

KLİNİK ÇALIŞMA – ORIGINAL RESEARCH

**TRAKEAL ENTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANIT:
LİDOKAİN, ESMOLOL VE FENTANİLİN KARŞILAŞTIRILMASI****THE HEMODYNAMIC RESPONSE TO TRACHEAL INTUBATION:
COMPARISON OF LIDOCAINE, ESMOLOL AND FENTANYL****Cem Kıvılcım KAÇAR, İhsan AYIK, Sema TURAN, Gökçen DUYAR,
Dilek KAZANCI, Elif DİLBER, Özcan ERDEMLİ****Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara**

Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, normotansif hastalarda laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin giderilmesinde intravenöz ve plasebo kontrollü olarak lidokain, esmolol ve fentanilin etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: ASA I-II, 18-70 yaşları arasında elektif ürolojik operasyon planlanan 80 olgu rastgele 4 grup oluşturularak çalışmaya alındı. Operasyon öncesi premedikasyon uygulanmadı. Ameliyathanede standart monitörizasyon uygulandı. Grup P'ye (Plasebo) 1 ml kg⁻¹ serum fizyolojik (n=20), Grup L'ye lidokain 1,5 mg kg⁻¹ (n=20), Grup E'ye esmolol 1,5 mg kg⁻¹ (n=20), Grup F'ye 2 µg kg⁻¹ fentanil (n=20) iv bolus olarak uygulandı. Tiyopental-Na 6 mg kg⁻¹ ve rokiüronyum 0,8 mg kg⁻¹ 2 dk sonra iv uygulandı. İndüksiyonu takiben 2 dk sonra laringoskopi ve endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyon kalite skorlaması kaydedildi. Entübasyon sonrası %50 oksijen, %50 N₂O, %2 sevofluran ile anestezi idamesi sağlandı. Hastaların bazal, indüksiyon öncesi, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1., 2., 3., 4. ve 5. dakikadaki kalp atım hızı (KAH) , ortalama, diyastolik ve sistolik arter basınçları (sırasıyla OAB , DAB ve SAB) kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda indüksiyon sonrası 2.dk (T3) - entübasyon sonrası 1.dk (T4) dönemleri arasında OAB'nin lidokain grubunda (83,90±8,19 - 114,05±7,58) fentanil grubuna (86,20±9,76 - 105,05±11,81) göre istatistiksel olarak daha fazla arttığı gözlemlendi. T3-T4 dönemlerinde SAB'nin, esmolol (115,80±12,71 - 143,65±13,79) ve fentanil gruplarında (113,45±12,46 - 139,80±15,49), plasebo (114,80±8,5 - 154,50±10,08) ve lidokain grubuna (107,35±8,98 - 150,40±12,41) göre istatistiksel olarak daha az yükseldiği gözlemlendi. Kalp atım hızlarının da istatistiksel anlamlı olarak indüksiyon sonrası (T3) ile indüksiyon öncesi (T2) arasında esmolol (p = 0,007) ve fentanil (p = 0,002) gruplarında plasebo grubuna göre daha az yükseldiği gözlemlendi.

Sonuç: Normotansif ve kalp hastalığı olmayan hastalarda; uyguladığımız doz ve zamanlama ile esmolol ve fentanilin endotrakeal entübasyon ve laringoskopiye bağlı gelişen hipertansiyonu ve taşikardiyi önlemede etkin olduğu görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELELER: Trakeal Entübasyon; Lidokain; Fentanil; Esmolol.**SUMMARY**

Objectives: In this study we aimed to evaluate the effects of placebo controlled intravenous lidocaine, esmolol and fentanyl which are used to improve the negative haemodynamic changes related to laryngoscopy and endotracheal intubation in normotensive patients.

Material and Method: 80 patients aged between 18-70 ASA I-II who would underwent elective urologic surgery were randomized into four groups. No premedication agent was administered. Standart monitorization was applied in the operating room. In Group P placebo 1 ml kg⁻¹ isotonic saline (n=20), Group L lidocaine 1.5 mg kg⁻¹ (n=20), Group E esmolol 1.5 mg kg⁻¹ (n=20), Group F fentanyl 2 µg kg⁻¹ (n=20) iv bolus were administered. Two minutes after these medications thiopental-sodium 6 mg kg⁻¹ and rocuronium 0.8 mg kg⁻¹ were administered. Two minutes after the anesthesia induction, laryngoscopy and endotracheal intubation was applied. Intubation quality score was also recorded. Anaesthesia was maintained with %50 O₂, %50 N₂O and %2 Sevoflurane. Patient's heart rate (HR), mean, diastolic, and sistolic arterial pressure (MAP, DAP, SAP) values were recorded at basal time, before induction, and 1st, 2nd, 3rd, 4th, and 5th minutes after induction.

Results: In the study, the increment of MAP value in lidocaine group (83.90±8.19 to 114.05±7.58) were significantly higher than fentanyl group (86.20±9.76 to 105.05±11.81) in T3(after induction)-T4(after intubation) period. The increment of SAP value in esmolol (115.80±12.71 vs 143.65±13.79) and fentanyl groups (113.45±12.46 to 139.80±15.49) were significantly lower than plasebo (114.80±8.5 to 154.50±10.08) and lidocaine groups (107.35±8.98 vs 150.40±12.41) in this period. The increment of heart rate in fentanyl and esmolol groups were lower than plasebo in T3(after induction)-T2(before induction) period.

Conclusion: In our study fentanyl and esmolol are effective medications for tachycardia and hypertension related to laryngoscopy and endotracheal intubation in normotensive patients.

KEY WORDS: Tracheal Intubation; Lidocaine; Fentanyl; Esmolol.

GİRİŞ

Günümüzde, anesteziadaki gelişmeler ve yeni kullanıma giren ilaçlara karşın, anestezi uygulaması ve cerrahi girişim halen organizma için bir stres faktörü olup; hemodinamik, metabolik ve nöroendokrin değişikliklere yol açmaktadır. Bu stres yanıtları, vücut homeostazisini sağlamak ve sürdürmek için zararlı uyarılara karşı verilen yanıtlardır (1).

Anestezi indüksiyonunda laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı solunum yollarının uyarılması respiratuar ve kardiyovasküler refleks yanıtları oluşturur (1-2). Laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının sempatoadrenajik aktivitede yaptığı refleks artış sonucu, bir seri metabolik ve hormonal değişiklikler gelişir. Katekolamin deşarjı sonucu AKB ve KAH'da artış meydana gelmektedir (1,4). Taşikardi, miyokardın oksijen tüketimini artırırken, diyastolik dolun süresini kısaltmakta, bu da koroner kan akımını azaltmaktadır. Bu yanıt genellikle 5 dakikadan daha kısa sürmesine rağmen her entübasyonda gerçekleşmektedir. Bu durum; normal sağlıklı bireylerde tolere edilebilirken, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, intrakraniyal basınç yüksekliği, göz yaralanması olan hastalarda morbidite ve mortalite riskini arttırabilmektedir. Bu istenmeyen olayların gelişmemesi için sempatoadrenajik yanıt engellenmelidir (5).

Entübasyona bağlı istenmeyen yan etkileri ortadan kaldırmak için; uygulanan genel anestezinin derinleştirilmesi, duyuşal reseptörlerin ve afferent sinirlerin lokal anestezik ajanlarla blokajı için genel anestezi eşliğinde laringeal alana topikal anestezi uygulanması, işlemden birkaç dakika önce intravenöz lidokain verilmesi, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatörler, alfa ve beta adrenajik blokörler kullanılması, prekürarizasyon, anestezi indüksiyonu öncesinde kısa etkili opioidler, magnezyum ve kalsiyum kanal blokörü uygulanması gibi önlemler alınabilir (6).

Bu çalışmada, genel anestezi uygulamasının indüksiyonunda normotansif hastalarda laringoskopi ve endot-

rakeal entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin giderilmesinde intravenöz ve plasebo kontrollü olarak lidokain veya esmolol veya fentanilin etkilerini karşılaştırmayı amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Klinikleri hastalarında yapıldı. Kontrollü, prospektif, rastlantısal ve çift kör olarak planlandı. Yazılı olur onayı alınan, ASA I-II (Tablo I), 18-70 yaşları arasında elektif ürolojik operasyon planlanan 80 olgu rastgele 4 grup oluşturularak çalışmaya alındı.

Gruplar: Grup P (n=20) plasebo 1 ml kg⁻¹ serum fizyolojik(SF), Grup L (n=20) lidokain 1,5 mg kg⁻¹, Grup E (n=20) esmolol 1,5 mg kg⁻¹, Grup F (n=20) 2 µg kg⁻¹ fentanil iv bolus yapılan grup olacak şekilde ayrıldı.

Kalp Hızı <50/dk veya >100/dk, arteriyel kan basıncı <90/60 veya >180/100 mmHg, birinci derece kalp bloğu, hasta sinüs sendromu, kardiyojenik şok, ciddi kalp yetmezliği (sol ventrikül disfonksiyonu – EF <%30), ciddi kapak hastalığı, kalp tamponadı, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, bronkospazm, periferik damar hastalığı, nöropsikiyatrik hastalığı olanlar, endokrin hastalığı olanlar, alerjik reaksiyon hikayesi, ideal ağırlığının %35 üstünde veya %20 altında olanlar, intrakraniyal vasküler patolojisi bulunanlar (anevrizma, AV malformasyon vb.), gebeler, emziren anneler, kronik ilaç ve alkol bağımlıları, beta blokör, antihipertansif, sempatomimetik, kalsiyum kanal blokörü, MAO inhibitörü kullananlar, beta blokör ve opioid kullanımı için kontrendikasyonu olanlar ve entübasyon güçlüğü beklenen hastalar, endotrakeal entübasyonu tek seferde ve 30 saniyenin altında gerçekleştirilemeyen ya da entübasyona bağlı komplikasyon gözlenen hastalar çalışmaya alınmadı ve ya çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmamızda tek bir araştırmacı tarafından hızlı, uygun ve doğru olarak hazırlanan aynı volümde ilaçlar,

Tablo I: Grupların cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı ortalamaları, ASA ve EKS analizi tablosu

	Plasebo (1,5ml/kg) (n=20)	Lidokain (1,5 mg/kg) (n=20)	Esmolol (1,5mg/ kg) (n=20)	Fentanil (2 µg/kg) (n=20)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	5/15	7/13	7/13	5/15	
Yaş	46,35±15,68	46,55±14,14	46,55±13,86	48,80±13,03	0,940
Ağırlık (kg)	76,95±14,54	72,30±11,11	79,10±12,61	78,05±9,67	0,187
ASA (I/II)	11/9	12/8	13/7	12/8	
EKS (3/4/5)	5/11/4	6/11/3	6/11/3	8/10/2	

ASA : Amerikan Anestezistler Derneği (ASA)'ne göre hastaların preoperatif fiziksel durum sınıflandırılması

EKS : Entübasyon Kalite Skorlaması (Skor sayısı/hasta sayısı)

Ağırlık ortalama ± standart sapma

entübasyondan önce eşit zaman aralığında (entübasyondan 4 dk önce) ve eşit enjeksiyon süresiyle (30 saniyede intravenöz yavaş bolus) kullanıldı. Araştırmacılar (entübasyonu yapan çalışmacı ve ayrıca ilacı uygulayan ve sonuçları kaydeden çalışmacılar) hangi ilacı uyguladıklarını bilmiyorlardı. 80 hastanın tümü tek bir araştırmacı tarafından entübe edildi. Tüm hastalar yukarıda ifade edilen kriterlere uygundu ve hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı.

Tüm hastaların bir gün önceden fizik muayeneleri yapıldı, laboratuvar tetkikleri değerlendirildi ve operasyonla ilgili bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Tüm hastalar sekiz saat aç bırakıldı ve premedikasyon uygulanmadı. Hastalar entübasyon yapılırken laringoskopi sırasında entübasyon kalitesi skorlaması ile değerlendirildi (Tablo II) (3).

Hastalara operasyon öncesi premedikasyon odasında 18 G iv kanül ile el sırtından damar yolu açıldı. 10 ml $\text{kg}^{-1} \text{sa}^{-1}$ %0,9'luk izotonik NaCl infüzyonuna başlandı. Ameliyathaneye alınan hastalara Datex-Ohmeda (Cardi-cap 5) monitör ile standart DII ve V5 derivasyonunda EKG, otomatik non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO_2) monitörizasyonu uygulandı. Çalışma boyunca hastanın pozisyonu değiştirilmedi. Anestezi indüksiyonunda tiyopental-Na 6 mg kg^{-1} ve rokuronyum 0,8 mg kg^{-1} olarak uygulandı. Hastaların sistolik, diyastolik, ortalama arter basınçları (SAB, DAB, OAB) ve kalp atım hızları (KAH) aşağıda belirtilen 8 zamanda ölçüldü:

Başlangıç (T_1): SAB, DAB, OAB, KAH indüksiyondan 2 dk önce bazal değer olarak ölçüldü.

İndüksiyon öncesi (T_2): SAB, DAB, OAB, KAH indüksiyondan hemen önce ölçüldü.

İndüksiyondan 2 dk sonra (T_3): SAB, DAB, OAB ve KAH indüksiyon başından 2 dk sonra, entübasyondan hemen önce ölçüldü.

Entübasyon sonrası 1.dk (T_4): SAB, DAB, OAB ve KAH entübasyon sonrası 1. dk ölçüldü.

Entübasyon sonrası 2.dk (T_5): SAB, DAB, OAB ve KAH entübasyon sonrası 2. dk ölçüldü.

Entübasyon sonrası 3.dk (T_6): SAB, DAB, OAB ve KAH entübasyon sonrası 3. dk ölçüldü.

Entübasyon sonrası 4.dk (T_7): SAB, DAB, OAB ve KAH entübasyon sonrası 4. dk ölçüldü.

Entübasyon sonrası 5.dk (T_8): SAB, DAB, OAB

ve KAH entübasyon sonrası 5. dk ölçüldü.

Cerrahi insizyona, kayıt işlemini takiben izin verildi. Her üç grupta da ortalama arter basıncının başlangıç değerine göre %30 azalması hipotansiyon, kalp tepe atımının 50 atım/dk ve altında olması bradikardi olarak değerlendirildi. Hipotansiyon gelişen hastalara 5 mg efedrin iv, bradikardi gelişen hastalara 0,01 mg kg^{-1} atropin iv uygulandı. Kas gevşemesine ihtiyaç duyulduğunda 0,15 mg kg^{-1} rokuronyum iv uygulandı. Yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, alerjik reaksiyon vb.) kaydedildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 15 programı kullanılmıştır. İsimsel (nominal) değişken olan cinsiyet ile sıralı (ordinal) değişkenler olan ASA (Amerikan Anestezistler Derneği'ne göre hastaların preoperatif fiziksel durum sınıflandırılması) ve EKS (Entübasyon Kalite Skorlaması) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını araştırmak için nonparametrik Ki-kare testi kullanılmıştır.

Sayısal (nicel) değişkenler olan yaş ve ağırlık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını araştırmak için sırasıyla yaş değişkeni açısından grupların normal dağılım göstermesi ve varyanslarının homojen olması nedeniyle parametrik One-way ANOVA; ağırlık değişkeni açısından ise grupların normal dağılım göstermemesi ve varyanslarının homojen olmaması nedeniyle nonparametrik Kruskal Wallis testi yapılmış ve $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmanın diğer sayısal (nicel) değişkenleri olan KAH, SAB, DAB ve OAB'nın gruplarda zamana bağlı karşılaştırılması tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (Two way ANOVA) kullanılarak yapılmıştır. İki faktörlü varyans analizinde grup-zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu durumlarda; farklılığı yaratan grup veya grupları tespit etmek amacıyla ardarda gelen zaman birimleri için farklar alınarak Kruskal Wallis testi yapıldı. Kruskal Wallis testinde anlamlı fark bulunan yani, Kruskal Wallis test sonuçları %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen gruplardan hangilerinin anlamlı olduğunu bulmak için Mann Whitney U testi yapıldı. Çalışmada 4 grup olduğundan Mann-Whitney U testini değerlendirmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve yeni

Tablo II: Entübasyon Kalite Skorlaması

	1	2	3	4
Laringoskopi	Çok rahat	Rahat	Zor	İmkansız
Vokal kordlar	Açık	Hareketli	Kapanmaya eğilimli	Kapalı
Öksürme	Yok	Diafram hareketli	Belirgin	Şiddetli

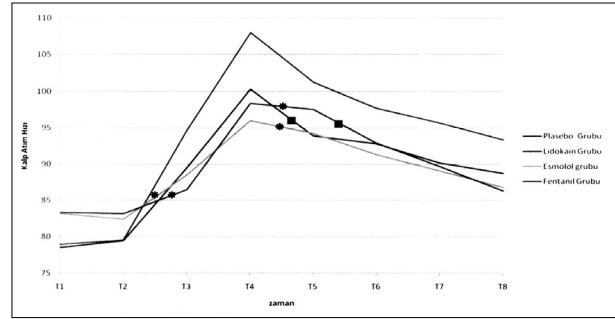
$\alpha = \alpha/6 = 0,008$ şeklinde alınarak, p (*, ▲, ■, ❖) < 0,008 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Örneklem Büyüklüğü: Ardışık herhangi iki takip zamanı arasında hemodinamik ölçümlerdeki değişim yönünden gruplardan en az ikisi arasında %10'luk bir farkın, %80 power ve %5 yanılma düzeyinde, istatistiksel olarak önemliliğini test etmek için grupların her birine en az 18'er denek alınması öngörüldü. %10'luk fark bilgisine hem yapılan pilot çalışma hem de klinik deneyimler sonucunda ulaşıldı.

BULGULAR

Gruplar arasında cinsiyet, ASA ve EKS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1). Laringoskopi ve entübasyon sırasında KAH, OAB, DAB ve SAB değerlerindeki artışı önlemede esmolol ve fentanil gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde başarı sağlanabilmişken lidokain ve plasebo gruplarında yetersiz kalmıştır.

KAH için Grup-zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) olduğundan grup ortalamalarının farkları alınarak yapılan Kruskal Wallis analizinde T3 (entübasyondan hemen önce) ile T2 (indüksiyondan hemen önce) arasındaki farkın ($p\# = 0,006$), T5 (entübasyon



Grafik 1: Gruplara ve zamana göre kalp atım hızları grafiği

* ,▲ ,■ ,❖ : istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,008$);

- * :Plasebo grubunu göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık var
- ▲ :Lidokain ile Esmolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var
- :Lidokain ile Esmolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var
- ❖ :Esmolol ile Fentanil grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

sonrası 2. dk) ile T4 (entübasyon sonrası 1. dk) arasındaki farkın ($p\# = 0,001$) ve T6 (entübasyon sonrası 3. dk) ile T5 (entübasyon sonrası 2. dk) arasındaki farkın ($p\# = 0,012$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p\# < 0,05$) (Tablo IV). Bu farkların hangi ilaç gruplarından kaynaklandığını saptamak için yapılan Mann-

Tablo III: Grupların kalp atım hızları açısından karşılaştırılması

KAH Zaman	Plasebo Grubu Ortalama±SS	Lidokain Grubu Ortalama±SS	Esmolol grubu Ortalama±SS	Fentanil Grubu Ortalama±SS
T1	78,95±10,33	78,50±11,29	83,20±7,90	83,35±9,83
T2	79,55±11,70	79,45±11,96	82,40±10,31	83,15±13,43
T3	94,70±10,27	89,50±11,53	88,50±8,40	86,50±11,48
T4	108,00±7,79	100,30±8,71	96,00±9,45	98,35±10,63
T5	101,25±6,67	93,90±8,53	94,25±11,15	97,55±10,98
T6	97,70±6,39	92,80±8,87	91,35±10,83	92,90±10,16
T7	95,65±6,82	90,15±9,07	89,05±10,59	89,65±10,56
T8	93,35±7,47	88,75±9,12	86,80±10,21	86,30±10,38

KAH: Kalp Atım Hızı

SS : Standart sapma

Tablo IV: Grupların ortalama arter basınçları açısından karşılaştırılması

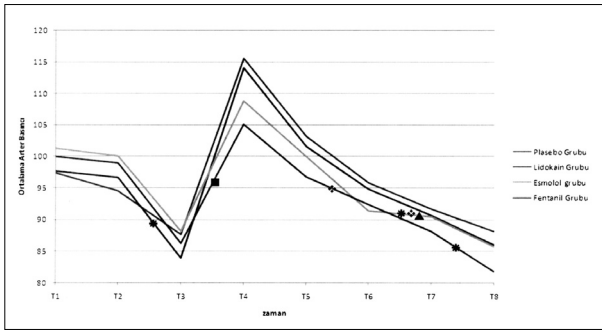
OAB zaman	Plasebo Grubu Ortalama±SS	Lidokain Grubu Ortalama±SS	Esmolol grubu Ortalama±SS	Fentanil Grubu Ortalama±SS
T1	97,35±10,15	97,60±10,27	101,25±8,80	99,90±6,84
T2	94,55±8,76	96,60±8,54	100,05±7,00	98,85±8,46
T3	87,65±7,50	83,90±8,19	88,15±9,70	86,20±9,76
T4	115,60±5,82	114,05±7,58	108,80±9,68	105,05±11,81
T5	103,20±6,17	101,50±7,35	99,90±9,63	96,70±8,02
T6	95,80±6,24	94,75±6,83	91,40±7,13	92,35±6,22
T7	91,70±5,97	90,65±6,28	90,45±7,01	88,10±7,69
T8	88,20±6,13	86,05±6,24	85,75±6,06	81,75±7,03

OAB: Ortalama Arter Basıncı

SS : Standart sapma

Whitney U testi ile kalp atım hızlarının istatistiksel anlamlı olarak induksiyon sonrası (T3) ile induksiyon öncesi (T2) arasında esmolol ($p^* = 0,007$) ve fentanil ($p^* = 0,002$) gruplarında plasebo grubuna göre daha az yükseldiği; entübasyon sonrası 2. dk (T5) ile entübasyon sonrası 1. dk (T4) arasında plasebo grubunda esmolol ($p^* = 0,002$) ve fentanil ($p^* = 0,001$) gruplarına göre daha fazla düştüğü, entübasyon sonrası 2. dk (T5) ile entübasyon sonrası 1. dk (T4) arasında lidokain ($p^* = 0,001$) grubunda fentanil grubuna göre daha fazla düştüğü; entübasyon sonrası 3. dk (T6) ile entübasyon sonrası 2. dk (T5) arasında fentanil ($p^* = 0,007$) grubunda lidokain grubuna göre daha fazla düştüğü görülmüştür (Grafik 1, Tablo III).

OAB için Grup-zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) olduğundan grup ortalamalarının farkları alınarak yapılan Kruskal Wallis analizinde induksiyon sonrası (T3) ile induksiyon öncesi (T2) arasındaki farkın ($p\# = 0,018$), entübasyon sonrası 1.dk (T4) ile en-



Grafik 2: Gruplara ve zamana göre ortalama arter basınçları grafiği

*,▲,■,◆: istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,008$);

* :Plasebo grubunu göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

▲ :Lidokain ile Esmolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

■ :Lidokain ile Esmolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

◆ :Esmolol ile Fentanil grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

tübasyon öncesi (T3) arasındaki farkın ($p\# = 0,006$), entübasyon sonrası 3.dk (T6) ile entübasyon sonrası 2.dk (T5) arasındaki farkın ($p\# = 0,031$), entübasyon sonrası 4. dk (T7) ile entübasyon sonrası 3. dk (T6) arasındaki farkın ($p\# = 0,007$) ve entübasyon sonrası 5.dk (T8) ile entübasyon sonrası 4.dk (T7) arasındaki farkın ($p\# = 0,042$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu farkların hangi ilaç gruplarından kaynaklandığını saptamak için yapılan Mann-Whitney U testi ile ortalama arter basınçlarının istatistiksel anlamlı olarak induksiyon sonrası (T3) induksiyon öncesine (T2) göre lidokain ($p^* = 0,003$) grubunda plasebo grubuna göre daha fazla düştüğü; entübasyon sonrası 1. dk (T4) ile entübasyon öncesi (T3) arasında lidokain ($p^* = 0,004$) grubunda fentanil grubuna göre daha fazla arttığı; entübasyon sonrası 3. dk (T6) ile entübasyon sonrası 2. dk (T5) arasında esmolol ($p^* = 0,004$) grubunda fentanil grubuna göre daha fazla düştüğü; entübasyon sonrası 4. dk (T7) ile entübasyon sonrası 3. dk (T6) arasında esmolol grubunda plasebo ($p^* = 0,003$), lidokain ($p^* = 0,005$) ve fentanil ($p^* = 0,008$) gruplarına göre daha az düştüğü; entübasyon sonrası 5. dk (T8) ile entübasyon sonrası 4. dk (T7) arasında fentanil ($p^* = 0,005$) grubunda plasebo grubuna göre daha fazla düştüğü görüldü (Grafik 2, Tablo IV).

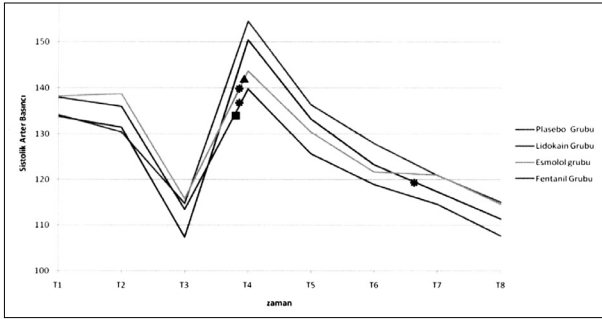
SAB için Grup-zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) olduğundan grup ortalamalarının farkları alınarak yapılan Kruskal Wallis analizinde T4 (entübasyon sonrası 1.dk) ile T3 (entübasyondan hemen önce) arasındaki farkın ($p\# = 0,001$), T7 (entübasyon sonrası 4.dk) ile T6 (entübasyon sonrası 3.dk) arasındaki farkın ($p\# = 0,002$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu farkların hangi ilaç gruplarından kaynaklandığını saptamak için yapılan Mann-Whitney U testi ile sistolik arter basınçlarının istatistiksel anlamlı olarak entübasyon sonrası 1.dk (T4) ile entübasyon öncesi (T3) arasında esmolol ($p^* = 0,003$) ve fentanil ($p^* = 0,002$) gruplarında plasebo grubuna göre; esmolol ($p^* = 0,001$) ve fentanil ($p^* = 0,001$) gruplarında lidokain grubuna gö-

Tablo V: Grupların sistolik arter basınçları açısından karşılaştırılması

SAB Zaman	Plasebo Grubu Ortalama±SS	Lidokain Grubu Ortalama±SS	Esmolol grubu Ortalama±SS	Fentanil Grubu Ortalama±SS
T1	134,20±12,52	133,85±14,82	138,30±10,35	138,00±9,15
T2	130,40±13,18	131,45±14,29	138,80±10,29	136,05±12,06
T3	114,80±8,15	107,35±8,98	115,80±12,71	113,45±12,46
T4	154,50±10,08	150,40±12,41	143,65±13,79	139,80±15,49
T5	136,35±11,04	133,25±12,10	130,45±12,88	125,65±13,19
T6	128,00±9,87	123,30±8,93	121,65±10,31	118,95±10,16
T7	120,95±7,96	117,30±8,20	121,00±11,49	114,60±12,12
T8	115,05±8,36	111,35±6,84	114,55±8,51	107,70±9,03

SAB: Sistolik Arter Basıncı

SS : Standart sapma



Grafik 3: Gruplara ve zamana göre sistolik arter basınçları grafiği

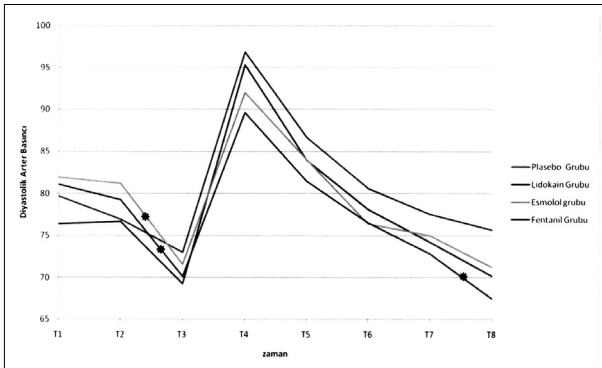
*,▲,■,❖: istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,008$);

* :Plasebo grubunu göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

▲ :Lidokain ile Esmolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

■ :Lidokain ile Esmolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

❖ :Esmolol ile Fentanil grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var



Grafik 4: Gruplara ve zamana göre diyastolik arter basınçları grafiği

*,▲,■,❖: istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,008$);

* :Plasebo grubunu göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

▲ :Lidokain ile Esmolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

■ :Lidokain ile Esmolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

❖ :Esmolol ile Fentanil grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var

Tablo VI: Grupların diyastolik arter basınçları açısından karşılaştırılması

DAB zaman	Plasebo Grubu Ortalama±SS	Lidokain Grubu Ortalama±SS	Esmolol grubu Ortalama±SS	Fentanil Grubu Ortalama±SS
T1	79,70±10,09	76,40±10,12	81,90±6,87	81,10±6,83
T2	76,95±7,84	76,65±8,92	81,20±6,60	79,25±6,79
T3	73,00±7,58	69,25±9,32	71,60±6,94	70,15±8,73
T4	96,85±5,91	95,30±7,83	92,00±8,31	89,60±8,80
T5	86,65±4,90	83,95±6,31	84,00±8,19	81,50±7,63
T6	80,60±6,11	78,10±7,21	76,40±7,05	76,50±6,60
T7	77,55±6,39	74,25±7,41	75,00±6,13	72,85±6,40
T8	75,65±6,79	70,20±7,53	71,25±6,06	67,50±7,14

DAB : Diyastolik Arter Basıncı

SS : Standart sapma

re daha az yükseldiği; entübasyon sonrası 4.dk (T7) ile entübasyon sonrası 3.dk (T6) arasında esmolol grubunda lidokain ($p^*=0,002$) ve plasebo ($p^*=0,001$) gruplarına göre daha az düştüğü görülmüştür.(Grafik 3, Tablo V)

DAB için Grup-zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olduğundan grup ortalamalarının farkları alınarak yapılan Kruskal Wallis analizinde induksiyon sonrası (T3) ile induksiyon öncesi (T2) arasındaki farkın ($p\#=0,005$), entübasyon sonrası 5. dk (T8) ile entübasyon sonrası 4. dk (T7) arasındaki farkın ($p\#=0,008$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu farkların hangi ilaç gruplarından kaynaklandığını saptamak için yapılan Mann-Whitney U testi ile diyastolik arter basınçlarının istatistiksel anlamlı olarak induksiyon sonrası (T3) ile induksiyon öncesi (T2) arasında esmolol ($p^* = 0,001$) ve fentanil ($p^* = 0,007$) gruplarında plasebo grubuna göre; entübasyon sonrası 5.dk (T8) ile entübasyon sonrası 4. dk (T7) arasında fentanil grubunda plasebo grubuna göre ($p^* = 0,001$) daha fazla düştüğü görüldü (Grafik 4,Tablo VI).

TARTIŞMA

Bu çalışma laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı hemodinamik değişikliklerin kontrol altında tutulabilmesi için entübasyondan 4 dk önce iv bolus şeklinde yapılan $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ lidokain veya $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ esmolol veya $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil veya plasebo etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmada KAH ve Arteriyel Kan Basıncı (AKB; SAB, DAB, OAB) değerleri esmolol ve fentanil gruplarında daha iyi kontrol altında tutulabilmişken, lidokain ve plasebo gruplarında hemodinaminin kontrolünde yetersiz kalmıştır.

Lidokain, fentanil ve esmolol uygulanması konusunda literatürde farklı doz, zamanlama, uygulama biçimi (bolus, infüzyon) ve ilaçların kombinasyonu şeklindeki uygulamalar ile farklı sonuçlar mevcuttur. Bizden önce yapılmış diğer çalışmaların da ışığında, ilaçların etkin-

liklerinin en yüksek olduğu aralıklar göz önünde bulundurularak (lidokain 1,5-8 dk; fentanil 3-6 dk ve esmolol 2-9 dk aralığında pik etkinlik) laringoskopi ile çalışma ilaçlarının verilmesi arasındaki süre 4 dk olarak belirlendi (7-9).

Lidokainin serum düzeyi 5 mg ml⁻¹ üzerinde iken santral sinir sistemine etki ederek kardiyovasküler depresyon yapabildiği ve öksürük refleksini baskıladığı bilinmektedir (7). Çeşitli yayınlarda hava yolundaki uygulamalarda (entübasyon, ekstübasyon, laringoskopi) hemodinaminin kontrolü amacıyla önerilen doz 1,5 mg kg⁻¹ iv olup, işlemden 3-4 dk önce uygulanması gerektiği belirtilmiştir (8-11). Biz de çalışmamızda lidokaini entübasyondan 4 dk önce 1,5 mg kg⁻¹ dozunda verdik. Önerilen ve etkin olduğu bildirilen doz ve sürede kullanmamıza rağmen lidokainin endotrakeal entübasyon ve laringoskopiye bağlı gelişen SAB ve KAH artışını önlemede etkisiz olduğunu gördük. Çalışmalarında Chremmer-Jorgensen B. ve ark., iv lidokaini entübasyondan 2 dk önce (12); Laurito C. ve ark., 1 dk önce 2 mg kg⁻¹ (13); Samaha ve ark., entübasyondan 2 dk önce 1,5 mg kg⁻¹ (14); Feng CK ve ark. ise 3 dk önce 2 mg kg⁻¹ şeklinde uygulamış (15); SAB ve KAH artışına karşı korumada etkisiz bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde entübasyondan 4 dk önce 1,5 mg kg⁻¹ dozda verdiğimiz lidokainin SAB ve KAH artışına karşı korumada etkisiz kaldığını bulduk. Çalışmamız da dahil olmak üzere tüm bu çalışmalarda laringoskopi ve endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtın kontrolünde yetersiz kalınmasının premedikasyon verilmemesi (bu çalışmalar içinde sadece Chremmer-Jorgensen B. ve ark.ları (12) induksiyondan 2 saat önce oral 0,3 mg kg⁻¹ diazepam ile premedikasyon sağlamışlardır), lidokainin yetersiz dozda uygulanması ve/veya laringoskopi için yeterli süre beklenmemesine bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Fentanil, endotrakeal entübasyon ve laringoskopiye hemodinamik yanıtı santral opioid reseptörlerini bloke ederek engeller (16). Çalışmamızda fentanil entübasyondan 4 dk önce 2 µg kg⁻¹ dozda verilmiş; endotrakeal entübasyon ve laringoskopi sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiye önlediği sonucuna varılmıştır. Steven ve ark. entübasyondan 2 dk önce 200 µg (2,5 µg kg⁻¹) (17); Feng CK. ve ark. ise 3 dk önce 3 µg kg⁻¹ uyguladıkları iv fentanilin (15) trakeal entübasyona cevapta KAH artışını değil fakat AKB artışını köreltmede etkili olduğunu bildirmişlerdir. Iyer V. ve ark. ise çalışmasında iv fentanili artan dozlarda entübasyondan 4 dk önce vermiş, 3 µg kg⁻¹ dozun başlaması ile preindüksiyon üzerindeki ortalama arteriyel basınç artışını önlediği fakat 10 µg kg⁻¹ dozun KAH artışını önlemede gerekli ol-

duğunu bildirmişlerdir (18). Fentanilin, endotrakeal entübasyon ve laringoskopi sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiye önlemede etkisiz olduğunu bildiren birçok çalışmanın yanında literatürde bunun tersini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Fentanili Splinter W. ve ark.ları (17) entübasyondan 4 dk önce 1,5 ve 3 µg kg⁻¹ dozlarında, Chung F ve ark.ları entübasyondan 4 dk önce 3 µg kg⁻¹ dozunda (19); Sam ve ark.ları ise entübasyondan 3 dk önce 5 µg kg⁻¹ dozunda uygulamış (20); KAH ve SAB artışını önlemede etkili olduğu bildirmişlerdir. Kautto UM. ve ark. çalışmalarında 2 µg kg⁻¹ fentanilin artmış AKB ve KAH'nı önemli ölçüde kontrol altında tuttuğunu, 6 µg kg⁻¹ dozun ise bu yanıtları tamamen ortadan kaldırdığını tespit etmişlerdir (21). Biz de çalışmamızda fentanili entübasyondan 4 dk önce 2 µg kg⁻¹ dozda verdik ve bu çalışmalara benzer şekilde endotrakeal entübasyon ve laringoskopi sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiye önlediği sonucuna vardık.

Fentanilin kullandığı bu çalışmalar incelendiğinde etkinlikteki farkları yaratan en önemli faktörlerin fentanilin yeterli dozda yapılmasının yanında fentanil yapıldıktan sonra maksimum analjezik etkinin görüldüğü 3-6 dk aralığında entübasyonun yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Premedikasyon ise bu farkı yaratan faktörler içinde ikinci planda gibi gözükmemektedir, çünkü fentanil etkinliğini kısmi veya tam bulan her iki grup çalışmada da premedikasyon verilen ve verilmeyen çalışmalar vardır. Fentanilin önce AKB'a etkinliği olduğu; dozu arttıkça da KAH üzerine olan etkisinin de belirginleştiği görülmektedir.

Bilindiği gibi beta blokörler, laringoskopi ve trakeal entübasyon ile meydana gelen sempatoadrenerjik yanıtla bağlı hipertansiyon ve taşikardiye kalp ve damarlar üzerinde bulunan beta reseptörleri bloke ederek baskılar (22). Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β₁ reseptörleri bloke etmektedir. Esmololün etkisinin başlaması çok hızlıdır ve etki süresi oldukça kısadır. Eliminasyon yarı ömrü yalnızca 9 dk'dır (23). Bu özellikleri esmolole; kan basıncı ve özellikle kalp hızının acil kontrolünde parenteral β blokörler arasında kendine özgü bir kullanışlılık sağlamaktadır (24). Bolus dozların uygulanmasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dk'da, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dk'da başlar (25). Çalışmamızda esmolol, entübasyondan 4 dk önce 1,5 mg kg⁻¹ dozda verilmiş; hipertansiyon ve taşikardiye önlediği sonucuna varılmıştır.

Oğurlu ve ark. çalışmalarında iv esmololü; entübasyondan 2 dk önce 1,5 mg kg⁻¹ (26), Kumar ve Korpinen ve ark. entübasyondan 2 dk önce 2 mg kg⁻¹ (27), Samaha ve ark. entübasyondan 2 dk önce 1,5 mg kg⁻¹ (14), Christoph ve ark. ise entübasyondan 90 sn. önce 1 mg

kg⁻¹ veya 2 mg kg⁻¹ (28) dozlarda kullanmışlardır. Bazı çalışmalar ise bizim çalışmamızda da olduğu gibi esmololün hem SAB hem de KAH artışına karşı güvenli ve tutarlı koruma sağladığını ortaya koymaktadır. Steven ve ark. iv esmololü entübasyondan 2 dk önce 150 mg (29); Parnass S. ve ark. entübasyondan 2,5–3 dk önce 100–200 mg (30); Feng CK ve ark. ise entübasyondan 3 dk önce 2 mg kg⁻¹ dozunda kullanmış (15); kalp hızı ve kan basıncındaki artışa karşı güvenli bir koruma sağladığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda entübasyondan 4 dk önce verilen 2 µg kg⁻¹ dozda fentanil veya 1,5 mg kg⁻¹ esmolol entübasyona bağlı hipertansiyon ve taşikardiyi önlemede etkili olmuştur. Yapılmış birçok çalışma ve meta analiz sonucu yan etkilerin ciddiyetini ve insidansını azaltmak için uygun hastalara esmololün küçük bir yükleme dozu sonrasında da sürekli iv infüzyon şeklinde verilmesinin uygun olacağı ortaya konmuştur. Biz pratikte uygulama kolaylığı açısından bolus uygulamayı seçtik ve bu dozda ciddi bir hipotansif etkiye rastlamadık.

Bilinen veya şüpheli iskemik kalp hastalığı olan hastalar entübasyon stresinden en fazla korunması gereken hastalardır. Bununla birlikte, bu hastaların entübasyon esnasında hemodinamik kontrolün değerlendirildiği bir çalışmada kontrol grubu olarak bulunması düşük bir ihtimaldir (31). Dolayısıyla bu amaçla farklı ajanların kullanımının etkinliği sağlıklı hastaların alındığı çalışmalarla belirlenebilir. Ayrıca tedavi alıp almamasına bağlı olmaksızın hipertansif hastalarda entübasyona bağlı gelişen arteriyel basınç değişimleri aynı yaştaki normotansif hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (32–33). Bununla birlikte hipertansif hastaların değerlendirildiği altı çalışmanın hepsinde, esmololün etkisinin de yan etkilerinin de sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda değerlerden farklı olmadığı gözlenmiştir (22,34,35,36,37,38). Biz çalışmamızda entübasyondan 4 dk önce iv 1,5 mg kg⁻¹ dozda kullandığımız esmololün havayolu manipülasyonu ile indüklenen taşikardi ve kan basıncı artışını azaltmada etkili olduğunu ve bu dozda ciddi bir hipotansif etkisinin olmadığını tespit ettik. Newsome ve ark. yaptıkları esmolol çalışmasında kardiyak fonksiyonun diğer parametreleri (kardiyak indeks, sistemik vasküler direnç, pulmoner arter kama basıncı) incelenmiştir ve sonuçta esmolol kullanımının, özellikle yüksek dozlardaki hipotansif etkisinden dolayı, iyi sol ventrikül fonksiyonu olan hastalar hariç iskemik kalp hastalarında sınırlandırılması gerektiği belirtilmiştir (38).

Çalışmamız normotansif ve kalp hastalığı olmayan hastalarda yapılmış; uyguladığımız doz ve zamanlama ile esmolol ve fentanilin endotrakeal entübasyon ve la-

ringoskopiye bağlı gelişen hipertansiyonu ve taşikardiyi önlemede etkin olduğu görülmüştür. Kontrolsüz şekilde gelişen aşırı taşikardi ve hipertansiyon miyokardiyal O₂ kullanımında kritik artışla ilişkili olabilir ve koroner arter hastalığı için risk faktörü olan hastalarda iskemik değişiklikleri presipite edebilir. Bilinen veya şüpheli iskemik kalp hastalığı olan hastalar entübasyon stresinden en fazla korunması gereken hastalardır; dolayısıyla çalışmamızda başarılı bulduğumuz esmolol ve fentanilin yalnız başlarına veya kombinasyonlarının etkinlikleri bu hasta gruplarında da araştırmaya değerdir.

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Sema TURAN

100. yıl Mahallesi, Hülya Sokak 8/10,

Çankaya / Ankara, Turkey

e-posta (e-mail): semakultufan@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1983 Sep;55(9):855-60.
2. Kayhan Z. Entübasyonun Fizyopatolojik Etkileri ve Komplikasyonları. *Klinik Anestezi* 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 2004, 267–73.
3. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji. Anestezi uygulaması.* Lange 4. Baskı Güneş Kitapevi Ankara 2008; 10.
4. Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler DI, Joly V, Chauvin M. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 2002 Dec;89(6):857-62.
5. Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon, *Klinik Anestezi Genişletilmiş* 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004; 243-306.
6. Morgan EG; Mikhail MS, Murray MJ. *Anaesthesia for patients with cardiovascular disease.* *Clinical Anesthesiology*, 3th Ed. Appleton & Lange, Stamford 2002: 393–4.
7. Mikawa K, Nishina K, Takao Y, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation: comparison of verapamil, lidocaine, and verapamil-lidocaine combination. *Anesth Analg.* 1997 Nov;85(5):1005-10.
8. Hamaya Y, Dohi S. Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology.* 2000 Jul;93(1):95-103.
9. Lev R, Rosen P. Prophylactic lidocaine use preintubation: a review. *J Emerg Med.* 1994 Jul-Aug;12(4):499-506.
10. Morgan EG; Mikhail MS, Murray MJ, et af. In: *Airway management. Clinical Anesthesiology* 3rd edition. New York: The McGrawHill Companies; 2002. 59-85.
11. Bidwai AV, Bidwai VA, Rogers CR, Stanley TH. Blood-pressure and pulse-rate responses to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine. *Anesthesiology.* 1979 Aug;51(2):171-3.

12. Chraemmer-Jørgensen B, Høilund-Carlson PF, Marving J, Christensen V. Lack of effect of intravenous lidocaine on hemodynamic responses to rapid sequence induction of general anesthesia: a double-blind controlled clinical trial. *Anesth Analg.* 1986 Oct;65(10):1037-41.
13. Laurito CE, Baughman VL, Becker GL, Polek WV, Riegler FX, VadeBoncouer TR. Effects of aerosolized and/or intravenous lidocaine on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in outpatients. *Anesth Analg.* 1988 Apr;67(4):389-92.
14. Samaha T, Ravussin P, Claquin C, Ecoffey C. Prevention of increase of blood pressure and intracranial pressure during endotracheal intubation in neurosurgery: esmolol versus lidocaine. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15(1):36-40.
15. Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY. A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1996 Jun;34(2):61-7.
16. Kayaalp O.: Narkotik (Opioid) Analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji.* 6. baskı, 1992 cilt 2;1987-2030
17. Splinter WM, Cervenka F. Haemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in geriatric patients: effects of fentanyl, lidocaine and thiopentone. *Can J Anaesth.* 1989 Jul;36(4):370-6.
18. Iyer V, Russell WJ. Induction using fentanyl to suppress the intubation response in the cardiac patient: what is the optimal dose? *Anaesth Intensive Care.* 1988 Nov;16(4):411-7.
19. Chung F, Evans D. Low-dose fentanyl: haemodynamic response during induction and intubation in geriatric patients. *Can Anaesth Soc J.* 1985 Nov;32(6):622-8.
20. Chung KS, Sinatra RS, Halevy JD, Paige D, Silverman DG. A comparison of fentanyl, esmolol, and their combination for blunting the haemodynamic responses during rapid-sequence induction. *Can J Anaesth.* 1992 Oct;39(8):774-9.
21. Kautto UM. Attenuation of the circulatory response to laryngoscopy and intubation by fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1982 Jun;26(3):217-21.
22. Miller DR, Martineau RJ, O'Brien H et al. Effects of alfentanil on the hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. *Anesth Analg.* 1993 May;76(5):1040-6.
23. Kayaalp O. Beta adrenerjik Reseptör Blokörleri, *Tıbbi Farmakoloji,* 10. Baskı, 2002;1130-1140.
24. Turlapaty P, Laddu A, Murthy VS, Singh B, Lee R. Esmolol: a titratable short-acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. *Am Heart J.* 1987 Oct;114(4 Pt 1):866-85.
25. Sintetos AL, Hulse J, Pritchett EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol administered as an intravenous bolus. *Clin Pharmacol Ther.* 1987 Jan;41(1):112-7.
26. Oğurlu M, Uğur B, Gezer E., Gursoy F. Endotrakeal entübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler esmololun etkisi *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi* 2005; 3:23-28.
27. Korpinen R, Simola M, Saarnivaara L. Effect of esmolol on the hemodynamic and electrocardiographic changes during laryngoscopy under propofol-alfentanil anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1998;49(2):123-32.
28. Kindler CH, Schumacher PG, Schneider MC, Urwyler A. Effects of intravenous lidocaine and/or esmolol on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: a double-blind, controlled clinical trial. *J Clin Anesth.* 1996 Sep;8(6):491-6.
29. Helfman SM, Gold MI, DeLisser EA, Herrington CA. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol? *Anesth Analg.* 1991 Apr;72(4):482-6.
30. Parnass SM, Rothenberg DM, Kerchberger JP, Ivankovich AD. A single bolus dose of esmolol in the prevention of intubation-induced tachycardia and hypertension in an ambulatory surgery unit. *J Clin Anesth.* 1990 Jul-Aug;2(4):232-7.
31. Roy WL, Edelist G, Gilbert B. Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesthesiology.* 1979 Nov;51(5):393-7.
32. Thomson IR. The haemodynamic response to intubation: a perspective. *Can J Anaesth.* 1989 Jul;36(4):367-9.
33. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foëx P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1971 Jun;43(6):531-47.
34. Low JM, Harvey JT, Prys-Roberts C, Dagnino J. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. VII: Adrenergic responses to laryngoscopy. *Br J Anaesth.* 1986 May;58(5):471-7.
35. Cucchiara RF, Benefiel DJ, Matteo RS, DeWood M, Albin MS. Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology.* 1986 Nov;65(5):528-31.
36. Ebert JP, Pearson JD, Gelman S, Harris C, Bradley EL. Circulatory responses to laryngoscopy: the comparative effects of placebo, fentanyl and esmolol. *Can J Anaesth.* 1989 May;36(3 Pt 1):301-6.
37. Girard D, Shulman BJ, Thys DM, Mindich BP, Mikula SK, Kaplan JA. The safety and efficacy of esmolol during myocardial revascularization. *Anesthesiology.* 1986 Aug;65(2):157-64.
38. Newsome LR, Roth JV, Hug CC Jr, Nagle D. Esmolol attenuates hemodynamic responses during fentanyl-pancuronium anesthesia for aortocoronary bypass surgery. *Anesth Analg.* 1986 May; 65(5):451-6.