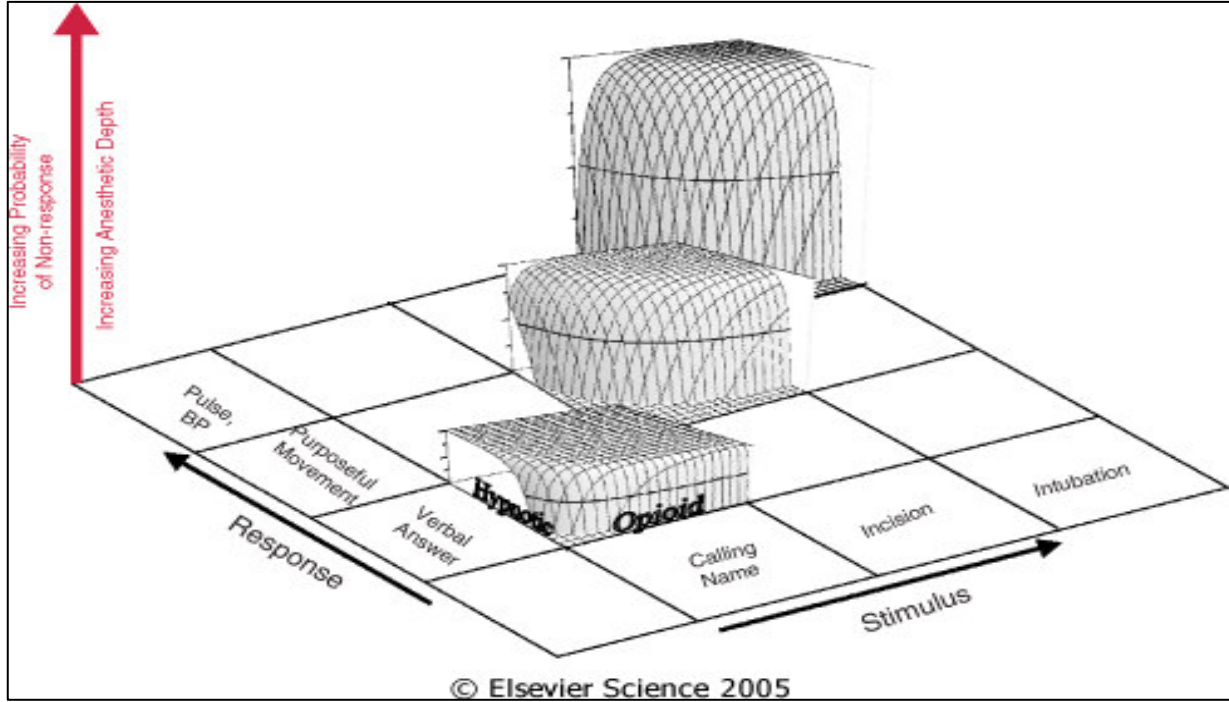


Şekil 2: Hipnotik ve analjezik ajanlar arasındaki etkileşim (37)

Anestezi derinliğini ölçmek için önce SSS'ne uygun uyarı verilerek, klinik yanıt gözlenir. Uyarılar kabaca benign ve ağırlı olarak ayrılabilir. Benign uyarı fiziksel olarak ağırlı değildir (kişinin isminin söylenmesi). Bu uyarılara yanıtlar, minimal analjezik gereksinimiyle veya tek başına hipnotiklerce baskılanabilir. Ağırlı uyarıya bakıldığında; cilt insizyonu orta düzeyde yer alır; trapezius kası sıkılmasına göre daha çok ama laringoskopiden daha az uyarıcıdır (37).

Şekil 3'de anestezi ilaçlarının uyarı-yanıt ilişkisindeki rolü gösterilmektedir. Bu şekilde, artan yoğunlukta üç uyarı gösterilmektedir; isim söyleme, insizyon ve intübasyon. Gittikçe artan ve zor olarak baskılanabilen bu uyarılara: verbal, hareket ve hemodinamik yanıtlar gösterilmiştir. Hanelerin üçünde opioid-hipnotik etkileşim gösterilmiş olup, isim çağırma verbal yanıt; hipnotiklere, az miktarda opioid etkisiyle kolayca baskılanırken, insizyona

hareket yanıtının baskılanması için ise daha fazla hipnotik ve opioid gerektirir. İntübasyon gibi şiddetli bir uyarana hipertansiyon ve taşikardi (zor baskılanabilen) yanıtının baskılanması ise çok daha fazla opioid ve hipnotik gerektirir (37).



Şekil 3: Anestezik ilaçların uyarın-yanıt ilişkisindeki rolünü (37)

Vücut, ağırlı stimülusa karşı somatik ve otonomik yanıtlar verir. Somatik yanıtlar hem sensoriyal hem de motor aktiviteyi içerir. Otonomik yanıtlar ise hemodinamik (artmış sempatoadrenal aktivite ile KAH ve arteriyel kan basıncında yükselme), sudomotor (terleme), hormonal yanıtı içerir. Hareket etme ve otonomik cevap, operasyon sırasında farkında olmayı önceden belirlemeye yardımcı iki klinik bulgudur. Ancak kas gevşeticilerin kullanımı intraoperatif farkında olmayı belirlememiz için elimizde sadece otonomik cevabı bırakmaktadır. Komple kas paralizisinden kaçınmak için Tunstal 'izole Ön kol Tekniği'ni kas gevşetici kullanımında hareket cevabını göstermek için kullanmıştır. Bu yöntem bir ekstremiteye (örn; ön kola) kas gevşeticisi vermeden önce bir turnike uygulamasını gerektirmektedir. Bu bölgedeki kaslar, kas gevşetici ilaca maruz kalmayacağından ekstremitte paralize olmayacak ve hareket cevabı monitörize edilebilecektir. Bu teknik intraoperatif hatırlama ve istemli kas hareketleri arasındaki ilişkiyi çalışmak için kullanılmıştır (37).

Yirmibeş yıl önce Miller ve ark. santral katekolamin salınımına etki eden ilaçların anestezi ihtiyacını azaltabileceğini savunmuşlardır. β -adrenerjik reseptör blokerinin sempatotik etkileri dışında insanlarda anksiyolitik, hayvanlarda ise santral sinir sistemi üzerine depresan etkileri gösterilmiştir. Sempatik sistem interlökin-8 gibi çeşitli mediatorlerin salınımını potansiyelize ederek ve P maddesine olan duyarlılığı arttırarak nosisepsiyonda rol almaktadır. Ayrıca spinal kordda ve locus coeruleustaki adrenerjik reseptörlerin agonistler ile stimülasyonunun nosisepsiyonun inhibisyonunda major role sahip olduğu iyi bilinmektedir (38). Zaugg ve ark. perioperatif atenolol'un uygulamasının cerrahiye noroendokrin yanıtı değiştirmeden, hemodinamik labiliteyi ve anestezi ihtiyacı azalttığı, daha hızlı derlenme sağladığı, postoperatif analjezik ihtiyacı azalttığı ve perioperatif mikroiinfarktüs insidansını azaltabileceğini gözlemişlerdir (26). Klinik çalışmalarda; esmolol'ün hemodinamik stabiliteyi sağlamak yönünden opioidlere alternatif olduğu (35, 36), intraoperatif dönemde anestezi ihtiyacı, opioid gereksinimini, postoperatif morfin tüketimini azalttığı (39) ve uyanmayı hızlandırdığı (40) bildirilmiştir. Edinilen klinik deliller ile, primer olarak anestezi sırasındaki hipertansiyon ve taşikardi tedavisinde endike olan esmololün, ağrı modülasyonunda da rol aldığı kanıtlanmıştır (26, 35, 36, 38-43).

BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

Dijital teknoloji ve elektronik donanımdaki gelişmeler; nispeten küçük, ucuz, daha iyi sonuç kapasitesine sahip ve operasyon odasında kullanılabilecek Elektroensefalografi (EEG) monitörlerinin gelişimini sağlamıştır (37,44). BIS 1985'ten bu yana geliştirilen bir EEG parametresidir. Bu parametrenin ticari versiyonu olan bispektral indeks monitörü, beyinde anestezi etkinin bir göstergesi olarak 1996'da İlaç Gıda Araştırma Dairesi (*Food Drug Administration*) tarafından onaylanan tek cihazdır (37,45).

EEG ile sedasyon ölçümleri; uyanık hastada düşük amplitüd, yüksek frekans, derin anestezi altında ise geniş amplitüd, yavaş frekans sinyallerinin elde edilmesi baz alınarak yapılmıştır (37). Genel anesteziklerin etkilerinin (opioidler ve azotprotoksit ile kombine edilen izofluran, propofol, midazolam) yıllar içinde toplanan EEG kayıtlarına, bispektral ve *power spektral* analiz yöntemleri uygulanmış ve değerlendirme için kaydedilmiştir. Bu kayıtlar farklı hipnoz veya sedasyon düzeylerini ayırmada etkili olmuştur (45).

Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenleri arasındaki çiftleşme ve ilişkiyi araştırır. EEG’deki amplitüd ve frekans değişiklikleri ile senkronizasyon düzeyini bildirir. Gelişmiş bir algoritma ile elde edilmiş karışık verilerin, beyindeki değişiklikleri yansıtan sayısal BİS’ i oluşturması sağlanır. Sedasyon ve hipnoz seviyesi, BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenir (Tablo 1). Bu değer, her 2 ile 5 saniyede bir kaydedilen EEG ölçümlerinin, 30 saniyelik toplam kayıtlarından elde edilen verilerle oluşturulmaktadır. Verilerin bu şekilde toparlanması BİS’ teki dalgalanmaları önlemekte ve devamlılığını sağlamaktadır. Hipnotik durumda ani oluşan değişiklikler BİS’ te yaklaşık 5 saniye sonra ortaya çıkmaktadır (44,45,46).

Tablo 1 : Sedatif, hipnotik ajanların BİS değerlerinde yaptığı değişiklikler (44)

BİS	Klinik Durum	EEG’ nin Özelliği
100	Uyanıklık	Senkronize yüksek frekans aktivitesi
60	Hafif hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivitesi
40	Derin hipnotik düzey	EEG’ de bir miktar supresyon
0	İzoelektrik EEG	Total supresyon

Glass ve ark (47) % 50 ve % 95 olguda bilinçsizliğin sağlandığı BİS değerini 67 ve 50 olarak bildirmişlerdir BİS 50’nin altındayken, kişinin uyanık olma ihtimali oldukça düşüktür. BİS değerinin 40’dan düşük olması derin hipnozu ve izoelektriğe yaklaşan bir EEG’yi gösterir (37). Doksan civarında ise bilincin geri dönmesi beklenir. Altmışın altındaki değerlerde, sözlü uyarana yanıt verme olasılığı azalır. BİS, 60-90 arası olduğunda sözcük ve resim hatırlama kaybolur; bu da hafızadaki bozulmanın bilinç kaybından daha önce ortaya çıktığını gösterir (44). Hatırlama, hafıza ve psikolojik testlerin değerlendirilmesi ile yeterli hipnotik düzey için ortalama BİS değerinin 60-40 arasında olması gerektiği belirlenmiştir (37).

Bispektral indeks için bilinmesi gereken 3 özellik saptanmıştır (44):

- Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılardaki aktiviteyi gösterir ve bu komponent anestezi sırasında değişmektedir
- BİS, ampirik ve istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.
- BİS, beynin bir andaki hipnotik durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Klinik çalışmalar BİS'in anestezi yönetiminde ;

- Daha az ilaç kullanımı
- Yüksek riskli hastalarda daha düşük maliyet
- Ameliyat odasında daha hızlı uyanma
- Derlenme ünitesinden daha çabuk çıkış
- Operasyon sırasında farkında olma riskinde azalma sağladığını göstermişlerdir (48-51).

BİS monitorü (Şekil 4), ekran, açma-kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitor kısmı ile dijital sinyal çeviriciyi içeren ara kablosu, BiS elektrodu ve elektrik kablosundan oluşmaktadır. BİS elektrodu, olguların alın ve şakak bölgelerine uygulanan dört elektrot bölümü taşır. BİS monitorü ekranında, BİS' in rakamsal bölgesi, sinyal kalitesi ve grafik bölümleri mevcuttur. Sinyal kalitesi bölümünde, bar grafik şeklinde sinyal kalite indeksi (SQI), elektromiyogram (EMG), EEG dalga şekli ve rakamsal olarak supresyon oranı (SR), grafik bölümünde ise BİS eğrisi ve '*density spectral array*' (DSA) izlenir (45).



Şekil 4. BİS monitörü ve elektrodu

Russel, izole ön kol tekniği ile yaptığı çalışmalarında hareket insidansının, anestezi tercihi ile belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (37). BİS ile yapılan çalışmalarda BİS'in inhalasyon anestezisi uygulaması sırasında hareketin iyi bir tahminicisi olduğu ancak inhalasyon ajanına bir opioid eklendiğinde BİS ve hareket arasındaki ilişkinin zayıfladığı gösterilmiştir (37,52). Hipnotikler serebral korteksin inhibisyonu aracılığıyla etkilerini göstererek EEG'yi etkilerler. Opioidler ise analjezik etkilerini spinal kord dahil subkortikal yapıların inhibisyonu aracılığıyla gösterirler ve hareket yanıtını azaltırlar (37). Opioidler ve hipnotiklerin etki bölgelerinin farklılığı hareket ve BİS arasındaki zayıf ilişkiyi açıklar. EEG kortikal aktiviteyi ölçerken, ağırlı uyarana hareket cevabı spinal kordan kaynaklanır. BİS spinal korddaki ilaç etkilerini ölçmediği için, cerrahi sırasındaki hareketleri belirleyemediği düşünülmektedir (37,52,53). Glass ve ark. (47) BİS ile ölçülen ilaç konsantrasyonları ve sedasyon düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamak için propofol, midazolam, isofluran ve alfentanil ile çalışmışlardır. Alfentanil ile hiçbir hastada bilinç kaybı olmamıştır, BİS'te minimal değişimler olmuş ve BİS EEG'sine düşük doz opioidlerin çok sensitif olmadığı bildirilmiştir. Slavov ve ark. LTİ'a hareket yanıtının tahmininde indüksiyon sonrası hemodinamik değişimlerin, BİS'ten daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (54). Ayrıca EEG amplitüdü ve BİS

değerleri; genetik, kafatası/skalp kalınlığı ve nöronal aktivite farkından dolayı kişisel farklılıklar gösterebilir (55).

BİS direkt bir analjezi göstergesi değildir, ancak dolaylı olarak ağrılı uyaranların neden olduğu SSS değişikliklerini ortaya koyabilir (6,37). Guignard ve ark. artan konsantrasyonlarda remifentanilin LTİ'a hemodinamik, BİS ve hareket yanıtı üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Laringoskopi öncesi remifentanilin yüksek dozlarda bile BİS değerlerini değiştirmedeğini, ancak doza bağımlı olarak LTİ'a, hemodinamik ve hareket yanıtı azalttığını ve BIS değerlerindeki artışı önlediğini bildirmişlerdir. LTİ sonrası sadece hipnotik ajan varlığında BIS'de de hemodinamik parametrelerde olduğu gibi, artış olduğu, bu nedenle BIS'in ağrılı uyaran sonrası anestezinin analjezik komponentindeki eksiklikleri saptamada hemodinamik yanıtlar kadar sensitif olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumda ağrılı uyarı sonrasında Δ BİS değerinin anestezinin derinliğinin saptanmasında yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (6). Ropcke ve ark. intraabdominal cerrahi sırasında opioid yokluğunda % 2.2'lik desfluran konsantrasyonu ile ortalama 50 BİS değerleri elde ederken, ağrılı cerrahi uyaran sırasında aynı BİS değerini sağlamak için %6.8'lik bir desfluran ihtiyacı olduğunu bildirmiştir. Bu iki çalışma, ağrılı uyaran sırasında yetersiz analjezi olursa BİS değerinde artış bekleneceğini göstermektedir. Ağrılı uyaran yokluğunda hipnotiğin yanına eklenen düşük doz opioid BİS değerini değiştirmeyecektir. Daha yüksek doz / konsantrasyonlarda tek başına veya hipnotiklerle birlikte kullanılan opioidler EEG'de yavaşlamaya ve BİS değerlerinde azalmaya yol açacaktır (37).

Esmolol'ün kan-beyin bariyerini geçemeyen periferik etkili bir ilaç olması nedeniyle, anestezinin derinliği ve EEG aktivitesindeki etkilerinin mekanizması açık değildir. Esmolol'ün propofolun C_{p50} değerini, elektrokonvülsiv tedavi (EKT) sırasında nöbet süresini (56) ve (43) opioid varlığında izofluran'ın Minimal alveolar konsantrasyonu (MAK)'nu azalttığını (41), kortikal burst supresyonu yaptığı (57) gösterilmiştir. Menigaux ve ark. (15) propofol ile anestezize hastalarda, Yutaka Oda ve ark. (16) ise 1 MAK sevofluran ile anestezinin uygulaması sırasında opioidler ile benzer olarak esmolol infüzyonunun, LTİ öncesinde BIS değerleri üzerine anlamlı etkisinin bulunmadığını, ancak LTİ'a bağlı Δ BİS değerlerindeki artışı, hemodinamik ve hareket yanıtını azalttığını bildirmişlerdir. Berkenstadt ve ark.(58) ağrılı uyaran yokluğunda esmolol'ün 80 mg iv bolus uygulaması ile BİS değerlerinde anlamlı değişiklik

saptamamışlardır. Bu çalışmalar, anestezi sırasında β -adrenerjik reseptör blokajı ile ağrılı uyarana ve BIS arasındaki kompleks ilişkiyi açıklamaktadır. β -adrenerjik reseptör blokajının, uygun klinik anestezi sırasında yeterli analjezi yokken ağrılı uyarana EEG yanıtını değiştirdiğini ve BIS'i düşürdüğünü göstermektedir (37).

GEREC VE YÖNTEM:

Çalışma, DEÜ Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun onayı ve Aydınlatılmış Hasta Onamları alındıktan sonra, Nisan 2005 ile Kasım 2005 tarihleri arasında, prospektif, randomize olarak gerçekleştirildi. Randomizasyonda kapalı zarf yöntemi kullanıldı.

Preanesteziik değerlendirilmede fiziksel koşulları Amerikan Anestezistler Cemiyeti sınıflandırmasına göre [*American Society of Anesthesiology (ASA)*] I-II risk grubuna uyan, elektif koşullarda baş, boyun ve kardiyak cerrahi dışında operasyon geçiren 18-65 yaş arası 120 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma kriterleri:

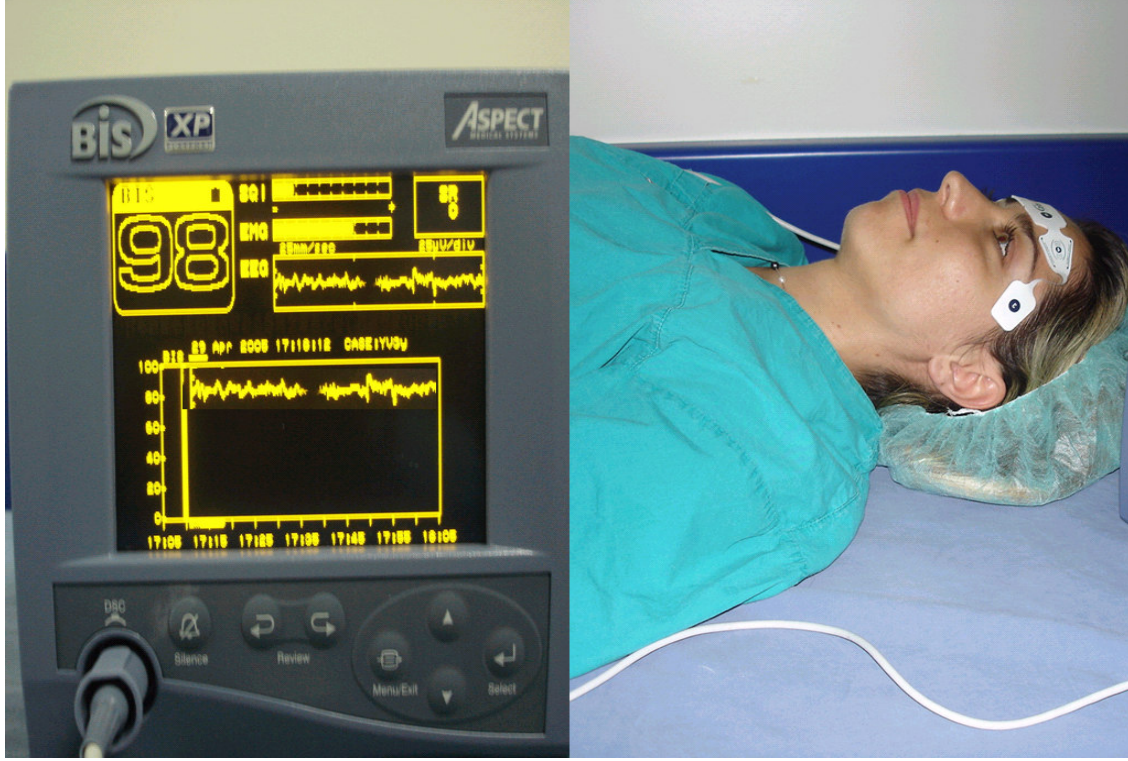
- Zor intübasyon veya havayolu yönetimi zorluğu olacağı öngörülenler,
- Vücut kitle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$,
- Kalp atım hızı < 60 atım/dk, SAB < 100 mmHg,
- Kronik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjesif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, 1. dereceden fazla kalp bloğu, kardiyak *pace-maker* varlığı, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, KOAH, astım, reaktif havayolu hastalığı, semptomatik gastro-özafagiyal reflü, nöropiskiyatrik ve nörolojik hastalığı
- Gebeler ve emziren hastalar,
- Opioid, trisiklik antidepresan, benzodiyazepin, antikonvülzan, klonidin, beta adrenerjik reseptör blokleri veya alkol kullanma öyküsü,
- Çalışma ilaçlarına karşı allerjik reaksiyon öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon sabahı, anestezi hazırlık ünitesine alınan hastalara 18 G İV kanül ile damar yolu açılıp 10 mL/kg % 0,9 NaCl ile sıvı yüklemesi yapıldı. Operasyon öncesi hastalara preoperatif medikasyon amacıyla herhangi bir ilaç uygulanmadı. Ameliyat masasına termal blanket yerleştirilerek ısı 37 °C olarak ayarlandı.

Hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra maske ile 6 L/dk oksijen uygulandı. Tüm hastalarda, non-invaziv kan basıncı, elektrokardiyografi (EKG), *pulse* oksimetri, intübasyon sonrası özafagiyal ısı monitörizasyonu uygulandı. Kalp atım hızı (KAH), non-invaziv

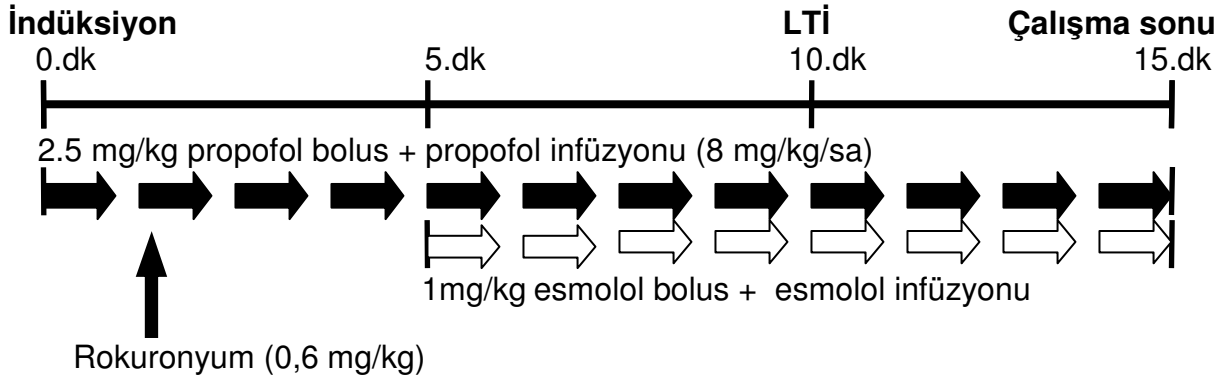
ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) bazal değerleri kaydedildi. Standart monitorizasyon sonrası hastalar, BIS cihazı ile monitörize edildi.

Şekil 5. BIS monitörizasyonu



BIS monitörizasyonu: A-2000 BIS XP cihazı (Aspect Medical Systems, Newton, MA,USA) ile yapıldı. BIS indeks sensörünün uygulanacağı alın bölgesi alkolle temizlenip kurulandı. BIS sensörü; 1. halkası alnın ortasına ve burun kökünün yaklaşık 5 cm yukarısına, 4. halkası sol kaşın bittiği noktaya ve 3. halkası da saç çizgisi ile göz arasında olacak şekilde temporal bölgeye yerleştirildi. Her bir halkaya 5' er saniye süre ile bastırılarak cilt ile sensör arası ilişki sağlandı ve monitör tarafından otomatik olarak impedans (cilt ile sensör arası ilişki) test edildi (Şekil 5). Temas testi tamamlandıktan sonra ölçülen kontrol BIS değeri kaydedildi.

Preoksijenasyon sonrası anestezi indüksiyonu için 2,5 mg/kg propofol (Propofol^R %1, Fresenius, Avusturya) 20 saniyede uygulandı ve 8 mg/kg/sa propofol infüzyonuna başlandı. İndüksiyonun ardından kirpik refleksi kaybolduğunda hastalar manuel olarak end-tidal CO₂ (ET_{CO2}) 30-35 mmHg olacak şekilde maske ile %100 O₂ solutuldu (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışma protokolü

LTİ'a hareket yanıtını değerlendirmek için izole ön kol tekniği kullanıldı. Bu amaçla damar yolu açılmayan kola yerleştirilen manşon, anestezi indüksiyonu sonrası hastanın bilincinin kaybolmasının ardından, hastanın mevcut sistolik kan basıncından 50 mmHg daha fazla basınca kadar şişirildikten sonra kas gevşemesi amacıyla rokuronyum 0,6 mg/kg dozda İV verildi.

Propofol infüzyonu başladıktan 5 dakika sonra; tüm hastalara 1 mg/kg esmolol (Brevibloc^R, Eczacıbaşı, Baxter, ABD) yükleme dozu, % 0,9 NaCl ile toplam 15 mL'lik hacim içinde hazırlanıp, 1 dk'da uygulandıktan sonra, randomize olarak (kapalı zarf yöntemi ile) üç gruba ayrılan hastalara çalışma ilaçları, içeriğini bilen bir anestezi uzmanı tarafından uygulandı. 50 mL'lik enjektörde (10 mg/mL) perfüzör ile her hasta için hesaplanan dozda:

- **Grup Es50'**de (n=40); 50 µg/kg/dk IV esmolol
- **Grup Es150'** de (n=40); 150 µg/kg/dk IV esmolol,
- **Grup Es250'**de (n=40); 250 µg/kg/dk IV esmolol infüzyonu uygulandı.

Esmolol infüzyonuna başladıktan 5 dakika sonra, çalışma ilaçlarının içeriğini bilmeyen en az bir yıllık anestezi deneyimi olan bir anestezi asistanı tarafından "Macintosh blade" kullanılarak intübasyon yapıldı. Esmolol infüzyonu intübasyondan 5 dakika sonra sonlandırıldı. Çalışma periyodun içinde anestezi idamesi 8 mg/kg/sa propofol infüzyonu ve %50 hava-O₂ karışımı ile sağlandı. Operasyon sırasında hastalar, ET_{CO2} 30-35 mmHg, FiO₂=0.5 olması hedeflenerek kontrollü olarak solutuldu ve vücut ısısı 35,5–36,5 °C, arasında korundu.

Çalışma ilaçlarının içeriğini bilmeyen diğer bir anestezi uzmanı tarafından ise aşağıdaki zaman dilimlerinde KAH, OAB, BIS, SpO₂ değerleri:

- İndüksiyon öncesi (bazal),
- Propofol infüzyonu başladıktan sonra 1.,3. ve 5. dk'larda,
- Esmolol infüzyonu başladıktan sonra intübasyon sonrası 5. dk'ya kadar 1 dk ara ile kaydedilerek değerlendirmeye alındı.

Her hastanın ağzının açılmasından trakeal tüp kafının şişirildiği döneme kadar geçen süre intübasyon süresi olarak tanımlandı ve kaydedildi. Tekrarlayan intübasyon denemelerinde ve intübasyonu için 30 saniyenin üzerinde zamana ihtiyaç duyulan hastalar çalışmadan çıkarıldı. İntübasyon sonrası 1 dakika içinde hastanın manşon yerleştirilen kolunda hareket olursa bu pozitif değer olarak kabul edildi. Bir dakikanın ardından manşon, havası boşaltıldıktan sonra çıkartıldı.

Guignard ve ark. (6)'nın çalışması ile benzer olarak ağırlı uyaran sonrası anestezi derinliğinin saptanmasında bir gösterge olarak kullandıkları Δ BIS (Laringoskopi öncesi ve LTİ sonrası 1.dk sonundaki BIS değeri arasındaki fark) ve Δ BISmax (Laringoskopi öncesi ve LTİ sonrası 1 dk içindeki maximum BIS değeri arasındaki fark) değerleri intübasyon sonrası kaydedildi.

Çalışma süresince hipotansiyon (OAB<60 mmHg) olduğunda öncelikle sıvı infüzyonu artırılıp 5 dk içinde düzelmez ise İV 5 mg efedrin (Efedrin, Haver, İstanbul, Türkiye), bradikardi (KAH<50 atım/dk) olduğunda ise 0,5 mg atropin (Atropin Sülfat, Haver, İstanbul, Türkiye) uygulanması planlandı. Hipotansiyon, bradikardi, aritmi, öksürük, hıçkırık, artmış hava yolu rezistansı, bronkospazm vb. yan etkiler kaydedildi.

Çalışma periyodu sonunda anestezi yönetimi, hastalara uygulanan ilaçları bilen ve operasyon salonundan sorumlu olan anestezi ekibine bırakıldı.

Hastalara derlenme ünitesine girişlerinden 1 saat sonra "Operasyon başlangıcı ve bitişi arasında herhangi bir olay hatırlıyor musunuz?" şeklinde intraoperatif farkında olmaya yönelik soru sorularak yanıtları kaydedildi.

Menigaux ve ark.'nın (15) çalışmasındaki Δ BİS değerlerindeki değişim göz önüne alındığında % 80 *Power*'a ($\alpha=0,05$) ulaşabilmek için her grupta en az 19 hasta, Guignard ve ark (6)'nın çalışmasındaki hareket yanıtına göre ise 21 hasta bulunması gerektiği saptandı. Çalışmaya 3 gruptan (n=40) toplam 120 hasta alındı. Veriler bilgisayar ortamında *SPSS 11.0 for Windows* programına yüklendi. 3 grup arasındaki parametrik değerlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (*One-way ANOVA*), *Post-Hoc Tukey*, grup içi değişimleri kıyaslamada *Paired-Samples T-Test* kullanıldı. Non-parametrik veriler *Chi-Square Test*'i ile analiz edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DEÜTF İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu onayı ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra her bir grupta 40 olmak üzere toplam 120 hasta prospektif, randomize ve çift kör olarak çalışmaya dahil edildi. Grup Es250'de indüksiyon sonrası KAH <60 olması nedeniyle iki hasta, Grup Es150'de ise zor intübasyon nedeniyle bir hasta çalışmadan çıkarıldı. Toplam 117 hastanın verileri değerlendirildi.

Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, cinsiyet, ASA risk sınıfı ve LTİ süresi açısından fark saptanmadı. LTİ ortalama 9-14 sn içinde gerçekleştirildi (Tablo 2)

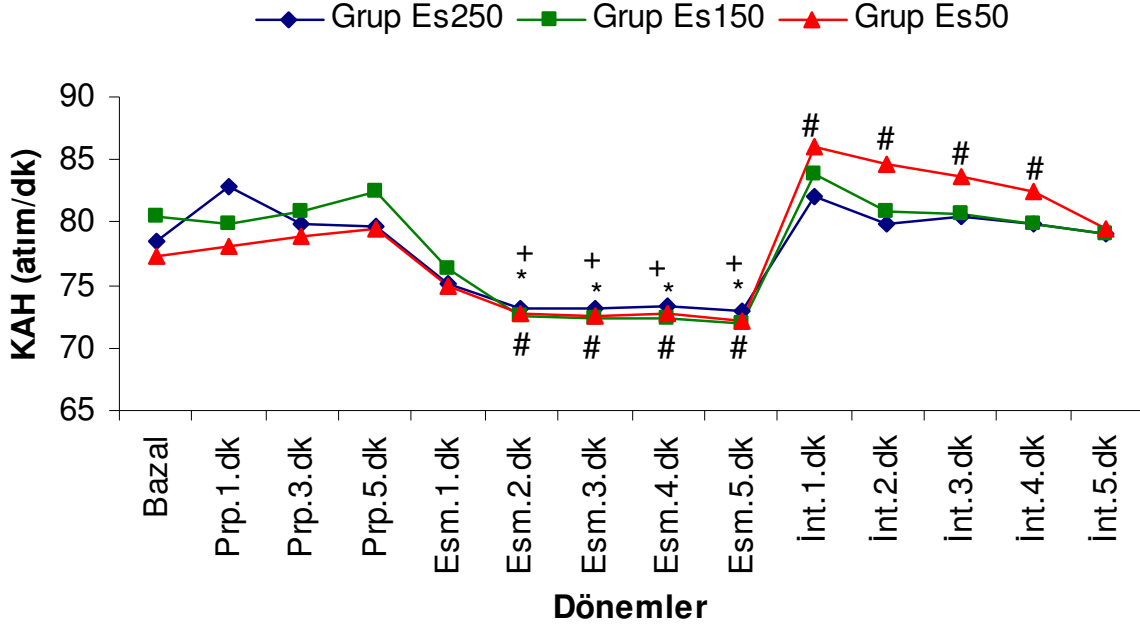
Tablo 2. Demografik veriler ve LTİ süresi (Ortalama \pm Standart Sapma)

Grup	GrupEs250 (n=38)	GrupEs150 (n=39)	Grup Es50 (n=40)
Yaş (yıl)	36,63 \pm 10,55	40,12 \pm 9,66	37,20 \pm 9,01
Ağırlık (kg)	67,16 \pm 10,55	68,39 \pm 12,23	66,90 \pm 10,84
Boy (cm)	168,37 \pm 7,64	168,36 \pm 8,47	166,75 \pm 8,62
ASA (I/II)	37 / 1	39 / 0	40 / 0
Cinsiyet (K/E)	27 / 11	27 / 12	30 / 10
LTİ süresi (sn)	10,47 \pm 1,47	10,89 \pm 1,13	10,30 \pm 1,02

SpO₂ değerlerinin normal sınırlarda (%98-100) seyrettiği ve gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü.

Kalp atım hızı değerleri:

Bazal KAH değerleri her üç grupta benzerdi ve çalışma periodu boyunca gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Her üç grupta propofol indüksiyonu ve 5 dk'lık infüzyonun ardından KAH'da bazal değere göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Esmolol infüzyonunun 2. dakikasından başlayarak laringoskopi öncesi döneme kadar her 3 grupta bazal değerlere göre anlamlı düzeyde düşüş olduğu saptandı ($p<0.05$) (Şekil. 7). Grup Es250 ve Grup Es150' de LTİ'ni takiben 5 dk boyunca KAH'da bazal değerlere göre anlamlı artış saptanmazken, Grup Es50'de LTİ sonrası 4. dakikaya kadar süren anlamlı artış saptandı ($p<0.05$).



Şekil 7. : Gruplarda kalp atım hızı değerlerinin ortalamalarının değişimleri

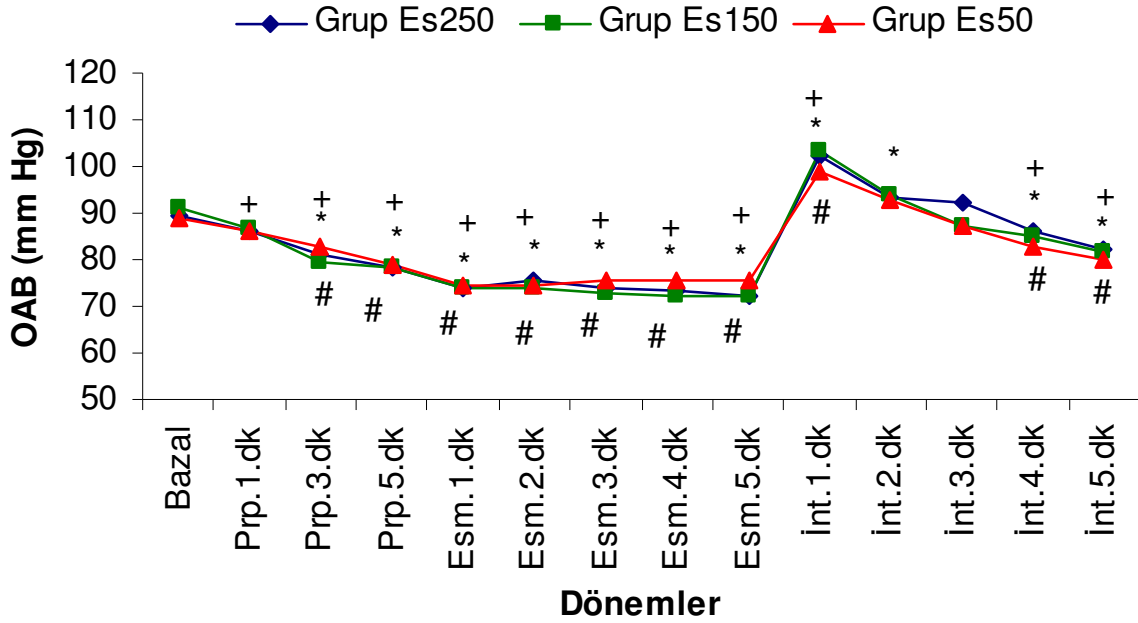
#: $p<0.05$ (GrupEs50'de bazal değere göre)

+: $p<0.05$ (GrupEs150'de bazal değere göre)

*: $p<0.05$ (GrupEs250'de bazal değere göre)

Ortalama arter basıncı değerleri:

Bazal OAB değerleri 3 grupta benzerdi ve çalışma periyodu boyunca gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Propofol indüksiyonu sonrası GrupEs150'de infüzyonunun 1.dk'dan, Grup Es250 ve Grup Es50'de ise 3.dk'dan sonra OAB'da bazal değerlere göre laringoskopi öncesi döneme kadar, anlamlı düzeyde düşüş olduğu saptandı ($p<0.05$). LTİ'u takiben 1.dk da her üç grupta bazal değerlere göre OAB'da anlamlı düzeyde artış olduğu saptandı ($p<0.05$). Bu artış Grup Es250'de 2 dk, GrupEs150'de ve GrupEs50'de 1 dk sürdü. Her 3 grupta entübasyon sonrası 4. ve 5.dk'da bazal değerlere göre anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$). (Şekil 8).



Şekil 8. Gruplarda ortalama arter basıncı değerlerinin ortalamalarının değişimi

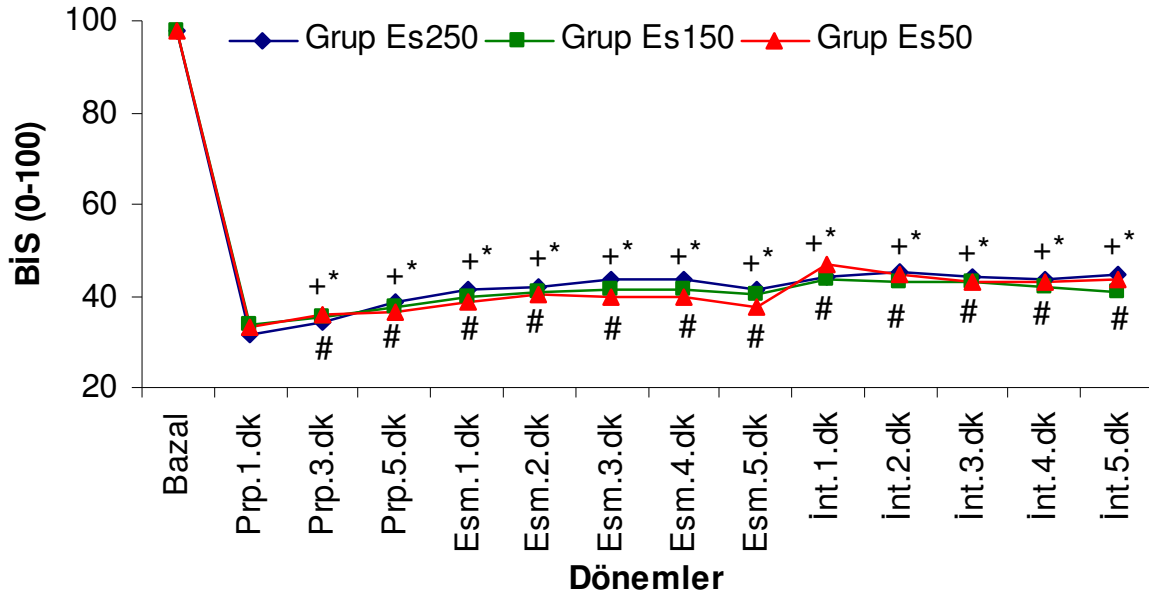
#: $p<0.05$ (GrupEs50'de bazal değere göre)

+: $p<0.05$ (GrupEs150'de bazal değere göre)

*: $p<0.05$ (GrupEs250'de bazal değere göre)

Bispektral İndeks:

Bazal BİS değerleri her 3 grupta benzerdi. BİS değerleri propofol indüksiyonu sonrası 1. dakikada en düşük değerlere ulaştı (Şekil 9). Propofol infüzyonun 1.dk'sına göre 3. dk'dan itibaren BİS değerlerinde oluşan anlamlı artış, esmolol infüzyonun 5. dakikasına kadar devam etti. Her üç grupta BİS değerlerinde LTI'ü takiben 1. ve 2. dakikada laringoskopi öncesi değere göre anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Bu artış Grup Es250 ile Grup Es50'de trakeal intübasyonu takiben 5 dk devam etti. Ancak Grup Es150'de intübasyon sonrası 2. dk'dan sonra anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Grup içi BİS değişimi şekil 11,12,13'de görülmektedir. Her üç grup arasında çalışma periyodu boyunca BİS değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

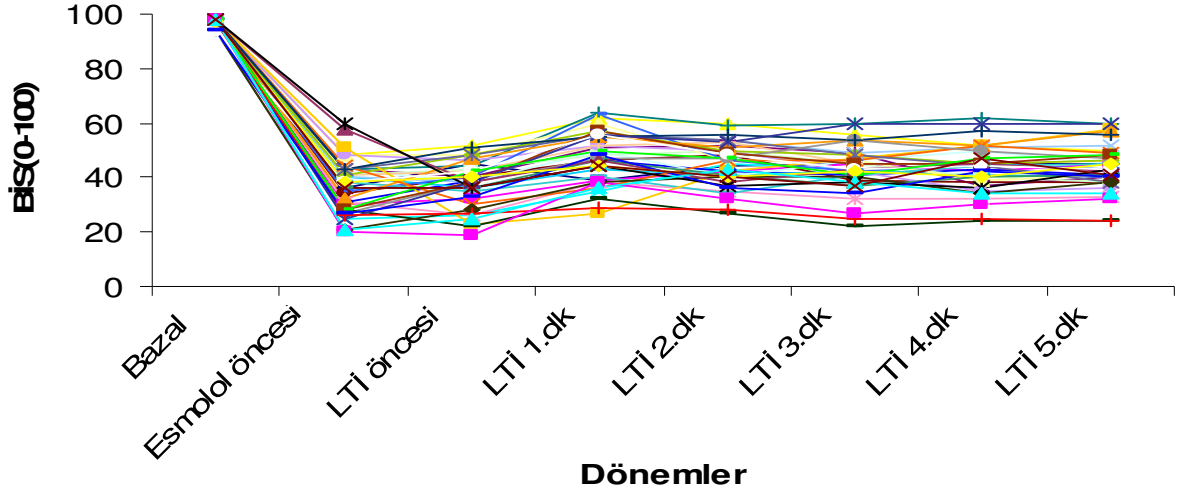


Şekil 9. Gruplarda BİS değerlerinin ortalamalarının değişimi

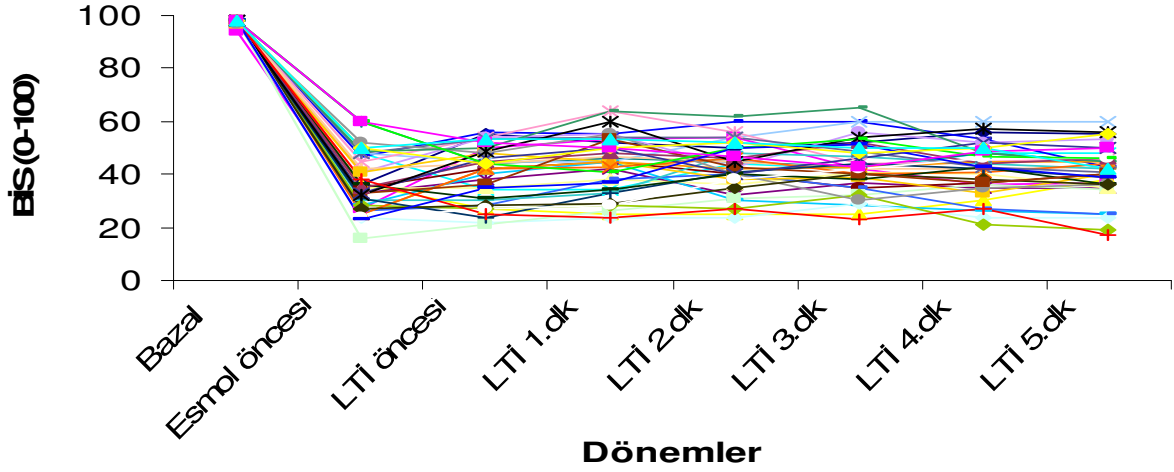
#: $p<0,05$ (GrupEs50'de propofol1.dk değerine göre)

+: $p<0,05$ (GrupEs150'de propofol 1.dk değerine göre)

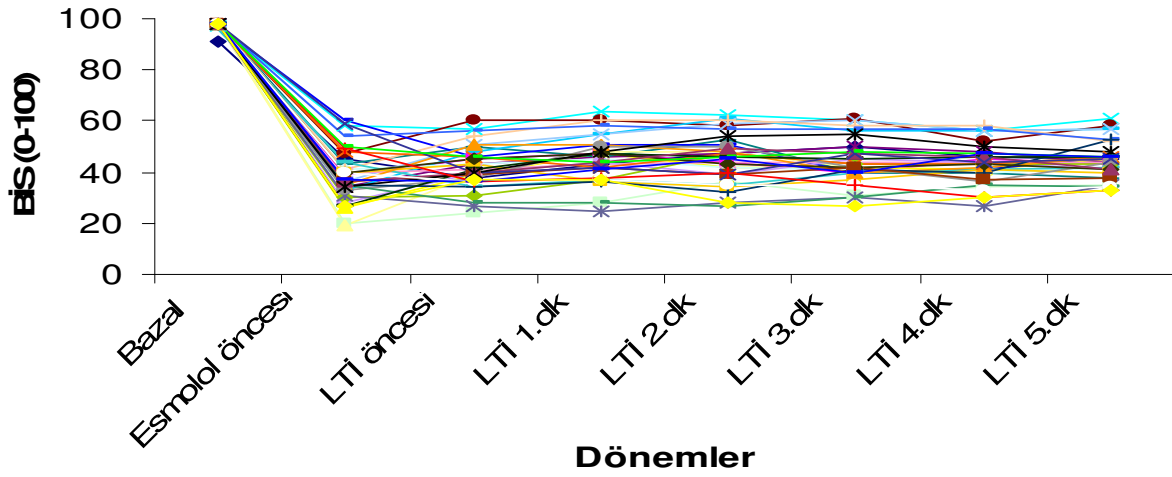
*: $p<0,05$ (GrupEs250'de propofol 1.dk değerine göre)



Şekil 10. Grup Es50'de BİS değerlerinin grup içi değişimi



Şekil 11. Grup Es150'de BİS değerlerinin grup içi değişimi



Şekil 12. Grup Es250'de BİS değerlerinin grup içi değişim

Gruplar ortalama Δ BİS (Laringoskopi öncesi ve LTİ sonrası 1.dk sonundaki BİS değeri arasındaki fark) ve Δ BİSmax (Laringoskopi öncesi ve LTİ sonrası 1.dk içindeki maximum BİS değeri arasındaki fark) değerleri açısından karşılaştırıldığında; Grup Es250 ve Grup Es150 arasında anlamlı fark olmadığı, her iki grupta Grup Es50'de göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Δ BİS değerlerinin ortalamalarının değişimi

Grup	Grup Es250 (n=38)	Grup Es150 (n=39)	Grup Es50 (n=40)
Δ BİS	2,86 \pm 2,64 †	2,89 \pm 3,53 †	9,25 \pm 4,84
Δ BİSmax	4,73 \pm 4,37 †	6,17 \pm 6,85 †	10,80 \pm 5,48

†. $p<0.05$ (Grup Es50'e göre)

Gruplar intübasyon sırasında izole ön kol tekniği uygulanan ekstremitedeki hareket bakımından karşılaştırıldığında grup Es250 ve grup Es150 arasında hareket yanıtı açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta Grup Es50'e göre anlamlı olarak daha az hareket yanıtı görüldü ($p<0.05$). Gruplarda hareket saptanan hastaların sayı ve yüzdeleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Gruplardaki hareket yanıtı gözlenen olguların sayı ve yüzdeleri

Grup	GrupEs250 (n=38)	Grup Es150 (n=39)	GrupEs50 (n=40)
Hareket var	19 (%50) †	22 (%56.4) †	35 (%87.5)
Hareket yok	19 (%50) †	17 (43.6) †	5 (%12.5)

†: $p<0.05$ (Grup Es50'e göre)

Yan etkiler:

Hiçbir hastada hipotansiyon (OAB<60 mmHg), bradikardi (KAH<50 atım/dk), aritmi, öksürük, hıçkırık, artmış hava yolu rezistansı ya da bronkospazm görülmedi.

Peroperatif farkında olma ile ilgili postoperatif dönemde yapılan sorgulamada hastaların hiç birinde peroperatif farkında olma ile ilgili bulguya rastlanmadı

TARTIŞMA

LTİ uygulanan hastalarda görülen hipertansiyon, taşikardi ve aritmi gibi ciddi hemodinamik yanıtların mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir. Bu amaçla LTİ'ya bağlı oluşan sempatoadrenal yanıtların önlenmesi veya baskılanması amacıyla birçok ilaç (Lidokain, alfentanil, fentanil, esmolol, nikardipin vb) ve yöntem (anestezi derinliğinin arttırılması, kısa süreli laringoskopi, laringotrakeal lidokain vb.) denenmiştir (59).

LTİ'ya bağlı gelişen hemodinamik değişiklikleri azaltmak için çok kısa etkili kardiyoselektif β -adrenerjik reseptör blokleri (31) olan esmolol'ün etkinliğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (3-5, 7-19). Bu çalışmalarda esmolol'ün farklı bolus dozları (2), ve infüzyon rejimleri (15,16) plasebo veya farklı ilaç grupları (nikardipin, lidokain, alfentanil, fentanil vb) ile karşılaştırılmış ve LTİ'ya bağlı gelişen hemodinamik yanıtların kontrolünde plaseboya göre etkin olduğu bildirilmiştir (3-5, 7-19). Esmolol'ün 1mg/kg yükleme dozunun ardından, 250 μ g/kg/dk esmolol infüzyon uygulanmasının plaseboya göre LTİ sırasında BIS artışını, hemodinamik ve hareket yanıtını azalttığı gösterilmiştir (15,16). Ancak esmolol'ün bu etkilerinin kullanılan infüzyon dozu ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ulaşabildiğimiz kaynaklara göre bu çalışma, kullanılan farklı esmolol infüzyon dozlarının LTİ'ya bağlı olarak gelişen, BIS değerlerindeki artış, hemodinamik ve hareket yanıt üzerine etkisini birarada inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda kullanılan esmolol'ün bolus+infüzyon protokolü; etki süresinin kısa olması nedeniyle çalışma periyodu boyunca sabit bir plazma konsantrasyonu elde etmek ve anestezik ajan varlığında LTİ'un BIS değerlerine, hemodinamik ve hareket yanıtı üzerine olan etkilerini daha net değerlendirmek için seçilmiştir (2). Kullandığımız infüzyon dozları; Grup Es250 için literatürde esmolol'ün BIS ve hareket yanıtını baskıladığı gösterilmiş olan uygulama dozu (15,16,41,43), Grup Es150 için esmolol'ün intraoperatif hipertansiyon ve taşikardi tedavisinde etkin olduğu gösterilmiş olan uygulama dozu (17,34), Grup Es50 için ise hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla önerilen en düşük infüzyon dozu (2,30) temel alınmıştır.

Esmolol'ün farklı bolus dozlarına eklenen değişik infüzyon dozlarınının LTİ'a ve/veya operasyon sırasındaki cerrahi strese karşı verilen hemodinamik yanıtlar içinde; KAH'ndaki artışı kan basıncı artışına göre daha iyi baskıladığı bildirilmiştir (2,10,11,15-17,34 39,43,41). Bu çalışmada Grup Es250 ve Grup Es150' de LTİ'nu

takiben KAH'da bazal değerlere göre anlamlı düzeyde artış olmadığı, KAH'ndaki artışın intübasyon sonrası periyotta baskılandığı saptandı. Grup Es50'de ise LTİ sonrası bazal değerlere göre KAH'nda gözlenen artış LTİ sonrası 4. dakikaya kadar devam etti. Ancak 3 grup arasında takip periodu boyunca KAH açısından anlamlı fark bulunmadı. LTİ'ü takiben 1.dk da her üç grupta da OAB'da bazal değere göre anlamlı düzeyde artış saptandı. Çalışma periyodu boyunca OAB değerleri açısından gruplar arası fark saptanmadı. Bu çalışmada literatürlerle uyumlu olarak, esmolol'ün 1 mg/kg yükleme dozu ardından 250 ve 150 µg/kg/dk iv infüzyon uygulanmasının 50 µg/kg/dk iv infüzyon uygulanmasına göre LTİ'a bağlı KAH artışını doza bağlı olarak baskıladığı ancak OAB üzerine doza bağlı bir etkisinin olmadığı saptandı.

Esmolol'ün bradikardik etkisi β 1-adrenerjik reseptör antagonizması ile, kan basıncı üzerindeki etkisi ise kardiyak debi ve sistemik vasküler direnci azaltmasıyla ortaya çıkar. Sistemik vasküler direnç üzerindeki etkisinin bir kısmı, renin anjiotensin aksı aracılıdır. Bu nedenle, KAH üzerine olan direkt reseptör aracılı etkisi, renin sentezinin inhibisyonuna bağlı kan basıncı üzerine olan indirekt etkisinden daha hızlı başlangıca ve kararlı duruma sahiptir (21). Ornstein ve ark. (33) esmolol bolus uygulamasının ardından, sürekli infüzyon sonrası kalp hızındaki azalma için geçen sürenin ortalama $4,8 \pm 3$ dakika, kan basıncındaki azalma için geçen sürenin ortalama $42,5 \pm 8,9$ dakika olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, esmolol LTİ'a bağlı KAH artışını, kan basıncı yanıtına göre daha iyi baskılamıştır. Bu fark, esmolol'ün KAH ve kan basıncı üzerine olan etkisinin farklı mekanizmalar ve sürelerde ortaya çıkması ile ilişkili olabilir. Bu bulgular ışığında, çalışmamızdaki takip periyodunun 15 dk olması nedeniyle KAH'ndaki değişiklikleri izlemek açısından bu sürenin yeterli olduğu, kan basıncındaki değişimin gözlenmesi açısından ise sürenin yeterli olmadığı düşüncesindeyiz.

İndüksiyon ajanlarıyla birlikte uygulanan esmolol'ün, doza bağlı olarak LTİ öncesinde hipotansiyon ve bradikardi insidansında artışa neden olduğu görülmüştür (1,31,32). Kısa etkili β 1 adrenerjik reseptör blokleri olan ONO-1101'in artan infüzyon dozlarında uygulamasının doza bağımlı olarak LTİ'a bağlı SAB'daki artışı anlamlı olarak baskılandığını ancak hipotansiyon insidansını da arttırdığı bildirilmiştir (14). Figueredo ve ark. (2) intübasyon öncesi periyotta kontrol grubunda OAB'ında %2.6'lık azalmaya karşılık, esmolol eklenen grupta OAB'nda %10.1'lik azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak her üç grupta propofol infüzyon uygulaması ile başlayan OAB'daki düşüş esmolol infüzyonunun eklenmesinin ardından laringoskopi öncesi döneme kadar devam etti. Gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark olmamasına karşın her 3 grupta laringoskopi öncesi döneme kadar OAB'da bazal değere göre (Grup Es250: %17, Grup Es150: %15 ve Grup Es50: %11,2) anlamlı bir azalma saptandı.

Chung ve ark. (5) LTI'na hemodinamik yanıtın kontrolünü esmolol ve düşük doz bir opioid kombinasyonu ile daha iyi sağladıklarını bildirmişlerdir. Opioidlerin LTI'a hemodinamik yanıtları kendi başına bloke etmedeki etkinliklerinin, temel olarak kan basıncı kontrolü şeklinde olduğu pek çok araştırmada gösterilmiştir (3-5,36). LTI'a hemodinamik yanıt üzerine esmolol'ün etkinliğini değerlendiren meta-analiz çalışmasında, esmolol ve opioidlerin beraber kullanılmasının SAB ve KAH artışını baskılamakla beraber, ciddi hipotansiyon ve bradikardiye neden olduğu bildirilmiştir (2). Hastalarımızda indüksiyon öncesi döneme kadar kontrol değerlerine göre KAH ve OAB'nda azalma saptanmasına karşın hiçbir hastada hipotansiyon (OAB<60 mmHg) yada bradikardi (KAH<50 atım/dk) görülmedi. Bu bulgunun çalışmamızda, LTI öncesinde esmolol ile birlikte opioidlerin kullanılmamasının bir sonucu olduğunu düşünüyoruz.

Esmolol'ün LTI'a hemodinamik yanıt üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmaların çoğunda kas gevşetici olarak süksinilkolin kullanılmıştır. Propofolün süksinilkolin ile birlikte uygulanmasının belirgin bradikardiye neden olduğu (60) ve süksinilkoline bağlı oluşan fasikülasyonların BIS monitorizasyonunu olumsuz etkileyebileceği ileri sürülmüştür(61). Bu nedenlerle çalışmamızda rokuronyumu yeğledik. Rokuronyum'un vagolitik etkisiyle (62), propofol ve esmolol uygulamasında beklenen bradikardi ve hipotansiyonu önleyerek stabil bir hemodinami sağlanmasına katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür.

Prys-Roberts ve ark. laringoskopi ve trakeal intübasyon gibi birbirini takip eden ancak birbirinden farklı iki uyarana bağlı refleks taşikardi ve hipertansiyonun, laringoskopi aşamasında ortaya çıktığını, intübasyon ile arttığını ve endotrakeal tüp yerleştirilip laringoskop çıkarıldığında HT ve taşikardi hızla düzelirken eşlik eden aritmilerin 2-3 dk'ya kadar devam ettiğini bildirmişlerdir (23). Laringoskopinin sirkülatuar etkileri, laringoskopinin süresiyle orantılıdır ve 15. saniyede başlayıp 45. saniyede pik yapar (4). LTI'e hemodinamik yanıtı etkileyen diğer bir faktörde blade tipidir. Takeshima Noda ve Higaki (1964) "*Macintosh blade*" ile anterior epifarinks'e olan kompresyonun düz *blade*'li *Wis-Foregger* tipi laringoskoba göre belirgin olarak daha yüksek hipertansif yanıt oluşturduğunu bildirmişlerdir (23). Çalışmaya alınan hastaların intübasyonu klinik deneyimleri 1 yılın üzerinde olan farklı anestezi

asistanları tarafından ve aynı tip blade (Macintosh blade) kullanılarak 9-14 sn içinde gerçekleştirildi. LTİ süresinin <15 sn olması, yakın kademlerdeki anestezi asistanları tarafından uygulanması ve aynı tip blade kullanılması nedeniyle hastalarımızın birbirine yakın LTİ uyarını aldıklarına inanıyoruz. Bu nedenle grupların LTİ'den benzer düzeyde etkilendiğini düşünüyoruz.

Hipnotikler ile serebral korteks inhibisyonu, klinikte bilinç kaybı ve BIS değerlerinde (veya EEG'de) azalma ile sonuçlanır. Opioidlerin analjezik etkileri, subkortikal yapılarda ve spinal kord'da inhibisyon ile ortaya çıkar. Bunun sonucunda klinik olarak bilinç düzeyinde ve hareket yanıtında azalma görülür (37). Guignard ve ark. (6) propofol anestezisi alan hastalarda ağrılı uyaran yokluğunda remifentanil infüzyonun LTİ öncesi BIS değerlerini değiştirmedeğini, ancak doza bağımlı olarak LTİ'ye bağlı BIS değerlerindeki artışı (Δ BIS), hemodinamik ve hareket yanıtı azalttığını bildirmişlerdir. Bunun ile birlikte Δ BIS değerlerinin, ağrılı uyaran sonrası anestezinin analjezik komponentindeki eksiklikleri saptamada hemodinamik yanıtlar kadar duyarlı olduğunu ve anestezi derinliğinin saptanmasında kullanımının yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Berkenstadt ve ark. (58) ağrılı uyaran yokluğunda iv bolus 80 mg esmolol uygulamasının BIS değerlerinde değişikliğe neden olmadığını bildirmişlerdir. Menigaux ve ark. (15) propofol ile anestezize hastalarda, Yutaka Oda ve ark. (16) ise 1 MAC sevofluran ile anestezi uygulaması sırasında opioidler ile benzer olarak esmolol infüzyonunun, LTİ öncesinde BIS değerleri üzerine anlamlı etkisinin bulunmadığını, ancak LTİ'ye bağlı Δ BIS değerlerindeki artışı, hemodinamik ve hareket yanıtı azalttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda önceki iki çalışmanın (15,16), bulgularıyla uyumlu olarak, her üç grupta ağrılı uyaran yokluğunda, esmolol infüzyonun ardından intübasyon öncesi döneme kadar BIS değerlerinde azalma saptanmadı. Tüm gruplarda LTİ sonrası BIS değerlerinde artış görüldü. Gruplar Δ BIS değerleri açısından karşılaştırıldığında Grup Es250 ve Grup Es150 arasında anlamlı fark olmadığı, Grup Es50'de diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. LTİ sonrası Grup Es250 ve Grup Es150'de, Grup Es50'e göre doza bağımlı olarak Δ BIS değerlerinde anlamlı azalma görüldü. Çalışmamızda önceki çalışmalar (15,16,58) ile benzer şekilde propofol infüzyonuna esmolol'ün eklenmesi, LTİ öncesinde BIS'i etkilememiştir. Bu bulgu genel anestezi sırasında ağrılı uyaran yokluğunda esmolol'ün BIS'i etkilemediğini göstermektedir. Böylece esmolol'ün tek başına anestezi etkisi olmadığı söylenebilir. Buna karşılık, Johansen (57) kararlı durum koşullarında propofol/alfentanil anestezisine esmolol infüzyonunun eklenmesinin BIS'de azalmayla beraber serebral kortikal aktiviteyi baskıladığını ve burst süpresyonuna neden

olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmada, cerrahi uyarı kontrol edilmemiştir. Bizim verilerimiz yüksek doz remifentanil çalışması (6) ile benzerlik göstermektedir. Bu durumda esmolol'ün ağırlı uyarı yokluğunda BIS'i etkilememesi ve ağırlı uyarı varlığında doza bağımlı olarak Δ BIS değerini ve hareket yanıtını baskılaması, esmolol ve opioidlerin benzer şekilde LTI'a bağılı BIS değerlerindeki artışı ve hareket yanıtını etkilediğini destekler niteliktedir (15,16). Bu bulgular, β -adrenerjik reseptör blokerlerinin uygun klinik anestezi sırasında yeterli analjezi yokken ağırlı uyarana EEG yanıtını değiştirdiğini ve BIS değerlerini düşürdüğünü göstermektedir (37).

Çalışma gruplarımız LTI'a hareket yanıtı açısından karşılaştırıldığında; Grup Es250 (%50) ve Grup Es150 (%56) arasında anlamlı fark olmadığı, Grup Es50'de(%87,5) diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. LTI'a hareket yanıtı insidansında doza bağımlı anlamlı azalma saptandı. Johansen ve ark. propofol/N₂O/morfin anestezisinde esmolol infüzyonunun doza bağımlı olarak cilt insizyonuna hareket yanıtını (propofolun C_{p50} değeri) azalttığını bildirmişlerdir (43). Aynı grup tek başına esmolol infüzyonunun doza bağılı olarak cilt insizyonuna hareket yanıtını azaltmadığını ancak, alfentanil infüzyonuna yüksek doz esmolol infüzyonu eklendiğinde hareket yanıtında, tek başına alfentanil infüzyonu ile (%25) olan azalmayı arttırdığını (%43) bildirilmişlerdir (41). Bu iki çalışmada hareket yanıtı üzerinde etkili olduğu bilinen opioidler kullanılmış olup LTI'a göre daha submaksimal ağırlı uyarı olan cilt insizyonuna hareket yanıtı değerlendirilmiştir. Bu iki çalışmaya göre esmolol'ün ağırlı uyarana hareket yanıtı üzerindeki etkisi hakkında kesin bir yorumda bulunmak mümkün değildir. Bununla birlikte Menigaux ve ark. (15) propofol ile anestezize hastalarda, Yutaka Oda ve ark. (16) ise 1 MAC sevofluran ile anestezi uygulaması sırasında aynı dozda tek başına esmolol infüzyonunun (1mg/kg yükleme dozunun ardından, 250 μ g/kg/dk) LTI'e hareket yanıtını azalttığını bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımız bu iki çalışmanın sonuçları ile uyumlu olup, farklı olarak esmolol'ün bu etkisinin doza bağımlı olduğunu göstermektedir.

Esmololun BIS ve hareket üzerine olan etkisi ile ilgili mekanizma açık değildir. Bunun ile ilişkili olarak öne sürülen mekanizmalardan ilki esmololun santral anti-nosiseptif etkisinin olabileceğidir. Diğer bir mekanizma ise, propofol ve/veya opioidlerin farmakokinetiğini etkilemiş olabileceğidir.

Ağırlı uyarı spinal kord aracılığı ile beyin sapı, retiküler formasyon ve talamusa oradan ise serebral kortekse iletilir ve burada EEG cevabı oluşturur (37,38). β -adrenerjik reseptörlerin, retiküler aktive edici sistemin çeşitli bölgelerinde ve özellikle bazal önbeynin

medial septal bölgesinde olduğu gösterilmiştir. Bu bölgeye β -adrenoseptör agonisti infüzyonun hayvanlarda uyanıklılığın davranışsal belirtilerinde ve EEG aktivitesinde artış yaptığı, buna zıt olarak ise β -adrenoseptör antagonist infüzyonun EEG yanıtını baskıladığı gösterilmiştir (15). Davidson ve ark (38) ratlarda yüksek dozlardaki esmolol infüzyonunun formalin enjeksiyonunu takiben ağrı davranışını etkilediğini ve direkt analjezik etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Spesifik β_1 - adrenoseptör antagonisti olan ONO 1101'in ise intratekal uygulamasının formalin enjeksiyonu sonrasında ağrı davranışını azalttığı bildirilmiştir (63). Bunun ile birlikte yapılan klinik çalışmalarda esmololun ağrılı uyarana EEG yanıtını değiştirdiği ve BİS artışını azalttığı gösterilmiştir (15,16). Esmololun BİS üzerindeki bu etkisini benzer şekilde ağrılı uyarana ile artan santral katekolamin konsantrasyonunu β -adrenoseptör bloğuyla azaltarak göstermiş olabileceğini akla getirmektedir. Ancak esmololün kısa etkili, hidrofilik özellikte olup kan-beyin bariyerini geçemeyen bir ilaç olması bu düşünceyi tam olarak desteklemez. Bu nedenle, esmololün ağrı modülasyonunda santral olarak uygulanmasındaki rolünün daha iyi tanımlanabilmesi için daha başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Esmololun BİS artışı ve hareket yanıtını üzerine olan etkisi ile ilgili diğer bir mekanizma ise, esmolol'ün propofol ve/veya opioidlerin farmakokinetiklerini etkilenmiş olabileceğidir (41,43). Johansen kararlı durum koşullarında propofol/alfentanil anestezisi sırasında esmolol infüzyonunun plazma propofol ve alfentanil'in plazma konsantrasyonunu ve farmakokinetiklerini etkilemeden, BİS'de azalmayla beraber, reversible olarak burst süpresyonu yaptığını bildirmiştir (57). Orme ve ark (64) esmolol infüzyonunun propofolun $C_{p50-awake}$ değerini anlamlı olarak azaltmadığını ve propofolun plazma konsantrasyonunu değiştirmediğini göstermişlerdir. Biz çalışmamızda opioid kullanmadık. Ancak propofol konsantrasyonunu ölçmediğimiz içinde esmolol ile potansiyel farmakokinetik etkileşimi elimine edemiyoruz. Bu veriler ışığında esmololün BİS ve hareket yanıtı üzerine olan etkisi ile ilgili mekanizma tam olarak anlaşılammıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Propofol bazlı anestezisi uygulamasında, indüksiyonun ardından 1 mg/kg yükleme dozunu takiben 50 µg/kg/dk'lık iv esmolol infüzyon uygulanmasına göre 250 ve 150 µg/kg/dk'lık iv infüzyonunun LTİ'a bağlı gelişen BIS değerlerindeki artışı, hemodinamik ve hareket yanıtını azalttığı gösterilmiştir.

Bu araştırmanın sonuçları göz önüne alındığında, klinik uygulamada LTİ'e bağlı gelişen yanıtları baskılamak amacı ile 1 mg/kg yükleme dozunu takiben 150 µg/kg/dk'lık iv esmolol infüzyonun doza bağımlı yan etkileri artırmaksızın kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Stanski DR. Complications short term intubation in: Miller RD Anesthesia Churchill Livingstone Inc. New York 2005: 1646-1650.
2. Figueredo E, Garcia-Fuentes E. M. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45: 1011–1022.
3. Helfman MS, Gold IM, DeLisser AE. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol. *Anesth Analg* 1991;72: 482-6.
4. Ebert JP, Pearson DJ, Gelman S. Circulatory responses to laryngoscopy: the comparative effects of placebo, fentanyl and esmolol. *Can J Anaesth* 1989 ;36 : 301-6.
5. Chung SK. , Sinatra SR. comparison of fentanyl, esmolol, and their combination for blunting the haemodynamic responses during rapid-sequence induction. *Can J Anaesth* 1992; 39: 774-779.
6. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000;90: 161-167.
7. Van den Berg A.A, Sava D, Honjol NM. Attenuation of hemodynamic responses to noxious stimuli in patients undergoing cataract surgery. A comparison of magnesium sulphate, esmolol, lignocaine, nitroglycerine and placebo given i.v. with induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14: 134-147
8. John L. Atlee, Saeed Dhamee, Timothy L. Olund. The use of esmolol, nicardipine or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 280-285.
9. Tan PH. Yang LC, Shih HC. Combined use of esmolol and nicardipine to blunt the haemodynamic changes following laryngoscopy and tracheal intubation. *Anaesthesia* 2002; 57: 1195-1212
10. Vucevic M, Purdy GM, Ellis FR. Esmolol hydrochloride for management of the cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1992; 68: 529-530
11. Korpinen R., Simola M, Saarnivaara L. Effect of esmolol on the heart rate, arterial pressure and electrocardiographic changes during laryngoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:371-375
12. Thompson JP, West KJ, Hill AJ. The cardiovascular responses to double lumen endobronchial intubation and the effect of esmolol. *Anaesthesia* 1997;52: 786-796

13. Oxorn D, Knox JWD. Bolus Doses of Esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Can J Anaesth* 1990;37: 206-209
14. Kitamura A., Sakamoto A, Ogawa R. Efficacy of an ultrashort-acting beta-adrenoceptor blocker (ONO-1101) in attenuating cardiovascular responses to endotracheal intubation. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 467-471
15. Menigaux, Guignard B., Adam F, et al. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2002;89:857-62
16. Oda Y, Nishikawa K, Hase I, et al. The short-acting β_1 -adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane. *Anesth Analg* 2005;100: 733–7
17. Gold IM, Sacks JD, Grosnoff BD. Use of esmolol during anesthesia to treat tachycardia and hypertension. *Anesth Analg* 1989;68: 101-104
18. Kanitz DD, Ebert JT, Kampine PJ. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin Anaesth* 1990;2: 238-242
19. Muzzi DA., Susan B, Losasso JT. Labetalol and Esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg* 1990;70: 68-71
20. Kayhan Zeynep. Endotrakeal entübasyon. Klinik Anestezi Ankara. 2004: 243-273
21. Stanski DR. Drugs Affecting Adrenergic Transmission: Miller RD Anesthesia Churchill Livingstone Inc. New York 2005:
22. London JM, Zaugg M, Schaub MC, Spahn RD. Perioperative β -adrenergic receptor blockade. *Anesthesiology* 2004; 100: 170–5
23. Prys-roberts C, Greene LT, Meloche R. Studies of anaesthesia in relation to hypertension II: haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1971;43: 531-546
24. Edwards ND, Alford AM, Dobson PM, Peacock JE. Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. *Br J Anaesth* 1994;73: 537-539
25. Stevens DR, Burri H, Tramer RM. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;97: 623–33
26. Zaugg M, Thomas T, Eliana L, et al. Beneficial effects from β -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1999;91:1674–86
27. Balsler RJ, Martinez AE, Winters DB, et al. β -Adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998;89: 1052 -9
28. Gray JR, Timothy MB, Czer SCL, et al. Esmolol; A new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985;5: 1451-6

29. Platia VE, Michelson LE, Porterfield KJ, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;63: 925-929
30. Mooss NA, Hilleman ED, Mohiuddin MS. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann Pharmacother* 1994;28: 701-703
31. Wiest D. Esmolol a review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:190-202
32. Alexander R, Binns J, Hetreed M. A controlled trial of the effect of esmolol on cardiac function. *Br J Anaesth* 1994;72:594-595
33. Ornstein Eugene, Young WL, Ostapkovich N, et al. Are all effects of esmolol equally rapid in onset?. *Anesth Analg* 1995;81:297-300
34. Reves J.G, Groughwell ND., Hawkins E, et al. Esmolol for treatment intraoperative tachycardia and/or hypertension in patients having cardiac operation. *J Thoracic and Cardiovasc Surg* 1990;100: 221-227
35. 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
36. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The Use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001;92:352-357
37. Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia in: Miller RD Anesthesia Churchill Livingstone Inc. New York 2005: 1087-1116
38. Davidson EM, Doursout MF, Szmuk P, Chelly JE. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats. *Can J Anaesth* 2001;48: 59-64
39. Chia YY, Chan MH, Liu KNH, Liu Ko. Role of β -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br J Anaesth* 2004;17: 1-7
40. White FP, Wang B, Tang J, et al. The Effect of Intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2003;97: 1633-8
41. Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, Sebel PS. Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesth Analg* 1998;87:671-6
42. Wilson ES, McKinlay S, Crawford JM, Robb HM. The influence of esmolol on the dose of propofol required for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 2004;59: 122-126
43. Johansen JW, Flaishon R, Sebel PS. Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol / nitrous oxide / morphine anesthesia. *Anesthesiology* 1997;86:364-71
44. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001 ;19: 947-66
45. Technology Overview: Bispectral Index Aspect Medical Systems Natick, MA, 1995

46. Ghoneim MM, Block RI. Learning and memory during general anesthesia: an update. *Anesthesiology* 1997 ;87: 387-410.
47. Glass PS, Bloom M, Kearse L et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
48. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998 ;53: 4-12
49. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM; Rampil IJ, Padilla RE. The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004;99: 833-9
50. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ;48: 20-6.
51. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363: 1757-63.
52. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44
53. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994;80: 606-10
54. Slavov V, Motamed C, Massou N, Yves R. Systolic blood pressure, not BIS, is associated with movement during laryngoscopy and intubation. *Can J Anaesth* 2002;49: 918-921
55. Hagihira S. Unusually low Bispectral index values during emergence from Anaesthesia. *Anesth Analg* 2004;98: 1036-8
56. Van den Broek WW, Leentjens AFG, Mulder PGH, et al. Low-dose esmolol bolus reduces seizure duration during electroconvulsive therapy: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 1999;83: 271-4
57. Johansen JW. Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol / alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 2001;93:1526-31
58. Berkenstadt H, Loebstein R, Faibishenko I, et al. Effects of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol / fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002;89: 509-511
59. Elar Zahide .Solunum yolu açıklığının sağlanması. Klinik Anestezi (el kitabı), İstanbul. 1997; 201-216.
60. Reisner LS, Lin D. Anesthesia for cesarean section in: Chestnut DH. *Obstetric Anesthesia* 1999: 465-492

61. Sie MY, Goh PK, Chan L, Ong SY. Bispectral index during modified rapid sequence induction using thiopentone or propofol and rocuronium. *Anaesth Intensive Care* 2004 ;32:28-30
62. Savarese JJ. Neuromuscular Blocking Agents in: Morgan GE. *Clinical Anesthesiology* 2002: 178-199
63. Taira Y, Kakinohana M, Kakinohana O, Okuda Y. ONO 1101, a novel ultra-short acting β 1 blocker can reduce pain behaviour in the rat formalin test. *Anesthesiology* 1998; 89: A1128
64. Orme R, Leslie K, Umranikar A, Ugoni A. Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002;93: 112–6

EKLER

Ek 1.....Hasta Takip Formu

Ek 2.....Hasta Takip Formu

Ek 3Yazılı Hasta Onamı

Ek 4.....Etik Kurul Onay Formu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Farklı Esmolol İnfüzyon Dozlarının Laringoskopi ve Trakeal İntübasyon Üzerine Etkisi

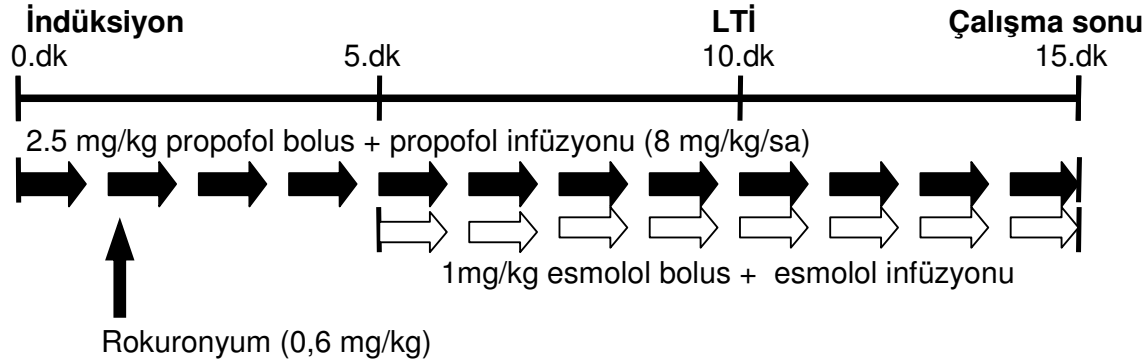
Hasta Adı Soyadı:.....Tarih:.....Protokol No:.....Çalışma sayı No:.....
Yaş:.....Cinsiyet:.....Vücut ağırlığı(kg):.....Boy(cm):.....ASA:.....Tanı:.....
Ameliyat:.....Yandaş hastalık:.....Kullandığı ilaçlar:.....

Dışlama kriterleri: kranial ve kardiyak cerrahi dışında operasyon, Zor intübasyon veya havayolu yönetiminde zorluk olacağı öngörülen hastalar, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, Vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olanlar, Kalp hızı <60 atım/dak, SKB $<100 \text{ mmHg}$ Kronik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjesif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, 1. dereceden fazla kalp bloğu, kardiyak pace-maker varlığı, Diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, KOAH, astım, reaktif havayolu hastalığı, Nöropiskiyatrik ve nörolojik hastalık öyküsü Semptomatik gastro-özafagiyal reflü, Çalışma ilaçlarına karşı allerjik reaksiyon öyküsü, Gebeler, emziren hastalar, Kronik olarak opioid, trisiklik antidepresan, benzodiazepin, antikonvülan, klonidin, beta bloker veya alkol kullanan hastalar çalışmaya alınmayacaktır.

GRUPLAR Grup Es250 → 1 mg.kg esmolol yükleme dozu ardından 250 µg/kg/dk IV Grup Es150 → 1 mg.kg esmolol yükleme dozu ardından 150 µg/kg/dk IV Grup Es50 → 1 mg.kg esmolol yükleme dozu ardından 50 µg/kg/dk IV

YÖNTEM:

1. Elektif şartlarda kranial ve kardiyak cerrahi dışında operasyon geçirecek, 18-65 yaş arası ASA I-II risk grubundan, her grupta 40, toplam 120 erişkin hasta çalışmaya alınacak
2. Anestezi hazırlık ünitesine alınan hastalara 18 Gauge branül ile damar yolu açılıp 10 ml.kg⁻¹ %0,9 NaCl ile sıvı yüklemesi yapılacak ve preoperatif medikasyon uygulanmayacaktır. Ameliyat masasına termal blanket yerleştirilerek ısı 37 °C olarak ayarlanacak ve hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra maske ile 6 lt/dk oksijen uygulanacaktır.
3. Tüm hastalara non-invaziv kan basıncı, EKG, *pulse* oksimetre monitörizasyonu, intübasyon sonrası özafagiya ısı monitörizasyonu uygulanacak. İndüksiyon öncesi Kalp atım hızı (KAH), non-invaziv ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) bazal değerleri bazal ölçüm değerleri kaydedilecek. Standart monitorizasyon sonrası hastalar BIS indeks cihazı ile monitorize edilecektir .
4. BIS indeks sensörünün uygulanacağı alın bölgesi alkolle temizlenip kurulacaktır. BIS sensörü; 1. halkası alnın ortasına ve burun kökünün yaklaşık 5 cm yukarısına, 4. halkası sol kaşın bittiği noktaya ve 3. halkası da saç çizgisi ile göz arasında olacak şekilde temporal bölgeye yerleştirilecektir. Her bir halkaya 5'er saniye süre ile bastırılarak cilt ile sensör arası ilişki sağlanacak ve monitör tarafından otomatik olarak impedans (cilt ile sensör arası ilişki) test edilecektir. Temas testi tamamlandıktan sonra ölçülen bazal BIS değeri kaydedilecek.
5. Anestezi indüksiyonu 2,5 mg.kg⁻¹ propofol ile yapılacak ardından 8 mg.kg.sa propofol infüzyonu başlanacak. İndüksiyonun ardından kirpik refleksi kaybolduğunda hastalar manuel olarak end tidal CO₂ 30-35 mmHg olacak şekilde %100 O₂ ile solutulacak
6. Entübasyona hareket yanıtını değerlendirmek için izole ön kol tekniği kullanılacaktır. Bu amaçla kola yerleştirilen manşon indüksiyon ajanı uygulanıp kas gevşetici verilmeden önce, sistolik kan basıncından 50 mmHg daha fazla basınca kadar şişirilecek ve rokuronyum 0,6 mg/kg dozda verilecektir.
7. Bu aşamadan itibaren randomize olarak (kapalı zarf yöntemi ile) üç gruba ayrılan hastalar çalışma ilaçlarının içeriğini bilmeyen bir anestezi uzmanı tarafından intübe edilecek ve yine çalışma ilaçlarının içeriğini bilmeyen farklı diğer bir anestezi uzmanı tarafından ise KAH, OAB, BIS değerleri kaydedilecektir. Propofol infüzyonu başladıktan 5 dakika sonra yükleme dozu olarak üç gruba her hasta için hesaplanan esmolol dozu 15 mL % 0,9 NaCl hacmi içinde hazırlanarak 1 dk'lık bir periyotta uygulanacaktır. İnfüzyon ise 10 mg/ml olacak şekilde 50 ml'lik enjektörde hazırlanacaktır. **Grup Es50** → 1 mg.kg⁻¹ esmolol yükleme dozu uygulanmasının ardından 50 µg/kg/dk IV inf **Grup Es150** → 1 mg.kg⁻¹ esmolol yükleme dozu uygulanmasının ardından 150 µg/kg/dk IV inf **Grup Es250** → 1 mg.kg esmolol yükleme dozu uygulanmasının ardından 250 µg/kg/dk IV infüzyon hızında başlanacak
8. Esmolo infüzyonuna başladıktan 5 dakika sonra intübasyon yapılacak. İnfüzyona, intübasyon sonrası 5. dakikaya kadar devam edilecektir İntübasyondan 5 dakika sonra çalışma sonlandırılacaktır. Anestezi yönetimi salondaki anestezi uzmanına bırakılacaktır
9. Her hastada entübasyon süresi kaydedilecek (hastanın ağzının açılmasından trakeal tüp kafının şişirildiği döneme kadar geçen süre), tekrarlayan entübasyon denemelerinde ve intübasyonu için 30 saniyenin üzerinde zamana ihtiyaç duyulan hastalar çalışmadan çıkarılacaktır. İntübasyon sonrası 1 dakika içinde hastanın manşon yerleştirilen kolunda amaca yönelik hareket olursa bu pozitif değer olarak kabul edilecektir
10. Çalışma süresince hipotansiyon (OAB $<60 \text{ mmHg}$) olduğunda öncelikle sıvı infüzyonu artırılacak 5 dk içinde düzelmez ise 5 mg efedrin uygulanacaktır. Bradikardi (KAH <50 atım/dak), olduğunda 0,5 mg atropin uygulanacaktır. Bu hemodinamik değişiklikler ve uygulanan tedaviler kaydedilecektir. Gerekli müdahale başladıktan sonra, hastaların hemodinamik kayıtları analizlerde değerlendirilmeye alınmayacaktır.
11. Hastalara derlenme ünitesinde 60.dk'da Operasyon başlangıcı ve bitişi arasında herhangi bir olay hatırlıyor musunuz?İntraoperatif farkında olmaya yönelik soru sorulacaktır.



	Bazal değer	İndüksiyon öncesi	Propofol infüzyonu başladıktan sonra			Esmolol infüzyonu başladıktan sonra					İntübasyon sonrası				
			1.dk	3.dk	5.dk	1.dk	2.dk	3 dk	4 dk	5. dk	1.dk	2.dk	3 dk	4 dk	5. dk
KAH															
OAB															
BİS															
SpO ₂															
Atropin/ Efedrin															
HAREKET															

Peroperatif Takip

İntübasyon süresi=

İntübasyon sonrası maksimum artış zamanı ve değeri: **OAB**(), **KAH** (), **BİS** ()

Hastalara; derlenme ünitesinde 60. dk' da soru sorulacak; 'Operasyon başlangıcı ve bitişi arasında herhangi bir olay hatırlıyor musunuz?'

Yan etkiler; Öksürük (), Hıçkırık (), bronkospazm (), Aritmi (), Hipotansiyon (), Bradikardi (), İntübasyon güçlüğü ().

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Farklı Esmolol İnfüzyon Dozlarının Laringoskopi ve Trakeal İntübasyon Üzerine Etkisi

Araştırmanın Konusu: Ameliyatınız sırasında genel anestezi amacıyla dünyada ve ülkemizde en son bilimsel gelişmeler doğrultusunda sıklıkla kullanılan, tüm gerekli testlerden geçmiş ve ülkemizde kullanılmak için ruhsatlandırılmış propofol (Diprivan®) ve esmolol (Brevibloc®) isimli ilaçlar kullanılacaktır. Bununla birlikte rutin uygulamamız dışında bir işlem yapılmaksızın, alnınıza yapıştırılacak bir bant (elektrot) aracılığıyla Bispektral İndeks (BİS) adı verilen monitör ile anestezinizin derinliği ameliyat süresince takip edilecektir. Anestezi için size rutin uygulamamız dışında herhangi bir ek işlem yapılmayacaktır. Sizden elde edeceğimiz tansiyon, nabız, BİS değişiklikleri gibi verileri isminizi kullanmaksızın bilimsel araştırmalarda değerlendirebilmemiz için onayınız gerekmektedir. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz, katılmamanız halinde de size aynı tedavi uygulanacaktır.

Bu uygulama ile ilgili olarak herhangi bir konuda danışmak istediğinizde; mesai saatleri içerisinde merkezi ameliyathaneden Dr. Mensure Yılmaz'ı (2832) veya Yrd. Doç. Dr. Aydın Taşdoğan'ı (2814) arayabilir, mesai saatleri dışında da nöbetçi anestezi doktorlarından (2832) bilgi alabilirsiniz.

Araştırmanın Yürütücüleri:

Araştırma Ekibi (Adı, Soyadı, Ünvanı)

a) Anesteziyoloji Sorumlu Yürütücü: Yard.Doç.Dr. Aydın Taşdoğan

b) Diğer araştırmacılar: Araş.Gör.Dr. Mensure Yılmaz, Dr. Ertuğrul Öğün, Dr.Burak Küçükebe

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırma'ya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:...../...../2005

Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı :

İmzası :

Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Görevi :

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU
İZMİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

Karar No : 05/03-54		Tarih :24/02/2005				
BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	-				
	PROTOKOL ADI	Orotakeal entübasyon ve cilt insüzyonu sırasında esmolol veya remifentanil infüzyonunu kardiyovasküler yanıt BIS, ve hareket üzerine etkisi.				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ADI	Dr. Mensure YILMAZ				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı				
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu				
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	-				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Versiyonu./ Tarihi			Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	mevcut			Türkçe	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	mevcut			Türkçe	
	ETİKETLEME VE/VEYA PROSPEKTÜS ÖRNEĞİ	mevcut			Türkçe	
	HASTA TAKİP FORMU	mevcut			Türkçe	
	ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU				
KARAR BİLGİLERİ	Fakültemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Mensure YILMAZ'ın sorumlu olduğu ve Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 23 Şubat 2005 tarih ve 2322 sayılı yazısıyla kurulumuza iletilen "Orotakeal entübasyon ve cilt insüzyonu sırasında esmolol veya remifentanil infüzyonunu kardiyovasküler yanıt BIS, ve hareket üzerine etkisi.." adlı araştırmaya ait etik kurul başvuru dosyası incelenerek uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Meral E. KOYUNCUOĞLU Başkan	Patoloji	D.E.Ü.T.F Patoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Banu ÖNVURAL Üye	Biokimya	D.E.Ü.T.F Biokimya ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Özden ANAL Üye	Çocuk Sağ. Hast.	D.E.Ü.T.F Çocuk Sağ. Hast. İm./Rom/Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Seymen BORA Üye	Genel Cerrahi	D.E.Ü.T.F Genel Cerrahi ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Fatoş ÖNEN Üye	İç Hast. Romatoloji	D.E.Ü.T.F Rom./İm.Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Doç. Dr. Semih ŞEMİN Üye	Tıbbi Etik	D.E.Ü.T.F Tıbbi Etik ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Yard. Doç. Dr. Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Farmakoloji	D.E.Ü.T.F Farmakoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Levent ÜSTÜNES Üye	Eczacı Farmakolog	E.Ü.E.F Farmakoloji ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Doç. Dr. Agah ADAK Üye	İdare Hukuk	İzmir Büyükşehir Belediyesi	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Doç. Dr. Özgür ARSLAN Danışman Üye	Kardiyoloji	D.E.Ü.T.F Kardiyoloji ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	

* Araştırma ile İlişki ** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Meral E. Koyuncuoglu



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Tel. : 0 232 - 259 87 73 - 259 87 74 Fax : 0 232 - 259 05 41

İnciraltı 35340-İzmir

Sayı : B.30.2.DEÜ.0.01.00.00 / 131.29

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Fakültemiz İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 10 Ekim 2005 tarih ve 05/12-11 karar sayılı yazısı ile Dekanlığımıza iletilen Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. ~~Mesure~~ ^{29 Kasım 2005} ~~Mesure~~ ^{29 Kasım 2005} dozlarının, hemodinamik, bispektral indeks ve hareket yanıtı üzerine etkisi." araştırmaya ait Etik Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Şebnem ÖZKAN
Dekan

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU
İZMİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI**

Karar No : 05/12-11		Tarih :10/10/2005				
BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU					
	PROTOKOL ADI	Orotrakeal entübasyon sırasında kullanılan farklı esmolol dozlarının, hemodinamik, bispektral indeks ve hareket yanıtı üzerine etkisi.				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Mensure YILMAZ				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı				
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu				
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	-				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Versiyonu./ Tarihi	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	mevcut	Türkçe			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	mevcut	Türkçe			
	ETİKETLEME VE/VEYA PROSPEKTÜS ÖRNEĞİ	mevcut	Türkçe			
	HASTA TAKİP FORMU	mevcut	Türkçe			
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Fakültemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Mensure YILMAZ'ın sorumlu olduğu ve Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 06 Temmuz 2005 tarih ve 9510 sayılı yazısıyla kurulumuza iletilen "Orotrakeal entübasyon sırasında kullanılan farklı esmolol dozlarının, hemodinamik, bispektral indeks ve hareket yanıtı üzerine etkisi." adlı araştırmaya ait etik kurul başvuru dosyası incelenerek uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Meral E. KOYUNCUOĞLU Başkan	Patoloji	D.E.Ü.T.F Patoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Banu ÖNVURAL Üye	Biokimya	D.E.Ü.T.F Biokimya ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Özden ANAL Üye	Çocuk Sağ. Hast.	D.E.Ü.T.F Çocuk Sağ. Hast. İm./Rom/Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Seymen BORA Üye	Genel Cerrahi	D.E.Ü.T.F Genel Cerrahi ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Fatoş ÖNEN Üye	İç Hast. Romatoloji	D.E.Ü.T.F Rom./İm. Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Doç. Dr. Semih ŞEMİN Üye	Tıbbi Etik	D.E.Ü.T.F Tıbbi Etik ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Yard. Doç. Dr. Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Farmakoloji	D.E.Ü.T.F Farmakoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Levent ÜSTUNES Üye	Eczacı Farmakolog	E.Ü.E.F Farmakoloji ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Doç. Dr. Meltem KUTLU GÜRSEL Üye	İdari Hukuk	D.E.Ü.H.F İdari Hukuk ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Zahide ELAR Danışman Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	D.E.Ü.T.F Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	

* Araştırma ile İlişki ** Toplantıda Bulunma

D. İmza Meral E. Koyuncuoğlu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU
İZMİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

Karar No : 06/07-41		Tarih :27/03/2006				
BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	-				
	PROTOKOL ADI	Orotrakeal entübasyon sırasında kullanılan farklı esmolol dozlarının, hemodinamik, bispektral indeks ve hareket yanıtı üzerine etkisi.				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Mensure YILMAZ				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı				
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu				
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	-				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Versiyonu./ Tarihi			Dili	
	TC Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünden gelen yazı	10315/01 Mart 2006			Türkçe	
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Fakültemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Mensure YILMAZ'ın sorumlu olduğu ve Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 14 Mart 2006 tarih ve 2803 sayılı yazısıyla kurulumuza iletilen "Orotrakeal entübasyon sırasında kullanılan farklı esmolol dozlarının, hemodinamik, bispektral indeks ve hareket yanıtı üzerine etkisi." adlı araştırmaya ilgili TC Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünden gelen yazı incelenerek bilgi edinilmiştir					
Ünvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Meral E. KOYUNCUOĞLU Başkan	Patoloji	D.E.Ü.T.F Patoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Doç. Dr. Semih ŞEMİN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Etik	D.E.Ü.T.F Tıbbi Etik ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	OE X H	İZİNLİ
Prof. Dr. Özden ANAL Üye	Çocuk Sağ. Hast.	D.E.Ü.T.F Çocuk Sağ. Hast.İm./Rom/Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Seymen BORA Üye	Genel Cerrahi	D.E.Ü.T.F Genel Cerrahi ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Fatoş ÖNEN Üye	İç Hast. Romatoloji	D.E.Ü.T.F Rom./İm.Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Banu ÖNVURAL Üye	Biyokimya	D.E.Ü.T.F Biyokimya ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Yard. Doç. Dr. Mukaddes GÜMÜŞTEKİN Üye	Farmakoloji	D.E.Ü.T.F Farmakoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Doç. Dr. Sermin ÖZTEKİN Üye	Anesteziyoloji	D.E.Ü.T.F Anesteziyoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Levent ÜSTÜNES Üye	Eczacı Farmakolog	E.Ü.E.F Farmakoloji ABD	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Doç. Dr. Meltem KUTLU GÜRSEL Üye	İdare Hukuku	D.E.Ü.H.F İdare Hukuku ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Yunus KARSLI Üye	Tıp Dışı Üye	D.E.Ü.T.F	E	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	
Prof. Dr. Zahide ELAR Danışman Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	D.E.Ü.T.F Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD	K	<input type="checkbox"/> E X H	X E OH	

* Araştırma ile İlişki ** Toplantıda Bulunma

Doç. Dr. Meral E. Koyuncuoglu