

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

**SIÇANLARDA ESMOLOL İNFÜZYONU  
SONRASINDA  
“BETA BLOKER KESİLME SENDROMU”NUN  
ARAŞTIRILMASI**

**DR. AYŞE PELİN GİRGİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2006**

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

**SIÇANLARDA ESMOLOL İNFÜZYONU  
SONRASINDA  
“BETA BLOKER KESİLME SENDROMU”NUN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. AYŞE PELİN GİRGİN**

**Tez Danışmanı:**

**Yard. Doç. Dr. Hasan Hepağuşlar**

## **TEŞEKKÜR:**

DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD'da geçirdiğim asistanlık dönemim boyunca, bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve eğitimimde emeği geçen tüm değerli hocalarım, öğretim üyelerim ve uzmanlarıma,

Uzmanlık tezimin her aşamasında; gece-gündüz demeden, gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle, bana bir araştırmanın projesinden son cümlesinin yazımına kadar tüm noktalarını titizlikle ve sabırla öğreten, danışman hocam Yard. Doç. Dr. Hasan Hepağuşlar'a ve bu dönemde gösterdikleri hoşgörülerinden ötürü değerli ailesine,

Tezimin gerek deneysel uygulamasında, gerekse yazım aşamasında; bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşan Farmakoloji AD Başkanı Prof. Dr. Yeşim Tunçok'a, bu çalışmaya verdiği sonsuz destek ve emeğiyle Uz. Dr. Nil Hoccoğlu Aksay'a ve tüm farmakoloji bölümü çalışanlarına,

Dört yıl altı ay boyunca birlikte çalıştığım, mesleğimin inceliklerini öğrenirken, aynı zamanda acısıyla tatlısıyla hayatın her yönünü paylaştığım, bende iz bırakan; tüm öğretim üyelerime, asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikeri dostlarıma, ameliyathane, poliklinik, yoğun bakım hemşireleri ve çalışanlarına, diğer bölümlerde görev alan ve birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm dostlarıma,

Beni ben yapan ve bu günlere taşıyan, yoğun eğitim sürecimde ayırabildiğim kısıtlı zamana rağmen sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme,

Varlığıyla hayatıma anlam katan ve bu zorlu dönemimde gösterdiği benzersiz özveri ve anlayışıyla bana güç veren, biricik eşim Alpagut'a,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>i</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>3</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>5</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>7</b>
<b>I. Beta adrenerjik reseptörler</b>	<b>7</b>
<b>II. Beta adrenerjik reseptör blokerleri</b>	<b>8</b>
<b>III. Beta bloker kesilme sendromu</b>	<b>11</b>
<b>IV. Esmolol</b>	<b>11</b>
<b>V. Sıçanların Biyolojik Parametreleri</b>	<b>13</b>
<b>VI. <i>Data Acquisition</i> Sistem</b>	<b>14</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>15</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>20</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>29</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>38</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>39</b>
<b>EKLER</b>	<b>45</b>

## **TABLO LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Beta adrenerjik reseptör blokerlerinin başlıca farmakolojik özellikleri	10
<b>Tablo 2.</b> Sıçanların temel biyolojik parametreleri	13
<b>Tablo 3.</b> Grupların ortalama ağırlıkları ile sistolik, diyastolik, ortalama arter basınçları ve kalp atım hızlarına ait başlangıç değerleri (ort.±SH)	20
<b>Tablo 4.</b> Gruplara ait kalp atım hızı değerleri (atım/dk) (ort.±SH)	20
<b>Tablo 5.</b> Gruplara ait sistolik arter basıncı değerleri (mm Hg) (ort.±SH)	22
<b>Tablo 6.</b> Gruplara ait diyastolik arter basıncı değerleri (mm Hg) (ort.±SH)	24
<b>Tablo 7.</b> Gruplara ait ortalama arter basıncı değerleri (mm Hg) (ort.±SH)	26
<b>Tablo 8.</b> Gruplara ait arteriyel kan gazları değerleri (ort.±SH)	28

## **SEKİL LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 1.</b> Sıçana trakeostomi uygulanması ve kanül yerleştirilmesi	15
<b>Şekil 2.</b> Sıçanda sağ karotid arter ve sol internal juguler ven kanülasyonları	16
<b>Şekil 3.</b> Çalışmada kullanılan deney düzeneği	17
<b>Şekil 4.</b> Verilerin monitörize edilmesini sağlayan <i>Data Acquisition</i> Sistem	17
<b>Şekil 5.</b> Verilerin <i>Data Acquisition</i> Sistem aracılığıyla kaydedilmesi	19
<b>Şekil 6.</b> Her üç grupta; başlangıç değerine (% 100) göre saptanan kalp atım hızı yüzde değişiklikleri	21
<b>Şekil 7.</b> Her üç grupta; başlangıç değerine (% 100) göre saptanan sistolik arter basıncı yüzde değişiklikleri	23
<b>Şekil 8.</b> Her üç grupta; başlangıç değerine (% 100) göre saptanan diyastolik arter basıncı yüzde değişiklikleri	25
<b>Şekil 9.</b> Her üç grupta; başlangıç değerine (% 100) göre saptanan ortalama arter basıncı yüzde değişiklikleri	27

## **KISALTMALAR**

<b><math>\beta</math> :</b>	Beta
<b>AMİ :</b>	Akut miyokart infarktüsü
<b>İSA :</b>	İntrensek sempatikomimetik aktivite
<b>ATP :</b>	Adenozin trifosfat
<b>cAMP :</b>	Siklik adenozin monofosfat
<b>KAH :</b>	Kalp atım hızı
<b>IP :</b>	İntraperitoneal
<b>NaCl :</b>	Sodyum klorür
<b>SAB :</b>	Sistolik arter basıncı
<b>DAB :</b>	Diyastolik arter basıncı
<b>OAB :</b>	Ortalama arter basıncı
<b>ACE :</b>	Anjiyotensin- <i>converting</i> enzim

## **ÖZET:**

### **Sıçanlarda Esmolol İnfüzyonu Sonrasında “Beta Bloker Kesilme Sendromu”nun Araştırılması**

Dr.Ayşe Pelin Girgin, DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışmada; beta-1 reseptör blokleri olan esmololün ani kesilmesi sonrasında, “Beta bloker kesilme sendromu”na neden olup olmadığı araştırıldı.

Onsekiz, erkek Wistar-Albino sıçan üç gruba ayrıldı. Anestezi altında spontan solunumda, trakeostomi ve invaziv monitörizasyon uygulanan sıçanlarda, kalp atım hızı ve sistemik arter basıncına ait başlangıç değerleri kaydedildi. Kontrol grubuna (n=6); %0.9 sodyum klorür, 0.5 mL bolus sonrası, 45 dk süreyle infüze edildi. E<sub>150</sub> (n=6) ve E<sub>300</sub> gruplarına (n=6); esmolol, 0.5 mg/kg bolus sonrası, 45 dk süreyle, sırasıyla, 150 mikrog/kg/dk ve 300 mikrog/kg/dk dozlarında infüze edildi. İnfüzyon süresince ve infüzyonun kesilmesinden sonraki 30 dk boyunca kaydedilen hemodinamik veriler, başlangıç değerlerinin yüzdesi olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmede varyans analizi ve “Student’s t test” kullanıldı, p<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasında, başlangıç değerleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Kontrol, E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> gruplarında, kalp atım hızı yüzdeleri, sırasıyla, infüzyon sonunda; %99.0±4 (p> 0.05), %77.7±3 (p<0.01), %79.5±4 (p<0.01), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da; %98.8±5 (p>0.05), %93.6±3 (p>0.05), %87.3±4 (p<0.05); ortalama arter basıncı yüzdeleri, sırasıyla, infüzyon sonunda; %89.5±4 (p<0.05), %62.8±4 (p<0.01), %62.5±3 (p<0.01), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da %80.3±4 (p<0.01), %79.4±3 (p<0.01), %77.7±7 (p<0.05) olarak belirlendi. İnfüzyon sonrası 30 dk’lık izlemde hemodinamik veriler, başlangıç değerlerinin üzerine çıkmadı.



Sıçanlarda, bolus doz sonrası, 150 mikrog/kg/dk ve 300 mikrog/kg/dk dozlarında uygulanan esmolol infüzyonunun, ani kesilmesi sonrasında, bu sendroma neden olmadığı saptandı. Ancak, bu deneysel araştırmanın, klinik prospektif bir çalışmayla desteklenmesi uygundur.

**Anahtar Kelimeler:** Esmolol, beta bloker kesilme sendromu, sıçan.

## **SUMMARY:**

### **Investigation of “Beta Blocker Withdrawal Syndrome” after Esmolol Infusion in Rats**

Ayşe Pelin Girgin, MD. Dokuz Eylul University Hospital,  
Department of Anesthesiology and Reanimation, IZMIR.

This randomized, controlled, experimental study investigated if esmolol, beta-1 receptor blocker, caused “Beta blocker withdrawal syndrome” or not after abrupt cessation.

Eighteen male Wistar rats were divided into 3 groups. After tracheostomy and invasive monitorization, baseline values of heart rate and systemic arterial pressure were recorded in anesthetized rats during spontaneous ventilation. In Control group (n=6); after a bolus dose (0.5 mL), 0.9% NaCl was infused for 45 minutes. In groups of E<sub>150</sub> (n=6) and E<sub>300</sub> (n=6), after a bolus dose (0.5 mg/kg), esmolol was infused with doses of 150 microg/kg/min or 300 microg/kg/min for 45 minutes, respectively. The hemodynamic values obtained during infusion period and following 30 minutes were given as percentages of the baseline. Variance analysis and Student’s t test were performed for statistical analysis and a value of p<0.05 was considered significant.

No statistical significance was found in regard to baseline values among groups. In groups of Control, E<sub>150</sub> and E<sub>300</sub>, percentages of heart rate were 99.0±4% (p>0.05), 77.7±3% (p<0.01), 79.5±4% (p<0.01) at the end of infusion, and 98.8±5% (p>0.05), 93.6±3% (p>0.05), 87.3±4% (p<0.05) at the 30<sup>th</sup> minute after stopping infusion, respectively. Percentages of mean arterial pressure were 89.5±4% (p<0.05), 62.8±4% (p<0.01), 62.5±3% (p<0.01) at the end of infusion, and 80.3±4% (p<0.01), 79.4±3% (p<0.01), 77.7±7% (p<0.05) at the 30<sup>th</sup> minute after the end of infusion in groups of control, E<sub>150</sub> and E<sub>300</sub>, respectively. During the 30 minutes of observation period, hemodynamic values did not exceed the baseline.

It is determined that, after a bolus dose, abrupt withdrawal of esmolol infusion at doses of 150 microg/kg/min or 300 microg/kg/min, do not cause beta blocker withdrawal syndrome in rats. However, results of this experimental study should be supported with a clinical prospective one.

**Keywords:** Esmolol, beta blocker withdrawal syndrome, rat.

## **GİRİŞ ve AMAC:**

Beta ( $\beta$ ) adrenerjik reseptör blokerlerinin kullanım endikasyonları arasında; hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, akut miyokart infarktüsü (AMİ), hipertrofik kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği, supraventriküler veya ventriküler aritmilerin sağaltımı, tirotoksikoz tedavisi ve migren profilaksisi yer almaktadır.<sup>1-6</sup> Ayrıca bu ilaçlar, kontrollü hipotansiyon oluşturulması amacıyla genel anestezi uygulaması sırasında da kullanılabilirler.<sup>7,8</sup>

Beta adrenerjik reseptör blokeri kullananlarda, ilacın ani kesilmesi sonrası “ $\beta$  bloker kesilme sendromu” (*rebound* fenomeni, refleks taşikardi, taşiflaksi) ortaya çıkabilir.<sup>3,4</sup> Bu sendromdan,  $\beta$  adrenerjik reseptör sayısındaki artış (*up-regülasyon*)<sup>1,3,4</sup> ve  $\beta$  adrenerjik agonistlere karşı gelişen hipersensitivite gibi nedenler sorumlu tutulmuştur.<sup>1</sup> Sendromun ortaya çıkmasında olası bir diğer faktör;  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerinin intrinsek sempatikomimetik aktivite (İSA)’ye sahip olup olmadığıdır. İntrinsek sempatikomimetik aktiviteye sahip olmayan  $\beta$  blokerlerin ani kesilmesinden sonra *rebound* etki gözlenme riski, İSA’si olanlara göre daha fazladır.<sup>4,9-11</sup>

Esmolol, çok kısa etkili, İSA’si ve membran stabilize edici özelliği olmayan,  $\beta_1$  selektif adrenerjik reseptör blokeridir.<sup>1-4,12</sup> Literatürde, esmololün değişik klinik endikasyonlarda kullanımını inceleyen çalışmalar arasında, rebound etki oluşturup oluşturmadığından söz eden kısıtlı sayıda araştırma vardır.<sup>13-16</sup> Fenner ve ark.<sup>14</sup>, yayınladıkları bir olgu sunumunda; torasik aortanın onarımı sırasında, arter basıncının kontrolü amacıyla 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozunda kullandıkları esmololün, refleks taşikardiye neden olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Ornstein ve ark.<sup>15</sup>, lomber füzyon ve serebrovasküler cerrahi sırasında, kontrollü hipotansiyon oluşturulması amacıyla uygulanan esmolol ile sodyum nitroprussidin etkinliğini karşılaştırmışlar, esmololün refleks taşikardi ve *rebound* hipertansiyona neden olmadığını saptamışlardır. Buna karşın, esmololün elektrofizyolojik özelliklerini klinik bir çalışmada araştıran Greenspan ve ark.<sup>16</sup>, olası bir *rebound* fenomenine yol açabileceğini bildirmişlerdir. Bu farklı sonuçların yanında, literatürde esmolol infüzyonunun ani kesilmesi sonrası  $\beta$  bloker kesilme sendromuna yol açıp açmadığını belirlemek amacıyla planlanan deneysel veya klinik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

**Amaç:**

Bu deneysel çalışmada; anestezi altındaki sıçanlarda, iki farklı dozda uygulanan esmolol infüzyonu sonrasında, ilacın ani kesilmesi ile  $\beta$  bloker kesilme sendromu gelişip gelişmediğinin araştırılması planlanmıştır.

## **GENEL BİLGİLER:**

### **I. Beta adrenerjik reseptörler:**

Sempatik sinir sisteminde, adrenerjik aktiviteden sorumlu olan norepinefrin ve epinefrinin nörotransmitter olarak görev aldığı  $\beta$  adrenerjik reseptörler, yerleşim yerleri ve fonksiyonlarına göre başlıca üç gruba ayrılırlar:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$ .<sup>2-4</sup>

Beta-1 adrenerjik reseptörler ağırlıklı olarak kalp dokusunda yer alırlar ve hücre membranı içinde, reseptör uyarıldığında adenilat siklaz enzimini aktive eden  $G_s$  proteinlerine bağlı bulunurlar.<sup>2-4</sup> Kalpte  $\beta_1$  adrenerjik reseptör uyarılması, kasılma gücü, iletim hızı ve otomatistide artışa neden olur.<sup>2-4</sup> Adenilat siklaz enzimi, adenozin trifosfatı (ATP) siklik adenozin monofosfata (cAMP) çevirir. cAMP, hücre içinde Protein kinaz A ve diğer cAMP bağımlı protein kinazları aktive eder.<sup>2,3</sup> Protein kinaz A; fosfolamban, voltaj duyarlı kalsiyum kanalları ve troponini de içeren önemli miyosit proteinlerini fosforile eder. Kalsiyum kanallarının fosforilasyonu, depolarizasyon boyunca hücreye kalsiyum girişini artırarak kasılmayı artırır. Fosfolamban, sarkoplazmik kalsiyum ATPaz'ının aktivitesini ve sarkoplazmik kalsiyum depolarını artırarak kasılmayı güçlendirir. Troponinin fosforilasyonu, kalsiyum serbestleşmesini kolaylaştırarak kasılmayı azaltır, ancak miyosit gevşemesini sağlayarak kalp performansını artırır.<sup>2</sup> Ayrıca bu reseptörler, renin ve insülin salınımının artmasına, yağ dokusundan lipolize yol açarlar.<sup>2-4</sup>

Beta-2 adrenerjik reseptörler, kalpte inhibitör  $G_i$  proteinlerine bağlanırlar. Bu reseptörlerin uyarılması; kalbin kasılma gücünü ve gevşemesini artırır. Hücre membranında lokalize cAMP artışı ile yavaş kalsiyum kanalları aktive olur.  $G_i$  proteinine bağlı reseptör, sitoplazma dışındaki bölgelerde adenilat siklazı inhibe eder ve global cAMP artışına yardımcı olur. Ayrıca, sitoplazmik pH'ı yükselterek kasılmayı güçlendirir.<sup>2</sup> Beta-2 adrenerjik uyarılma; arteriyoller düz kaslarda gevşemeye, akciğerlerde bronkodilatasyona, respiratuvar sekresyonlarda azalmaya, mesane ve barsak düz kaslarında gevşemeye neden olur.<sup>2,4</sup> Karaciğerde glukoneojenezi, iskelet kası ve karaciğerde glikojenolizi artırarak glikoz düzeylerinde yükselmeye yol açar.<sup>2,4</sup> İskelet kası ve eritrositlerin hücre içine potasyum alımı artar ve hipokalemi gelişebilir.<sup>2-4</sup>

Beta-3 adrenerjik reseptörlerin farmakolojik özellikleri ise, diğer alt tiplerden farklıdır. Her ne kadar, diğer reseptörlerde olduğu gibi izoproterenol agonist etkili olsa da, klasik  $\beta$  adrenerjik blokerler bu reseptörler üzerine agonistik etki gösterirler. Bu reseptörlerin etkileri tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, kardiyak dokuda negatif inotropik etki oluşturdıkları ve yağ dokusunda termojenez ve lipolizi artırdıkları bildirilmektedir.<sup>2,3</sup>

## II. Beta adrenerjik reseptör blokerleri:

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, katekolaminlerin  $\beta$  adrenerjik reseptörler üzerine etkisini kompetatif olarak antagonize ederler.<sup>2,4</sup> Bu ajanlar, başta kardiyovasküler sistem olmak üzere değişik doku ve sistemler üzerine etkilidirler.

*a) Kardiyovasküler sistem:* Beta adrenerjik reseptör blokerleri, kalp atım hızı (KAH)'nı ve kalbin kasılma gücünü azaltırlar. Bu etki,  $\beta$  adrenerjik reseptörler üzerindeki tonik uyarı düşük olduğunda ılımlı düzeydedir. Ancak, egzersiz ve stres gibi sempatik sistemin aktive olduğu durumlarda KAH'nda azalmaya neden olurlar.<sup>1,2</sup> Beta adrenerjik reseptör blokerlerinin kısa süreli kullanımı; kalp debisini azaltır ve periferik damar direncini artırır.<sup>1,2</sup> Bununla birlikte uzun süreli kullanımda, periferik damar direnci başlangıç değerlerine geri döner. Bu ilaçların, kalp ritmi ve otomasitesi üzerine belirgin etkileri vardır. Sinüs düğümünün hızını düşürürler, ektopik odakların spontan depolarizasyon hızını azaltırlar, atriyum içi ve atriyoventriküler iletim hızını yavaşlatırlar ve atriyoventriküler nodun fonksiyonel refrakter periyodunu uzatırlar.<sup>1,4</sup> Kalbin oksijen gereksinimi ve sunumu arasındaki net etkileri, anjinal hastalarda egzersiz toleransını artırmak yönündedir.<sup>1</sup>

Beta adrenerjik reseptör blokerleri; kan basıncı normal olan kişilerde, kan basıncında düşüşe neden olmaz, ancak, hipertansif olgularda kan basıncını azaltırlar.<sup>1</sup> Bu etkinin, plazma renin aktivitesini azaltmalarına bağlı olduğu ileri sürülmüş, ancak pindolol gibi, plazma renin aktivitesi üzerine etkisi olmayan ilaçların antihipertansif etki mekanizması açıklanamamıştır.<sup>1,4</sup> Diğer bir düşünce;  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerlerinin norepinefrin serbestleşmesini inhibe etmesine bağlı olarak, periferik damar direncinde ve uzun vadede kalp debisinde gözlenen düşüşün antihipertansif etkiyi oluşturduğu yönündedir.<sup>1,4</sup>

*b) Solunum sistemi:* Propranolol gibi nonselektif  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerleri, bronş düz kaslarındaki  $\beta_2$  adrenerjik reseptörleri bloke ederler.<sup>1,2</sup> Sağlıklı kişilerde bu inhibisyonun akciğer fonksiyonları üzerine etkisi çok azdır. Ancak astım veya KOAH hastalığı bulunanlarda, bu ajanlar hayatı tehdit edici bronkokonstriksiyona neden olabilir.<sup>1</sup> Her ne kadar bu tip hastalarda selektif  $\beta_1$  adrenerjik reseptör blokerleri tercih edilse de, klinikte bu ilaçların dikkatli kullanılması önerilmektedir.<sup>1,4</sup>

*c) Metabolik etkiler:* Beta adrenerjik reseptör blokerlerinin, karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine de etkileri vardır. Katekolaminler, hipoglisemiye yanıt olarak glikojenolizi ve glikoz mobilizasyonunu artırır. Nonselektif  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerleri, insüline bağımlı diyabetiklerde hipoglisemiye yanıtı bozabilirler. Bu nedenle, bu tip hastalarda, selektif  $\beta_1$  adrenerjik reseptör blokerleri tercih edilmektedir.<sup>1,2</sup> Katekolaminlerin insülin salgılanmasını artırıcı etkisine karşın,  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerlerinin insülin salgılanması üzerine etkileri minimaldir.<sup>1,2</sup> Bu ilaçlar, yağ dokusundan yağ asitlerinin serbestleşmesini azaltabilirler. Bu durum bazı hastalarda, plazma trigliserit ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinde artışa neden olabilir. Ancak, düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri genellikle etkilenmez.<sup>2</sup> Katekolaminler, iskelet kaslarının potasyum alımını artırarak hipokalemiye ve kardiyak aritmilere neden olabilirler. Beta adrenerjik reseptör blokerleri ise bu etkiyi inhibe ederler.<sup>1</sup>

Bazı  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerleri, ortamda katekolaminler bulunmadığında, izoproterenol gibi tam agonistler kadar olmasa da,  $\beta$  adrenerjik reseptörleri parsiyel olarak aktive edebilirler. Bu özelliğe intrinsek sempatikomimetik aktivite (ISA) adı verilir ve  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerleri bu aktiviteye sahip olup olmadıklarına göre, ISA (+) veya ISA (-) blokerler olarak da sınıflandırılırlar.<sup>1,2,4</sup>

1960'lı yılların başında propranolol,  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerlerinin prototipi olarak klinik kullanıma girmiş ve daha sonraki yıllarda farklı yapıda birçok  $\beta$  adrenerjik reseptör blokeri çeşitli hastalıkların sağaltımında yer almıştır.<sup>1</sup> Günümüzde  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerleri; (a) Nonselektif  $\beta$  adrenerjik blokerler (propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetolol), (b)  $\beta_1$  selektif adrenerjik blokerler (metaprolol, atenolol, esmolol, asebutolol) ve (c) diğer  $\beta$  adrenerjik blokerler (bopindolol, karteolol, oksprenolol, penbutolol,



karvedilol, metroksalol, busindolol, levabunalol, metipranolol, bisoprolol, nebivolol, betaksolol, seliprolol, sotalol, propafenon) olmak üzere başlıca üç ana grupta toplanmaktadır.<sup>1</sup>

Ayrıca bu ilaçlar; lipit solubilitelerine, karaciğerden ilk geçiş etkilerine, proteine bağlanma oranlarına, metabolizma yerlerine, reseptör selektivitelerine ve intrinsek sempatikomimetik etkilerine göre çeşitlilik gösterirler. Tablo 1’de  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerlerinin başlıca farmakolojik özellikleri belirtilmiştir.<sup>2</sup>

**Tablo 1.** Beta adrenerjik reseptör blokerlerinin başlıca farmakolojik özellikleri.

	Adrenerjik blok aktivitesi	ISA	Membran stabilizan etki	Lipid solubilitesi	Proteine bağlanma	Oral biyoyararlanım	Yarı ömür (saat)	Metabolizma	Distribüsyon volümü (L/kg)
<b>Asebutolol</b>	$\beta_1$	Evet	Evet	Düşük	%25	%40	2-4	Hepatik/renal	1.2
<b>Atenolol</b>	$\beta_1$	Hayır	Hayır	Düşük	<%5	%50	5-8	Renal	1
<b>Betaksolol</b>	$\beta_1$	Hayır	Evet	Düşük	%50	%90	14-22	Hepatik/renal	5-10
<b>Bisoprolol</b>	$\beta_1$	Hayır	Hayır	Düşük	%30	%80	9-12	Hepatik/renal	?
<b>Karteolol</b>	$\beta_1, \beta_2$	Evet	Hayır	Düşük	%30	%85	6	Renal	?
<b>Karvedilol</b>	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Hayır	Hayır	Yüksek	~%98	%25-35	7-10	Hepatik	115
<b>Esmolol</b>	$\beta_1$	Hayır	Hayır	Düşük	%50	-	~8 dk	Eritrosit esterazları	2
<b>Labetalol</b>	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Hayır	Düşük	Orta	%50	%20	4-6	Hepatik	9
<b>Metoprolol</b>	$\beta_1$	Hayır	Düşük	Orta	%10	%40	3-4	Hepatik	4
<b>Nadolol</b>	$\beta_1, \beta_2$	Hayır	Hayır	Düşük	%20	%35	10-20	Renal	2
<b>Nebivolol</b>	$\beta_1$	Hayır	Hayır	Yüksek	%98	%12-96	10-32	Hepatik	10-40
<b>Oksprenolol</b>	$\beta_1, \beta_2$	Evet	Evet	Yüksek	%80	%20-70	1-2	Hepatik	1.3
<b>Penbutolol</b>	$\beta_1, \beta_2$	Evet	Hayır	Yüksek	%90	~%100	5	Hepatik/renal	?
<b>Pindolol</b>	$\beta_1, \beta_2$	Evet	Düşük	Orta	%50	%75	3-4	Hepatik/renal	2
<b>Propranolol</b>	$\beta_1, \beta_2$	Hayır	Evet	Yüksek	%90	%25	3-5	Hepatik	4
<b>Sotalol</b>	$\beta_1, \beta_2$	Hayır	Hayır	Düşük	%0	%90	~12	Renal	2
<b>Timolol</b>	$\beta_1, \beta_2$	Hayır	Hayır	Orta	%60	%75	3-5	Hepatik/renal	2

### III. Beta bloker kesilme sendromu:

Beta adrenerjik reseptör blokeri kullananlarda, ilacın ani kesilmesi sonrası; hipertansiyon, taşikardi, tremor, kızarıklık, terleme ve başağrısı ile karakterize “ $\beta$  bloker kesilme sendromu” (*rebound* fenomeni, refleks taşikardi, taşiflaksi) ortaya çıkabilir.<sup>3,4</sup> Beta bloker kesilme sendromundan,  $\beta$  adrenerjik reseptör sayısındaki artış (*up-regulasyon*)<sup>1,3,4</sup> ve  $\beta$  adrenerjik agonistlere karşı gelişen hipersensitivite sorumlu tutulmuş ancak bu sendromun oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.<sup>1</sup> Adrenerjik reseptör sayısı, sinaptik aralıktaki ve plazmadaki norepinefrin miktarına bağlı olarak dinamik şekilde değişir. Beta adrenerjik reseptörlerde bu süreç hızlıdır. Denervasyon veya adrenerjik blokaj durumunda 30 dk içinde, reseptörlerin sayısında artış gözlenir.<sup>4</sup>

Sendromun ortaya çıkmasındaki bir diğer faktör,  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerinin İSA'ye sahip olup olmadığıdır. Beta adrenerjik reseptör blokerleri içinde İSA (+) olanlar; asebutolol, karteolol, oksprenolol, penbutolol ve pindololdür. İntrasek sempatikomimetik aktivitesi (-) olanlar arasında; betaksolol, bisoprolol, karvedilol, nadolol, nebivolol, sotalol, timolol, labetalol, atenolol, metoprolol, propranolol ve bu çalışmada  $\beta$  bloker kesilme sendromuna neden olup olmadığı araştırılan esmolol yer almaktadır. Belirli bir düzeyde agonist aktivite gösteren, yani İSA'ye sahip  $\beta$  blokerlerin ani kesilmesinden sonra *rebound* etki gözlenme riski, İSA'si olmayanlara göre daha azdır.<sup>4,9-11</sup> Ayrıca, İSA özelliği olmayan  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerlerinin ani kesilmesi sonrası kardiyak aritmi oluşma sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup>

### IV. Esmolol:

Esmolol, çok kısa etkili, İSA'si ve membran stabilize edici özelliği olmayan,  $\beta_1$  selektif bir adrenerjik reseptör blokeridir.<sup>1-4,12</sup> Esmolol kardiyoselektiftir; başlıca etkisi, KAH ve daha az olmak üzere kan basıncı üzerinedir. Klasik  $\beta$  adrenerjik reseptör blokeri kullanım endikasyonlarına ek olarak, anestezi pratiğinde; entübasyon ve cerrahi stimülasyon gibi perioperatif uyarılara karşı oluşan taşikardi ve hipertansiyonun önlenmesinde başarı ile kullanılmaktadır.<sup>3</sup>

Esmolol,  $\beta_1$  reseptör selektivitesi nedeniyle, akciğer ve damarlardaki  $\beta_2$  adrenerjik reseptörler üzerine daha az etki oluşturur. Ancak yüksek dozlarda bu reseptörleri de inhibe edebilir.<sup>2-4</sup> Bu nedenle, pulmoner hastalığı (KOAH, astım), insüline bağımlı diyabeti, periferik damar hastalığı olan kişilerde tercih edilebileceği belirtilse de, klinikte dikkatli kullanılması önerilmektedir.<sup>1-3</sup> Ayrıca, diğer  $\beta_1$  selektif adrenerjik reseptör blokerlerinde olduğu gibi birinci dereceden ileri kalp bloğu, kardiyojenik şok veya belirgin kalp yetmezliği olan hastalarda esmolol kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>3,17</sup>

Esmolol; hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi nedeniyle, özellikle acil durumlarda ve kısa süreli tedavide 0.2-0.5 mg/kg dozunda intravenöz bolus olarak uygulanır.<sup>3</sup> Uzun süreli sağıltımda ise, 1 dk'nın üzerinde bir sürede uygulanan 0.5 mg/kg yükleme dozundan sonra, 50  $\mu$ g/kg/dk sürekli infüzyonuna geçilir. İstenen hemodinamik etki 5 dk içinde gözlenmezse aynı yükleme dozu tekrarlanabilir ve infüzyon dozu her 5 dk'da 50  $\mu$ g/kg/dk artırılarak 200-300  $\mu$ g/kg/dk dozlarına kadar çıkılabilir.<sup>1,3,4,17</sup>

Hızlı redistribüsyon özelliği olan esmololün, yükleme dozu sonrası pik hemodinamik etkisi 6-10 dk içinde ortaya çıkar.<sup>1,4,12,17</sup> Yapısındaki ester bağı nedeniyle eritrosit esterazları tarafından hızla hidrolize olur. Distribüsyon yarı ömrü 2 dk, eliminasyon yarı ömrü 9 dk'dır.<sup>1-4,12,17</sup> Esmololün karboksilik asit metabolitinin yarı ömrü daha uzundur (4 saat). Ancak, bu metabolitin antagonistik etkisi esmololün 1/500'ü kadardır ve insanlarda kandaki seviyesi  $\beta$  blokaj yapacak düzeylere ulaşmamaktadır.<sup>1,12,17</sup> Esmololün etkisi, infüzyon şeklinde uygulandığında, infüzyon kesildikten sonraki 20-30 dk içinde kaybolur.<sup>1,4,12,17</sup>

Esmolol 10 mg/mL'de olacak şekilde 10 mL'lik ampüllerde, 250 mg/mL'de olacak şekilde 10 mL'lik ampüllerde, 10 mg/mL'de olacak şekilde 250 mL'lik plastik torbalarda, 20 mg/mL'de olacak şekilde 100 mL'lik plastik torbalarda olmak üzere dört farklı şekilde üretilmektedir. Esmolol, Türkiye'de Brevibloc® Premiks (Eczacıbaşı Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ, İstanbul, Türkiye) ticari adı ile, 10 mg/mL'lik konsantrasyonda esmolol hidroklorür içeren 250 mL'lik kullanıma hazır, çift-çıkışlı İntraVia torbalar içerisinde mevcuttur.<sup>17</sup>

## V. Sıçanların Biyolojik Parametreleri :

1980'li yılların başından itibaren ABD ve Avrupa'da üreme ve nöroanatomi çalışmalarında kullanılmaya başlanmış olan sıçanlar, günümüzde biyomedikal araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Sıçanların temel biyolojik parametreleri Tablo 2'de sunulmuştur.<sup>18</sup>

**Tablo 2.** Sıçanların temel biyolojik parametreleri

Parametre	Değer
Yaşam süresi (yıl)	2.5-3.5
Rektal vücut ısısı (°C)	35.9-37.5
Vücut ağırlığı (gr)	250-520
Hemoglobin (gr/dL)	10.5-17.1
Plazma volümü (mL)	7.8
Kalp atım hızı (atım/dk)	250-450
Solunum sayısı (solunum/dk)	70-115
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	93.2
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	39.9
Potasyum (mmol/L)	3.6-9.2
Arteriyel kan pH	7.41
Baz açığı (mmol/L)	+1.8 ± 0.4
Sistolik arter basıncı (mm Hg)	88-184 (116)
Diyastolik arter basıncı (mm Hg)	58-145 (90)
Kan volümü (mL/kg)	57.5-69.9

## **VI. *Data Acquisition* Sistem:**

Çalışmada, arter kanülüne bağlanan bir basınç transdüseri (MLT844 Physiological Pressure Transducer, İnterlab LTD, İstanbul, Türkiye) ile sıçanların invaziv arter basınçları, elektrokardiyogram (EKG) ile kalp atım hızları ve eksternal bir ısı probu ile vücut sıcaklıkları, *Data Acquisition* Sistem (BIOPAC, MP30B-CE, 206B1564; USA) aracılığıyla monitorize edilmiştir.

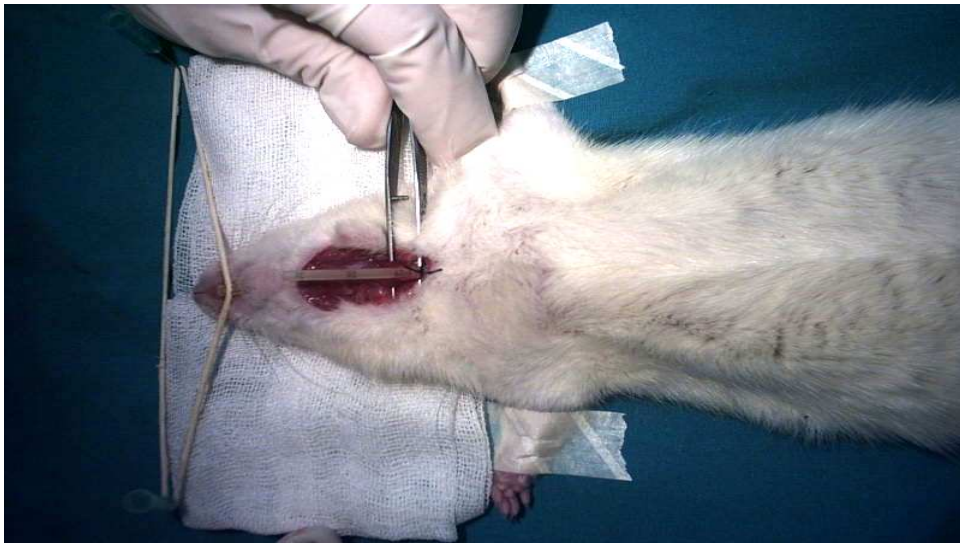
Bu sistemin en önemli ögesini oluşturan MP Veri Toplama Ünitesi, elektriksel aktiviteyi digital sinyallere dönüştüren ve bilgisayar ortamına aktaran bir bölümdür. Bilgisayara gönderilen veriler aynı zamanda bilgisayar diskinde depolanabilme özelliğine sahiptir. MP sistemi; veri toplama ünitesi, universal interfaz modülü, ethernet devresi, transformatör ve kablolardan oluşmaktadır.<sup>19</sup>

## **GEREC ve YÖNTEM:**

Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan ağırlıkları 250-320 g arasında değişen, 18 adet yetişkin, erkek, Wistar-Albino türünde sıçan kullanıldı.

Sıçanlar araştırma başlangıcına kadar; en az 3 gün süreyle, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Sıçanlar, standart gıda (pellet yemi) ile beslendi ve su kısıtlaması uygulanmadı. Deneyden 12 saat önce sıçanlar aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

Sıçanların anestezileri, intraperitoneal (IP) uygulanan 500 mg/kg Üretan (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA) ve 50 mg/kg  $\alpha$ -kloraloz (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA) ile sağlandı.<sup>20</sup> Spontan solunumları korunan sıçanlara, anestezisi uygulamasından yaklaşık 20 dk sonra, cerrahi trakeostomi açıldı ve trakea içine 8 Gauge nasogastrik kanül yerleştirilip tespit edilerek hava yolu açıklığı sağlandı (Şekil 1).



**Şekil 1.** Sıçana trakeostomi uygulanması ve kanül yerleştirilmesi.

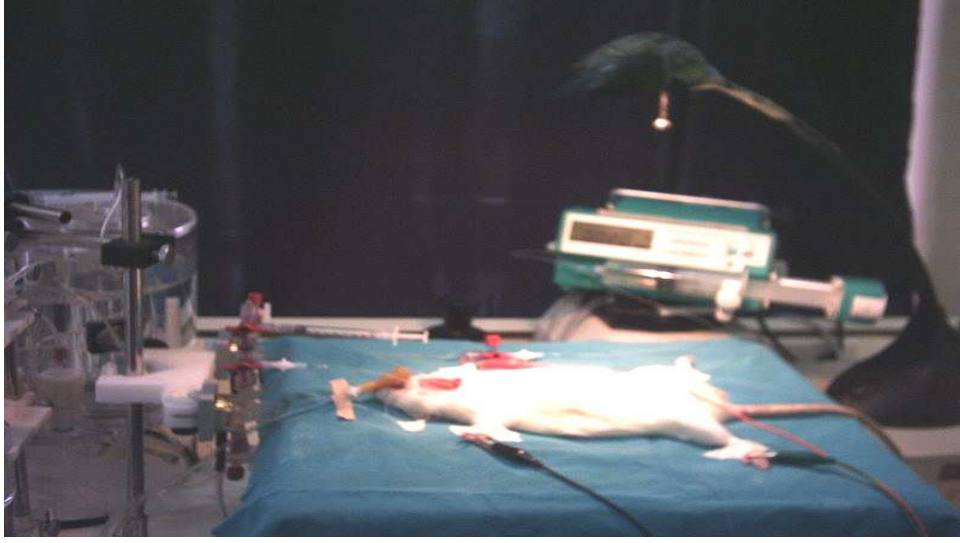


**Şekil 2.** Sıçanda sağ karotid arter ve sol internal juguler ven kanülasyonları.

İnvaziv sistemik arter basıncının izlenmesi ve kan örneği alınması amacıyla sağ karotid arter heparinize serum fizyolojik (100 Ü/mL) içeren bir polietilen kanül (PE 50 OD mm [in.] .97 [.038] ID mm [in.] .58 [.023]) ile kanüle edildi. Çalışmada kullanılan ilaçların infüzyonunu sağlamak amacıyla sol internal juguler vene aynı tipte bir polietilen kanül yerleştirildi<sup>20</sup> (Şekil 2).

D<sub>2</sub> derivasyonda kalp atım hızı ve ritim takibi amacıyla, EKG kabloları sağ el, sol el ve sağ ayağa yerleştirildi. Vücut sıcaklığının izlenmesi amacıyla sıçanın sırt bölgesine eksternal bir ısı probu yerleştirildi. Çalışma boyunca sıçanların normotermik (37 °C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu.<sup>20</sup>

Trakeostomi açılması, arter ve ven kanülasyonları sırasındaki kan kaybı nedeniyle sıçanlara, 0.5 mL %0.9'luk sodyum klorür (NaCl) solüsyonu intravenöz bolus şeklinde uygulandı ve ardından 2 mL/saat infüzyona (Braun, Perfusor Compact S, Germany) başlandı.<sup>21</sup> Sıçanlara deney boyunca trakeostomi kanülü aracılığıyla % 100 oksijen insüfle edildi (Şekil 3).



**Şekil 3.** Çalışmada kullanılan deney düzeneği.

Arter kanülüne bağlanan bir basınç transdüseri (MLT844 Physiological Pressure Transducer, İnterlab LTD, İstanbul, Türkiye) ile sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB), EKG ile kalp atım hızı (KAH) ve eksternal bir ısı probu ile vücut sıcaklığı, *Data Acquisition* Sistem (BIOPAC, MP30B-CE, 206B1564; USA) aracılığıyla kaydedildi<sup>20</sup> (Şekil 4).



**Şekil 4.** Verilerin monitörize edilmesini sağlayan *Data Acquisition* Sistem.



Sıçanların monitörizasyonu sonrası, arteriyel kan gazları analizi için 20 IU/mL heparin içeren %0.9'luk NaCl solüsyonuyla yıkanmış insülin enjektörü ile 0.2-0.4 mL kan örneği alındı. Alınan kan örneğinin 3 katı volüme eşdeğer %0.9'luk NaCl solüsyonu intravenöz verildi.<sup>22</sup>

Hemodinamik parametrelerin stabil duruma gelmesi için 15 dk beklendi (Stabilizasyon dönemi). Bu dönemin sonunda; SAB, DAB, OAB ve KAH'na ait başlangıç değerleri kaydedildi.<sup>20</sup> Sıçanlar randomize olarak, her grupta altı deney hayvanı olacak şekilde; (i) Kontrol Grubu (% 0.9'luk NaCl infüzyonu), (ii) E<sub>150</sub> Grubu (esmololün 150 µg/kg/dk infüzyonu) ve (iii) E<sub>300</sub> Grubu (esmololün 300 µg/kg/dk infüzyonu) olarak üç deney grubuna ayrıldı.

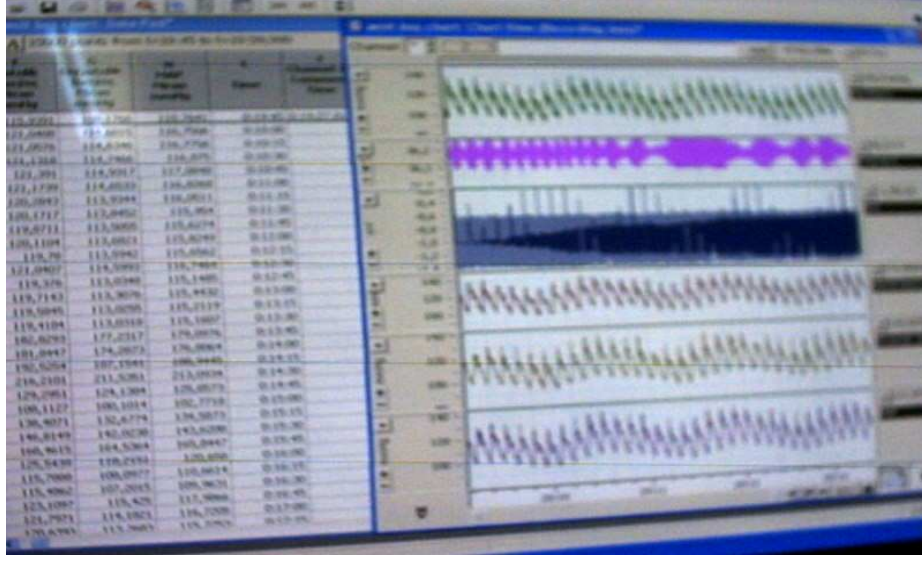
**Kontrol Grubu**'ndaki sıçanlara (n=6); % 0.9'luk NaCl solüsyonu, intravenöz 0.5 mL bolus uygulaması sonrası, 45 dk boyunca 2 mL/saat infüzyonla verildi (toplam infüzyon volümü 1.5 mL).

**E<sub>150</sub> Grubu**'ndaki sıçanlara (n=6); Esmolol hidroklorür 0.5 mg/kg intravenöz bolus uygulaması sonrası (bolus volümü 0.5 mL), 45 dk boyunca 150 µg/kg/dk infüzyonla verildi (toplam infüzyon volümü 1.5 mL).

**E<sub>300</sub> Grubu**'ndaki sıçanlara (n=6); Esmolol hidroklorür 0.5 mg/kg intravenöz bolus uygulaması sonrası (bolus volümü 0.5 mL), 45 dk boyunca 300 µg/kg/dk infüzyonla verildi (toplam infüzyon volümü 1.5 mL).

İnfüzyon dönemi ve çalışma ilaçlarının infüzyonunun kesilmesinden sonraki 30 dk boyunca, SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri 5 dk aralarla kaydedildi (Şekil 5). Başlangıç değerleri %100 olarak kabul edilerek, çalışma boyunca saptanan hemodinamik değerler, başlangıç değerlerine göre yüzde olarak ifade edildi.

Çalışma sonunda (infüzyon kesildikten sonraki 30.dk) arter kan gazları analizi için 20 IU/mL heparin içeren %0.9'luk NaCl solüsyonuyla yıkanmış insülin enjektörü ile 0.2-0.4 mL kan örneği alındı. İntravenöz 100 mg/kg tiyopental verilerek sıçanların yaşamları sonlandırıldı ve çalışma sonunda ortaya çıkan atıklar bu birimin kurallarına göre yok edildi.



Şekil 5. Verilerin *Data Acquisition* Sistem aracılığıyla kaydedilmesi.

Çalışmanın aşamaları ve süreleri aşağıda özetlenmiştir:

Anestezi		İnfüzyon				
Etki		Bolus			Kesildikten	
Başlangıç	Cerrahi	Stabilizasyon	İlaç	İnfüzyon	Sonraki	Çalışmanın
Süresi	Hazırlık	Dönemi	Uygulaması	Dönemi	Dönem	sonlandırılması
≈20 dk	≈15 dk	15 dk	1 dk	45 dk	30 dk	-

### İstatistiksel analiz

Vücut ağırlığı, arteriyel kan gazları değerleri, başlangıç (stabilizasyon dönemi sonu), 45 dk'lık infüzyon dönemi sonu ve ilaç infüzyonu kesildikten sonraki 30.dk'da elde edilen hemodinamik değerler ile, çalışma boyunca her 5 dk'da bir elde edilen ve başlangıç değerlerine (%100) göre yüzde olarak ifade edilen hemodinamik veriler; gruplar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve izleyen Tukey-Kramer testiyle karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmalarda *Student's t* testinin eşler arası farkın anlamlılık testi (*paired t* test) kullanıldı (GraphPad Prism Version 4.00.255, GraphPad Software, Inc.®). Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart hata (ort. $\pm$ SH) olarak gösterildi. İstatistiksel olarak,  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR:**

Deney gruplarındaki sıçanların ortalama ağırlıklarının ve stabilizasyon dönemi sonunda elde edilen SAB, DAB, OAB, KAH'na ait başlangıç değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo3).

**Tablo 3.** Grupların ortalama ağırlıkları ile sistolik, diyastolik, ortalama arter basınçları ve kalp atım hızlarına ait başlangıç değerleri (ort.±SH).

	<b>Kontrol (n=6)</b>	<b>E<sub>150</sub> (n=6)</b>	<b>E<sub>300</sub> (n=6)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Ağırlık (g)</b>	275.2±9.3	284.2±8.4	280.8±10.4	0.7942
<b>SAB (mm Hg)</b>	118.3±3.5	114.2±4.5	109.6±5.4	0.4252
<b>DAB (mm Hg)</b>	111.2±3.8	106.6±4.8	102.0±5.8	0.4268
<b>OAB (mm Hg)</b>	113.7±3.6	109.1±4.7	104.5±5.7	0.4035
<b>KAH (atım/dk)</b>	423.8±11.6	416.5±17.2	404.2±15.8	0.6548

Çalışmadan elde edilen, hemodinamik verilerin rakamsal değerleri tablo halinde, başlangıç değerlerine (%100) göre saptanan yüzde değişiklikleri ise şekil içinde sunulmuştur.

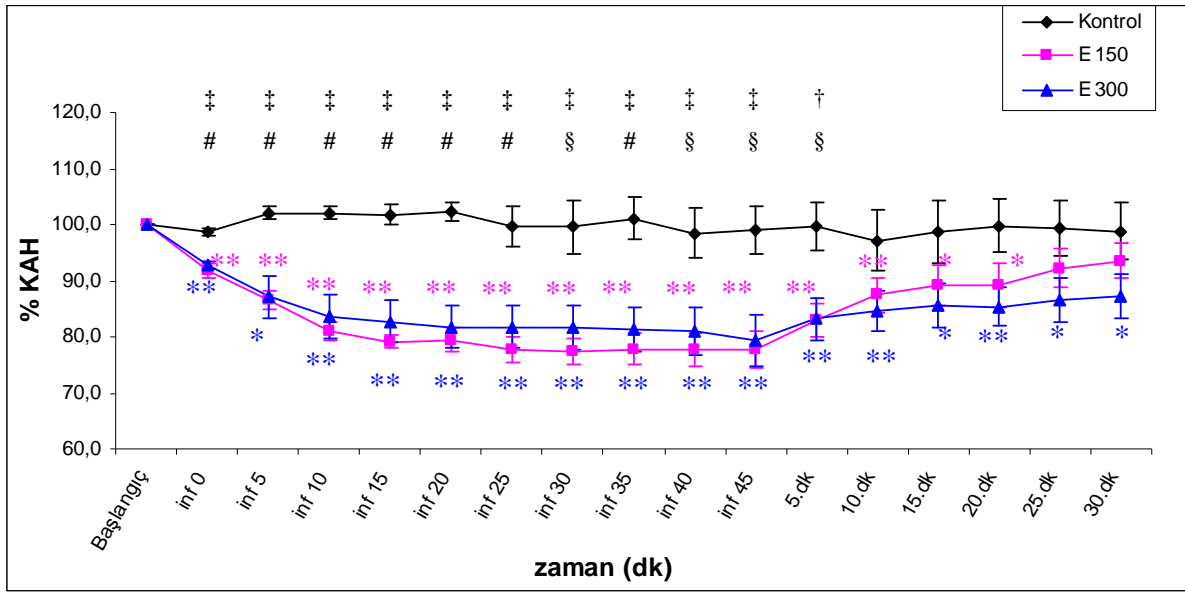
## **Kalp Atım Hızı (KAH):**

Gruplara ait, başlangıç (stabilizasyon dönemi sonu), infüzyon dönemi sonu ve infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da saptanan KAH değerleri Tablo 4'de sunulmuştur.

**Tablo 4.** Gruplara ait kalp atım hızı değerleri (atım/dk, ort.±SH).

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

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \*p<0.05, \*\*p<0.01, Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında †p<0.01, Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında ‡p<0.01, E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.



**Şekil 6.** Her üç grupta; başlangıç değerine (% 100) göre saptanan kalp atım hızı yüzde değişiklikleri.

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ,

Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> grubu arasında † $p < 0.05$ , ‡ $p < 0.01$ , Kontrol ile E<sub>300</sub> grubu arasında § $p < 0.05$ , # $p < 0.01$ , E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Tüm gruplarda, çalışma boyunca, başlangıç değerine (%100) göre saptanan KAH yüzde değişiklikleri Şekil 6'da sunulmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda; Kontrol grubunda KAH yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %  $99.0 \pm 4.3$  ( $p > 0.05$ ), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da %  $98.8 \pm 5.1$  ( $p > 0.05$ ) olarak saptandı. Bu grupta, KAH yüzdeleri açısından çalışma boyunca istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. E<sub>150</sub> grubunda KAH yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %  $77.7 \pm 3.2$  ( $p < 0.01$ ), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da %  $93.6 \pm 3.2$  ( $p > 0.05$ ) olarak saptandı. Bu grupta infüzyon döneminde KAH yüzdelerinde gözlenen düşüş, infüzyon kesildikten sonraki 10.dk'ya kadar belirgin olmak üzere ( $p < 0.01$ ), 20.dk'ya kadar istatistiksel olarak anlamlı fark yarattı ( $p < 0.05$ ). Bu istatistiksel fark, infüzyon kesildikten sonraki 25.dk'dan itibaren ortadan kalktı ( $p > 0.05$ ). E<sub>300</sub> grubunda KAH yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %  $79.5 \pm 4.6$  ( $p < 0.01$ ), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da %  $87.3 \pm 4.0$  ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı. Bu grupta, infüzyon döneminde KAH yüzdelerinde gözlenen düşüş, infüzyon kesildikten sonraki 20.dk'ya kadar istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark yarattı ( $p < 0.01$ ). İnfüzyon kesildikten sonraki 25.dk'dan itibaren bu istatistiksel anlamlı fark azaldı ( $p < 0.05$ ) (Şekil 6). E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> gruplarında; infüzyon kesildikten sonraki 30 dk'lık izlem dönemi boyunca KAH yüzdelerinde, başlangıç değerlerini aşan bir değer gözlenmedi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda; kontrol grubu ile her iki esmolol grubu arasında, infüzyon döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Bu istatistiksel fark, infüzyon kesildikten sonraki 10.dk'dan itibaren ortadan kalktı. Çalışmanın geri kalan kısmında, her üç grup arasında KAH yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu sonuçlar, infüzyon dönemi boyunca ilacın etkinliğini ve infüzyon sonrası dönemde ilacın etkisinin ortadan kalktığını gösterdi. Tüm çalışma boyunca, E<sub>150</sub> grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında KAH yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı ( $p>0.05$ ), ancak E<sub>150</sub> grubunda infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da saptanan KAH yüzdesi, başlangıç değerine daha fazla yaklaştı (Şekil 6).

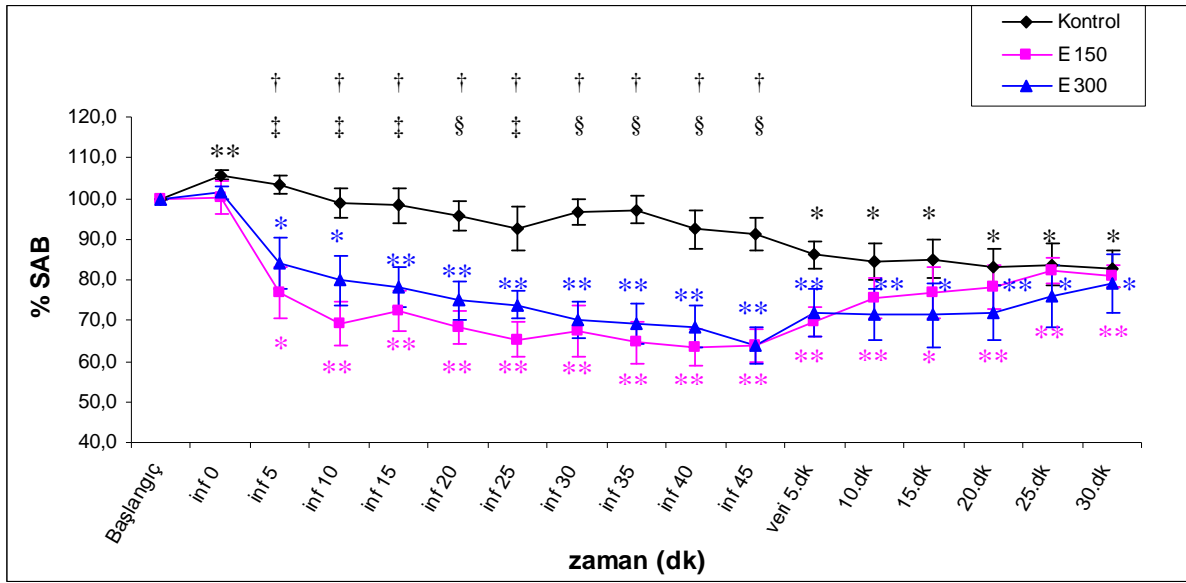
### **Sistolik Arter Basıncı (SAB):**

Gruplara ait, başlangıç (stabilizasyon dönemi sonu), infüzyon dönemi sonu ve infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da saptanan SAB değerleri Tablo 5'de sunulmuştur.

**Tablo 5.** Gruplara ait sistolik arter basıncı değerleri (mm Hg, ort.±SH).

	<b>Kontrol (n=6)</b>	<b>E<sub>150</sub> (n=6)</b>	<b>E<sub>300</sub> (n=6)</b>
<b>Başlangıç</b>	118,3 ±3,5	114,2 ±4,5	109,6 ±5,4
<b>İnfüzyon Dönemi Sonu</b>	107,5±3,5	72,8±4,2 <sup>**</sup> , †	69,1±2,5 <sup>**</sup> , ‡
<b>İnfüzyon Kesildikten Sonraki 30.dk</b>	97,7±4,5 <sup>*</sup>	92,0±2,6 <sup>**</sup>	85,7±6,6 <sup>*</sup>

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ ,  
Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında † $p<0.01$ , Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında ‡ $p<0.01$ , E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.



**Şekil 7.** Her üç grupta; başlangıç değerine (%100) göre saptanan sistolik arter basıncı yüzde değişiklikleri.

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \*p<0.05, \*\*p<0.01,

Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında †p<0.01, Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında ‡p<0.05, §p<0.01, E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Tüm gruplarda, başlangıç değerine (%100) göre saptanan SAB yüzde değişiklikleri Şekil 7’de sunulmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda; Kontrol grubunda SAB yüzdeleri, infüzyon dönemi sonunda % 91.3±3.9 (p>0.05), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da % 82.9±4.5 (p<0.05) olarak saptandı. E<sub>150</sub> grubunda SAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda % 64.0±4.1 (p<0.01), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da % 81.0±2.7 (p<0,01) olarak saptandı. Bu grupta; SAB yüzdelerinde infüzyonun 5.dk’sından itibaren gözlenen düşüş istatistiksel anlamlı fark yarattı (p<0.05). İnfüzyonun 10.dk’sı ile infüzyon kesildikten sonraki 30.dk arasında bu istatistiksel fark belirginleşti (p<0.01). E<sub>300</sub> grubunda SAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda % 63,9±4.5 (p<0.01), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da % 79±7.1 (p<0.05) olarak saptandı. Bu grupta; SAB yüzdelerinde infüzyonun 5.dk’sından itibaren gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı fark yarattı (p<0.05). İnfüzyonun 15.dk’sı ile infüzyon kesildikten sonraki 10.dk arasında istatistiksel fark belirginleşti (p<0.01). İnfüzyon kesildikten sonraki 25 ve 30.dk’larda bu istatistiksel fark azaldı (p<0.05) (Şekil 7).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; kontrol grubu ile her iki esmolol grubu arasında, infüzyon döneminin 5.dk'sından itibaren saptanan istatistiksel anlamlı fark infüzyonun 45.dk'sına kadar devam etti ( $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). İnfüzyon kesildikten sonraki 30 dk'lık izlem dönemi boyunca, her üç grup arasında SAB yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tüm çalışma boyunca, E<sub>150</sub> grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında SAB yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 7).

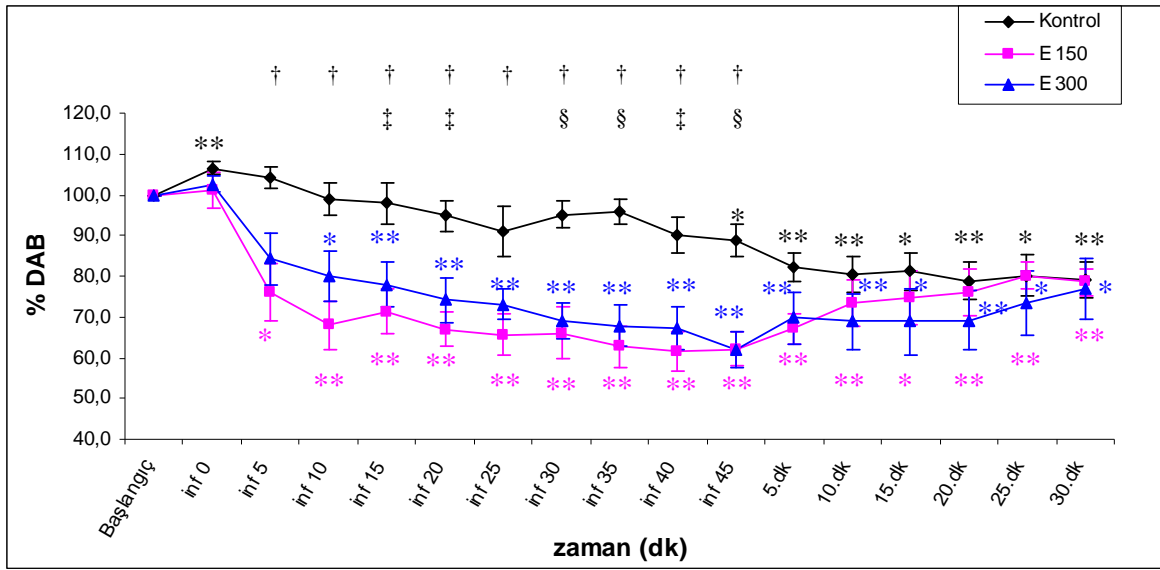
### **Diyastolik Arter Basıncı (DAB):**

Gruplara ait, başlangıç (stabilizasyon dönemi sonu), infüzyon dönemi sonu ve infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da saptanan DAB değerleri Tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6.** Gruplara ait diyastolik arter basıncı değerleri (mm Hg, ort.±SH).

	<b>Kontrol (n=6)</b>	<b>E<sub>150</sub> (n=6)</b>	<b>E<sub>300</sub> (n=6)</b>
<b>Başlangıç</b>	111,2 ±3,8	106,6 ±4,8	102,0 ±5,8
<b>İnfüzyon Dönemi Sonu</b>	98,2±3,0*	65,8±3,9**, †	62,0±2,1**, †
<b>İnfüzyon Kesildikten Sonraki 30.dk</b>	87,5±3,8**	83,1±2,1**	77,1±6,3*

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ ,  
Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında † $p<0.01$ , Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında † $p<0.01$ , E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.



**Şekil 8.** Her üç grupta; başlangıç değerine (%100) göre saptanan diyastolik arter basıncı yüzde değişiklikleri.

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ,

Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında † $p < 0.01$ , Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında ‡ $p < 0.05$ , § $p < 0.01$ , E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Tüm gruplarda, çalışma boyunca, başlangıç değerine (%100) göre saptanan DAB yüzde değişiklikleri Şekil 8’de sunulmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda; Kontrol grubunda DAB yüzdesi; infüzyon dönemi sonunda %  $88.8 \pm 3.9$  ( $p < 0.05$ ), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da %  $79.1 \pm 4.3$  ( $p < 0.01$ ) olarak saptandı. E<sub>150</sub> grubunda DAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %  $62.2 \pm 4.2$  ( $p < 0.01$ ), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da %  $78.6 \pm 3.3$  ( $p < 0.01$ ) olarak saptandı. Bu grupta, DAB yüzdelерinde infüzyon döneminde gözlenen düşüş, infüzyonun 5.dk’sından itibaren istatistiksel anlamlı fark yarattı ( $p < 0.05$ ). İnfüzyonun 10.dk’sı ile infüzyon kesildikten sonraki 30.dk arasında bu istatistiksel fark belirginleşti ( $p < 0.01$ ). E<sub>300</sub> grubunda DAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %  $61.9 \pm 4.5$  ( $p < 0.01$ ), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da %  $76.8 \pm 7.5$  ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı. Bu grupta, DAB yüzdelерinde infüzyon döneminde gözlenen düşüş, infüzyonun 10.dk’ sından itibaren istatistiksel olarak anlamlı fark yarattı ( $p < 0.05$ ). İnfüzyonun 15. dk’sı ile infüzyon kesildikten sonraki 10.dk arasında istatistiksel fark belirginleşti ( $p < 0.01$ ). İnfüzyon kesildikten sonraki 25 ve 30.dk’larda bu istatistiksel fark azaldı ( $p < 0.05$ ) ( Şekil 8).



Gruplar arası karşılaştırmalarda; kontrol grubu ile E<sub>150</sub> grubu arasında infüzyon döneminin 5.dk'sından itibaren infüzyon dönemi sonuna kadar p<0.01 düzeyinde, kontrol grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında infüzyon döneminin 15.dk'sından itibaren p<0.05, infüzyon sonunda p<0.01 düzeyinde olacak şekilde belirginleşen istatistiksel anlamlı fark saptandı. İnfüzyon kesildikten sonraki 30 dk'lık izlem dönemi boyunca, her üç grup arasında DAB yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tüm çalışma boyunca, E<sub>150</sub> grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında DAB yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı (p>0.05) (Şekil 8).

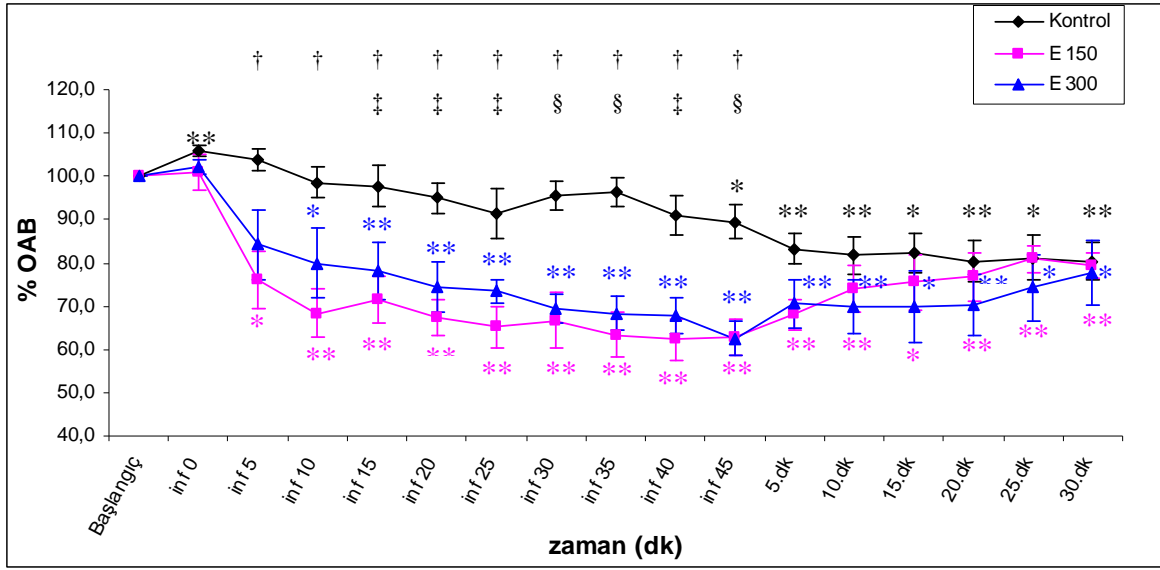
### **Ortalama Arter Basıncı (OAB):**

Gruplara ait, başlangıç (stabilizasyon dönemi sonu), infüzyon dönemi sonu ve infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da saptanan OAB değerleri Tablo 7'de sunulmuştur.

**Tablo 7.** Gruplara ait ortalama arter basıncı değerleri (mm Hg, ort.±SH).

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

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \*p<0.05, \*\*p<0.01,  
Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında †p<0.01, Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında ‡p<0.01, E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.



**Şekil 9.** Her üç grupta; başlangıç değerine (%100) göre saptanan ortalama arter basıncı yüzde değişiklikleri.

Grup içi karşılaştırmalarda: başlangıç değerine göre \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ,

Gruplar arası karşılaştırmalarda: Kontrol ile E<sub>150</sub> arasında † $p < 0.01$ , Kontrol ile E<sub>300</sub> arasında ‡ $p < 0.05$ , § $p < 0.01$ , E<sub>150</sub> ile E<sub>300</sub> arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Tüm gruplarda, çalışma boyunca, başlangıç değerine (%100) göre saptanan OAB yüzde değişiklikleri Şekil 9’da sunulmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda; Kontrol grubunda; OAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %  $89.5 \pm 4.0$  ( $p < 0.05$ ), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da %  $80.3 \pm 4.4$  ( $p < 0.01$ ) olarak saptandı. E<sub>150</sub> grubunda OAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %  $62.8 \pm 4.2$  ( $p < 0.01$ ), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da %  $79.4 \pm 3.1$  ( $p < 0.01$ ) olarak saptandı. Bu grupta, OAB yüzdelerinde infüzyon döneminde gözlenen düşüş, infüzyonun 5.dk’sından itibaren istatistiksel anlamlı fark yarattı ( $p < 0.05$ ). İnfüzyonun 10.dk’sı ile infüzyon kesildikten sonraki 30.dk arasında bu istatistiksel fark belirginleşti ( $p < 0.01$ ). E<sub>300</sub> grubunda OAB yüzdeleri; infüzyon dönemi sonunda %  $62.5 \pm 3.9$  ( $p < 0.01$ ), infüzyon kesildikten sonraki 30.dk’da %  $77.7 \pm 7.5$  ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı. Bu grupta, OAB yüzdelerinde infüzyon döneminde gözlenen düşüş, infüzyonun 10.dk’sından itibaren istatistiksel anlamlı fark yarattı ( $p < 0.05$ ). İnfüzyonun 15.dk’sı ile infüzyon kesildikten sonraki 10.dk arasında istatistiksel fark belirginleşti ( $p < 0.01$ ). İnfüzyon kesildikten sonraki 25. ve 30.dk’larda bu istatistiksel anlamlı fark azaldı ( $p < 0.05$ ) (Şekil 9).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; kontrol grubu ile E<sub>150</sub> grubu arasında; infüzyon döneminin 5.dk'sından itibaren infüzyon dönemi sonuna kadar p<0.01 düzeyinde, kontrol grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında; infüzyon döneminin 15.dk'sından itibaren p<0.05, infüzyon sonunda p<0.01 düzeyinde olacak şekilde belirginleşen istatistiksel anlamlı fark saptandı. İnfüzyon kesildikten sonraki 30 dk'lık izlem dönemi boyunca, her üç grup arasında OAB yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tüm çalışma boyunca, E<sub>150</sub> grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında OAB yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı (p>0.05) (Şekil 9).

Çalışma boyunca, E<sub>150</sub> grubu ile E<sub>300</sub> grubu arasında SAB, DAB, OAB yüzdeleri yönünden anlamlı bir fark oluşmamasına karşın, E<sub>150</sub> grubunda, infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da saptanan değerler, E<sub>300</sub> grubuna kıyasla başlangıç değerlerine daha fazla yaklaştı. Bunun yanında, her iki grupta, 30 dk'lık izlem dönemi boyunca sistemik arter basınçları, başlangıç değerlerinin üzerine çıkmadı.

Tüm gruplarda eksternal vücut sıcaklığı çalışma boyunca monitorize edildi ve normal değerler arasında tutuldu. Tüm gruplardaki sıçanlardan, stabilizasyon dönemi öncesinde ve ilaç infüzyonu kesildikten sonraki 30.dk'da arteriyel kan örneği alındı. Grup içi ve gruplar arası arteriyel kan gazları değerlendirmelerinde, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Gruplara ait arteriyel kan gazları değerleri (ort.±SH).

	Stabilizasyon dönemi öncesi			İnfüzyon kesildikten sonraki 30.dk		
	pH	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	pH	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>
<b>Kontrol</b>	7,39±0.02	115.6±21.11	36.67±2.67	7.36±0.01	155.6±29.29	38.80±1.95
<b>E<sub>150</sub></b>	7.37±0.01	140.3±41.01	40.30±2.32	7.33±0.02	174.0±40.1	45.68±1.68
<b>E<sub>300</sub></b>	7.34±0.02	125.6±43.77	38.05±2.05	7.33±0.02	136.7±48.12	40.97±2.49

## **TARTIŞMA:**

Sıçanlarda yapılan bu deneysel çalışmada; esmolol infüzyonu sonrasında, ilacın ani kesilmesinin  $\beta$  bloker kesilme sendromuna yol açıp açmadığı araştırılmıştır. 0.5 mg/kg bolus doz sonrası, 45 dk süreyle 150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  veya 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozlarında infüze edilen esmololün, ani kesilmesi sonrasında; 30 dk'lık izlem dönemi boyunca hipertansiyon ve taşikardi ile karakterize  $\beta$  bloker kesilme sendromu gözlenmemiştir.

Çalışmada deney hayvanı olarak sıçan seçilmiştir. Benzer şekilde; farklı  $\beta$  blokerlerle bu sendromu araştıran çalışmaların çoğunda<sup>9,23,24</sup> sıçan modeli kullanılmıştır. Ebi ve arkadaşları<sup>9</sup> karteolol ve propranololün, Lee ve ark.<sup>23</sup> propranololün, Brynne ve ark.<sup>24</sup> *l*-propranololün *rebound* etkilerini sıçanlar üzerinde araştırmışlardır.

Sıçanların anestezisinde IP olarak uygulanan üretan ve  $\alpha$ -kloraloz kullanılmasının nedeni, hemodinami çalışmalarında bu ajanların tercih edilebilmesi ve hemodinamik parametreler üzerine anlamlı derecede etki oluşturmamalarıdır.<sup>20</sup> Uygulanan anestezi yönteminin diğer bir özelliği; sıçanların spontan solunumları üzerine belirgin bir depresif etkiye neden olmamasıdır. Çalışmada, oksijen desteğinde alınan kan gazı örneklerinde, arteriyel parsiyel O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> basınçları normal sınırlar içinde saptanmıştır.

Esmololün klinik kullanımda önerilen infüzyon dozu 50-300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ <sup>1,3,4,12,17</sup> aralığındadır. Daha önce sıçanlarda yapılmış bir çalışmada, 150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  yüksek infüzyon dozu olarak kabul edilmiştir.<sup>21</sup> Bu deneysel çalışmada, 150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  ve 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  düzeyinde infüzyon dozları seçilmiş ve iki farklı doza ait etkiler araştırılmıştır.

Denervasyon veya adrenerjik blokaj durumunda,  $\beta$  adrenerjik reseptörlerdeki *up*-regülasyonun 30 dk içinde geliştiğinin bildirilmiş olması<sup>4</sup> ve tavşanlarda esmolol infüzyonu uygulanan bir çalışmada 45 dk'lık infüzyon süresinin, uzun süreli infüzyon olarak tanımlanması<sup>25</sup> nedeniyle, çalışmamızda infüzyon süresi 45 dk olarak belirlenmiştir.

Eliminasyon yarı ömrü 9 dk<sup>1-4,12,17</sup> olan esmolol ile yapılan birçok çalışmada, ilaç sonrası izlem süresi 15-30 dk olarak kabul edilmiştir.<sup>8,13,15,16,26</sup> İnfüzyon şeklinde

uygulandığında etkisinin, ilaç kümülasyonuna bağlı olarak uzayabileceği, ancak infüzyon kesildikten sonra maksimum 20-30 dk içinde ortadan kalktığı bildirildiğinden<sup>1,4,12,17</sup>, çalışmamızda  $\beta$  bloker kesilme sendromunun belirlenmesi için, hemodinamik parametreler, ilacın kesilmesinden sonra 30 dk boyunca izlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda  $\beta$  bloker kesilme sendromunun olası nedenleri arasında;  $\beta$  adrenerjik reseptör *up*-regülasyonu ve buna bağlı gelişen adrenerjik hipersensitivite<sup>1,4,5,9,23,24,27-34</sup>, plazma katekolaminlerinde artış<sup>4,24,29</sup>, plazma renin ve tiroid hormon düzeylerinde yükselme<sup>4,11</sup> ve artmış trombosit agregasyonu sonucu salınan tromboksan A<sub>2</sub>'ye bağlı vasokonstriksiyon bildirilmiştir.<sup>11</sup>

Beta bloker ilaçların kullanımı sonrası, kesilme sendromu gelişip gelişmediğinden söz eden çalışmalar içinde; kardiyak iskemik aktivitenin<sup>5,27,29,31,32,29</sup>, mental stres testi<sup>36</sup>, egzersiz<sup>24,29,32,35</sup> veya isoproterenol infüzyonu ile indüklenen taşikardinin<sup>23,30,37</sup>,  $\beta$  adrenerjik reseptör sayısındaki değişikliklerin<sup>9,24,38</sup>, plazma epinefrin, norepinefrin düzeylerinin<sup>27,29,32,34,36</sup>, renin<sup>27</sup>, tiroksin ve triiodotronin<sup>34</sup> seviyelerinin incelendiği çalışmaların yanında, sistemik arter basıncı ve KAH gibi hemodinamik parametrelerin takip edildiği araştırmalar<sup>5,6,9,15,16,26-30,32,34-37,39-42</sup> da mevcuttur. Bunlar arasında, nörohumoral parametrelerin kullanıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konmuştur.<sup>11,27,29,32,34,36</sup> Tygesen ve ark.<sup>6</sup>; KAH değişikliklerini, kardiyak otonomik dengenin noninvaziv bir göstergesi olarak tanımlamış ve adrenerjik hipersensitivitenin belirlenmesinde etkin olduğunu belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmada  $\beta$ -bloker kesilme sendromunun belirlenmesinde, KAH ve sistemik arter basıncı değerlerine ait değişiklikleri temel olarak almamızda, Tygesen ve ark.'nın<sup>6</sup> bu konudaki görüşleri etkili olmuştur.

Çalışmamızda; 45 dk'lık infüzyon dönemi sonunda, Kontrol, E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> Gruplarında başlangıç değerlerine (%100) kıyasla, OAB yüzdeleri; sırasıyla; % 89.5±4.0, % 62.8±4.2, % 62.5±3.9 olarak saptanmıştır. KAH yüzdeleri ise, sırasıyla; % 99.0±4.3, % 77.7±3.2, % 79.5±4.6 olarak belirlenmiştir. Bu değerler esmolol gruplarında ilacın etkinliğini ortaya koymuştur. Mitrovic ve ark.<sup>13</sup>, esmolölü 0.5 mg/kg bolus doz sonrası, 200 µgr/kg/dk infüzyon şeklinde uyguladıkları çalışmalarında, KAH'nda %10'luk, sistolik arter basıncında %9'luk bir düşüş saptamışlardır. Fenner ve ark.<sup>14</sup> ise, bolus doz sonrası, bir saat boyunca ortalama 50.5

$\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$  dozunda uyguladıkları esmolol infüzyonu ile OAB'nda %30 düzeyinde bir azalma bildirmişlerdir. Ornstein ve ark.<sup>15</sup>, kontrollü hipotansiyon oluşturmak amacıyla uyguladıkları ve OAB'ını %15 düşüren esmolol dozunu ortalama  $197\pm 10 \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$  olarak saptamışlar ve bu dozlarda KAH'nda %12'lik azalma gözlemişlerdir. Greenspan ve ark.<sup>16</sup> ise; 0.5 mg/kg bolus doz sonrası  $200 \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$  infüzyon şeklinde uyguladıkları esmololün, sistemik arter basınçlarında %10, KAH'ında %7'lik bir azalma oluşturduğunu saptamışlardır.

İnfüzyonun kesilmesinden sonraki 30.dk'da; Kontrol, E<sub>150</sub> ve E<sub>300</sub> Gruplarında başlangıç değerlerine (%100) kıyasla, OAB yüzdeleri sırasıyla; %  $80.3\pm 4.4$ , %  $79.4\pm 3.1$ , %  $77.7\pm 7.5$  olarak saptanmış, KAH yüzdeleri ise sırasıyla; %  $98.8\pm 5.1$ , %  $93.6\pm 3.2$ , %  $87.3\pm 4.0$  olarak belirlenmiştir. Esmolol gruplarında; infüzyon kesildikten sonraki 30.dk'da kaydedilen sistemik arter basıncı ve KAH değerlerinde, infüzyon sonu değerlerine göre belirgin bir yükselme ve başlangıç değerlerine yakınlama saptanmasına karşın, başlangıç değerlerinin üzerinde bir değer gözlenmemiştir. Çalışmadan elde edilen bu sonuçlar deneysel olarak, bu dozlardaki esmolol infüzyonunun, ani kesilmesi sonrasında,  $\beta$  bloker kesilme sendromuna neden olmadığını göstermiştir. Benzer şekilde; Ornstein ve ark.<sup>15</sup>'nin çalışmasında, esmolol infüzyonu kesildikten sonraki 15.dk'da başlangıç değerlerine göre OAB'nda %12, KAH'ında %4'lük düşüklüğün devam ettiği, 30.dk'da ise başlangıç değerlerine yakın değerler elde edildiği belirtilmiştir. Buna karşın; Greenspan ve ark.<sup>16</sup>; esmolol infüzyonunun kesilmesinden sonraki 30.dk'da, sistemik arter basınçlarının başlangıç değerlerine döndüğünü, KAH'nda ise % 6 düzeyinde bir yükselme olduğunu bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada; kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm gruplarda, ilaç infüzyonunun kesilmesinden sonraki 30.dk'da, başlangıç değerlerine göre ortalama arter basıncının %77.7 ile %80.3 arasında olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara, izlem dönemi boyunca sıçanlara herhangi bir sıvı infüzyonu uygulanmamasının katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür.

Beta bloker kesilme sendromu ile ilgili çalışmalar 1970'li yıllarda başlamış ve propranolol, metoprolol, atenolol, pindolol, labetolol, tertatolol gibi çeşitli  $\beta$  blokerlerin kesilmesi sonrasında bu ilaçların *rebound* etkilerini araştıran bir çok deneysel<sup>9,23,24</sup> ve klinik<sup>29,30,37,40</sup> çalışma yapılmıştır. Beta bloker ajanların kesilmesi sonrası, *rebound*

fenomenini irdeleyen bu çalışmalarda, ilaçların kronik kullanımı sonrası ani kesilmesi söz konusudur.

Beta bloker ajanlar içinde bu yönden deneysel olarak en geniş şekilde araştırılan propranololdür.<sup>9,23,24</sup> Ebii ve arkadaşları<sup>9</sup>, spontan hipertansif sıçanlarda, 10 hafta süre ile oral yoldan uygulanan propranolol tedavisinin, Lee ve ark.<sup>23</sup> normal ve portal hipertansif sıçanlarda 10 gün süre ile IP propranolol uygulamasının, Brynne ve ark.<sup>24</sup> ise, spontan hipertansif sıçanlarda 11 gün süre ile uygulanan *l*-propranolol infüzyonunun, kesilmesi sonrasında  $\beta$  bloker kesilme sendromu geliştiğini bildirmişlerdir.

Deneysel çalışmalara benzer şekilde, 3 yıl süre ile metoprolol tedavisi alan iskemik kalp hastalarında, tedavinin 1 hafta içinde kademeli olarak kesilmesi sonrasında *rebound* fenomeni araştırılmış; kalp atım hızının istirahatte, ortostatik provokasyon testinde ve egzersiz testlerinde artmış olduğu bildirilmiştir.<sup>29</sup> Diğer bir çalışmada, genç normotansif hastalarda, oksprenolol tedavisinin kesilmesi sonrası 3. günde  $\beta$  adrenoseptör hipersensitivitesi geliştiği rapor edilmiştir.<sup>30</sup> Rangno ve ark.<sup>37</sup>; propranolol, metoprolol ve pindololün *rebound* etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, propranolol ve metoprololün kesilmesi sonrası, isoprenaline karşı oluşan kardiyak sensitivitenin, istirahat kalp atım hızının ve kan basıncının arttığını; pindololün kesilmesi sonrası ise, kardiyak sensitivite ve istirahat kalp atım hızı artarken, kan basıncının etkilenmediğini bildirmişlerdir. Sağlıklı gönüllülerde 14 günlük pindolol tedavisinin kalp atım hızı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada, ilacın kesilmesi sonrası kalp atım hızında *rebound* bir artış saptanmıştır.<sup>40</sup>

Esmolol, klinik kullanıma girdiği ilk yıllarda, hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi nedeniyle, genellikle kısa süreli tedavilerde ve bolus olarak uygulanmıştır. Esmolol ile ilgili yapılmış çalışmalar arasında; anestezi uygulamaları sırasında laringoskopi ve endotrakeal entübasyona sekonder gelişen hemodinamik değişikliklerin azaltılmasında<sup>43-47</sup>, perioperatif sempatik yanıtların kontrol altına alınmasında<sup>48</sup>, paroksizmal atrioventriküler taşikardi<sup>49</sup> ve ventriküler taşikardi<sup>50</sup> gibi ritim bozukluklarının sağaltımında bolus olarak kullanımı yer almaktadır. Yakın bir dönemde yapılmış deneysel bir çalışmada ise, sıçanlarda kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında, atriyum içine bolus uygulanan esmololün, post-

resüsitatif miyokardiyal disfonksiyonu minimize ettiği ve yaşam süresini artırdığı belirtilmiştir.<sup>51</sup>

Ancak, son yıllarda esmololün değişik endikasyonlarla infüzyon şeklinde ve uzun süreli kullanımı gündeme gelmiştir.<sup>8,14,15,26,52-59</sup> Cerrahi girişimler esnasında kontrollü hipotansiyon oluşturulmasında<sup>8,14,15</sup>, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasında<sup>52</sup>, ambulatuvar koşullarda inhalasyon ajanları ile oluşturulan genel anestezi uygulamasından sonra derlenmenin daha hızlı oluşmasında<sup>53</sup>, analjezik gereksiniminin azaltılmasında<sup>54</sup>, infüzyon şeklinde kullanılmasının olumlu etkilerini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, major non-kardiyak cerrahi<sup>55</sup> veya kardiyak cerrahi<sup>26,56,57</sup> uygulanmış hastalarda postoperatif dönemde oluşan aritmilerin kontrolü amacıyla 24 saate varan sürelerle kullanımı da bildirilmiştir. Avrupa Esmolol Çalışma Grubu'nun 1991 yılında yayınladığı bir çalışmada; anstabil anjinalı hastalarda 72 saat süreyle infüze edilen esmololün, sessiz iskemiye, AMİ gelişimini ve acil revaskülarizasyon gereksinimini azalttığı saptanmıştır.<sup>58</sup> Benzer şekilde, miyokardiyal iskemi riski altında olan ve total diz artroplastisi geçiren hastalara postoperatif ilk 24 saatte profilaktik amaçla uygulanan esmolol infüzyonunun, AMİ prevalansını azalttığı belirtilmiştir.<sup>59</sup>

Yukarıda belirtilen endikasyonlar ile, diğer  $\beta$  blokerlere benzer şekilde uzun süreli kullanımı söz konusu hale gelen esmololün,  $\beta$  bloker kesilme sendromu oluşturup oluşturmadığı konusu bu nedenle önem kazanmış ve ilk kez deneysel olarak bu çalışma ile araştırılması hedeflenmiştir.

Beta bloker kesilme sendromunun klinik önemi; özellikle kardiyak problemi olan hastalarda, geçici miyokardiyal iskemi<sup>27</sup>, AMİ ve ani ölüm<sup>31,33</sup>, anjinal ataklar<sup>31,32</sup> ve ventriküler aritmi<sup>32,36</sup> gibi istenmeyen kardiyak olayların gelişimine katkıda bulunmasıdır.

Egstrup ve ark.<sup>27</sup>; kronik stabil anjina pektoris tedavisinde, tek başına veya kalsiyum antagonistleri ile kombine olarak  $\beta$  bloker ilaç kullanan hastalarda, ilacın ani kesilmesi sonrası 2-5. günler arasında, kalp atım hızında ve geçici miyokardiyal iskemi görülme sıklığında artış olduğunu belirtmişlerdir. Koroner arter hastalarında uygulanan 12 haftalık propranolol tedavisinin ani kesilmesi sonrasında, özellikle ilk 2 hafta içerisinde; anjinal atak, AMİ,



ventriküler taşikardi ve ani ölümü içeren kardiyak olaylarda artış olduğu saptanmış, bu olgularda tedavi kesilmesi sırasında dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>31</sup> Benzer şekilde, anjina pektoris öyküsü bulunan hastalarda, 3 hafta süre ile uygulanan propranolol tedavisinin ani kesilmesi sonrasında, anjinal atak sayısında artış tespit edilmiştir.<sup>32</sup> Shammash ve ark.<sup>33</sup>, preoperatif dönemde  $\beta$  bloker ilaç kullanan ve vasküler cerrahi uygulanan 140 hastadan, postoperatif dönemde ilacın kesildiği hastalarda, AMI gelişiminin ve mortalitenin arttığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada; kronik postinfarktüs tedavisi amacıyla kullanılan metoprololün bir hafta içinde kademeli olarak kesilmesi sonrasında, bazı hastalarda mental stres testi sırasında ventriküler aritmilerin sıklığında artış saptanmıştır.<sup>36</sup>

Beta blokerlerin kesilmesi sonrasında ortaya çıkabilecek *rebound* etkilerin minimize edilmesi için tedavinin kademeli olarak kesilmesi<sup>1,29</sup> ve bu dönemde ağır egzersizden kaçınılması<sup>1</sup> gerektiği belirtilmekte; bu ilaçların kesilmesi sırasında çeşitli önlemlerin alınması önerilmektedir.<sup>6,27,28,39</sup> Mehta ve ark.<sup>28</sup>; kronik klonidin ve metoprolol tedavisi alan hipertansif bir olguda, ilaçların ani kesilmesi sonrasında gelişen hipertansif krizin tedavisinde intravenöz bolus ve infüzyon şeklinde uyguladıkları labetololün artmış adrenerjik aktivitenin kontrolünde etkin olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada, diyabetik hastalarda hipertansiyon regülasyonunda anjiyotensin-*converting* enzim (ACE) inhibitörleri ile kombine uygulanan metoprolol tedavisi sonrasında, ACE inhibitörü ile kalsiyum kanal blokeri kombinasyonuna geçilmesinin, metoprololün kesilmesi sonrası oluşabilecek *rebound* etkileri önlediği saptanmıştır.<sup>39</sup> Esmolol ile yaptığımız bu çalışma, *rebound* fenomeni olduğu yönünde sonuç verseydi, ilacın kesilmesi sonrasında önlem alınması gerekliliğini de gündeme getirecekti.

Beta adrenerjik reseptör blokerlerinin kesilmesi sonrası, *rebound* fenomeni gelişimini ortaya koyan çalışmaların yanı sıra, bazı  $\beta$  bloker ilaçlar ile bu sendromun gözlenmediğini bildiren yayınlar da literatürde yer almaktadır.<sup>5,35,38,41,42</sup> Erken dönem AMI tedavisinde, intravenöz bolus sonrası 7 gün oral olarak uygulanan atenololün etkinliğini araştıran geniş serili bir çalışmada, tedavi kesildikten sonraki dönemde herhangi bir *rebound* etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir.<sup>5</sup> Stabil anjina pektoris, kronik karvedilol ve metoprolol kullanımının güvenliğinin ve etkinliğinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, her iki ilaçla da *rebound* fenomeni gözlenmediği rapor edilmiştir.<sup>35</sup> Dahlof ve ark.<sup>41</sup>, esansiyel hipertansiyon

tedavisinde losartan potasyum ile atenololün etkinliğini değerlendirmişler; her iki ilacın da kesilme sonrası *rebound* hipertansiyona neden olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde; tertatololün kronik kullanımının, invitro ve invivo koşullarda  $\beta$  adrenerjik reseptör sayısını azalttığı ve muhtemelen bu nedenle kesilmesi sonrası *rebound* fenomenine yol açmadığı öne sürülmüştür.<sup>38</sup> Toivonen ve ark.<sup>42</sup>, orta kulak cerrahisinde, kontrollü hipotansiyon oluşturmak amacıyla halotan, enfluran veya isofluran ile birlikte bolus olarak uygulanan labetololün, derlenme sırasında *rebound* hipertansiyona neden olmadığını bildirmişlerdir.

Çeşitli  $\beta$  adrenerjik reseptör blokerlerinin kesilmesinden sonra gözlenen *rebound* fenomeninin tipi, şiddeti ve sıklığı, bu ilaçların farklı farmakolojik özelliklere sahip olmasına bağlı olabilir.<sup>37</sup> Literatürde, ISA'ya sahip olmayan  $\beta$  blokerlerin ani kesilmesinden sonra *rebound* etki gözlenme riskinin, ISA (+) olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>4,9-11</sup> Ayrıca, ISA (-) adrenerjik reseptör blokerlerinin ani kesilmesi sonrası kardiyak aritmi oluşma sıklığının daha fazla olduğu, ISA varlığının *rebound* etkilere karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir.<sup>10</sup> Ebii ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, propranolol sonrası *rebound* fenomeni gözlenirken karteolol sonrası gözlenmemiş, bu sonuçların propranololün ISA (-), karteololün ISA (+) özellikte olmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>9</sup> Yaptığımız bu çalışmada esmololün, kesilmesi sonrası, atenolol<sup>5,41</sup>, karvedilol<sup>9,35</sup>, tertatolol<sup>38</sup> ve labetolole<sup>42</sup> benzer şekilde  $\beta$  bloker kesilme sendromuna neden olmadığı saptanmıştır. Propranolol gibi<sup>9</sup>, ISA (-) bir  $\beta$  adrenerjik reseptör blokeri olmasına rağmen, esmolol ile *rebound* fenomeni gözlenmemesi, bu fenomenin oluşmasında diğer faktörlerin daha etkin olduğunu düşündürmüştür.

Literatürde, direkt olarak esmololün *rebound* fenomenini belirlemeye yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, değişik klinik endikasyonlarda kullanılan esmololün *rebound* etki oluşturup oluşturmadığından söz eden kısıtlı sayıda araştırma vardır.<sup>13-16</sup> Mitrovic ve ark.<sup>13</sup>, koroner arter hastalarında esmolol ile gallopamil infüzyonunun, antiiskemik, hemodinamik ve nörohumoral etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, her iki ilaç sonrasında da, refleks sempatik sistem aktivasyonunun gözlenmediğini belirtmişlerdir. Fenner ve ark.<sup>14</sup>, yayınladıkları bir olgu sunumunda, torasik aortanın travmatik transeksiyonunun onarımı sırasında, arteriyel basıncın intraoperatif kontrolünde, esmolol ve sodyum nitroprussidin etkinliğini karşılaştırmışlardır. İndüksiyon sonrası, bolus doz

uygulamaksızın 150 µg/kg/dk esmolol infüzyonuna başlanmış ve 1 saat boyunca OAB'nı 63 mmHg, KAH'nı 99 atım/dk düzeyinde tutacak şekilde infüzyon titre edilmiştir. Kullanılan ortalama infüzyon dozu 50.5 µg/kg/dk olarak belirtilmiştir. Esmolol infüzyonu kesildikten 20 dk sonra sodyum nitroprussid infüzyonuna geçilmiş ve hemodinamik etkilerine bakılmıştır. Sonuç olarak; esmololün arteriyel basınç kontrolünde sodyum nitroprussid kadar etkin olduğu ve sodyum nitroprussid ile gözlenebilen refleks taşikardiye ve PaO<sub>2</sub> düşüklüğüne neden olmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, Ornstein ve ark.<sup>15</sup>, lumbar füzyon ve serebrovasküler cerrahi uygulanan 20 hastada, kontrollü hipotansiyon oluşturulması için esmolol ile sodyum nitroprussidin etkilerini karşılaştırmışlar ve esmololün kesilme sonrası refleks taşikardi ve *rebound* hipertansiyona neden olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada; esmolol 750 µg/kg bolus doz sonrası, 100 µg/kg/dk infüzyon ile verilmiş ve infüzyon, istenen OAB değeri sağlanıncaya kadar, maksimal doz 300 µg/kg/dk'yı aşmayacak şekilde artırılmıştır. Kullanılan ortalama esmolol infüzyon dozu 195 ± 10 µg/kg/dk olarak belirtilmiştir. Yaklaşık 90 dk ilaç infüzyonu uygulanan çalışmada, infüzyonun kesilmesi sonrası yapılan 30 dk'lık izlemde, nitroprussid grubunda OAB'nda başlangıç değerine göre %13.9'lük anlamlı bir artış saptanırken, esmolol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan %7.4'lük bir yükselme gözlenmiştir. Esmolol grubunda bir hastada kısa süreli atriyal erken vuru gelişmiştir. Her iki grupta da, KAH'nda infüzyon sonrası refleks bir artış gözlenmemiştir.

Buna karşın esmololün elektrofizyolojik özelliklerinin araştırıldığı bir klinik çalışmada, olası bir *rebound* fenomenine yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>16</sup> Değişik klinik endikasyonlarla 14 hastada elektrofizyolojik incelemenin yapıldığı bu çalışmada; esmolol 500 µg/kg/dk dozunda 3-5 dk süre ile uygulanan yükleme dozu sonrası, 8-40 dk boyunca 300 µg/kg/dk dozunda infüze edilmiş ve ilaç temizlenme fazı 30 dk olarak alınmıştır. Yapılan ölçümlerde esmololün infüzyon sırasında, sinus nodu ve atriyoventriküler nod iletimini yavaşlattığını, KAH'nda anlamlı bir düşüş yarattığını, SAB'daki düşmenin ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır. İnfüzyon kesildikten 30 dk sonra; diğer elektrofizyolojik parametreler normale dönerken, olası bir *rebound* fenomenini düşündürecek şekilde; sinus siklus süresi, sinus nodu derlenme zamanı, atriyoventriküler nod fonksiyonel refrakter periyodu ve atriyal efektif refrakter periyotta kontrol değerlerine göre kısalma gözlenmiştir. Sistolik arter basıncı ve DAB değerlerinde anlamlı bir yükselme oluşmazken, KAH'nda kontrol değerlerine kıyasla *rebound* bir artış saptanmıştır.

Yaptığımız bu deneysel çalışmada; 0.5 mg/kg bolus doz sonrası, 150 ve 300 µgr/kg/dk dozlarında uygulanan esmolol infüzyonu, 45 dk'lık infüzyon dönemi sonunda, sistemik arter basınçlarında ve KAH'ında anlamlı düzeyde bir düşüşe yol açmış, ancak infüzyonun kesilmesinden sonraki 30 dk'lık takip dönemi boyunca, bu parametrelerde başlangıç değerlerinin üzerine çıkan bir artış saptanmamıştır. Bu deneysel çalışmanın sonuçları; Mitroviç<sup>13</sup>, Fenner<sup>14</sup> ve Ornstein<sup>15</sup>, in çalışmalarını desteklemekte, Greenspan<sup>16</sup>, in öngördüğü olası bir *rebound* fenomenine yol açmadığını ortaya koymaktadır.

## **SONUC ve ÖNERİLER:**

Yapılan bu deneysel araştırma; esmololün sıçanlarda 0.5 mg/kg intravenöz bolus uygulamasını takiben, 150 µg/kg/dk veya 300 µg/kg/dk dozlarındaki infüzyonunun ani kesilmesi sonrası, β bloker kesilme sendromuna yol açmadığını göstermiştir.

Bu sonuçlar; *rebound* fenomenine neden olduğu bildirilen β bloker ajanların kesilmesi sırasında alınması önerilen önlemlerin, β<sub>1</sub> selektif adrenerjik reseptör blokeri olan esmolol infüzyonu sonrasında gerekli olmadığını düşündürmüştür.

Bununla birlikte, insanlarda β bloker kesilme sendromunun istenmeyen kardiyak olaylara yol açabilme olasılığı nedeniyle, bu deneysel araştırmanın sonuçlarının klinik prospektif bir çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

## **KAYNAKLAR:**

1. Roberts LJ, Morrow JD.  $\beta$  adrenergic antagonists. In: Goodman&Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Roberts LJ, Morrow JD (eds), 10<sup>th</sup> ed., New York: The McGraw-Hill Companies, 2001: 249-68.
2. Wax PM. Historical principles and perspectives. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS (eds), 7<sup>th</sup> ed., New York: The McGraw-Hill Companies, 2002: 741-57.
3. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Adrenergic agonists and antagonists. In: Clinical Anesthesiology. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds), 3<sup>rd</sup> ed., New York: Lange Medical Books/ McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 212-23.
4. Moss J, Glick D. The autonomic nervous system. In: Miller's Anesthesia. Miller RD (ed), 6<sup>th</sup> ed., Philadelphia:Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 617-77.
5. Sleight P. Beta blockade early in acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987; 60: 6A-10A.
6. Tygesen H, Andersson B, Di Lenarda A, Rundqvist G *et al.* Potential risk of beta-blockade withdrawal in congestive heart failure due to abrupt autonomic changes. Int J Cardiol. 1999; 68: 171-7.
7. Jakobsen CJ, Grabe N, Christensen B. Metoprolol decreases the amount of halothane required to induce hypotension during general anaesthesia. Br J Anaesth. 1986; 58: 261-6.
8. Lim YJ, Kim CS, Bahk JH, Ham BM *et al.* Clinical trial of esmolol-induced controlled hypotension with or without acute normovolemic hemodilution in spinal surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 2003; 47: 74-8.
9. Ebii K, Fukunaga R, Taniguchi T, Fujiwara M *et al.* Effects of chronic administration of carteolol on beta-adrenoceptors in spontaneously hypertensive rat heart. Jpn J Pharmacol. 1991; 56: 505-12.
10. Louis WJ, McNeil JJ, Jarrott B, Drummer OH. Beta-adrenoceptor-blocking drugs: current status and the significance of partial agonist activity. Am J Cardiol. 1983; 52: 104A-107A.
11. Taylor SH. Intrinsic sympathomimetic activity: clinical fact or fiction? Am J Cardiol. 1983; 52: 16D-26D.

12. Benfield P, Sorkin EM. Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 33: 392-412.
13. Mitrovic V, Oehm E, Minge C, Thurmann P *et al.* Anti-ischemia effects of gallopamil and esmolol in an intra-individual comparison in patients with coronary heart disease. *Z Kardiol.* 1994; 83: 431-8.
14. Fenner SG, Mahoney A, Cashman JN. Repair of traumatic transection of the thoracic aorta: esmolol for intraoperative control of arterial pressure. *Br J Anaesth.* 1991; 67: 483-7.
15. Ornstein E, Matteo RS, Weinstein JA, Schwartz AE. A controlled trial of esmolol for the induction of deliberate hypotension. *J Clin Anesth.* 1988; 1: 31-5.
16. Greenspan AM, Spielman SR, Horowitz LN, Laddu A *et al.* The electrophysiologic properties of esmolol, a short acting beta-blocker. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988; 26: 209-16.
17. Brevibloc Ürün Monografı, Eczacıbaşı Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ, İstanbul, Türkiye, 2003; 1-48.
18. Sharp PE, La Regina MC. Important biological features. In: *The Laboratory Rat.* Suchow MA (ed), Florida: CRC Press. 1998; 1-15.
19. MP System Software and Hardware Guide. BIOPAC Systems Inc., California, USA. (<http://www.biopac.com>)
20. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S *et al.* Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats? *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42: 945-54.
21. 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.
22. Carmichael FJ, Crawford MW, Khayyam N, Saldivia V. Effect of propofol infusion on splanchnic hemodynamics and liver oxygen consumption in the rat. *Anesthesiology* 1993; 79: 1051-60.
23. Lee SS, Braillon A, Girod C, Geoffroy P *et al.* Haemodynamic rebound phenomena after abrupt cessation of propranolol therapy in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 1986; 3: 38-41 (Abstract).

24. Brynne L, Paalzow LK, Karlsson MO. Mechanism-based modeling of rebound tachycardia after chronic l-propranolol infusion in spontaneous hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 290: 664-71.
25. Iliodimitris EK, Tasouli A, Andreadou I. Intravenous atenolol and esmolol maintain the protective effect of ischemic preconditioning in vivo. *Eur J Pharmacol.* 2004; 499: 163-9.
26. Schwartz M, Michelson EL, Sawin HS, MacVaugh H 3rd. Esmolol: safety and efficacy in postoperative cardiothoracic patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Chest* 1988; 93: 705-11.
27. Egstrup K. Transient myocardial ischemia after abrupt withdrawal of antianginal therapy in chronic stable angina. *Am J Cardiol.* 1988; 61: 1219-22.
28. Mehta JL, Lopez LM. Rebound hypertension following abrupt cessation of clonidine and metoprolol. Treatment with labetalol. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 389-90.
29. Olsson G, Hjemdahl P, Rehnqvist N. Rebound phenomena following gradual withdrawal of chronic metoprolol treatment in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1984; 108: 454-62.
30. Singh H, Rimmer A, Lewis MJ, Henderson AH. Beta-adrenoceptor hypersensitivity after stopping oxprenolol: discrepant findings not attributable to methodology. *Br J Clin Pharmacol.* 1983; 16: 722-4 (Abstract).
31. Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. *N Engl J Med.* 1975; 293: 416-8.
32. Frishman WH, Klein N, Strom J, Cohen MN *et al.* Comparative effects of abrupt withdrawal of propranolol and verapamil in angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1982; 50: 1191-5.
33. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA *et al.* Perioperative  $\beta$ -blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J.* 2001; 141:148-53.
34. Rangno RE, Langlois S, Lutterodt A. Metoprolol withdrawal phenomena: mechanism and prevention. *Clin Pharmacol Ther.* 1982; 31: 8-15 (Abstract).
35. Van der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E, Holtbrugge W *et al.* Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 643-9.



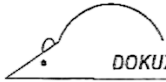
36. Olsson G, Hjemdahl P, Rehnqvist N. Cardiovascular reactivity to mental stress during gradual withdrawal of chronic postinfarction treatment with metoprolol. *Eur Heart J*. 1986; 7: 765-72 (Abstract).
37. Rangno RE, Langlois S. Comparison of withdrawal phenomena after propranolol, metoprolol and pindolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1982; 13: 345S-351S (Abstract).
38. De Blasi A, Pittana PL, Fratelli M, Garattini S. Reduction of beta-adrenergic receptors can explain the lack of rebound effect after tertatolol withdrawal. *Am J Hypertens*. 1989; 2: 257S-260S (Abstract).
39. Cleophas TJ, van Ouwkerk BM, van der Meulen J, Zwinderman AH. Diabetics with hypertension not controlled with ACE inhibitors: alternate therapies. *Angiology* 2001; 52: 469-75.
40. Kantelip JP, Trolese JF, Cromarias PG, Duchene-Marullaz P. Effect on heart rate over 24 hours of pindolol administered for 14 days. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984; 27: 535-8.
41. Dahlof B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI *et al*. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 578-83.
42. Toivonen J, Virtanen H, Kaukinen S. Deliberate hypotension induced by labetalol with halothane, enflurane or isoflurane for middle-ear surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1989; 33: 283-9.
43. Oda Y, Nishikawa K, Hase I, Asada A. The short-acting beta1-adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2005; 100: 733-7.
44. Fernandez-Galinski S, Bermejo S, Mansilla R, Pol O *et al*. Comparative assessment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21: 476-82.
45. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45: 11-22.
46. Atlee JL, Dhamee MS, Olund TL, George V. The use of esmolol, nicardipine, or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth Analg*. 2000; 90: 280-5.

47. Bansal S, Pawar M. Haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in patients with pregnancy-induced hypertension: effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. *Int J Obstet Anesth.* 2002; 11: 4-8.
48. Lehot JJ, Foex P, Durand PG. Beta blockers and anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1990; 9: 137-52 (Abstract).
49. Kirton OC, Windsor J, Wedderburn R, Gomez E *et al.* Management of paroxysmal atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the critically ill surgical patient. *Crit Care Med.* 1997; 25: 761-6.
50. Balcells J, Rodriguez M, Pujol M, Iglesias J. Successful treatment of long QT syndrome-induced ventricular tachycardia with esmolol. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25: 160-2.
51. Cammarata G, Weil MH, Sun S, Tang W *et al.* Beta1-adrenergic blockade during cardiopulmonary resuscitation improves survival. *Crit Care Med.* 2004; 32: S440-3.
52. Scorsin M, Mebazaa A, Al Atar N, Medini B *et al.* Efficacy of esmolol as a myocardial protective agent during continuous retrograde blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125: 1022-9.
53. White PF, Wang B, Tang J, Wender RH *et al.* The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2003; 97: 1633-8.
54. Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K. Role of beta-blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br J Anaesth.* 2004; 93: 799-805.
55. Balsler JR, Martinez EA, Winters BD, Perdue PW *et al.* Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89: 1052-9.
56. Mooss AN, Wurdeman RL, Mohiuddin SM, Reyes AP *et al.* Esmolol versus diltiazem in the treatment of postoperative atrial fibrillation/atrial flutter after open heart surgery. *Am Heart J.* 2000; 140: 176-80.
57. Myers MG, al-Shaikh T. Benefits of beta-blocker prophylaxis against supraventricular arrhythmias following aortocoronary bypass surgery in routine clinical practice. *Can J Cardiol.* 1995; 11: 195-8 (Abstract).

- 58.** Hohnloser SH, Meinertz T, Klingenhoben T, Sydow B *et al.* Usefulness of esmolol in unstable angina pectoris. European Esmolol Study Group. *Am J Cardiol.* 1991; 67: 1319-23.
- 59.** Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL *et al.* Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg.* 2000; 90: 1257-61.

**EKLER:**

**EK-1.** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırmaları  
Etik Kurulu Onayı



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

35340, Inciraltı, İzmir-232 277777-2254  
<http://tip.deu.edu.tr/etik/deneyetik/>

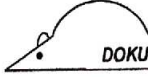
Sayı : 72  
Tarih : 26/08/2005  
Toplantı No : 05/13/87  
Toplantı Tarihi : 26/08/2005

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Ayşe Pelin Kartal Girgin'in sorumlu olduğu 87 protokol nolu "Sıçanlarda Esmolol İnfüzyon Sonrasında B Bloker Kesilme Sendromunun Araştırılması" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

**Doç. Dr. Mustafa ÖLGÜNER**  
**Deney Hayvanı Araştırmaları**  
**Etik Kurulu Başkanı**

**EK-2. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırmaları  
Etik Kurulu'nun çalışmanın sonuç raporuna ilişkin yazısı**



**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

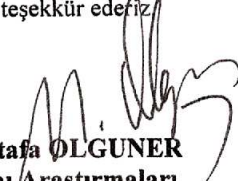
35340, Inciraltı, İzmir-232 2777777-2254  
<http://tip.deu.edu.tr/etik/deneyetik/>

**Sayı : 53**  
**Tarih : 09/06/2006**  
**Toplantı No : 06/11/87**  
**Toplantı Tarihi : 09/06/2006**

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

**87/2005 Protokol No'lu: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Ayşe Pelin Kartal Girgin'in sorumlu olduğu "Sıçanlarda Esmolol İnfüzyon Sonrasında B Bloker Kesilme Sendromunun Araştırılması" isimli projenin sonuç raporunu gönderdiğiniz için teşekkür ederim.**

Bilgilerinizi arz ederim.

  
**Prof. Dr. Mustafa OLGUNER**  
**Deney Hayvanı Araştırmaları**  
**Etik Kurulu Başkanı**