T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİMDALI

EKSTÜBASYONA BAĞLI HEMODİNAMİK YANITIN KONTROLÜNDE LİDOKAİN, ESMOLOL VE DEKSMEDETOMİDİN'İN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Doğan Akarca

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Gönül Ölmez Kavak

DİYARBAKIR–2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, daha iyi yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, destekleyici tavrı ile hekimlik bilgi ve yeteneklerimi geliştirmede yeni olanaklar sunan değerli hocam Doç. Dr. Gönül Ölmez KAVAK'a,

İlgi, hoşgörü ve anlayışla her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Sedat KAYA'ya,

Bilgi ve deneyimlerini her zaman bize aktarmaktan mutluluk duyan, Yrd.Doç.Dr.Haktan KARAMAN'a,

Tezimi hazırlamamda ve her konuda yardımlarını esirmeyen değerli hocam, Yrd.Doç.Dr.Zeynep Baysal YILDIRIM'a,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum, Yrd.Doç.Dr.Adnan TÜFEK'e,

Hayatımın en unutulmaz dönemlerinden birini beraber paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım hemşire, anestezi teknisyenleri ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan sevgili EŞİME ve oğlum SARP'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan sevgili AİLEME'e

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Dr.Doğan AKARCA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1.GİRİŞ.....1

2.GENEL BİLGİLER.....3

2.1 Trakeal Ekstübasyon 3

2.2 Lidokain.....11

2.3 Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri.....14

2.4 Esmolol.....19

2.5 Deksmedetomidin.....24

3.MATERYAL VE METOD.....32

4.BULGULAR.....34

5.TARTISMA.....41

6. SONUÇ.....47

7.ÖZET.....48

8.SUMMURY.....49

9.KAYNAKLAR.....51

KISALTMALAR

SAB : Sistolik Arter Basıncı

DAB : Diastolik Arter Basıncı

OAB : Ortalama Arter Basıncı

KTA : Kalp tepe atım Hızı

MAC : Minimum Alveoler Konsantrasyon

SAT : Periferik oksijen saturasyonu

$ETCO_2$: End-tidal Karbondioksit

ASA: American Society of Anesthesiology clasification

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1: Lidokainin kimyasal yapısı

Şekil 2: Esmololün kimyasal yapısı

Şekil 3: Deksmedetomidinin kimyasal yapısı.

Tablo 1: β reseptörlerin vücuttaki effektör organlardaki dağılımı ve etkileri

Tablo 2: Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakokinetik ve FarmakolojikÖzellikleri

Tablo 3: selektif β-blokerlerin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri

Tablo 4: Demografik özellikler

Tablo 5: Grublar arası sistolik arter basınç farkları

Tablo 6: Grublar arası diastolik arter basınç farkları

Tablo 7: Grublar arası Kalp Tepe Atımı (KTA) Farkları

Tablo 8: Ortalama Arter Basınç Farkları

1.GİRİŞ

Çağdaş genel anestezi uygulamalarının amaçlarından biri de, cerrahi girişim uygulanan hastaların vital organ ve sistem fonksiyonlarının fizyolojik sınırlarda kalmasını sağlamaktır. Cerrahi girişimin sonlanması ve hava yolu güvenliğinde endotrakeal tüpe gerek kalmadığı durumlarda anestezi uygulamasının kesilmesinin ardından "trakeal ekstübasyon" gerçekleştirilir. Başarılı bir ekstübasyon, kalp hızı ve kan basıncındaki değişikliklerin mümkün olduğunca azaltılması, aspirasyon sırasında ıkınma, ekstübasyondan sonraki 1 dakika içinde öksürük, soluk tutma, hareket, laringospazm gibi olayların gözlenmemesi şeklinde tanımlanabilir. Ekstübasyon kan basıncı ve kalp hızında önemli derecede artışla birlikte plazma katekolamin düzeyinde de artışa neden olmaktadır (1).

Laringoskopi ve entübasyonda olduğu gibi, ekstübasyon sırasında da hastanın hava yolunda başlıca larenkste olmak üzere, trakea ve bronşlarda bulunan reseptörler mekanik ve kimyasal etkenler ile uyarılırlar (2). Solunum yolunun uyarılması anestezi sırasında respiratuar ve kardiyovasküler refleks yanıtları oluşturur (3,4). Laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyon sırasında noradrenalin ve adrenalinin plazma konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun da kan basıncı ve kalp hızında artış ile aritmiye neden olduğu bilinmektedir. Kalp atım hızındaki artış, kan basıncı artışına göre kalp üzerinde daha fazla yük oluşturmaktadır. Çünkü taşikardi; miyokardın oksijen tüketimini arttırırken, diyastolik dolumu da azaltmakta, bu da etkili koroner kan akımını engellemektedir. Meydana gelen bu yanıt koroner kalp hastalığı hastalığı olanlar ile intrakranial basıncı yüksek ve hipertansiyonu bulunan kişilerde, mevcut patolojiyi ağırlaştırabilmekte hatta yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir.(5,6,7,8,9,10).

Trakeal entübasyon ve ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikleri kontrol etmek için opioidler, lidokain, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlar kullanılmıştır. (11,12,13).

Deksmedetomidin potent bir α_2 adrenoseptör agonistidir. Sempatik sinir sisteminde presinaptik inhibitor reseptörler üzerinden sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını engelleyerek kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncını azaltır. Ekstübasyonda hemodinamik yanıtı kontrol etmek için kullanılan diğer ilaçlardan farklı olarak sedasyon, anksiyoliz ve analjezi sağlarlar . (14).

Esmolol acil müdahale gerektiren durumlar için kullanılan bir β_1 selektif(kardiyoselektif) antagonisttir. İntraoperatif ve postoperatif şartlarda hipertansiyonun ve taşikardinin kontrol altına alınmasında kullanılır. Esmolol ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik yanıtları önlemede uygun bir ajan gibi görünmektedir. Ayrıca plazma katekolamin düzeyini azalttığı bildirilmiştir. (15)

Çalışmamızda; trakeal ekstübasyona bağlı oluşan hemodinamik yanıtın kontrolünde klinikte sıklıkla kullanılan intravenöz lidokain, deksmedetomidin, esmolol ve plasebonun ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler ve ekstübasyon kalitesi üzerine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TRAKEAL EKSTÜBASYON

Cerrahi girişim bittiğinde, entübasyona gerek kalmadığında, solunum ve diğer vital bulgular yeterli ise ekstübasyon yapılır. Temel olan ekstübasyondan sonra yeterli solunum yapabilme yeteneğidir. Hastaların genel anesteziden sonra trakeal ekstübasyonu ne kadar tolere edebileceğini tahmin edebilmek için kardiyovasküler durum kadar anestezinin artık etkisi ve kas gevşeticilerin etkinliği tam olarak bilinmelidir. Yine de ekstübasyonun başarısını tahmin etmek için yeterli objektif kriterler yoktur. Trakeal ekstübasyon ve teknikleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır (16).

Ekstübasyon öncesinde yeterli kas gücünü göstermek için ağız veya gözü açma, dil çıkarma, öksürme, yutkunma, yumruk sıkma, başı kaldırıp bir süre yüksekte tutabilme gibi klinik gözlemler izlenmelidir. Periferik bir motor sinirin uyarılması ile ilgili kasta oluşan yanıtın gözlenmesi ve ölçülmesi veya solunum fonksiyon testleri kullanılabilir (17). Uyanık hastada sinir stimülatörünün kullanılması ağrıya sebep olabilir, ancak hastanın beş saniye başını yüksekte tutabilmesi kas gevşetici etkisinin ortadan kalktığının bir klinik göstergesidir.

Ekstübasyon için minimum solunum kriterleri şunlardır (18):

- Vital kapasite (ml/kg) ≥10-15
- İnspirasyon gücü (cm H_2O) ≥ -25
- PaO_2, FiO_2 0.4 iken (mmHg) ≥ 60
- pH ≥ 7.30
- Solunum frekansı (dk) < 35
- Dakika ventilasyonu (l/dk) < 10

Trakeal ekstübasyon uyanık, yüzeyel veya derin anestezi altında yapılabilir. Genellikle uyanık ekstübasyon yapılır. Öksürme, ıkınma, tüp varlığı hasta için uygun olmayan yan etkilere yol açacaksa derin anestezi altında ekstübasyon yapılmalıdır.Derin anestezi altında ekstübasyon, uygulanan kas gevşeticiler tamamen geri döndürüldükten ve hasta yeterli solunum hızı ve derinliğini kazandıktan sonra yapılmalıdır (19). Derin anestezi altında ekstübasyonun dezavantajı, aspirasyon ve solunum depresyonu riskinin olmasıdır. Avantajları öksürüğün, hemodinamik değişiklikler ve laringotrakeal travmanın daha az olmasıdır. Ekstübasyondan sonra oral veya nazal airway tolere edilebildiği sürece yerinde kalmalıdır (20,21,22,23).

Derin anestezi altında ekstübasyon ile kardiyovasküler sistemin uyarılmasından kaçınılabilir. Ancak bu yöntemle üst solunum yolunun kontrolü zorlaşabilir. Ayrıca güç entübasyonlu ve aspirasyon riski olan olgularda ekstübasyona otonom cevabı önlemek veya azaltmak için intratrakeal veya intravenöz lidokain, nitratlar, β-blokerler kullanılabilir.

Reentübasyon güçlüğü olasılığı ve aspirasyon riski varsa hasta hava yolunu korumaya ve devam ettirmeye emin oluncaya, tüpün varlığına reaksiyon gösterinceye ve tam uyanıncaya kadar entübasyona devam edilmelidir (20,21).

Çocuklarda yüzeyel anestezi altında laringospazm daha sık görüldüğünden, çocuk tam uyanınca ekstübe edilmelidir. Yetişkinlerde ise genellikle nöromusküler bloktan tamamen kurtulması sağlandıktan sonra, yeterli spontan solunum ve kabul edilebilir oksijen satürasyonuyla birlikte bilincin dönmesinden sonra ekstübasyon yapılmalıdır (20,23).

2.1.1 Teknik

1. Nöromusküler blok antagonize edilir. Gerektiğinde spesifik antagonistler verilmelidir. Örneğin: Opioidlere bağlı solunum depresyonunda naloksan yapılmalıdır. Ekstübasyondan önce kas gevşetici tamamen antagonize edilmelidir. Solunum sayısı ve derinliği yeterli olmalıdır. Hava yolu basıncının 5-15 cmH2O' ya çıkmasına izin verilir. Eğer kas gücü yeterli değilse entübasyona devam edilmelidir. Başın 5 saniye süre ile kaldırılıp tutulması, ayağın kaldırılması, dilin çıkarılması, öksürük ve tüpe aşırı reaksiyon yeterli kas gücünü gösteren belirtilerdir.

2. Tüpü tespit eden flaster açılır, tüp ve hastanın başı hareket ettirilmez.

3. 2 dk % 100 oksijenasyon yapılır.

4. Trakeal aspirasyon derin anestezi altında ve steril olarak yapılmalıdır. Özellikle küçük çocuklarda akciğer O_2 basıncını düşüreceğinden bu işlem aşırı şekilde yapılmamalıdır.

5. Orofaringeal aspirasyon yapılır. Orofaringeal aspirasyon yapıldıktan sonra kaf indirilir ve O2 solurken yavaşça, derin inspirasyonda tüp çekilir.

6. Ekstübasyonu takiben N_2O'i elimine edecek ve difüzyon hipoksisini ortadan kaldıracak sürede (yaklaşık 10 dk) maske ile O_2 solutulur.

7. Aspirasyon ve obstrüksiyon olmasına karşın hava yolu titizlikle korunmalıdır. Ekstübasyondan sonra hastaya supin veya lateral pozisyon verilebilir (17,20,21,22,23,24,25).

Temel strateji: Hastaya minimal rahatsızlık vermeli, düşük risk sağlanmalı, yeterli O2 ve ventilasyon sağlanmalıdır. Her ekstübasyonun bir reentübasyon potansiyeli vardır. Zor entübasyonlu hastaların ekstübasyonu da zor olarak değerlendirilmelidir (23).

2.2.2.Trakeal Ekstübasyon Komplikasyonları:

1. İstemsiz ekstübasyon: İstemsiz ekstübasyon tüpün iyi tespiti, hastanın dikkatli hareket ettirilmesi, yeterli sedasyon, hastaya güven verme, seyrek ıkınma, uygunsuz tüp yerleştirilmesinin fark edilmesi ile önlenebilir.

2. Zor ekstübasyon veya tüpün çıkarılamaması:

a) Kafın havasının boşaltılamaması: Telaştan kafın indirilmesi unutulabilir ya da kaf indirilemez. Özellikle klemplendiği zaman duvarlar birbirine yapışabilir. Kaf indirilemediği zaman krikotiroid membran düzeyinde bir iğne sokularak kaf boşaltılabilir.

b) Büyük kafın vokal kordlara takılması: Bu durumda tüpün rotasyonu veya direkt laringoskopi altında larinks ve tüp manipülasyonu ile ekstübasyon yapılmalıdır.

c) Lubrikan yokluğu nedeniyle tüpün trakea duvarına yapışması.

d) Kırmızı kauçuk ve plastik tüplerin kaflarından sıyrılması: Bu durumda tüp geri itilir, rotasyon ve traksiyon ile ekstübasyon yapılır veya tüp geri itilip kaf yeniden şişirilip boşaltılır ve çekilir.

e) Cerrahi sırasında tüpün sütür veya telle komşu yapılara fiksasyonu: Cerrahi sırasında tüp yukarı çekilip ve hafifçe aşağı itilip yanlışlıkla fikse olup olmadığından emin olunmalıdır.

f) Nazogastrik tüpün nazofarinks kısmında birbirine dolaşması ekstübasyonu güçleştirebilir.

g) Tüpün ısırılması: Ekstübasyon sırasında ısırma veya çenenin açılamaması sonucu güçlükler çıkabilir (17,21,23,25,26).

3. Ekstübasyona kardiyovasküler yanıt: Hipertansiyon, taşikardi, disritmiler, kardiyak arrest oluşabilir. Nedeni, katekolamin deşarjının kalp hızı, miyokard kontraktilitesi ve sistemik vasküler rezistansta artışa neden olmasıdır. Özellikle yüzeyel anestezi altında yapılan ekstübasyonda kan basıncı ve kalp hızı artar ve ayılma dönemi boyunca devam eder. Tedavili olsun veya olmasın hipertansiyonlu hastalarda normotansif hastalara oranla kalp hızı ve kan basıncında önemli derecede artış olur. Hipertansif krizler dekompansasyon, akciğer ödemi ve serebral hemorajiye yol

açabilir. Derin anestezi altında ekstübasyon ile kardiyovasküler stimülasyonundan kaçınılabilir. Ancak bu yöntemle üst solunum yolunun kontrolü zorlaşabilir. Ayrıca güç entübasyonlu ve aspirasyon riski olan olgularda ekstübasyona otonom cevabı önlemek veya azaltmak için intratrakeal veya i.v lidokain, nitratlar, β-blokerler kullanılabilir (17,23,25,26). Disritmi normal sinüs ritminden farklı olan bir kardiyak ritimdir. Çoğu kardiyak outputta ve kan basıncında düşmeye neden olabilir, miyokardın etkinliğini azaltabilir, hatta bazıları (Sık ventriküler taşikardi gibi) kardiyak arrest yapabilirler. Elektrolit dengesizliği (özellikle hipokalemi), hipoksemi, hiperkapni, metabolik asidoz ve alkaloz ile daha önceden var olan kalp hastalığı nedenleriyle postoperatif dönemde disritmi gelişebilir. Tedavi hemodinaminin korunması ve ventrikül hızının kabul edilebilir sınırlarda tutulmasına yönelik olmalıdır (27).

4. Artmış kafa içi basıncı,

5. Öksürük, nefes tutma: Çok yüzeyel anestezi halinde şiddetli öksürük nöbeti laringospazm ve bronkospazma neden olabilir. Çocuklar öksürmeye ve nefes tutmaya yetişkinlerden daha yatkındırlar.

6. Travma: Alt ve üst solunum yollarını oluşturan yapıların herhangi birinde ekstübasyon sırasında travma oluşabilir. Vokal kord ve larinks travması özellikle zor ekstübasyonda oluşabilir. Kuvvetli bir aspirasyon üst solunum yolundaki mobil yapılarda hasara yol açabilir. Herhangi bir laringeal hasarı değerlendirmek için ekstübasyon sonrası direkt laringoskopi yapılmalıdır.

7. Aritenoid dislokasyonu: Aritenoid kıkırdaklar laringoskop bleydi tarafından disloke edilebilir. Ekstübasyondan sonra ses değişikliği ve kaybı, ağrılı yutma, üst solunum yolu obstruksiyonu yapabilir. Hemen reentübasyon yapıldıktan sonra aritenoid redüksiyonu yapılmalıdır.

8. Laringospazm: İntrensek laringeal kasların kasılması sonucu vokal kordların refleks kapanmasıdır. N. Vagus tarafından sağlanan koruyucu bir refleks olup ekstübasyondan sonra üst solunum yolunda meydana gelen obstruksiyonun en yaygın nedenidir ve çocuklarda daha sıktır. Hafif inspiratuvar stridordan komplet üst solunum yolu obstruksiyonuna kadar değişen bir spektrumu içerir. Larinks spazmı ekstübasyondan 1-2dk önce 2 mg/kg lidokain verilmesi, iyi bir orofaringeal aspirasyon ile önlenebilir. Oksijen satürasyonu takip edilmelidir. Laringospazmı stimüle eden mukus ve sekresyonların baskılanması için antikolinerjik ajanlar gerekebilir.

Yapılacak işlem: Baş ekstansiyona getirilip, çene yukarıya ve öne doğru kaldırılarak orofaringo-laringeal aks açılmalıdır (head-tilt-jaw-thrust manevrası). Ağıza bir orofaringeal airway yerleştirilmeli ve maske ile % 100 oksijenli pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalıdır. Yüzeyel anestezi varlığında spazm geliştiyse anestezi derinleştirilir. Bunlarla larinks spazmı çözülmezse kısa etkili kas gevşetici olan süksinilkolin düşük dozda verilir. 0.1 mg/kg Süksinilkolinin i.v verilmesi larinks spazmını çözebilir. Küçük doz süksinilkolin spontan solunumu çok az etkiler. Tüm bu yapılanlara rağmen spazm çözülmezse ve oksijen satürasyonu düşüyorsa tam doz süksinilkolin verilip hasta entübe edilmelidir (17,20,22,23,25,26,28).

9. Bronkospazm: Yüzeyel anestezi sırasında cerrahi stimülasyon, karinanın entübasyon tüpü veya aspirasyon kateteri ile stimülasyonu, yabancı maddelerin derin hava yollarına aspirasyonu ve ilaçlara bağlı histamin salınımı bronkospazma neden olabilir.

Yapılacak işlem: Hava yolu kontrol edilmeli, oksijenasyon sağlanmalı, neden ortadan kaldırılmalıdır. Düzelmezse düşük doz süksinilkolin yapılmalıdır. Spazm devam ederse aminofilin, salbutamol ve terbutalin i.v verilmelidir (17,25,29,30).

10. Trakeal kollaps: Trakeomalazi primer ya da sekonder (genellikle tiroid patolojisine bağlı) olabilir ve ekstübasyondan sonra üst solunum yolu obstruksiyonuna neden olur. Böyle hastalarda ekstübasyon çok dikkatli ve yavaşça yapılmalıdır. Mümkünse neden ortadan kaldırılıncaya kadar ekstübasyon yapılmamalıdır. Trakeal kollaps acil reentübasyonu gerektirir (17,25,26).

11. Gastrik içerik ve yabancı cisim aspirasyonu: Regürjitasyon mide içeriğinin gastroözofageal sfinkteri geçerek özofagus ve farenkse akmasıdır. Pasif bir olay olduğundan dolayı belirti vermez, sessiz gelişir. Bu nedenle bulantı ve kusmadan daha tehlikelidir. Kusma aktif bir olaydır. Bulantı, kusma ve regürjitasyon indüksiyon ve anestezi sırasında, erken postoperatif dönemde görülebilir.

Nedenleri: Midenin dolu olması veya boşalmasının gecikmesi (ağrı, anksiyete, opioid agonistler midenin boşalmasını geciktirebilirler); indüksiyon, laringoskopi ve entübasyon veya ayılma sırasında santral stimülasyon, dil kökü veya farenksin airway vs. ile irritasyonu, hastanın solunumunu tutması, öksürük; mideye gaz veya kan kaçması; baş, boyun, göz (özellikle şaşılık) intraabdominal ameliyatlar; anormal faringeal yada özofageal anatomi, hiyatal herni, obezite, hamilelik gibi durumlar bulantı-kusma riskini artıran nedenlerdir.

Regürjitasyon ve kusmanın en önemli sakıncası gastrik içeriğin solunum yollarına aspirasyonu olup fatal komplikasyonlara neden olabilmektedir. Aspirasyon pnömonisi (Mendelson sendromu) 1946 yılında Mendelson tarafından tanımlanmış olup asit gastrik içeriğin aspirasyonu sonucu meydana gelmektedir. Oluşabilecek ciddi akciğer hasarı aspiratın bileşimine ve volümüne bağlıdır. Gastrik pH' nın 2.5' tan daha düşük ve gastrik volümün 25 ml (0.4 ml/kg)'den daha fazla olması ciddi risk oluşturmaktadır (31,32). Akut dönemde solid materyalin aspirasyonu obstruksiyon ve asfiksi; asit madde sıvısının aspirasyonu kimyasal akut eksüdatif pnömoniye (Mendelson sendromu) neden olabilir.Geç dönemde bronkopnömoni, atelektazi ve akciğer absesi gelişebilir. Ağır olgularda akut pulmoner ödem gelişerek ölüme neden olabilmektedir.

Yapılacak işlem: Midenin boş olmasının sağlanması veya boşaltılması, mide asidinin nötralize edilmesi, asit yapısının baskılanması, midesi dolu hastalarda anestezi indüksiyonu ve entübasyon işlemi sırasında Sellick manevrasının uygulanması, direkt laringoskopi, entübasyon ve orofaringeal aspirasyon işlemlerinin dikkatli yapılması, kusma ve regürjitasyon halinde baş aşağı pozisyonu verilmesi, risk altındaki hastalarda antiemetik ilaçların kullanılması aspirasyon ve aspirasyon pnömonisi riskini en aza indirecektir. (31,32).

12. Laringeal inkompetans: Özellikle 8 saati aşan entübasyonlardan sonra, lokal veya genel anesteziklerin rezidüel etkileri sonucu larinksin yabancı cismi tanıma yeteneği bozulabilir ve koruyucu laringeal refleksler kalkabilir. Bunun sonucu olarak ekstübasyondan sonraki 4-8 saat içinde aspirasyon gelişebilir. Aspirasyondan korunmak için baş aşağı ve lateral pozisyonda ekstübasyon ve takiben direkt görüş altında farinks aspirasyonu yapılmalıdır (17,20,23,25,26).

13. Boğaz ağrısı: En sık (%24-60) ve daha çok kadınlarda görülen bir komplikasyondur.

Boğaz ağrısını etkileyen faktörler:

a) Tüp kafı ile temas eden trakea alanı,

b) Lidokain kullanımı,

c) Tüpün büyüklüğü ve cinsi: Büyük çaplı tüpler ve kırmızı kauçuk tüpler anlamlı ölçüde boğaz ağrısına neden olur.

d) Kafın tipi, basıncı: Düşük volüm ve yüksek basınçlı tüplerde daha fazla görülür.

e) Süksinilkolin kullanımı,

f) Kuru gazlar,

g) Girişimin travmatize edici olmasıdır.

Boğaz ağrısı önemsiz bir komplikasyondur. 48-72 saat içinde kendiliğinden geçer. Şiddetli olduğunda lokal anestezikli bir pastil veya gargara kullanılabilir (17,21,22,25,33,34).

14. Ses kısıklığı: Tüpün çapı ile ilişkilidir. Birkaç gün içinde geçer. Eğer kalıcı ise araştırılmalıdır. Vokal kord parezi veya paralizisi olabilir.

15. Laringeal ödem: Bebek ve çocuklarda ekstübasyondan sonra meydana gelen üst solunum yolu obstruksiyonunun önemli bir sebebidir. Yetişkinlerde sadece ses kısıklığını oluşturur. Ekstübasyondan sonraki 6 saat içinde inspiratuvar stridor gelişmesi halinde larinks ödeminden şüphelenilmelidir. Nedenleri:

a) Büyük ve geniş çaplı tüp,

b) Laringoskop ve entübasyon ile travma,

c) Cerrahi veya entübasyon sırasında aşırı baş-boyun manipülasyonu, pozisyon değiştirme,

d) Bir saatten daha fazla entübasyon süresi,

e) Tüpe karşı aşırı reaksiyon ve öksürük,

f) Gebelik dönemi: Solunum yolları mukozasında kapiller genişlemeye bağlı nazofarinks, orofarinks, larinks ve trakea mukozasında ödem oluşabilir.

g) Üst solunum yolu enfeksiyonunun varlığıdır (17,18,20,21,22,23,25,26).

Supraglottik ödem: Epiglottisin posterior olarak yer değiştirmesi ile larinks girişi inspirasyon sırasında bloke olur. Sonunda şiddetli akut üst solunum yolu obstruksiyonuna neden olabilir (23,26).

Retroaritenoidal ödem: Aritenoid kartilajın hareketi kısıtlanır. Böylece inspirasyonda vokal kordların abduksiyonu sınırlanır (23,26).

Subglottik ödem: Özellikle yenidoğan ve bebeklerde önemli bir problemdir. Ödemin küçük dereceleri bile internal laringeal bölgede belirgin azalmaya neden olabilir (17,21,22,23,25,26).

Yapılacak işlem: Ödemin şiddetine bağlıdır. Profilaktik ve tedavi amaçlı steroid kullanmının ödemi azalttığı tam olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen genellikle kullanılmaktadır. Hafif olgular konservatif olarak tedavi edilir. Başı yukarı pozisyon, nemlendirilmiş ve ısıtılmış oksijenasyon, buhar, antihistaminik antibiyotikler verilebilir. Çocuklarda nebulize adrenalin (1/1000'den 0.5 ml/kg 5 ml'ye kadar) kullanılabilir. Bunlar ile ödemde düzelme olmazsa ve şiddetliyse entübasyon veya trakeostomi uygulanmalıdır (17,21,23,25,26).

16. Vokal kord paralizisi: Nadir bir komplikasyondur. Cerrahi veya tüp kafından dolayı N. vagus veya dallarının hasarı sonucu oluşur. Tek taraflı paralizi benigndir, erken postoperatif dönemde ses kısıklığı vardır ve birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir. Bilateral paralizi ise ciddi olup ekstübasyondan sonra ani üst solunum yolu obstruksiyonu şeklinde ortaya çıkmakta ve acil reentübasyonu takiben trakeostomiyi gerektirmektedir. 30-40 Gün içinde düzelir (17,21,23,25,26).

17. Enfeksiyon: Tüp trasesi boyunca herhangi bir yerde ve çok hafiften ciddi dereceye varan değişik şiddette olabilir.

18. Lingual sinir hasarı,

19. Pulmoner ödem: Akut üst solunum yolu obstruksiyonunun bir devresinden sonra pulmoner ödem gelişmesi sık bir fenomendir. Esas neden negatif intratorasik basınç oluşmasıdır. Yetişkinlerde genellikle şiddetli laringospazm, çocuklarda ise krup veya epiglottitin bir komplikasyonu olarak obstruksiyondan 1 dk sonra ortaya çıkar.

Yapılacak işlem: Entübasyonla hava yolunun açılması gerekirse PPV ve oksijenasyon, destekleyici tedavi uygulanır (23,26).

20. Laringeal ülser, granülom ve polip: Çok nadir olup, daha çok vokal kordların 1/3 arka bölümünde meydana gelir.

Nedenleri: Travma, başın pozisyonu, tüpün aşırı hareketi ve basısı, lubrikan maddelere karşı allerjik reaksiyon, solunum yolu enfeksiyonu olabilir. Boğaz ağrısı, boğazda dolgunluk hissi, yutma güçlüğü, persistan ses kısıklığı görülür.Laringeal ve trakeal stenoz ile sonuçlanabilir (21).

Yapılacak işlem: Granülom cerrahi olarak çıkarılır, iyileşme oluncaya kadar vokal kordlar dinlendirilir (17,21,22,25).

21. Laringeal ve trakeal fibrozis: Çok ciddi bir durumdur. Ekstübasyonu takiben 45-60 gün içinde gelişebilir. Mukaza ödemi ve ülserasyon olarak başlar, sonunda sikatris oluşur. En erken belirti kuru öksürük, balgam çıkarmada yetersizlik olup daha sonra dispne ve obstrüksiyona kadar ilerlemektedir. Ciddi durumlarda cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilir (17,22,25).

22. Laringotrakeal membran ve veb,

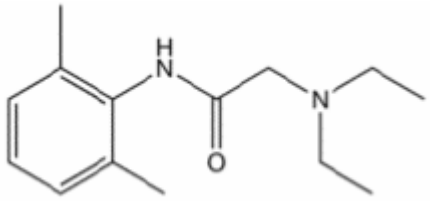
23. Trakeal dilatasyon,

24. Burun deliğinde daralma,

25. Disfaji,

26. Unutulmuş tampon, protez, kan pıhtısı, cerrahi prosedürün neden olduğu hematom hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (17,25,26).

2.2 LİDOKAİN



Şekil 1. Lidokainin kimyasal yapısı

Ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıtın baskılanmasında kullanılan ilaçlardan birisi de lidokaindir. Kimyasal ismi 2-(diethylamino)-N-(2,6 dimethylphenyl)acetamid'dir. Formülü $C_{14}H_{22}N_2O$ olup, molekül ağırlığı 234.34 g/mol'dür. Lidokain lokal anestezik ve antiaritmiktir. Etkisi 30-90 sn içinde başlar. Yarılanma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1.5-2 saattir. Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir. Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletemez ve bu durum lidokainin lokal anestezik etkinliğinin temelini oluşturur (42).

Lidokain klas-1B antiaritmiklerdendir. Lidokain intravenöz uygulandığında medulla spinalin dorsal boynuz nöronlarında analjezik etkiye sahiptir. Lidokain topikal uygulandığında mukozadan hızlı absorbe olmakta ve bu uygulama lokal olarak taktil uyarıları baskılamaktadır. Hava yolundaki uygulamalarda (entübasyon, ekstübasyon, laringoskopi) hemodinaminin kontrolü amacıyla önerilen doz 1.5 mg/kg i.v olup, işlemden 3 dakika önce uygulanmalıdır (2,11,43,44).

2.2.1. Farmakodinamik Özellikleri:

Lidokain 1. sınıf antiaritmik ajan (membran stabilizanı) olarak kabul edilir. Lidokain sınıf IB antiaritmik ajanlara özgü elektrofizyolojik etkileri gösterir. Lidokain Purkinje liflerinde faz-4 diastolik depolarizasyonu inhibe ederek otomatisiteyi azaltır ve Purkinje lifleri ile ventrikül kasında efektif refrakter periyodu ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak (Vaughan-Williams sınıf IB antiaritmik) antiaritmik etki gösterir. Lidokain ventriküllerin fibrilasyon eşiğini ve Purkinje liflerinin diastolik uyarı eşiğini yükseltir. Bu etkiler sinoatrial nodun otomatisitesini suprese etmeyen konsantrasyonlarda ortaya çıkarlar. Terapötik plazma konsantrasyonlarında lidokain,

normal kalpteki His- Purkinje, ventrikül kası ve atrioventriküler nod iletiminde çok az etkiye sahiptir. Atriumun özelleşmiş ileti dokuları ventriküler dokulara kıyasla lidokainin etkilerine daha az duyarlıdırlar. Lidokain atrioventriküler nodun effektif refrakter periyodu (ERP) üzerinde değişken etki gösterir; ilaç His-Purkinje sisteminin aksiyon potansiyeli süresini ve effektif refrakter periyodu kısaltır. Lidokain normal kalp dokusunun uyarılabilirliğini etkilemez. İskemik dokularda kondüksiyon artar veya azalır. Lidokainin kalp debisi üzerinde genelde az etkisi olmasına rağmen, anormal sinüs nodu olan hastalar ilacın kardiyak depressan etkilerine karşı duyarlılık gösterebilirler. Lidokain yakın zamanda miyokardiyal enfarktüs geçirmiş olan hastalarda koroner kan akımını arttırabilir. İlacın sinüs nod otomatisitesi, atrial kondüksiyon, atrial effektif refrakter period ve EKG üzerine hemen hemen hiçbir etkisi yoktur.

2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri:

Absorbsiyon :

Ventriküler aritmilerin suprese edilebilmesi için 1-5 µg/ml'lik bir plazma lidokain konsantrasyonu gereklidir, plazma konsantrasyonu 5 µg/ml'yi geçtiğinde toksisite ortaya çıkar. Santral sinir sistemine etki yolu ile kardiyovasküler depresyon ve öksürük refleksinin baskılanması 5 mg/kg üzerindeki dozlarda görülmektedir. Öksürük refleksinin baskılanması larenksin afferent C liflerinin aktivitesinin baskılanması sonucu oluşur.(44).

Dağılım :

Lidokain vücut dokularına yüksek oranda dağılır. İ.v yükleme dozunu takiben, böbrekler, akciğerler, karaciğer, kalp gibi perfüzyonu yüksek olan dokularda erken ve hızlı bir plazma konsantrasyonuna ulaşır. Bu dağılımın ardından iskelet kasları ve adipoz dokuda redistribüsyona uğrar. Konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer hastalığı olanlarda ilacın dağılım hacmi azalır. Lidokain kan - beyin bariyerini aşar ve plasentaya da geçer. İlaç aynı zamanda süte de geçer. Lidokainin plazma proteinlerine bağlanması değişkendir ve doza bağımlıdır. 1-4 mcg/ml'lik kan konsantrasyonları sağlandığında ilacın % 60-80'i plazma proteinlerine bağlanır. Lidokain kısmen α 1-asit glikoproteine (α1-AGP) bağlanır .

Eliminasyon :

Lidokainin 7-30 dakikalık bir başlangıç yarılanma ömrü ve 1,5 – 2 saatlik bir terminal yarılanma ömrü vardır. Sağlıklı bireylerde ilacın aktif metabolitleri olan monoetilglisinksilidid (MEGX) ve glisinksilidid'in (GX) eliminasyon yarılanma ömürleri sırayla 2 ve 10 saattir.Miyokardiyal enfarktüsü olan hastalarda (kalp yetmezliğiyle beraber veya değil) lidokain ve monoetilglisinksilidid'in yarılanma ömrü uzarken, kalp yetmezliği olan hastalarda glisinksilidid'in yarılanma ömrü uzamaktadır.

Konjestif kalp yetmezliği veya karaciğer hastalığı olan kişilerde 24 saatten daha uzunsüren intravenöz infüzyonları takiben lidokainin yarılanma ömrü uzayabilir. Lidokainin parenteral dozunun yaklaşık % 90'ı karaciğerde hızla metabolize olur. Dozun % 10'undan azı idrarla değişmeden atılır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ilacın değişmeden atılan miktarı artar. Karaciğer ve hepatik dokulardaki perfüzyonun azalması nedeniyle karaciğer hastalığı olanlarda ilacın metabolizması azalabilirken, böbrek yetmezliği olan hastalarda lidokain ve MEGX metabolitinin dağılımı ve eliminasyonu normal kalabilmektedir. Renal yetmezliği olan hastalarda birkaç günlük intravenöz lidokain uygulamasını takiben ilacın glisinksilidid (GX) metaboliti birikebilir.

Endikasyonları:

- Ventriküler aritmilerde (Ekstrasistoller ve taşikardiler),
- Enfarktüste,
- Kalp ameliyatları esnasında oluşan tahrişlerde,
-Kalp kateterizasyonu ve angiyokardiyografi gibi diagnostik müdahalelerde

Kontrendikasyonları:

İkinci ve üçüncü derece kalp bloğu, ağır sinoatriyal blok, ilacın kendisine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu ve klas-1 antiaritmik ilaçların kullanımı, lidokain için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Lidokain kullanımına ilişkin sistemik yan etkiler kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerinde ortaya çıkmaktadır (46).

2.3. BETA (β) ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

Bu ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri reversibl olarak bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonun ve izoproterenol gibi β-mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederler. Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan nörotransmitter olan noradrenalinin ve adrenal medulladan salınan esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistidirler.

Tablo 1. β reseptörlerin vücuttaki effektör organlardaki dağılımı ve etkileri

Organ	Tip	Fonksiyon
Kalp		
Miyokard		Kontraktilite otomasitede ve iletim
Ventrikül	β1	hızında artma
Atrium	β1	Kontraktilite ve ile tim hızında artma
Sinüs Düğümü	β1	Kalp hızında artma
A-V Düğümü	β1	İletim hızı ve otomasitede artma
Damarlar		
Arteriyoller(Çizgi kaslar,koroner.akciğer ve karın organlarının damar yataklarında)	β2	Vazodilatasyon
Venüller(Bütün damar yatakları)		
Bronşlar	β2	Bronkodilatasyon
Böbrek(Jukstraglomerüler aparat)	β1- β2	Renin salgılanması
Mide-Barsak Kanalı	β2	Gevşeme(Direk etki)
Uterus	β2	Gevşeme
Karaciğer	β2	Glikojenoliz,glukoneogenez
Pankreas beta hücreleri	β2	İnsülin salgısında artış
Yağ Dokusu	β1- β2	Lipoliz
Çizgili kas	β1	Glikojenoliz(laktik oluşumu)
Göz	β2	Siliyer kasın gevşemesi

Beta reseptörlerin iki ana tipi vardır; β1 ve β2 adrenerjik reseptörlerdir. Halen tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu β1 ve β2 reseptörlerin her ikisini de eşit olarak bloke ederler. Yalnız betaksolol, atenolol, metaprolol, asebutolol, bisoprolol, seliprolol ve esmolol β1 reseptörler üzerinde kısmi bir selektif etki gösterirler. β1 ve

β2 adrenerjik reseptörlerin vücuttaki effektör organlardaki dağılımı ve aracılık ettikleri fonksiyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

2.3.1. Beta Blokerlerin Temel Farmakolojik Özellikleri

Beta blokerlerin çeşitli effektör hücrelerde beta adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri ve bundan doğan organ düzeyindeki etkiler ortak özelliklerinin esasını oluşturur. Beta blokerler arasında klinik kullanım ile ilgili temel farklar veya benzerlikler vardır. Bu farklılık veya benzerlikler aşağıdaki beş temel gruba ayrılırlar.

1) Selektivite (Seçicilik): Tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu β_1 ve β_2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek affinite gösterirler ve bunların her ikisini de aynı derecede bloke ederler ki bunlara non-selektif beta bloker denir. Buna karşılık başta bisoprolol olmak üzere atenolol, asebutolol, betaksolol, metoprolol, seliprolol ve esmolol ise β_1 reseptörlere karşı β_2 ye göre daha yüksek affinite gösterirler. β_1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif beta blokerler adı verilir.

2) İntrinsik Sempatomimetik Etki (İSE): Bazı beta bloker ilaçlar parsiyel agonisttirler, yani beta reseptörlerini duruma göre bloke veya aktive ederler. İSE'si en yüksek olan beta bloker pindololdür. Diğer beta blokerler oksprenolol, asebutolol ve seliprololdur. Propranolol ve esmelolün İSE'si yoktur. Diğer beta bloker ilaçlar böbrek kan akımını genellikle azalttıkları halde, pindolol arttırır.

3) Lipofilikliğin Derecesi ve Buna Bağlı Farmakokinetik Farklar: Başta propranolol olmak üzere beta blokerlerin çoğu lipofiliktir. Genel olarak lipofilik ilaçların eliminasyon yarı ömürleri kısadır, istenmeyen bir hemodinamik etki meydana geldiğinde ilacın kesilmesi ile bozukluklar hızla düzelebilir. Esmolol lipofilik değildir, hidrofilik özelliği ön plandadır.

4) Membran Stabilizasyonu: Propranolol ve bazı beta blokerler uyarılabilir hücrelerin sitoplazma membranındaki sodyum kanallarını bloke ederler. Böylece membran depolarizasyonuna karşı stabilize ederler. Esmololun böyle bir etkisi yoktur.

5) Melez (Hibrid) Etkinlik: Birden fazla reseptör üzerinde blokaj etkisi yapabilme gücüne melez (hibrid) etkinlik denir. Labetolol, beta reseptörler yanında α_1 reseptörleri de bloke ederler.

2.3.2. Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri

En önemli selektif olmayan beta blokerler propranolol, alprenolol, labetolol, oksprenolol, nadolol, karteolol, penbutolol, pindolol, sotalol ve timololdur. Non-selektif

beta blokerlerin prototipi propranololdur. Tablo 2'de selektif olmayan beta blokerlerin özeti görülmektedir. Selektif olmayan beta blokerler genel olarak kalbin kontraktilitesini, atış hızını, atış hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini azaltır. Bunun sonucunda meydana gelen kontraktilite azalması, debi düşmesi ve miyokard hücresindeki metabolik etkiler sonucu kalbin yaptığı iş ve oksijen tüketimi belirgin derecede azalır. Sağlıklı kişilerde ise egzersiz dayancını (enduransı) azaltır, performansı düşürür ve çabuk yorulma meydana getirirler; fakat anjinalı hastalarda egzersize dayanıklılık artar. Kalpte iletim sistemi, miyokard içindeki impuls iletimi yavaşlar ve A-V iletim süresi uzar. EKG'de P-R aralığı genişler ve otomatisite inhibe olur. Selektif olmayan beta blokerler; total periferik damar rezistansını arttırır, buna rağmen kalp debisinin düşmesi nedeniyle kan basıncı artmaz, hafif düşer.

Beyin damarları hariç koronerler ve böbrekler dahil bütün damar yataklarında kan akımını azaltırlar. Antitrombositik etkinlikleri vardır. Trombositlerin adezyon ve agregasyon yeteneğini azaltırlar.Bronş ve bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon yapar ve zorlu ekspiryum hacmini azaltırlar.

Selektif olmayan beta blokerler lipolizi inhibe ederler. Pankreasın sempatik sinirlerin stimülasyonuna bağlı olarak gelişen insülin salgısındaki artmayı inhibe ederler. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç alan diyabetli hastalarda selektif olmayan beta bloker tedavisine başlanırsa hipoglisemi komasının taşikardi, palpitasyon ve titreme gibi ön belirtileri bu ilaçlar tarafından baskılacağından hastanın bu belirtilerin farkına vararak önlem alması engellenir ve hasta kolayca komaya girebilir. Bu etkisi esas olarak β_2 reseptör blokajına bağlıdır.

Renin salgılanması jukstaglomerüler aparatın sempatik sinir sistemi tarafından beta reseptör aracılığı ile yapılır. Selektif olmayan beta blokerler renin salgısını inhibe ederler. Ayrıca empotans da yapabilirler.

Fazla lipofilik ilaçlar olduklarından santral sinir sistemine kolayca geçerler. Uyuşukluk, bellek bozulması, dezoryantasyon, halisünasyon, uykusuzluk, yorgunluk ve isteksizlik yapabilirler.

Tablo 2. Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakokinetik veFarmakolojik Özellikleri

Beta Bloker	Selektivite	Yağda çözünürlük	İSE	Oral Biyoyararlanım	Yarı Ömür (Saat)	Eliminasyon Şekli	i.v Formu
Karteol	β1- β2	0/+	**+**	85	5-6	Kc,Böbrek	Yok
Labetolol	β1- β2	++	**+**	30	5	Kc	Yok
Nadolol	β1- β2	0/+	**0**	35	16-24	Böbrek	Yok
Oksprenol	β1- β2	+	**+**	20-75	1-2	Kc,Böbrek	Yok
Penbutolol	β1- β2	+++	**+**	>90	27	Kc	Yok
Pindolol	β1- β2	+	**+++**	75	3-4	Kc,Böbrek	Var
Propranalol	β1- β2	+++	**0**	25	3-5	Kc	Yok
Sotalol	β1- β2	0/+	**0**	>90	8-18	Kc,Böbrek	Var
Timolol	β1- β2	+	**0**	50	4-5	Kc	Yok

2.3.3. Kardiyoselektif Beta Blokerler

Beta blokerlerin kardiyoselektiflikleri mutlak değil, kısmidir ve doza bağımlıdır. Düşük dozlarda kardiyoselektiflik belirgindir, yüksek dozlarda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik farkı kaybolur.

Kardiyoselektif β-blokerlerin başlıcaları; atenolol, esmolol, metoprolol ve asebutololdür. Tablo 3'de selektif β-blokerlerin özeti görülmektedir (47).

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların selektif olmayanlara başlıca üstünlükleri şunlardır (48,49):

1) Astım ve diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde non-selektif blokerlere göre daha az bronkokonstrüksiyon yaparlar.

2) Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokonstrüksiyon yaparlar.

3) Diyabetli hastalarda insülin enjeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönmesini daha az geciktirirler ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskelerler.

Laringotrakeal entübasyona bağlı meydana gelen refleks yanıttan esas sorumlu olan plazma norepinefrin seviyesinin artmasıdır (50,51). Miyokardiyal iskemisi olan hastalarda laringotrakeal entübasyona bağlı olarak meydana gelen kalp atım hızının artması (>100-110 atım/dk ya da bazal değerin % 20 fazlası),

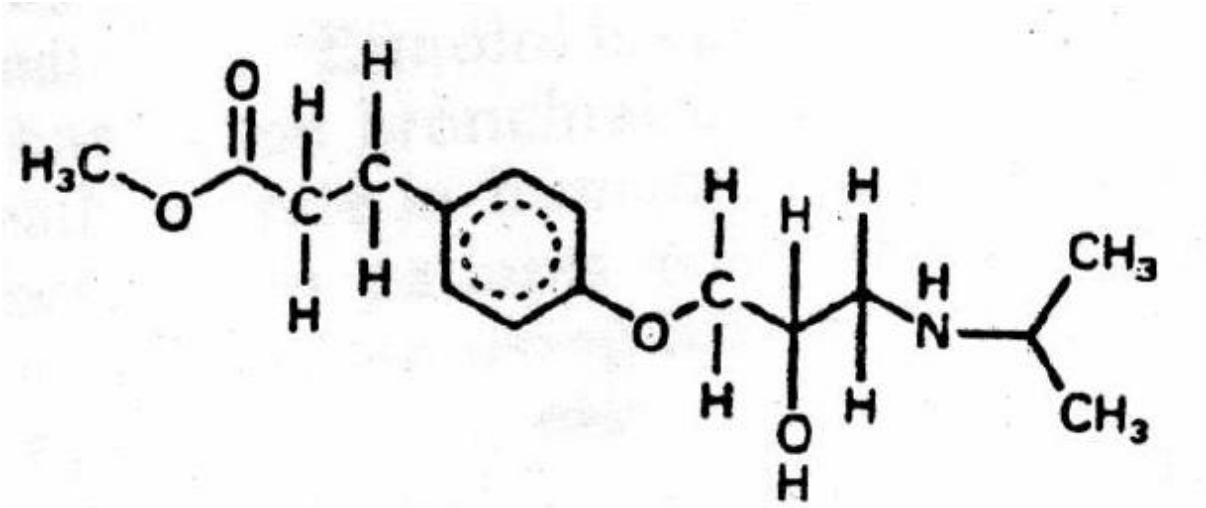
hipertansiyondan daha zararlıdır (52). Kalp atım hızı artmasının iki yönlü zararlı etkisi vardır; koroner dolaşımı sağlayan efektif akım için gerekli zamanı azaltırken, miyokard O_2 tüketimini arttırır (53,54).Ayrıca laringotrakeal entübasyonun süresi de sempatoadrenerjik yanıtın derecesiyle doğru orantılıdır, bu etki 15. sn'de başlar, 45. sn'de maksimum seviyeye ulaşır (55).

Tablo 3. Selektif β-blokerlerin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri

Beta Bloker	Selektivite	Yağda çözünürlük	İSE	Oral Biyoyararlanım	Yarı Ömür (Saat)	Eliminasyon Şekli	i.v Formu
Asebutolol	β1	0	**++**	40	3-4	Kc,Böbrek	Var
Atenolol	β1	0	**0**	50	6-9	Böbrek	Yok
Betaksolol	β1	++	**0**	90	16-22	Kc,Böbrek	Yok
Esmolol	β1	0/+	**0**	0	0.15	Eritrositler	Yalnızı. v
Metoprolol	β1	+	**0**	40	3-7	Kc	Var
Seliprolol	β1	0/+	**0**	70	4-5	Böbrek	Yok

Hız-basınç ürünü sistolik kan basıncı ile nabız hızının çarpılması sonucu elde edilen, kalbin iş gücünü gösteren faydalı bir klinik kavramdır. Normal erişkinde 15.000-20.000 kabul edilebilir üst sınırdır. Beta blokerler özellikle kalp hızını azaltarak hız-basınç ürününü azaltır (56,57).

2.4. ESMOLOL



Şekil 2. Esmololün kimyasal yapısı

Esmolol hidroklorür, etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan, β_1 seçici (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokeridir. Kimyasal ismi (metil 3-4 [2-hidroksi-3-(isopropilamino) propoksifenil] propiyanat hidroklorür)'dür. Formülü $C_{16}H_{25}NO_4$ olup molekül ağırlığı 295.374 g/mol'dür. Terapötik dozlarda intrensek sempatomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. İntravenöz infüzyondan sonra dağılım yarı ömrü 2 dk. eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır. Esmolol hidroklorür kalp kasında bulunan β_1 reseptörleri inhibe etmekle birlikte, yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan β_2 reseptörleri de inhibe etmektedir (58,59,60). Esmolol hidroklorürün kimyasal yapısı şekil 3'de görülmektedir (60). Suda çözünürlüğü çok fazladır ve alkolde serbestçe çözünür. Esmolol hidroklorürün pH 7.0'daki partisyon katsayısı (oktanol/su) 0.42'dir.

Bunların sonucu olarak, esmolol tam bir β blokaj düzeyine hızla titre edilebilir ve eğer gerekirse etkileri hızla geri çevrilebilir. İnfüzyonun sürdürüldüğü sürece β_1 blok etkileri devam eder. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından, 10-20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı görülür. Hemodinamik parametrelerin tümü infüzyonun sonlandırılmasından 30 dk sonra normale döner. Esmolol hidroklorür bu özellikleri sayesinde kalp hızı ve kan basıncının acil kontrolünde tercih edilebilecek kullanışlı bir ajandır (58).

2.4.1. Farmakokinetik

Tedavi edici dozlarda esmololün belirgin bir intrensek sempatomimetik aktivitesi veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Bu özellikleri esmolola; kalp hızı ve kan basıncının acil kontrolünde parenteral β blokerler arasında kendine özgü bir kullanışlılık sağlamaktadır (58).

Esmolol, ester bağlarının eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından (plazma kolinesterazları ya da eritrosit membranındaki asetilkolinesterazları tarafından değil) hidrolizi ile hızla metabolize olur. Plazma kolinesterazları ve eritrosit membranındaki asetilkolinesterazlar hidrolizden sorumlu değildir. Esmolol'ün hayvan çalışmalarında β_1 adrenerjik reseptörlere 40/1 affinite ile kardiyoselektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (62). Metabolizması hepatik ya da renal kan akımından etkilenmez.

Esmolol'ün total vücut klirensi 20 l/kg/h, dağılım yarı ömrü yaklaşık 2 dakika ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır. 50-300 µg/kg/dk dozlarında kararlı durum kan düzeylerine 5 dakika içinde ulaşılır (63,64). Esmolol'ün kandaki kararlı durum düzeyleri bu doz aralığında ender olarak artar ve eliminasyon kinetiği bu doz aralığında dozdan bağımsızdır. Kandaki kararlı durum düzeyleri infüzyon süresince korunur ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır. Bu özelliği hasta yanıtına göre titre edilebilme olanağı sağlar. Bolus uygulamasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi ise 1. dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dakikada başlar (65).

Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın % 2'si idrarla değişmeden hızla atılır. Esmolol'ün metabolizasyonu sonucu serbest asit ve metanol oluşur. Asit matabolitі esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahiptir, ancak kandaki düzeyleri beta blokaj etkisi göstermez. Renal yetmezlikte kan düzeyleri artabilir, ancak toksik etki beklenmez.

Esmolol insan plazma proteinlerine (Albumin) % 50 oranında, asit metaboliti % 10 oranında bağlanır. Anestezik ajanlar esmolol'ün kardiyak depresan etkilerini arttırır. Katekolamin tüketen ilaçlar (Rezerpin) ile birlikte verildiğinde additif etki oluşturabilir.

2.4.2. Farmakodinamik Özellikler

Esmolol dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp atım hızını azaltmaktadır. Esmolol hidroklorürün kandaki düzeyleri beta blokajın derecesi ile orantılıdır. İnfüzyon sonlandırıldığında esmolole bağlı oluşan beta blokaj 10-20 dakika içinde ortadan kalkar.

Esmolol beta blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur: Kalp hızını azaltır, sinüs siklusu süresinde artış sağlar, sinüs düğümünün recovery süresini uzatır, normal sinüs ritmi ve atriyal uyarı sırasında A-H aralığında (atrium ile his demeti arasındaki ileti hızı) uzama ve antegrad Wenkebach siklus süresinde artış sağlar.

Laringotrakeal entübasyona bağlı meydana gelen hipertansiyon ve kalp atım hızı artması serebrovasküler patolojisi olan hastalarda (kafa içi yer kaplayan oluşum, anevrizma, a-v malformasyon vb.) intraserebral kanamaya yol açabilir. Esmolol'ün laringotrakeal entübasyonda kullanılması bu tür komplikasyonları azaltır. Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik arter basıncının idamesi çok önemlidir. Esmolol diastolik arter basıncını sistolik arter basıncına göre daha az düşürerek sistemik kan basıncını ve kalp atım hızını kontrol altına almaktadır (53).

Esmololün hafif derecede astımı olan hastalarda kısmen kardiyoselektif olduğu gösterilmiştir. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda supraventriküler taşikardinin tedavisi için veya perioperatif terapötik dozlarda uygulandığında, solunum sistemin üzerinde yan etkilere rastlanmaz.

2.4.3. Anestezide Kullanımı

Esmolol'ün anestezide kullanımı (preoperatif, perioperatif veya postoperatif dönemde);

1) Anksiyeteye bağlı semptomların tedavisinde premedikasyon amaçlı,

2) Antihipertansif,

3) Antiaritmik,

4) İskemik kalp hastalıkları tedavisinde,

5) Hipertrofik kardiyomiyopatide preoperatif pulmoner arter akışını ve arteriyal oksijen satürasyonunu düzeltmek amacıyla,

6) Kafa travmaları ya da subaraknoid kanamalarda artan sempatik aktiviteyi azaltmak amacıyla kullanılır.

Dozaj Uygulama

Esmolol bolus ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Bolus dozu:0.5-3 mg/kg'dır.

İnfüzyon dozu:300-500 µg/kg/dk yükleme dozu sonrası 50-300 µg/kg/dk infüzyon'dur.

Yan Etkiler

Beta bloker kullanımına bağlı yan etkiler esmolol kullanımında da görülür.

1) Bronkokonstruksiyon: Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri inhibe etmektedir ancak yüksek dozlarda esas olarak bronşial ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar.

2) Hipotansiyon: Doza bağlı olarak meydana gelir ve dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi sonrası 30 dakika içinde normale döner.

3) Bradikardi: Bolus dozlarında beklenmeyen bir yan etkidir.

4) Konjestif Kalp Yetmezliği: Laringotrakeal entübasyonu engellemek için verilen bolus dozlarında bu etki meydana gelmez (66).

5) Santral Sinir Sistemi Bulguları: Baş dönmesi, uyuklama, konfüzyon, baş ağrısı, ajitasyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

6) Gastrointestinal Sistem Bulguları: Bulantı, kusma, çok azında dispepsi, konstipasyon ve ağızda kuruluk gibi yan etkiler görülebilir.

7) Deri: Uygulama yerinde enflamasyon ve sertleşme ile ilişkili yerel reaksiyonlar, çok az miktarda ödem, eritem, deri renginin değişmesi, infüzyon bölgesinde yanma hissi, tromboflebit (ajanın uygun dilüsyonu 5 mg/ml ile engellenebilir) gibi lokal yan etkiler görülmüştür.

Kontrendikasyonları

1) Ciddi bradikardi (<50 atım/dk)

2) A-V kalp bloğu

3) Kardiyojenik şok

4) Belirgin kalp yetmezliği

Cerrahide ve Anestezide Esmolol

Hemodinamik Kontrol

İskemik kalp hastalığı olan veya diyabet, hipertansiyon ve periferal damar hastalığı gibi önemli risk faktörlerine sahip olan hastalar; cerrahi işlemin neden olduğu stres dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacının artması nedeniyle perioperatif dönemde miyokard iskemisi geçirme riski taşır. Adrenerjik, strese bağlı yanıt anestezinin ve cerrah işlemin çeşitli safhalarında ortaya çıkabilir. Bu safhalar arasında indüksiyon, entübasyon, insizyon, manipülasyon, ekstübasyon ve derlenme dönemlerini saymak mümkündür (67,68). Özellikle kalp hızı olmak üzere hemodinaminin kontrol altında tutulması; kötü kardiyak sonuçlara yol açabilen ve

postoperatif dönemde daha sık görülen miyokard iskemisinin gelişimini engellemek açısından önemlidir (67,68). Perioperatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının tedavi edilmesinde ve postoperatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenliliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır (67,68).

Kalp Cerrahisi

Kalp cerrahisi uygulanmış hastaların operasyon sonrası dönemde özel gereksinimleri vardır. İlk olarak bu hastaların yatkın oldukları supraventriküler taşikardilerin (SVT) kontrolü gerekir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların % 30'una varan kısmında atrial fibrilasyon gelişmektedir. İkinci olarak, yeni greftlerin zarar görmesini engellemek için kan basıncının kontrolü gerekir. Esmolol hem kan basıncının ve hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltır (69).

Beyin Cerrahisi

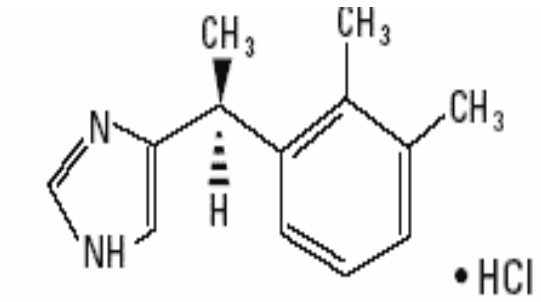
Beyin cerrahisi uygulamaları büyük miktarda adrenalin salınımına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon cerrahi sahasında aşırı kanamalara, kafa içi basıncının artmasına ve miyokard iskemisine yol açabilir. Esmolol adrenerjik stres yanıtını önlemek açısından bu tür durumlar için oldukça uygundur. Ayrıca hastalar çoğunlukla stabil değildirler ve esnek hemodinamik kontrole ihtiyaç duyarlar. Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik basıncın idamesi de ayrıca önemlidir. Esmolol diastolik kan basıncını idame ettirirken, kalp hızını ve sistemik kan basıncını da konrol altına almaktadır. Bu özelliği, böylesi endikasyonlarda kullanılan (Vazodilatörler ve labetalol gibi) ajanlardakinden farklıdır. Çünkü diğer ajanlar sistemik kan basıncını düşürse de, vazodilatasyon serebral perfüzyonun azalmasına ve refleks taşikardiye neden olabilmektedir (70).

Güvenlik Profili

Kontrollü klinik şartlarında esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etki hipotansiyondur. 900'ün üzerinde hastayı kapsayan klinik çalışmalarda, bu hastaların %12'sinde semptomlu hipotansiyon görüldüğü (sersemlik hissi gibi) ve hastaların % 11'inde tedavinin yarıda kesildiği tespit edilmiştir. Semptomatik hipotansiyonlu hastalar, tüm semptomatik vakaların yaklaşık yarısı kadarıdır. Hastaların yaklaşık % 25'inde ise semptomsuz hipotansiyon belirmiştir. Bu hastaların % 63'ünde hipotansiyon esmolol

infüzyonu sırasında düzelmiş ve geri kalan hastaların % 80'inde de tedavinin sonlandırılmasından sonraki 30 dakika içinde düzelmiştir (71).Şiddetli bradikardisi, birinci derecenin üstünde kalp bloğu, kardiyojenik şoku ve belirgin kalp yetmezliği olan hastalarda esmolol kullanılması kontrendikedir. Esmolol sol ventrikül fonksiyon kusuru, hipotansiyonu ve bronkospazmı olan kimselerde dikkatli kullanılmalıdır (72).

2.5. DEKSMEDETOMİDİN



Şekil 3: Deksmedetomidinin kimyasal yapısı.

α2 adrenerjik agonistler sempatolizis, analjezi, anksiyolizis, sedasyon ve hipnoz sağlar. Antihipertansif olarak α2 adrenoreseptör agonisti kullanan hastalarda anestezik gereksiniminin daha az olduğu gözlemlenmistir. Daha sonra klonidinin sedasyon ve anksiyoliz olusturan etkilerinin tanımlanması ile halotanın MAC değerini, anestezik ajan ve opioid gereksinimini azalttığı gösterilmistir (73,74,75,76,77).

2.5.1. Fizikokimyasal Ozellikler

α2 adrenoreseptörlere yüksek affinitesi olan deksmedetomidin, yeni bir lipofilik imidazol derivesi olan medetomidinin farmakolojik aktif dizomeridir. Klonidin α2 adrenoreseptörler üzerinde parsiyel agonistik etki gösterirken, deksmedetomidin tam agonisttir ve deksmedetomidinin daha yüksek intrensek aktivitesi vardır. Klinik kullanımda selektivitesi en yüksek α2 adrenoreseptör agonisti deksmedetomidindir. Klonidinin α2/α1 selektivitesi 220/1 iken, deksmedetomidinin α2/α1 selektivitesi 1620/1 dir(73,74,75,76,77,78,79).

İyonizasyon sabiti (pKa) 7,1 ve pH'sı 4.5-7 olan deksmedetomidin HCl (Precedex R) berrak, renksiz, izotonik bir solusyondur. Precedex R'in her bir mililitresi 118 µgr'lık deksmedetomidin HCl (100 µgr deksmedetomidine esdeğer) ve 9 mg NaCl içermektedir. Bu solusyonda koruyucu, aditif veya kimyasal stabilizatör yoktur.

Precedex dilusyonu takiben intravenöz infüzyonu mümkün olan, nonpirojenik bir solusyondur (3,4). Molekuler ağırlığı 236.7 olan deksmedetomidin HCl kimyasal olarak (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoklorid seklinde düzenlenmistir.. Ampirik formulu C13H16N2•HCL şeklindedir ve yapısal formülü asağıda gösterilmiştir.(Şekil 3)

2.5.2. Metabolizma ve Farmakokinetik

Deksmedetomidin infüzyonu takiben hızlı bir dağılım fazı görulur, dağılım yarı ömrü yaklaık 6 dakikadır, sabit durum dağılım hacmi ise 118 mililitredir. Ortalama proteine bağlanma oranı %93,7'dir. Cinsiyet ve renal disfonksiyonun proteine bağlanmada etkisi yoktur. Ancak karaciğer bozukluğu olan hastalarda proteine bağlanmada değişiklikler olabilir. Deksmedetomidin karaciğerde yoğun biyotransformasyona uğrar ve N glukronitler (G-DEX-1 ve 2) ve N-metil-O-glukronit olarak %95 idrarla, %4 feçesle atılır. Karaciğer kan akımının yarısına yakın olan sistemik klirensi 0,5 lt/dk dır. Bilinen aktif metaboliti olmayan deksmedetomidinin kan/plazma konsantrasyon oranı 0.66.dır. Dexmedetomidinin kardiyovasküler parametreler üzerinde önemli etkileri vardır ve bu etkilerin kendi farmakokinetiğini de değiştirdiği düsünülmektedir. Yüksek dozlarda oluşan belirgin vazokonstruksiyon ilacın dağılım hacmini azaltıyor olabilir. Deksmedetomidinin farmakokinetiği lineer değildir, 0.5-1.0 ng/ml gibi çok dar bir terapötik aralıkta kullanılabildiğinden farmakokinetik parametrelerin de bu doz aralığında tanımlanması gerekir. Dyck ve ark.ı, bu doz aralığında ilacın farmakokinetiğinin en iyi uç kompartman modeli ile açıklandığını göstermişlerdir. Bu farmakokinetik parametreler yaş ve kilo ile değişmez, ancak klirens boydan etkilenmektedir. Deksmedetomidinin eliminasyon yarı ömru 2-3 saat, koşullara duyarlı yarı ömrü 10 dakika infuzyondan sonra 4 dakika, 8 saatlik infüzyondan sonra 250 dakikadır. Deksmedetomidinin deltoid kasından 2µg/ kg dozda intramusküler enjeksiyonundan sonra biyoyararlanımı aynı doz i.v uygulama ile karşılaştırıldığında %73□ +/11 ve pik konsantrasyon zamanı 13□ +/18 dakikadır ve 0.8□ +/ 3 ng/ml pik plazma konsantrasyonu elde edilir. Gluteus kasına enjeksiyondan sonra ise pik konsantrasyona ulaşmak için 90 dakika gibi uzun bir süre gerekmektedir. Pik konsantrasyona ulaşma zamanı arasındaki bu büyük farklılık, deltoid kasın kan akımının gluteus kasına göre daha yüksek olması ile açıklanmaktadır (75,80)

2.5.3. Farmakodinamik Etkiler

α2 adrenoreseptörler özellikle santral sinir sisteminde, damar düz kası gibi effektör organlarda ve sempatik sinir sistemi tarafından uyarılan diğer dokularda yerleşmişlerdir. Sempatik sinir uçlarındaki α2 adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu noradrenalin salınımını engeller. Bu etkilerini pertussis toksin benzeri etkiyle, inhibitor G proteini üzerinden, K iyon kanalları gibi iyon kanallarının geçirgenliğini değiştirerek gerçekleştirmektedir (73,74,76,77,80). Santral sinir sistemindeki α2 adrenoreseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik sistemin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olur. Spinal kordaki α2 adrenoreseptörlere etki ile de analjezi sağlanır. Deksmedetomidinin α2 reseptör selektivitesinin yüksek olması ve α2 reseptörlerin SSS'de daha yoğun olması nedeniyle sedasyon ve anksiyolizis etkileri daha belirgindir. α2 adrenoreseptör agonistleri sempatik sinir uçlarından noradrenalin ve adrenal medulladan adrenalin salınımını bloke eder. Sempatik tonus ve barorefleksleri azaltarak vagal tonus artışına yol açar, hipotansiyon ve bradikardiye neden olurlar(73,74,79,80,81)

2.5.4. Kardiyovaskuler Sisteme Etkileri

Deksmedetomidinin santral sempatolitik etkisinin sonucu olarak kardiyovasküler sistem üzerindeki direk etkileri kalp hızında ve sistemik vasküler rezistansda azalmadır. Miyokardiyal kontraktilitenin, kardiyak debi ve sistemik kan basıncının azalması ise indirekt etkileridir. Preoperatif 0,5- 1 μgr/kg dozda intravenöz uygulanan deksmedetomidin kan basıncı ve kalp hızında %10 azalmaya neden olur (74,75,77,80,82,85).

Deksmedetomidinin hemodinamik etkisi bifaziktir(74,75,77,79,80,83,84, 85). 2 μg/kg dozda deksmedetomidinin hızlı intravasküler enjeksiyonunu takiben 5 dakika icinde bazal değere göre kan basıncında %22 artma, kalp hızında %27 azalma görülür. Kan basıncında başlangıçta görülen bu artış deksmedetomidinin periferik α2 adrenerjik reseptörler üzerindeki direk vazokonstruksiyon etkisine bağlıdır (80). Bradikardi ise direkt presinaptik inhibisyon veya kan basıncındaki artmaya bağlı refleks yanıt sonucu oluşur. Daha sonra kalp hızı 15 dakika icinde bazal değerine döner ve kan basıncı 1 saat içinde bazal değerin yaklasık %15 altına iner. Aynı dozda intramusküler enjeksiyonu takiben başlangıçtaki kan basıncı yüksekliği

izlenmez, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri bazal değerin %10'u sınırları içinde kalır (80). Cerrahi hastalarda yüksek doz deksmedetomidin kullanımı ile kan basıncında beklenen artışın görülmediği, bunun yaşlı hastalarda deksmedetomidinin periferik vasküler α_2 reseptörlere etkisindeki azalmanın sonucu olabileceği bildirilmiştir (84).İntramusküler enjeksiyonu takiben plazma konsantrasyonunun daha yavaş yükselmesi ve daha düşük pik plazma konsantrasyonları elde edilmesi nedeniyle deksmedetomidinin periferik vazokonstruksiyon etkisi engellenir. Oral, transdermal, nazal ve rektal yolla uygulanabilirse de, plazma düzeyinin tahmin edilebilmesi ve istenen hızlı etki nedeniyle intramusküler ve intravenöz uygulamalar tercih edilir (75,77,82). Deksmedetomidinin tek başına sempatolizise neden olması karşılanmamış vagal tonus ile sonuçlanır. Bazı çalısmalarda intramusküler veya intravenöz uygulamaları takiben düşük insidansta derin bradikardi ve nadiren sinus arresti olduğu bildirilmiştir.(86) Derin bradikardi epizodları ya kendiliğinden düzelmekte ya da antikolinerjikler ile herhangi bir yan etki olmaksızın tedavi edilmektedir. Bu nedenle deksmedetomidinin antikolinerjikler ile beraber kullanılması önerilmektedir.(74,75,76,80,82,83) Hayvan modellerinde deksmedetomidinin iskemik kalp üzerinde bazı faydalı etkileri gösterilmiştir. Miyokardın oksijen tüketimini azaltmakta ve kısa süreli akut okluzyonları takiben koroner kan akımının iskemik olmayan alanlardan iskemik alanlara doğru dağılmasını sağlamaktadır. Ancak insan çalısmalarında miyokardiyal iskemi riski olan hastalarda deksmedetomidin infüzyonunun kesin klinik yararı gösterilememiştir (80).

2.5.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Deksmedetomidin sedatif ve hipnotik etkilerini, santral sinir sisteminde uyanıklığın anahtar modulatörü olarak görev yapan ve beynin baskın noradrenerjik nukleusu olan locus caeruleus'daki postsinaptik α_2 adrenoreseptörlerin inhibisyonu ile noradrenerjik nöronların tetikleme hızının azaltılması yoluyla gerçekleştirir (73,74,76,80). Deksmedetomidinin α_2 adrenerjik hipnotik ve anestezik etkilerinin, inhibitor pertussis toksin duyarlı G protein ve potasyum kanallarındaki iletkenlik artışı aracılığı ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (73,74,76,77,80). Analjezik etkiden ise hem locus caeruleus'daki hem de spinal korddaki α_2 adrenoreseptörler sorumludur (80). Deksmedetomidinin intravenöz olarak 0.5-1 μ/kg dozda uygulanmasından 5 dakika sonra sedatif etkileri başlar, 15 dakikada maksimuma ulaşır ve yaklaşık 2 saat devam eder (74). İntramusküler 2.4 μ/kg dozda uygulandığında intravenöz 0.5-1 μ/kg doza

eşdeğer sedasyon sağlanır (74,82). α2 adrenoreseptör agonistlerinin anestezik gereksinimi azaltıcı ve sedatif etkileri talazosine gibi non-spesifik α antagonisler ile veya α2 adrenoreseptor antagonisti olan atipamezole ile geri döndürülebilir (73,74,75,77). Uzun sureli kullanımda α2 adrenoseptor agonistlerine de tolerans gelişir. Morfine karşı tolerans gelişen farelerde reseptör düzeyindeki çapraz tolerans ile, deksmedetomidinin hem analjezik hem de hipnotik etkinliğine karsı azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak morfin toleransının azalması ile deksmedetomidinin analjezik etkinliğindeki artış hipnotik etkisindeki artışa göre daha yavaş olmaktadır. Serebral fokal iskemi oluşturulan tavşanlarda deksmedetomidinin halotanın MAC değerini %50 azalttığı, tek basına halotan uygulananlara göre kortikal nöronal hasarı azalttığı bildirilmiştir. Deksmedetomidinin beyin kan akımına ve intrakranial basınca etkisi konusunda çok az bilgi vardır. Köpeklerde deksmedetomidin ile beraber halotan kullanıldığında beyin kan akımı, metabolik hız ve oksijen tüketimi azalmış, isofluran kullanıldığında ise serebral kan akımı azalırken oksijen tüketimi korunmuştur. Her iki çalısmada da global serebral iskemi bulgularına rastlanmamıştır (74,77,80). Transkranial Doppler ile ölçülen beyin kan akımı hızı, deksmedetomidinin artan konsantrasyonlarında ortalama arteriyel kan basıncındaki azalmaya ve $PaCO_2$'daki artışa paralel olarak azalmaktadır (80). Deksmedetomidinin, yüksek doz opioid uygulamalarından sonra izlenen musküler rijiditeyi de santral inhibitör etki ile azalttığı gösterilmiştir (75,77,80).

2.5.6. Solunum Sistemine Etkileri

Deksmedetomidinin 1-2 μg/kg dozlarda uygulanması $PaCO_2$ düzeyinde hafif bir artışa neden olur (80,84). Karbondioksit yanıt eğrisinde depresyona ve sağa kaymaya yol açar. Solunum sistemindeki en önemli etkisi solunum sayısındaki minimal değişiklik ile beraber tidal volumdeki azalmadır. (74,7780,87). Deksmedetomidin alfentanil ile kombine edildiğinde, ek solunum depresyonuna neden olmaksızın analjezik etkinliği artırır (80). Yüksek doz veya intravenöz bolus uygulamalarının obstruktif apneye yol açabileceği bildirilmiştir (87). Solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve end-tidal karbondioksit düzeyini değiştirmediğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (86,88,89,90)

2.5.7. Analjezik Etki

Elektrofizyolojik deneylerle intratekal ve sistemik deksmedetomidin uygulamalarının spinotalamik dorsal boynuz nöronlarında nosiseptif yanıtı bloke ettiği gösterilmiştir (74,76,77). Deksmedetomidin derin ve yuzeyel ağrı yolu noronlarının C liflerini selektif olarak ve doz bağımlı şekilde inhibe eder. Bu analjezik etki atipamezole ile tamamen geri döndürülebilmekte, ancak naloksan ie antogonize edilememektedir(74,77).

2.5.8.Diğer Etkiler

Deksmedetomidinin en sık bildirilen yan etkisi tükürük salgısında azalma nedeniyle oluşan ağız kuruluğudur (74,79,80). Deksmedetomidinin sempatolitik etkisi sonucu plazma noradrenalin konsantrasyonu azalmaktadır (74,75,77,79,82,83). Sağlıklı gönüllülerde deksmedetomidinin growth hormon sekresyonunu doz bağımlı olarak arttırdığı, ancak arginin vasopressin, prolaktin gibi hipofiz hormonları ve kortizol, plazma renin aktivitesi, atrial natriüretik peptid, adrenalin üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (79,83). Deksmedetomidinin intraokuler basınçta %33 oranında azalma sağladığı da gösterilmiştir (78,91).

2.5.9. Klinik Kullanımı

Deksmedetomidin sedatif etkisi ile premedikasyonda veya hipnotik etkisi ile opioid, intravenöz ve inhalasyon anesteziklerinin gereksinimini azaltmak amacıyla adjuvan olarak kullanılmaktadır. Hipotansiyon ve bradikardi gibi kardiyovasküler etkileri daha yüksek dozlarda anestezik olarak kullanımını engellemekte ve diğer anesteziklere adjuvan olarak kullanımını da kısıtlayabilmektedir (80). Deksmedetomidin premedikasyonda 0.33-0.67 µ/kg dozda intravenöz olarak cerrahiden 15 dakika önce verildiğinde hipotansiyon ve bradikardi gibi kardiyovasküler yan etkiler de minimal gözlenmektedir. Bu doz aralığında deksmedetomidin tiyopental gereksinimini yaklasık %30, volatil anestezik ihtiyacını %25 azaltmaktadır (80,83,92). 2 µ/kg fentanil ile karşılastırıldığında da endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı daha etkin baskılamaktadır. Cerrahiden 45-90 dakika önce fentanille beraber veya fentanil kullanılmaksızın deksmedetomidinin 2.5µ/kg dozda intramusküler kullanımı ile intramusküler midazolam fentanil kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Her üç grupta da eşit düzeyde anksiyolitik etki izlenirken, deksmedetomidin kullanılan gruplarda entübasyona yanıt,

volatil anestezik gereksinimi ve postoperatif titreme insidansı daha az bradikardi insidansı ise daha fazla bulunmuştur(80,82,93,94). Deksmedetomidin anestezi induksiyonundan 10 dakika önce intravenöz olarak 0,6 µ/kg dozda kullanıldığında entübasyona hemodinamik yanıtı baskılar, tiyopental ve analjezik gereksinimini, plazma katekolamin düzeylerini azaltır (78,93,95). Anestezik gereksinimindeki bu azalma cerrahiden sonra uyanmanın da daha hızlı olmasına neden olur.

Kısa operatif işlemler için intramuskuler olarak 2 µ/kg dozda kullanılan deksmedetomidinin oluşturduğu sedasyon, 50 µ/kg dozda atipamezol ile geri döndürülebilir, etkinin bu şekilde geri döndürülebilmesi hızlı derlenme ile sonuçlanır (74,80,85). Anestezi idamesinde ilk 10 dakika 170 ng/kg/dk, daha sonra 10ng/kg/dk dozda deksmedetomidin infüzyonu ile yaklaşık 1 ng/ml plazma konsantrasyonu elde edilir. Bu dozlarda %70 azot protoksit ile birlikte kullanılan deksmedetomidin isofluran gereksinimini kontrol grubuna gore %90 azaltmaktadır (80,96). Minor cerrahi girisimler sırasında anestezi induksiyonu ve idamesinde kullanılan tiyopental gereksiniminde azalmaya neden olmaktadır (78,82,83,92,95). Abdominal histerektomide, hemodinamik kriterlerle değerlendirilen ve yeterli anestezi derinliği sağlayan isofluran ve fentanil gereksinimini azalttığı bildirilmistir (93,95,96,97). Vaskuler cerrahi girişim yapılacak hastalarda, cerrahiden bir saat önce başlayıp 48 saat sonrasına kadar devam eden deksmedetomidinin üç farklı hızda infüzyonu plasebo kontrollu karşılastırılmıştır (98). Deksmedetomidin infüzyonu yapılan gruplarda intraoperatif hemodinamiyi sağlamak için daha fazla vazoaktif ajana gereksinim duyulsa da postoperatif dönemde daha az taşikardi olduğu gözlenmiştir. Deksmedetomidinin güvenlik ve etkinliği 24 saati geçen infüzyonlarda değerlendirilmediği için sedasyon amacıyla daha uzun süre kullanımı önerilmese de, 24 saatten daha uzun süreli infüzyon yapılan çalısmalarda yan etki profilinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (81,98,99).

18 yasından küçük hastalarda yeterli veri olmadığından kullanılmamalıdır. İleri derece kalp bloğu ve hemodinamik dengenin sürdürülmesinde sempatik tonusun gerekli olduğu ventrikul disfonksiyonu (EF<%30) olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

2.5.10. Yan Etkileri

Deksmedetomidin infüzyonu uygulaması ile en sık rastlanan advers etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğu ve hipoksidir.

Bir bütün olarak vücut: Ateş, hiperpireksi, hipotermi, hipovolemi, hafif anestezi, ödem, ağrı, rigor.

Kardiyovasküler bozukluklar, genel: Kan basıncı dalgalanması, kalp yetersizliği, spesifik anormal elektrokardiyogram, kalp rahatsızlığı, şiddetlenen hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon.

Merkezi ve periferik sinir sistemi bozuklukları: Demans, baş dönmesi, baş ağrısı,hipertoni, istemsiz kas kontraksiyonları, nevralji, nörit, konuşma bozukluğu, stupor.

Endokrin bozuklukları: Erkekte laktasyon.

Gastrointestinal sistem bozukluklar: Abdominal ağrı, diyare, kusma.

Kalp hızı ve ritim bozuklukları: Aritmi, atriyal aritmi, ventriküler aritmi, AV blok, komple AV blok, kardiyak arrest, ekstrasistoller, atriyal fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon, kalp bloku, sinüs arresti, T-dalgası inversiyonu, taşikardi, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi.

Karaciğer ve biliyer sistem bozuklukları: Artmış GGT, artmış AST ve ALT

Metabolik ve nütrisyonel bozukluklar: Asidoz, respiratuar asidoz, artmış kreatinin fosfokinaz, hiperglisemi, hiperkalemi, artmış alkali fosfataz, susama.

Miyokardiyal, endokardiyal, perikardiyal ve kapak bozuklukları: Miyokard enfaktüsü, perikardit.

Trombosit,kanama, pıhtılaşma bozuklukları: Başka bir nedeni belirlenemeyen hemoraji

Psikiyarik bozukluklar: Ajitasyon, anksiyete, konfüzyon, deliryum, halüsinasyon, illüzyon, insomnia, sinirlilik, paranoya, somnolans.

Eritrosit bozuklukları: Anemi.

Solunum sistemi bozuklukları: Apne, atelektazi, bradipne, solunum seslerinde azalma, bronkospazm, dispne, hiperkapni, hipoventilasyon, pulmoner konjesyon, solunum depresyonu, solunum yetersizliği, rinit.

Derinin bozuklukları: Pruritus, döküntü, lokalize deri reaksiyonu, terlemede artış.

Üriner sistem bozuklukları: Hematüri, oligüri, üriner retansiyon.

Vasküler bozukluklar: Geçici iskemik atak.

Görme bozuklukları: Fotopsi, anormal görme.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Etik kurul onayı alınarak ASA I-II grubundan, elektif cerrahi planlanan, 18-60 yaş grubu 80 hastada prospektif, randomize çift kör planlandı. Belirgin koroner, pulmoner, renal, hepatik ve nöropsikiyatrik hastalığı olanlar, kronik alkol veya ilaç kullananlar, kendisinde veya ailesinde malign hipertermi öyküsü olanlar, β bloker, sempatomimetik, kalsiyum kanal blokeri ve MAO inhibitörü kullananlar, kullanılacak ilaçlara karşı allerji öyküsü olanlar, kalp atım hızı 50 atım/dk altında veya 100 atım/dk üzerinde olanlar, arter basınçları 90/60 mmHg altında veya 180/100 mmHg üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar Grup I (**Deksmedetomidin**, n=20), Grup II (**Lidokain**, n=20), Grup III (**Esmolol**, n=20) ve Grup IV (**Plasebo**, n=20) olarak rastgele 4 gruba ayrıldı.

Tüm hastalar ameliyattan 1 gün önce poliklinikte muayene edildi. Premedikasyon için ameliyattan önce midazolam ampul 0.04mg/kg intravenöz olarak verildi.

Hasta ameliyat masasına alındığında EKG, noninvazif arterial kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu (SpO_2) monitörize edildi. 6 ml/kg/h hızında kristaloid infüzyonuna ameliyat boyunca devam edildi. İndüksiyon öncesi kalp tepe atımı (KTA), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) değerleri kayıt edildi. Anestezi indüksiyonunda 1–2 µg/kg fentanil, 2 mg/kg propofol ve kas paralizisi için de 1 mg/kg vekuronyum kullanıldı. 90 saniye sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesine % 50/50 O_2/Hava karışımı içinde % 2 end-tidal konsantrasyonda sevofluran ile devam edildi. Anestezik gaz konsantrasyonu bazal hemodinamik değerlerdeki değişiklikler % 20 olacak şekilde ayarlandı. End-tidal CO_2 düzeyi normal sınırlarda tutularak kontrollü solunum uygulandı. Ek analjezik dozu indüksiyondan 40 dk sonra yapıldı. Gerekirse kas gevşemesi için 0.15 mg/kg dozda veküronyum eklendi. Ameliyat bittiğinde sevofluran ve hava kesildi ve 8 lt/dk dan oksijen verildi. Nöromusküler blok 0.01 mg/kg atropin ve 40–80 µg/kg neostigmin ile geri döndürüldü. Ekstübasyondan 5 dakika önce infüzyon pompası(Pilot A2 Fresenius) ile 5 dakikada gidecek şekilde Grup I' deki hastalara 10 ml içinde 1 µ/kg deksmedetomidin, Grup II' deki hastalara 2 mg/kg lidokain, Grup III' deki hastalara 2 mg/kg esmolol ve Grup IV'teki hastalara 10 ml SF verildi. Hastanın spontan solunumu yeterli olduğunda, orofaringeal sekresyonlar

aspire edilerek ekstübe edildi. Ekstübasyon kalitesi 5'li skala ile değerlendirildi. (1= öksürük yok, solunum rahat, 2= oldukça yumuşak, hafif öksürük, 3= orta derecede öksürük, 4= şiddetli öksürük ve zorlu solunum, 5= laringospazm, şiddetli öksürük ve zorlu solunum). Ekstübasyondan sonra 5 dakika maske ile % 100 oksijen verildi. Çalışma ilacı verilmeden önce, verildikten 1 dakika sonra, ekstübasyonda, ekstübasyondan 1, 3, 5, 10 dakika sonra KTA(Kalp tepe atımı), SAB(Sistolik arter basıncı), DAB(Diastolik arter basıncı), OAB(Ortalama arteriyel basınç) değerleri kaydedildi. Bradikardi (KTA <50) tedavisinde atropin (0.5 mg İ.V. bolus) verildi. Arter basınçları 100/60 mmHg altında olanlar hipotansiyon olarak kabul edildi efedrin 5 mg veridi, 180/100 mmHg üzerinde olanlar hipertansiyon olarak kabul edidi perlinganit 0.02 mg verildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda ANOVA, Post Hoc Tests ve ki-kare testleri kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.Bazal değer olarak çalışma ilacı verildikten sonraki değer kabul edildi.Veriler ilaç verildikten sonraki ölçülen bulgular ile oluşan farklara göre değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Demografik verileri karşılaştırılmasında gruplar arasında cinsiyet, yaş,kilo ve ASA dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05) (Tablo)

Tablo 4: Demografik özellikler

DEĞİŞKENLER	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	Grup IV (n=20)	*p*
Cinsiyet (K/E)	11/9	13/7	12/8	11/9	.904
Yaş (yıl)	36.84±10.76	43.93 ±12.03	37.19±11.73	39.34±12.04	.057
Kilo (kg)	76.44±11.74	71.00±8.86	69.75± 11.22	75.84±11.20	.161
ASA (I / II)	19/1	15/5	20/0	18/2	.051

ASA: American society of anesthesiology clasification

4.2. Hemodinamik Değişimler

4.2.1. Sistolik arter basınç(SAB) farkları

Gruplar arası SAB değerlendirildiğinde;

İlaç verildikten sonraki dönemde (İVS) SAB farkları grublar arası karşılaştırıldığında deksmedetomidin yarattığı fark lidokainin yarattığı farktan daha fazla (istatistiksel olarak daha güçlü Lidokainin SAB daha yüksek) olduğu, deksmedetomidin grubu ile SF ve esmolol grubundan farklı olmadığı gözlenmiştir. (p<0.05)

Lidokainin etkisi deksmedetomidinden ve SF grubundan farklıdır. Aynı zamanda İVS döneminde lidokain grubunun SAB farkları plasebo gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.05).

Tablo 5: Grublar arası sistolik arter basınç farkları

DEĞİŞKENLER	Grup I (n=20) $\overline{x} \pm SD$	Grup II (n=20) $\overline{x} \pm SD$	Grup III (n=20) $\overline{x} \pm SD$	Grup IV (n=20) $\overline{x} \pm SD$	F	*p*
İVÖ-İVS $\lvert ÖSAB - SSAB \rvert$	6.65±14.48**	2.25 ±8.99*	3.3±7.98**	4.1 ±7.26**	2.77	$.047^{+}$
Fekssab $\lvert SSAB - EKSAB \rvert$	5.8±14.14**	9.55± 8.71**	6.1 ± 9.6**	12.65±14.23	6.945	$.000^{+++}$
Feks1sab $\lvert SSAB - EKSAB \rvert$	4.95±11.99**	13.85±14.1**	3.05±11.3**	9.75 ±10.80	9.18	$.000^{+++}$
Feks3sab $\lvert SSAB - EKSAB \rvert$	6.3± 13.70**	11.7 ±13.61*	1.55±14.7**	5.25± 12.40**	6.059	$.001^{+++}$
Feks5sab $\lvert SSAB - EKSAB \rvert$	6.20±14.78**	6.20± 8.95	5.75±11.69	2.90± 11.08	4.759	$.004^{++}$
Feks10sab $\lvert SSAB - EKSAB \rvert$	8.6 ± 13.35**	6.05 ±11.57*	5.10±11.83	1.30±10.65**	6.498	$.001^{+++}$

*Post Hoc Tukey test sonucuna göre farklı gruplar.**Grub içi farklar
$^{+}p<0.05$ $^{++}p<0.01$ ve $^{+++}p<0.001$

Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 1, 3, 5 ve 10. dk döneminde SF, esmolol ve lidokain gruplarının SAB farkları deksmedetomidin grubuna göre(Bazal değere göre) anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.01$). Deksmedetomidin'in kontrolü daha iyi idi.

Ekstübasyon sonrası 1. ve 3. dk. Lidokain grubu Esmolol grubuna göre SAB farkları anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.006$, $p<0.021$).

Aynı zamanda ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 5 ve 10. dk döneminde SF, esmolol ve lidokain grubları arasında SAB farkları açısından anlamlı değişikliğe rastlanmadı ($p>0.05$).

Deksmedetomidin grub içi karşılaştırmada; tüm ölçüm zamanlarında SAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.01$).

Esmolol grub içi karşılaştırmada; yalnızca İVS döneminde SAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Diğer dönemlerde anlamlı farklılık saptanmadı.

Lidokain grub içi karşılaştırmada; İVS, ekstübasyon anında, ekstübasyon sonrası 1. 3. ve 10.dk SAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05, p<0.05, p<0.05).

SF grub içi karşılaştırmada; yalnızca İVS ve ekstübasyon sonrası 10.dk döneminde SAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05, p<0.05).

4.2.2 Diastolik Arter Basınç(DAB) Farkları

İlaç verildikten sonraki dönemde DAB farkları dikkate alındığında deksmedetomidin grubunun yarattığı fark lidokainin yarattığı farktan daha yüksek (istatistiksel olarak güçlü) olduğu (Deksmedetomidin daha fazla düşürdü) , bununla beraber SF ve esmololdan farklı olmadığı gözlenmiştir (p<0.025).

Aynı zamanda İVS döneminde lidokain grubunun DAB farkları esmolol ve plasebo gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.05, p<0.027).

Ekstübasyon, Ekstübasyon sonrası 1.5.ve 10 dk döneminde deksmedetomidin diğer tüm ilaçlardan farklı olduğu ve DAB düşürdüğü görülmüştür. Lidokain, esmolol ve SF gruplarının DAB farkları deksmedetomidin(daha fazla düşürdü) grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.05) .

Lidokain ekstübasyon sonrası 1.dk SF grubuna göre DAB farkları anlamlı derecede düşüktü (p<0.05).

Esmolol grubunda İVS sonrası lidokaine göre DAB farkları anlamlı derecede düşüktü(p<0.05).

Gruplar arasında diğer dönemlerde DAB farkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi(p>0.05).

Deksmedetomidin grub içi karşılaştırmada Ekstübasyon, ekstübasyon sonrası1, 5, ve 10. dk DAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşüktü (p<0.05).

Lidokain grub içi karşılaştırmada Ekstübasyon sonrası 1.dk DAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşüktü(p<0.05)

Esmolol grub içi karşılaştırmada tüm zamanlarda DAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede değişiklik yoktu(p>0.05).

Tablo 6:Grublar arası diastolik arter basınç farkları

DEĞİŞKENLER	GrupI (n=20) $\overline{x} \pm SD$	GrupII (n=20) $\overline{x} \pm SD$	Grup III (n=20) $\overline{x} \pm SD$	Grup IV (n=20) $\overline{x} \pm SD$	F	*p*
Fodab $\lvert ÖDAB - SDAB \rvert$	5.60±12.44*****	2.3± 8.71*****	4.70±13.45*****	5.50 ±8.11**	2.42	.048^{+}
Feksdab $\lvert SDAB - EKDAB \rvert$	10.10±12.84***** **	2.70±13.75	0.65 ±12.45	6.15± 12.28**	5.92	.001^{+++}
Feks1dab $\lvert SDAB - EKDAB \rvert$	54.10±15.12***** **	44.00±14.11***** **	46.85±15.21	54.15± 10.68**	2.74	.049^{+}
Feks3dab $\lvert SDAB - EKDAB \rvert$	9.95± 11.07	4.85 ±11.04	3.15± 12.44	9.25 ±13.12**	1.54	.211
Feks5dab $\lvert SDAB - EKDAB \rvert$	12.30±11.74***** **	5.75± 11.62	2.15± 8.90	8.70 ±10.11**	3.27	.026^{+}
Feks10dab $\lvert SDAB - EKDAB \rvert$	11.60±10.72***** **	1.90 ±10.31	2.40 ± 8.50	7.60 ± 9.71**	4.37	.007^{++}

*****Post Hoc Tukey test sonucuna göre farklı gruplar^{+}p<0.05 $^{++}$p<0.01 ve $^{+++}$p<0.001

SF grub içi karşılaştırmada tüm zamanlarda DAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede yüksek bulundu(*p*>0.05).

4.2.3. Kalp Tepe Atımı (KTA) Farkları

Grublar arası karşılaştırmada, ilaç verildikten sonraki dönemde (İVS) ve 10.dk döneminde SF, lidokain ve esmolol gruplarının KTA farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti(p<0.05). Ayrıca İVS döneminde KTA farkları SF ve lidokain grublarında esmolol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti(p<0.05).

Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 10.dk döneminde esmolol grubunun KTA farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.05). Aynı zamanda ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 3. ve 5.dk döneminde lidokain grubunun KTA farkları deksmedetomidin grubuna göre daha yüksekti. (p<0.05)

Tablo 7: Grublar arası Kalp Tepe Atımı (KTA) Farkları

DEĞİŞKENLER	Grup I (n=20) $\bar{x} \pm SD$	Grup II (n=20) $\bar{x} \pm SD$	Grup III (n=20) $\bar{x} \pm SD$	Grup IV (n=20) $\bar{x} \pm SD$	F	*p*
İVÖ-İVS $\lvert ÖKTA - SKTA \rvert$	19.95 ±9.78** **	.20 ± 16.49	11.10±13.0**	6.15±15.45**	13.78	$.000^{+++}$
Fekskta $\lvert SKTA - EKKTA \rvert$	10.30± 8.59*	8.80± 9.75	3.85 ± 7.00	11.00±10.44	2.54	.062
Feks1kta $\lvert SKTA - EKKTA \rvert$	9.45 ±7.70	6.05± 10.78	3.75 ± 13.15	8.20 ± 13.75	.934	.429
Feks3kta $\lvert SKTA - EKKTA \rvert$	9.55 ± 9.29*	2.25 ± 14.80	2.80 ±12.65	1.70± 12.05	1.77	.160
Feks5kta $\lvert SKTA - EKKTA \rvert$	7.55 ±10.49*	0.80 ± 17.96	0.30 ± 8.69	2.00± 12.61	2.26	0.87
Feks10kta $\lvert SKTA - EKKTA \rvert$	9.45 ±11.06** **	1.30± 16.72	1.20 ± 9.49**	2.35 ± 13.70	2.93	$.038^{+}$

*Post Hoc Tukey test sonucuna göre farklı gruplar $^{+}p<0.05$ $^{++}p<0.01$ ve $^{+++}p<0.001$

Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 1, 3, ve 5. dk döneminde grublar arasında KTA farkları açısından anlamlılık yoktu(p>0.05).

Deksmedetomidin grub içi karşılaştırmada İVS ve 10.dk dönemlerinde KTA farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşüktü. (p<0.05)Ayrıca tüm dönemlerde KTA stabil kaldı.

Lidokain grub içi karşılaştırmada tüm zamanlarda KTA farkları başlangıca göre anlamlı derecede degişiklik yoktu (p>0.05).

Esmolol grub içi karşılaştırmada İVS ve ekstübasyon sonrası 10. dk dönemlerinde KTA farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşüktü(p<0.05). Ayrıca tüm dönemlerde KTA stabil kaldı.

SF grub içi karşılaştırmada yalnızca İVS döneminde KTA farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşüktü(p<0.05).

4.2.4.Ortalama Arter Basınç Farkları

Grublar arası karşılaştırmada, ilaç verildikten sonraki dönemde (İVS) tüm gruplar arasında OAB farkları açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). İVS dönemde OAB farkları dikkate alındığında esmolol ve SF grubunun yarattığı fark lidokainin yarattığı farktan daha fazla (istatistiksel olarak daha güçlü) olduğu bulundu(p<0.05).

Grublar arası karşılaştırmada, ekstübasyon, ekstübasyon sonrası 1, 3, 5 ve 10. dk döneminde SF, esmolol ve lidokain gruplarının OAB farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu(p<0.05).

Ekstübasyon sonrası 10.dk döneminde SF grubu lidokain grubuna göre OAB anlamlı farkları derecede düşüktü. (p<0.05)

Deksmedetomidin grub içi karşılaştırmada ekstübasyon, ekstübasyon sonrası 1,3, 5, ve 10. dk da OAB farkları bazal değere göre anlamlı derecede düşük bulundu(p<0.05).

Lidokain grub içi karşılaştırmada İVS döneminde, ekstübasyon anında, ekstübasyon sonrası 1. 3.ve10.dk da OAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0.05) .

Tablo 8: Ortalama Arter Basınç Farkları

DEĞİŞKENLER	Grup I (n=20) $\overline{x} \pm SD$	Grup II (n=20) $\overline{x} \pm SD$	Grup III (n=20) $\overline{x} \pm SD$	Grup IV (n=20) $\overline{x} \pm SD$	F	*p*
İVÖ-İVS $\lvert ÖOAB - SOAB \rvert$	5.70 ±13.21	.055 ± 8.62	7.20±12.27*	6.60 ± 8.86*	2.14	.102
Feksoab $\lvert SOAB - EKOAB \rvert$	2.65 ± 8.19**	8.80 ± 12.05	3.90±12.12	9.55 ± 11.63	5.11	.003^{++}
Feks1oab $\lvert SOAB - EKOAB \rvert$	5.15±11.01**	6.40 ±9.92	3.30±13.68	5.85 ± 12.13	4.113	.009^{++}
Feks3oab $\lvert SOAB - EKOAB \rvert$	8.35 ± 7.72**	3.65 ±12.07	1.65±13.04	0.90 ± 13.69**	3.914	.012^{+}
Feks5oab $\lvert SOAB - EKOAB \rvert$	8.85±10.26**	1.50 ± 10.42	1.1 ±12.92	1.15 ±12.99**	2.719	.050^{+}
Feks10oab $\lvert SOAB - EKOAB \rvert$	11.25±8.09**	0.90 ± 10.14	0.10 ± 9.47	5.75 ± 10.81**	6.85	.000^{+++}

*****Post Hoc Tukey test sonucuna göre farklı gruplar^{+}p<0.05 $^{++}$p<0.01 ve $^{+++}$p<0.001

Esmolol grub içi karşılaştırmada tüm dönemlerde OAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede değişiklik saptanmadı(*p*>0.05).

SF grub içi karşılaştırmada ekstübasyon sonrası 3. 5.ve10.dk OAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede faklılık yoktu(p>0.05).

4.2.5.Ekstübasyon Kalite Skalası ve komplikasyonlar

Grublar arası karşılaştırmada Deksmedetomidin grubunda diğer grublardan anlamlı derecede ekstübasyon kalite skalası daha iyi idi($p<0.05$).(Ki-kare testi)

Deksmedetomidin grubunda bradikardi ve atropin uygulanması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0.009$) .8 hastada medikasyona ihtiyaç duyulan bradikardi gelişti.

Gruplar arasında hipertansiyon ve hipotansiyon sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).Ancak Grup I ve Grup III deki 4 hastada efedrin ihtiyacı oldu.

5. TARTIŞMA

Trakeal entübasyon ve ekstübasyon, kalp hızı ve arteryel basınçta belirgin yükselmeyle beraberdir. Trakeal ekstübasyon sırasında oluşan taşikardi ve hipertansiyon; kardiyak yetmezlik, pulmoner ödem ve serebrovasküler hemoraji gibi komplikasyonlara sebep olabilir (26).Ekstübasyon esnasında oluşan kardiyovasküler sistemdeki değişikliklerin mekanizması tam bilinmemekle birlikte katekolamin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir(5). Ayrıca ekstübasyonda oluşan ağrı, öksürük, ıkınma, hava yolu iritasyonu bu değişiklere etki edebilir(100).

Daha önce yapılan araştırmalarda, ekstübasyon sırasında kan basıncı ve kalp hızında 5–15 dakika süren orta derecede bir artış olduğu ve bu artışın önemli bir problem oluşturmadığı, ancak bazı hasta gruplarında istenmeyen sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir (101,102,103). Yapılan iki çalışmada trakeal ekstübasyon sırasındaki hemodinamik değişikliklerin koroner arter hastalarında miyokardiyal O_2 talebinde tehlikeli artışa neden olabileceği bildirilmiştir (26,52).

Çalışmamızda; trakeal ekstübasyona bağlı oluşan hemodinamik yanıtın kontrolünde klinikte sıklıkla kullanılan intravenöz lidokain, deksmedetomidin, esmolol ve plasebonun ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler ve ekstübasyon kalitesi üzerine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Lowrie ve ark. yaptıkları çalışmada, entübasyon sonrası plazma noradrenalin konsantrasyonlarında artma ve buna bağlı kalp hızı ve diyastolik kan basıncında yükselme, ekstübasyon sonrasında ise plazma adrenalin konsantrasyonlarında artış ve buna bağlı olarak da kalp hızında artış olduğunu bildirmişlerdir. Bunu da cerrahi süresince ve sonrasında adrenalin artışının cerrahi travmaya fizyolojik yanıtın göstergesi olabileceğini, noradrenalin cevabının olmamasını ise, ekstübasyon sırasında laringoskopiye bağlı uyarıların olmamasına ve trakeal entübasyona göre daha az uyarı olmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (5).

Trakeal entübasyon ve ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikleri kontrol etmek için opioidler, lidokain, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlar kullanılmıştır. (11, 12, 13).

Fujii ve ark. hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada, 1 mg/kg lidokain ve 0,2 mg/kg diltiazemin ekstübasyonda kalp hızı ve ortalama arter basıncındaki artışlara engel olamadığını bildirmişlerdir (104). Yapılan çalışmalarda hız-basınç ürününün (kalp hızı×sistolik arter basıncı) 20,000’ in üstündeki değerleri anjina

pektoris ve miyokardiyal iskemi ile bağlantılı bulunmuştur (105,106). Fujii ve ark. lidokain ve diltiazemin tek başlarına kullanılmalarına göre birlikte kullanılması halinde hız-basınç ürünü bazal değerlerinde hızlı bir değişikliğin daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (104).

Nishina ve ark. PG E1 (0,1 µg/kg/dk) ve lidokain (1 mg/kg) birlikte kullanıldığında, kan basıncında artış üzerine yalnız kullanılmalarına göre daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. PG E1'e lidokain ekleyerek trakeal irritasyonu suprese ederek taşikardik cevabın oluşması engellenmeye çalışılmıştır. Kalp hızındaki artış lidokain grubu ve PG E1+lidokain grubunda kontrol altına alınmışken, yalnız PG E1 kullanılan grupta kontrol sağlanamadığı bildirilmiştir. Ekstübasyon kalitesinin lidokain ve PGE1+lidokain gruplarında daha iyi olduğu saptanmıştır (107).

Keskin ve ark. esmolol (500 µ/kg bolus ve 200 µ/kg + SF ile 8 cc'ye tamamlanarak) ve lidokainin (1,5 mg/kg) laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyona bağlı hemodinamik değişiklikler üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, her iki ilacın da entübasyonda oluşan hemodinamik yanıtları baskıladığı ancak ekstübasyonda oluşan hemodinamik yanıtları baskılayamadığı sonucuna varmışlardır (108).

Mikawa ve ark. lidokain ve verapamili karşılaştırdıkları çalışmada entübasyon sırasında yapılan lidokain infüzyonunun hipertansiyon ve taşikardiyi baskıladığı, ancak ekstübasyonda genel sempatik cevabı baskılamada artmış plazma katekolamin konsantrasyonlarını karşılayamaması nedeniyle yetersiz olduğunu bildirmişlerdir (45).

Bizim çalışmamızda; Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 1. 3. 5. ve 10. dk döneminde SF ve lidokain grubları arasında SAB farkları açısından anlamlı değişikliğe rastlanmadı. Lidokain grubu gruplar arası karşılaştırmada İVS, ekstübasyon anında, ekstübasyon sonrası 1. ve 3. dk SAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Lidokain grubunda ekstübasyon sonrası 1.dk SF grubuna göre DAB farkları anlamlı derecede daha düşüktü, diğer dönemlerde kontrol grubu ile benzerdi. Lidokain grubunda kalp hızı ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası dönemlerde kontrol grubu ile benzerdi. Ekstübasyonda kalp hızı başlangıca göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer dönemlerde ise (ekstübasyondan sonra 1,3,5,10. dk) başlangıç değerleri ile benzerdi. Ortalama arter basıncı değerleri ekstübasyon sonrası 10.dk hariç tüm dönemlerde kontrol grubu ile benzerdi. Çalışmamızda da diğer araştırmacılar gibi lidokainin ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıtı kontrol etmede yeterli olmadığını gözlemledik. Fujii ve Nishina bu

sebeple çalışmalarında lidokaine farklı ilaçlar ilave ederek hemodinamik yanıtın kontrol altına alındığını tespit etmişlerdir.

Wang ve ark. esmololün farklı dozlarının ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıt üzerine etkilerini incelemek için 5 grup hasta üzerinde çalışmışlar. Ekstübasyondan 2 dakika önce Grup A: 10 ml salin, Grup B: 0,5 mg/kg esmolol, Grup C: 1 mg/kg esmolol, Grup D: 1,5 mg/kg esmolol ve Grup E: 2,0 mg/kg esmolol verilmiştir. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı; premedikasyon, ekstübasyon öncesi ve sonrasında 1, 3, 5, 10. dakikalarda kayıt edilmiştir. Grup A'da ekstübasyonda ve 1. dakikadaki tüm parametrelerde artış görülmüştür. Grup B'de diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ekstübasyon esnasında yükselmiş, fakat grup A'ya göre daha düşük bulunmuştur. Grup C, D, E de tüm parametreler A ve B gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Premedikasyon öncesi değerlerle karşılaştırılınca ekstübasyon sonrası kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerlerinde esmololün 1,5 ve 2,0 mg/kg'lık dozları ile belirgin düşüş sağlandığı ve en iyi yanıtın bu dozlarla alındığı bildirilmiştir. Sadece 2,0 mg/kg esmolol uygulanan grupta 3 hastada bradikardi görülmüştür (109).

Dyson ve ark. yaptıkları çalışmada ekstübasyon öncesi esmololün 1,0 mg/kg, 1,5mg/kg, 2,0 mg/kg'lık dozları ve kontrol grubu olarak da İ.V. salin kullanılmıştır. Kontrol grubunda, ekstübasyonda kalp hızı ve kan basıncında belirgin artış olmuştur. Ekstübasyon sonrası kalp hızı yanıtının kontrolünde tüm verilen esmolol dozları başarılı olmuştur. Sistolik kan basıncı 1,5 mg/kg ve 2,0 mg/kg esmolol dozları ile kontrol edilebilmişken, 1 mg/kg esmolol ile kontrol edilemediği görülmüştür. 2,0mg/kg esmolol ile belirgin hipotansiyon görüldüğü için, trakeal ekstübasyondaki hemodinamik yanıtın kontrolünü sağlamada 1,5 mg/kg esmololü en iyi doz olarak tavsiye etmişlerdir (12).

O'Dywer ve ark. kardiyak cerrahi uygulanan hastaların ekstübasyonu esnasında oluşan hemodinamik yanıtların esmolol kullanımı ile azaltılmasını amaçladıkları çalışmada, bir grup hastaya anesteziklerin kesilmesinden ve kas gevşeticinin etkisinin geri döndürülmesinden hemen önce 500 µg/kg/dk esmolol bolus olarak verilmiş ve 100 µg/kg/dk infüzyonla devam etmiş, diğer gruba ise salin verilmiş. Kontrol grubunda ekstübasyonda kalp hızı ve kan basıncında artma olmuşken, esmolol grubunda bu artış izlenmemiştir. O'Dywer ve ark. özellikle

hipertansiyon hastalığı olanlarda esmololün daha yüksek bolus ve infüzyon dozlarının kullanılmasının etkili olabileceğini bildirmişlerdir (110).

Fuhrman ve ark. esmolol ve alfentanilin ekstübasyon ve anesteziden uyanma esnasında oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Birinci gruba salin infüzyonu sonrası salin bolus verilmiş, ikinci gruba salin infüzyonu öncesi 5 µg/kg bolus alfentanil ve üçüncü gruba da 300 µg/kg/dk esmolol infüzyonu sonrası 500 µg/kg bolus esmolol verilmiştir. Esmolol grubunda anesteziden uyanma ve ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri kontrol altına alınmıştır. Alfentanil grubunda ise anesteziden uyanma kontrol edilirken, ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri tam olarak kontrol edilememiştir. Ayrıca bu grupta ekstübasyon zamanının uzamış olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple Fuhrman ve ark. ekstübasyon sonrası hemodinamik yanıtın kontrolünde esmololü önermişlerdir(111).

Lim ve ark. intrakraniyal cerrahi uygulanan hastalarda ekstübasyona bağlı kardiyovasküler cevabı kontrol amacıyla 2 ayrı dozda esmolol infüzyonu kullanmışlardır. Gruplara 100 µg/kg/dk ve 200 µg/kg/dk esmolol infüzyonları ve kontrol grubu olarak da salin verilmiş. Sistolik arter basıncı ve kalp hızı uyanma döneminde her üç grupta da artmış, ekstübasyonda ise pik yapmıştır. İstatistiksel olarak bir fark olmamakla birlikte 200 µg/kg/dk'lık doz daha etkin olarak bildirilmiştir. Esmolol infüzyonu alan hastalardan 2 tanesi bradikardi için medikasyona ihtiyaç duymuştur (112).

Yapılan çalışmalarda esmololün farklı dozları kullanıldığı gibi farklı uygulama yollarıda kullanılmıştır. Çalışmamızda O'Dywer, Fuhrman ve Lim gibi esmololün infüzyon şeklini kullandık. Çalışmamızda esmolol grubunda 4 hastada hipotansiyon görüldü ve medikasyona ihtiyaç duyuldu. Dyson'ın çalışmasında 1,5 mg/kg esmolol kullanılan grupta hipotansiyon görülmediği bildirilmiş. Bradikardi ise bir hastamızda görüldü.

Çalışmamızda; Esmolol grubunda yalnızca İVS döneminde SAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşüktü. SAB farkları ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 1. ve 3.dk döneminde SF ve lidokain grubuna göre düşük, diğer dönemlerde anlamlı farklılık saptanmadı. Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 1, 3, 5 ve 10. dk döneminde esmolol grubunun SAB farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Esmolol grubunda tüm zamanlarda DAB

farkları başlangıca göre anlamlı derecede değişiklik yoktu. Kontrol grubuna göre diastolik arter basıncı farklarını benzer bulduk. Deksmedetomidin grubuna göre DAB farkları Esmolol grubunda anlamlı derecede daha yüksekti. Deksmedetomidin esmolole göre DAB'nı daha iyi kontrol altına aldı.

Esmolol grubunda kalp hızı İVS ve ekstübasyonda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulundu. Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 10.dk döneminde esmolol grubunun KTA farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Tüm dönemlerde KTA değerleri kontrol altında kalmıştır. Ekstübasyon, ekstübasyon sonrası 1, 3, 5 ve 10. dk döneminde esmolol grubunun OAB farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Esmolol grubunda tüm dönemlerde OAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede değişiklik saptanmadı. Bu sebeple O'Dywer, Fuhrman ve Lim gibi 2 mg/kg dozunda Esmolol infüzyonu ekstübasyona hemodinamik yanıtı baskılamada yeterli olabileceği sonucuna vardık.

Kulkarni ve ark. yaşlı olgularda, spesifik α_2 adrenoseptör agonisti olan deksmedetomidinin (0.5 µg/kg) trakeal ekstübasyon sırasındaki kardiovasküler değişiklikler, ekstübasyon kalitesi ve uyanma süresi üzerine etkisini salin ile karşılaştırmıştır. Kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ekstübasyondan önce, ekstübasyon sırasında ve ekstübasyondan sonra kaydedilmiştir. Trakeal ekstübasyon öncesi bolus olarak uygulanan deksmedetomidin ekstübasyon sırasında oluşan kardiyovasküler değişikleri azalttığı ve ekstübasyon kalitesini arttırdığı belirtilmiştir(113).

Gülen ve ark. katarakt cerrahisi uygulanan yaşlı hastalarda yaptıkları çalışmada bir gruba 0,5 µg/kg deksmedetomidin, diğer gruba ise İ.V. salin uygulanmış. Bu çalışmada deksmedetomidinin ekstübasyona bağlı oluşan hipertansif yanıtı kalp hızına göre daha iyi kontrol ettiği bildirilmiştir. Kalp hızının, yalnızca ekstübasyon sonrası 1. ve 3. dakikalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gösterdiği, ekstübasyon sırasında ve ekstübasyondan sonra 10 dakika süresince alınan ölçümlerde her iki grupta da kalp hızının ekstübasyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak yüksek seyrettiği bildirilmiştir (114)

Gülen ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada; hastalara ameliyatın bitiminden 5 dakika önce 0,5 µg/kg deksmedetomidin veya salin verilmiş. Kalp hızı, sistolik arter basıncı ve diastolik arter basıncında her iki grupta da artış olmasına rağmen, bu artış deksmedetomidinle daha az belirgin bulunmuş. Trakeal ekstübasyon ve anesteziden

uyanma her iki grupta benzer bulunmuştur. Deksmedetomidin ekstübasyona bağlı ajitasyonu, öksürük ve ıkınmayı azaltıp yumuşak ekstübasyon sağladığını göstermişlerdir(115).

Trakeal ekstübasyon sonrasında öksürük sık görülmektedir (16). Ekstübasyon sırasında ıkınma ve öksürük olması hoş olmadığı gibi zararlı sonuçlara neden olabilir. İntratorasik basıncın artması sağ kalbe venöz dönüşü azaltır (12,16). Ikınma nedeni ile intraabdominal basıncın artması abdominal yara yerinde ayrılmaya kadar gidebilen zarar verici etkilere neden olabilir. Ikınma fonksiyonel rezidüel kapasitede de azalmaya neden olur. Bu da dakika ventilasyonunu azaltarak hipoksemi ve atelektaziye sebep olabilir. Ekstübasyon sırasında ıkınmanın engellenmesi anestezistin klinik deneyimine bağlıdır (16).

Çalışmamızda; Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 1, 3, 5 ve 10. dk döneminde SF, esmolol ve lidokain gruplarının SAB farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Ekstübasyon, Ekstübasyon sonrası 1,5.ve 10 dk döneminde deksmedetomidin DAB farkları diğer tüm ilaçlardan farklı olduğu görülmüştür ve DAB artışı daha azdır. Deksmedetomidin grubunda İVS ve 10.dk dönemlerinde KTA farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca tüm dönemlerde KTA stabil kaldı. Deksmedetomidin grubunda ekstübasyon, ekstübasyon sonrası 1,3, 5, ve 10. dk da OAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede düşük bulundu. Gülen ve ark. katarakt cerrahisi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin ekstübasyona bağlı kan basıncı artışlarını kalp hızı artışına göre daha iyi kontrol ettiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda KTA sonuçları yukarıdaki çalışmalarla uyumlu bulundu. Yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmanın tüm dönemlerinde kalp tepe atımı başlangıç değeri ile paralellik gösterdi. Kulkarni ve ark. gibi çalışmamızda da ekstübasyon esnasında deksmedetomidin uygulanan hastalarda esmolol uygulanan hastalara göre hemodinami daha iyi korunmuştur. Deksmedetomidin ekstubasyona hemodinamik yanıtı baskılamada esmololden daha üstün bulunmuştur Deksmedetomidin grubunda diğer grublardan anlamlı derecede ekstübasyon skalası daha iyi idi. Deksmedetomidin grubunda bradikardi ve atropin uygulanması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazlaydı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda; lidokain, esmolol ve deksmedetomidinin trakeal ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler üzerine etkilerini birbirleri ve kontrol grubu ile karşılaştırdık

Ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıtı kontrolde ve ekstübasyon kalitesi bakımından Deksmedetomidinin diğer grublara göre daha üstün olduğu tespit edildi. Aynı zamanda esmololde ekstübasyon sırasında gelişen hemodinamik yanıtların kontrolünde başarı ile kullanabilir. Yan etki açısından; Deksmedetomidin kullanılan hastaların bir kısmında medikasyona ihtiyaç duyulan bradikardi gelişmesinden dolayı kullanımı sırasında dikkatli olunması gerekmektedir.

7. ÖZET

Giriş: Trakeal ekstübasyon kalp hızı ve kan basıncında artışla birlikte plazma katekolamin düzeylerinde artışa neden olur. Bunun da, sağlıklı insanlarda sorun yaratmazken, bazı hasta gruplarında istenmeyen sonuçları olabileceği bildirilmiştir.Çalışmamızda; lidokain, esmolol ve deksmedetomidini kullanarak, trakeal ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Materyal ve Metod: Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Etik kurul onayı alınarak ASA I-II grubundan, elektif cerrahi planlanan, 18-60 yaş grubu 80 hastada prospektif, randomize çift kör olarak planlandı.

Hastalar Grup I (**Deksmedetomidin**, n=20), Grup II (**Lidokain**, n=20), Grup III (**Esmolol**, n=20) ve Grup IV (**Plasebo**, n=20) olarak rastgele 4 gruba ayrıldı.

Anestezi indüksiyonunda 1–2 µg/kg fentanil, 2 mg/kg propofol ve kas paralizisi için de 1 mg/kg vekuronyum kullanıldı. 90 saniye sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesine % 50/50 O_2/Hava karışımı içinde % 2 end-tidal konsantrasyonda sevofluran ile devam edildi. Ekstübasyondan 5 dakika önce infüzyon pompası(Pilot A2 Fresenius) ile 5 dakikada gidecek şekilde Grup I' deki hastalara 10 ml içinde 1 µ/kg deksmedetomidin, Grup II' deki hastalara 2 mg/kg lidokain, Grup III' deki hastalara 2 mg/kg esmolol ve Grup IV'teki hastalara 10 ml SF verildi. Hastanın spontan solunumu yeterli olduğunda, orofaringeal sekresyonlar aspire edilerek ekstübe edildi. Ekstübasyon kalitesi 5'li skala ile değerlendirildi.Çalışma ilacı verilmeden önce, verildikten 1 dakika sonra, ekstübasyonda, ekstübasyondan 1, 3, 5, 10 dakika sonra KTA(Kalp tepe atımı), SAB(Sistolik arter basıncı), DAB(Diastolik arter basıncı), OAB(Ortalama arteriyel basınç) değerleri kaydedildi.

Bulgular: Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 1, 3, 5 ve 10. dk döneminde SF, esmolol ve lidokain gruplarının SAB farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti(p>0.05).Ekstübasyon sonrası 1. ve 3. dk. Lidokain grubu Esmolol grubuna göre SAB farkları anlamlı derecede daha yüksekti(p>0.05). Aynı zamanda ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 5 ve 10. dk döneminde SF, esmolol ve lidokain grubları arasında SAB farkları açısından anlamlı değişikliğe rastlanmadı. Lidokain grubunda İVS, ekstübasyon anında, ekstübasyon sonrası 1. 3. ve 10.dk SAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0.05).

Ekstübasyon, Ekstübasyon sonrası 1.5.ve 10 dk döneminde Lidokain, esmolol ve SF gruplarının DAB farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Esmolol grubunda tüm zamanlarda DAB farkları başlangıca göre anlamlı derecede değişiklik yoktu. Lidokain ekstübasyon sonrası 1.dk SF grubuna göre DAB farkları anlamlı derecede düşüktü($p<0.05$).Gruplar arasında diğer dönemlerde ise diastolik arter basıncı değerleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmedi($p>0.05$).

Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 1, 3, 5 ve 10. dk döneminde esmolol ve deksmedetomidin gruplarında kalp hızı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü. Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 10.dk döneminde esmolol grubunun KTA farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. ($p<0.05$).

Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 3. ve 5.dk döneminde lidokain grubunun KTA farkları deksmedetomidin grubuna göre daha yüksekti. Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası 1, 3, ve 5. dk döneminde grublar arasında KTA farkları açısından anlamlılık yoktu($p>0.05$).

Ekstübasyon, ekstübasyon sonrası 1, 3, 5 ve 10. dk döneminde SF, esmolol ve lidokain gruplarının OAB farkları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu($p<0.05$). Ekstübasyon sonrası 10.dk döneminde SF grubu lidokain grubuna göre OAB anlamlı farkları derecede düşüktü. SF, esmolol ve lidokain grubları arasında diğer dönemlerde ortalama arter basınç farkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu($p>0.05$).

Deksmedetomidin grubunda SF, esmolol ve lidokain grublarına göre anlamlı derecede ekstübasyon skalası daha iyi idi($p<0.05$).

Deksmedetomidin grubunda bradikardi ve atropin uygulanması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazlaydı($p<0.009$).

Sonuç olarak; Ekstübasyona bağlı hemodinamik yanıtı kontrolde ve ekstübasyon kalitesi bakımından Deksmedetomidinin diğer grublara göre daha üstün olduğunu tespit ettik.Aynı zamanda esmololünde hemodinamik yanıtları kontrolde başarı ile kullanabileceğini düşünmekteyiz. Deksmedetomidini, 8 hastada medikasyona ihtiyaç duyulan bradikardi görülmesinden dolayı kullanımı sırasında dikkatli olunması gerekmektedir.

8.SUMMURY

CONTROLLİNG HAEMODYNAMIC RESPONSE TO EXTUBATION; COMPARISON OF THE EFFECTS OF LİDOCAİNE,ESMOLOL AND DEKSMEDETOMİDİN

Tracheal extubation causes to increase the heart rate and arterial blood pressure and also the level of plasma katekalomin.This can cause some extracurricular results in some patient grups. In this study,we compared the effects of lidocaine,esmolol and deksmedetomin on haemodynamic changes during tracheal extubation.

Material and Methods:

Patients;Group I (**Deksmedetomidin**, n=20), Group II (**Lidocaine**, n=20), Group III(**Esmolol**, n=20) ve Grup IV (**Placebo**, n=20) as if;divided into 4 grups. During the induction, 1–2 µg/kg fentanyl, 2 mg/kg propofol and 1 mg/kg vekuronyum is used. Endotracheal intubasyon existed after 90 seconds.Intubation continues with the consantration of %2 end-tidal in solution %50/50 O2/Air.5 minutes before the extubation , 1 µ/kg deksmedetomidin in 10 ml to Group1, 2 mg/kg lidocaine to Group 2, 2 mg/kg esmolol to Group 3, 10 ml SF to Group 4 is given by infusion pomps.The patients are extubated by aspirating the orofaringeal secrations when their spontane breathings are ready.Before the ınductions,1 minutes after the ınductions, during the extubation and 1,3,5,10 minutes after the extubation , Heart Rates,Sistolic –Diastolic Arterial Pressures ,Mean Arterial Pressures are recorded.

Results: The differences of SAB of Esmolol,Lidokain during the extubation and after 1,3,5,1O minutes extubation is significiantly higher according to deksmedetomin groups($p>0.05$). After extubation, the differences of SAP of the groups of Lidokaine(1. and 3. minutes) is significiantly higher($p>0.05$).At the same time, the SAP differences of Placebo,Esmolol and Lidocaine during the extubation and after the 5 and 10 minutes of extubation have no differences among the grops.İn Lidocaine Group The SAP differences of extubation, after the 1,3,10 minutes of extubation is significiantly higher according to beginnigs($p<0.05$).

Conclusion: We pointed that; Deksmedetomidinin is more useful for controlling to haemodynamic responses extubation when compared with the other groups.And also,we decided that we can use esmolol to control the haemodynamic responses succesfully.We have to pay attansion while using deksmedetomin,that’s why bradicardia is seen in 8 patients who have needed medication.

9. KAYNAKLAR

1)Lowrie A, Johnston PL, Fell D. Cardiovascular and plasma catecholamine responses at tracheal extubation. Br J Anaesth 1992; 69: 229-31.

2)Hamaya Y, Dohi S. Differences in Cardiovascular Response to Airway Stimulation at Different Sites and Blockade of The Response by Lidocaine. Anesthesiology 2000; 93;95-103.

3)Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. Airway Management. In: Clinical Anesthesiology. 3 rd Edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2002; 59-85.

4) Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon In: Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004, 243-273.

5)Lowrie A, Johnson PL, Fell D, Robinson W. Cardiovascular and Plazma Catecholamine Responses at Tracheal Extubation. Br J Anaesth 1992; 68:261-263.

6)Lea-Febirger Endotrakeal Anesthesia Complications. Collins VJ.Editor Principles of Anesthesia; 3.th edition, , Philedelphia; 1993;Vol 1, 571-575

7)Grillo P, Bruder N, Auquier P. Esmolol Blunts The Cerebral Blood Flow Velocity Increase During Emergence From Anesthesia In Neurosurgical Patients. Anesth Analg 2003; 96: 1145-1149.

8)Lev R, Rosen P. Prophylactic Lidocaine Use Preintubation: A Review. J Emerg Med 1994; 12:499-506.

9)Bansal S, Pawar M. Hemodynamic Responses to Laryngoscopy and Intubation in Patients with Pregnancy-Induced Hypertension: Effect of Intravenous Esmolol with or without Lidocaine. Int J Anesth. 2002; 11:4-8. 60

10 Kurian SM, Evans R, Fernandes NO, et al. The Effect of An Infusion of Esmolol on The Incidence of Myocardial Ischaemia During Tracheal Extubation Following Coronary Artery Surgery. Anaesthesia 2001; 56:1163-1968.

11)Morgan EG; Mikhail MS, Murray MJ, et af. In: Airway management.Clinical Anesthesiology 3.edition. New York: The McGrawHiII Companies; 2002. 59-85.

12)Dyson A, Isaac PA, Pennant JH, et al. Esmolol Attenuates Cardiovascular Responses to Extubation. Anesth Analg 1990; 71:675-678.

13)Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Fentanyl Attenuates Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39:85-89.

14)Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. Drugs 2000; 59:263-268.

15)Gong Z.,Luo A. Effect of alfentanil and esmolol on hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation.Chin Med Sci J.1999 Sep;14:189-92

16)Miller KA, Harkin CP, Christopher P, Bailey PL. Postoperative Tracheal Extubation (Review Article). Anesth Analg 1995; 80: 149-72.

17)Esener Z. Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1991:107-116, 177-193.

18)Özyurt G. Yoğun Bakım. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı, 1992:71-80, 93-107.

19)Esener Z. Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1991:43-86.

20)Barash P.G., Cullen B.F.,Stoelting R.K. Handbook of Clinical Anesthesia. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991:46-58.

21)Stone D.J., Gal T.J. Airway Management. Miller R.D. Anesthesia. Fourth Edition, New York: Churchill Livingstone, 1994: 1403-1435.

22)Snow J.C., Çeviren Elar Z. Anestezi El Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi, 1986: 119-137. 61

23)Cooper Richard M. Safe Extubation. Anesthesiology Clinics of North America-The Difficult Airway II. Philadelphia, 1995;13:3, 683-707.

24)Willenkin R.L., Polk S.L. Management of General Anesthesia. Miller R.D. Anesthesia . Fourth Edition, New York: Churchill Livingstone, 1994: 1045-1056.

25)Esener Z.K. Pediatrik Anestezi. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1995:175-192.

26)Hartley M., Vaughan R.S. Problems Associated With Tracheal Extubation. British Journal of Anaesthesia, 1993; 71: 561-568.

27)Erhan Ö.L., Önal S.A., Yaşar M.A., Bayar M.K. Ders Notları, Anestezi Sırası ve Sonrası Komplikasyonları, 1996: 41-42, 61-66.

28)Chung D.C., Rowbottom S.J. A Very Small Dose of Suxamethonium Relieves Laringospasm: Case Report. Anaesthesia 1993; 48: 229-230.

29)Esener Z. Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1991: 135-155.

30)Telci L. Genel Anestezide Solunum Sistemine Ait Komplikasyonlar. Türk Anest. Ve Rean. Cem. Mecmuası 1986; 14: 78-85.

31)Morgan G.E., Mikhail M.S. Clinical Anesthesiology, Second Edition, Appleton & Lange, Stamford: 1996: 207-208.

32)Esener Z. Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1991: 440-445.

33)Christensen A.M., Willemoes-Larsen H., Lundby L., Jacobsen K.B. Postoperative Throat Complaints After Tracheal Intubation. British Journal of Anaesthesia 1994; 73: 786-787

34)Gürsoy F., Tilgen H., Akpolat N., Saydam S., Gürel A. Postoperatif Boğaz Ağrısına Etki Eden Faktörler. XXIX Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, 17-22 Ekim 1995; Mersin, Kongre Özet Kitabı, 172-173.

35)http://www.dexmedetomidine.com

36) Precedex Product Label, Abbott Laboratories Inc.

37)Maze M. Clinical Uses of Alpha-2 Agonists In Barash PG:The American Society of Anesthesiologist; 1992,Cilt:20,Sayfa:133-142

38)Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Anaesthetic Pharmacology Review; 1993,Sayı:1,Sayfa:238-245

39)Aantaar, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, A Novel Alpha-2 Adrenergic Agonist. A Review of Its Pharmacodynamic Characteristics. Drugs of the Future;1993, Sayı:18,Sayfa:49-56

40)Mantz J. Dexmedetomidine. Drugs of Today; 1999, Sayı:35,Sayfa:151-157

41)Nila B, Karen L, Karen J. Dexmedetomidine. Adis New Drug Profile; 2000, Sayı:59;Sayfa:263-268

42)Thomson PD., Melmon KL., Richardson JA., Cohn K.: Lidocaine Pharmacokinetics in Advanced Hearth Failure, Liver Disease and Renal Failure in Humans. Ann. Intern Med. 1973 Apr;78 (4):499-508.

43)Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ et al. In: Airway Management. Clinical Anesthesiology 3 rd Edition. New York: The McGraw Hill Companies;2002. 59-85.

44)Lev R., Rossen P. Prophylactic Lidocaine Use preintubation: A Review. J Emerg Med. 12:499-506.1994.

45)Mikawa K, Nishina K, Takao Y, et al. Attenuation of Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation: Comparison of Verapamil, Lidocaine and Verapamil-Lidocaine Combination. Anesth. Analg. 85:1005-1010,1997.

46)Rossi S. Editor Australian Medicines Handbook;2006.

47)Leonard S. Jacobs: National Medical Series 3 rd Edition: Beta Adrenoceptor Blockers P:95-144.

48)Kayaalp O.: Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri. Tıbbi Farmakoloji. Altıncı Baskı, 1992 Cilt 2; 1316-49.

49)London M.J. Drug Affecting Adrenoceptors: β Adrenerjic Antagonists. In: Bowdle T.A., Horita A. The Pharmogolical Bas. Of Anes. NY: Churchill Livingstone Inc; 1994.

50)Tomori Z., Widdicombe J.G. Muscular, Bronchomotor and Cardiovascular Reflexes Elicited by Mechanical Stimulation of The Resp. Tract. J. Phis. 1969:200:25-49.

51)Shepard L.C., Gelman S., Reves J.G. Humoral Response of Hypertensive Patients to Laryngoscopy. Anesth Analg. 1981:60:276-77.

52)Stones JG., Sear JW., Johnson LL., Khambatta HJ.: Risc of Myocardial Ischemia During Anaesthesia in Treated and Untreated Hypertensive Patients. Br J Anaeth 1988:11:675-9.

53)Roy WL, Edelist G, Gilbert B: Myocardial Ischemia During Non-Cardiac Surgical Procedures In Patients with Coronary artery Disease. Anesthesiology 1979; 51:393-97.

54)Loeb HS, Saudye A, Croke RP: Effects of Pharmacologically-Induced Hypertension on Myocardial Ischemia and Coronary Hemodynamics in Patients with Fixed Coronary Obstruction. Circulation 1978;57:41-46.

55)Stoelting RK. Circulatory Changes During Direct Laryngoscopy with or without Prior Lidocaine. Anesth 1977;47:381-4.

56)Esener Z: Endotrakeal Entübasyon. Klinik Anestezi, İstanbul 1991; 177-93.

57)Gold FL, Nordsham LA, Nelson RR, Jorgensen CR. The Rate-Pressure Products as an Index of Myocardial Oxygen Consumption During Exercise in Patients with Anginal Pectoris. Circulation 1978; 57:549-56. 64

58)Turlapaty P, Laddu A, Murty VS et al. Esmelol : A Titratable Short-Acting Intravenous Beta-Blocker for Acute Critical Care Settings. Am Heart J 1997;114: 866-885.

59)Gorczynski RJ:, Shaffer JE., Lee RJ.: Pharmacology of ASL-8052, A Novel β-Adrenerjic Reseptor Antagonist with An Ultrashort Duration of Action. J. Cardiovasc Pharm 1983:5:668-77,1983.

60)Sum CY.,Yacobi A.,Kartznel,Stampfli H.: Kinetics of Esmolol, An Ultra-shortacting Beta Blocker, and of Its Major Metabolite. Clin. Pharm. Ther.1983:34:427-34.

61)Bertram G. Temel ve Klinik Farmakoloji Lange Medical Book 1995,Cilt1,Sayfa294

62)Murthy VS., Frisman WH:: Controlled Beta-reseptor Blockade with Esmolol and Restolol. Pharmocotherapy 1988;8:168-82.

63)Lowenthal DT., Porter RS., Saris RS. Et al: Clinical Pharmacology, Pharmacodynamics, and Interactions with Esmolol. Am J cardiol 1985;56:14-18F

64)Kaplan JA: Role of Ultrashort-acting Beta-Blockers In The Perioperative Period. Cardiothoracic Anesth 1988;2:682-91

65)Sinetos AL., Hulse J., Pritchett EL.: Pharmacokinetics and Pharmacodymanics of Esmolol Administered As An Intravenous Bolus. Clin Pharmocol Ther 1987:41;112-17

66)Prys-Roberts C, Green LT, Melocho R: Studies of Anaesthesia In Relation to Hypertension. II: Haemodynamic Consequenses of Induction and Endotracheal Intubation. Br. J. Anesth. 1971:43:531-47

67)Mangona DT, Hollenberg M, Fegert G, et al. Perioperative Myocardial Ischemia in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Incidence and Severity During The 4 Day Perioperative Period. J Vasc Surg 1991;17:843-850.65

68)McCann RL, Clements FM. Silent Mycardial Ischemia in Patients Undergoing Peripheral Vascular Surgery: Incidence and Association with Perioperative Cardiac Morbidity and Mortality. J Vasc Surg 1989; 9:583-587.

69)Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin Cand Matloff JM. Use of Esmolol in Hypertension After Cardiac Surgery. Am J Cardiol 1985;56:49-56.

70)Gibson BE, Black S, Maass L and Cucchiara RF: Esmolol for The Control of Hypertension After Neurologic Surgery. Clin Pharmacol Ther 1988; 44(6):650-653

71)Mosss An, Hilleman DE. Mohiuddin SM, et al. Safety of Esmolol in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Thrombolytic Therapy Who Had Relative Contra-Indications to Beta-Blocker Therapy. Ann Pharmacother 1994;28:701-703.

72)Kirshenbaum JM, Kloner RA, McGowan N, et al. Use of an Ultrashort-Acting Beta Blocker (Esmelol) in Patients with Acute Myocardial Ishcemia and Relative Contra-Indications to Beta-Blockade Therapy. J Am Coll Cardiol 1988; 12:773-780.

73)Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α2 adrenergic agonists Anesthesiology 2000;93:1345-9.

74)Aantaa R, Kallio A,Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel α2 adrenergic agonists A rewiew of its pharmacodynamic characteristics Drugs of the future 1993;18(1):49-56.

75)Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmocokinetics and pharmacodynamics Anaesthetic Pharmacology Review 1993;1:238-45.

76)Aantaa R, Scheinin M. Alpha-2 adrenergic agents in anaesthesia Acta Anaesthesiol Scand 1993;37:433-48.

77)Peden CJ, Prys-Roberts C. Dexmedetomidine- a powerful new adjunct to anaesthesia? Br J Anaesth 1992;68:123-5.

78)Jaakola ML, Melkkila TA, Kanto J et al. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaestheticrequirements in patients undergoing ophtalmic surgery Br J Anaesth1992;68:570-5.

79)Kallio A, Scheinin M, Koulu M et al. Effects of dexmedetomidine, a selective α2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms Clin Pharmacol Ther 1989;46:33-42.

80)Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics In: Miller RD, Anesthesia, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;228-72.

81)Talke P, Chen R, Thomas B et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery Anesth Analg 2000;90:834-9.

82)Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A et al. A comparison of dexmedetomidine, an alpha2 -adrenoceptor agonist, and midazolam as im premedication for minor gynaecological surgery Br J Anaesth 1991;67:402-9.

83)Aantaa R, Kanto J, Scheinin M et al. Dexmedetomidine, an alpha2 -adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery Anesthesiology 1990;73:230- 5.

84)Ebert T, Maze M. Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver Anesthesiology 2004;101:568-70.

85)Scheinin H, Jaakola ML, Sjoval S et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia Anesthesiology 1993;78:1065-75.

86)Grant SA, Breslin DS, MacLeod DB et al. Dexmedetomidine infusion for sedation during Fiberoptic Intubation: a report of three cases Journal of Clinical Anesthesia 2004;16:124-6.

87)Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I Anesthesiology 2004;101:1066-76.

88)Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation Anesth Analg 2002;95:461-6.

89)Hall JE, Uhrich TD, Barney JA et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions Anesth Analg 2000;90:699-705.

90)Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care Crit Care 2000;4:302-8.

91)Virkkila M, Melkkila TA, Kanto J et al. Dexmedetomidine as an intramuscular premedication for day-case cataract surgery Anaesthesia 1994;49:853-8.

92)Aantaa R, Kanto J, Scheinin M et al. Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery Anesth Analg 1990;70:407-13.

93)Aho M, Lehtinen AM, Erkola O et al. The effect of intavenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy Anesthesiology 1991;74:997-1002.

94)Jaakola ML, Kanto J, Scheinin H, Kallio A. İntramuscular dexmedetomidine, an alternative to midazolam- fentanyl combination in elective hysterectomy? Acta Anaesthesiol Scand 1994;38:238-43.

95)Scheinin B, Lindgren L, Randell T et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl Br J Anaesth 1992;68:126-31.

96)Aho M, Erkola O, Kallio A et al. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy Anesth Analg 1992;75:940-6.

97)Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of minimum alveolar concentration of Isoflurane by dexmedetomidine Anesthesiology 1997;86:1055-60.

98)Talke P, Li J, Jain U et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusions in patients undergoing vascular surgery: The study of perioperative ischemia research group Anesthesiology 1995;82:620-33.

99)Dasta JF,Kane-Jill SL, Durtschi AJ. Comparing dexmedetomidine prescribing patterns and safety in the naturalistic setting versus published data Ann Pharmacother 2004;38:1130-5.

100)Adams HA, Schmit CS. Endocrin stress reaction haemodynamic total intravenous and inhalation anaesthesia. Anaesthesist. 1994; 43(11): 730-7.

101)Jin F, Chung F. Minimizing Perioperative Adverse Events In The Elderly. Br J Anaesth 2001; 87:608-624.

102)Fuhrman TM, Ewel CL, Pippin WD. Comparison of the Efficacy of Esmolol and Alfentanyl to Attenuate The Hemodynamic Responses to Emergence and Extubation. J Clin Anesth 1992; 4:444-447.

103)Dodds TM, Stone JG, Coromilas J. Prophylactic Nitroglycerine Infusion During Noncardiac Surgery Does Not Reduce Perioperative Ischemia. Anesth Analg 1993;76:705-713.

104)Fujii Y, Saitoh Y. Takahashis S. Combined Diltiazem and Lidocaine Reduces Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation and Anesthesia Emergence in Hypertensive Patients. Can J Anesth 1999; 46:952-6.

105)Robinson BF. Relation of Heart Rate and Systolic Blood Pressure to The Onset of Pain in Angina Pectoris. Circulation 1967; 35:1073-83.

106)Cokkinos DV, Voridis EM. Constansy of Pressure-Rate Product in Pacing Induced Angina Pectoria. Br Heart J 1976;38:39-42.

107)Nishina K, Mikawa K, Takao Y, Shiga M. Prostaglandin E1, Lidocaine and Prostaglandin E1-Lidocaine Combination for Attenuating Cardiovascular responses to Extubation. Can J Anaesth 1997/44:11;1211-1214.

108)Keskin HE, Bilgin H. Laringoskopi, Entübasyon ve Ekstübasyona Bağlı Hemodinamik Yanıtın Önlenmesinde Esmolol ve Lidokainin Etkilerinin Karşılaştırılması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi. Kasım Aralık:33 (6):463-470;2005.

109)Wang YQ, Guo QL, Xie O. Effects of Different Doses at Esmolol on Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation (Abstract). Human Yi Ke Da Bao. 2003; 28 (3): 259-62.

110)O'Dwyer, Yörükoğlu D, Harris EN. The Use of Esmolol to Attenuate The Haemodynamic Response When Extubating Patients Following Cardiac Surgery. European Heart Journal 1993; 14: 701-4.

111)Fuhrman TM, Ewel CL, Pippin WD. Comparison of the Efficacy of Esmolol and Alfentanyl to Attenuate The Hemodynamic Responses to Emergence and Extubation. J Clin Anesth 1992; 4:444-447.

112)Lim SH, Chin NM, Tai HV, Wong M. Prophylactic Esmolol Infusion for The Control of Cardiovascular Responses to Extubation After Intracranial Surgery. Ann Acad Med Singapore 2000; 29 (4): 447-51.

113)Kulkarni A, Price G, Saxena M, et al: Difficult extubation: calming the sympathetic storm. Anaesth Intensive Care. 2004; 32:413–416.

114)Güler G, Akın A, Tosun Z. Deksmedetomidinin Katarakt Cerrahisi Uygulanan Yaşlı Hastalarda Ekstübasyon Sırasında Oluşan Kardiyovasküler Değişiklikler ve

Ekstübasyon Kalitesi Üzerine Etkisi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi. OcakŞubat 2005,33:1.

115)Guler G, Akın A, Tosun Z et al. Single-Dose Dexmedetomidine Attenuates Airway and Circulatory Reflexes During Extubation. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2005; 49 (8): 1088-1091.