



Nöroanestezi ve Nöro Yoğun Bakımda Esmolol Kullanımı

Use of Esmolol in Neuroanesthesia and Neuro Intensive Care

Yasemin GÜNEŞ

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Yazışma Adresi: Yasemin GÜNEŞ / E-posta: ygunes@cu.edu.tr

ÖZ

Esmolol, hızlı etki başlangıçlı ve etki süresi kısa olan (yalnızca 10-20 dakika) β_1 kardiyoselektif bir ajandır. Bu etki esmololu hemodinamik olarak kararsız hastaların tedavisinde çekici yapmaktadır. Esmololun aynı zamanda antinoseptif ve anestetik koruyucu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Esmolol, entübasyon veya ekstübasyona bağlı olan kardiyovasküler yanıtı zayıflatır ve hipertansiyonu kontrol altına alır. Esmolol intravenöz infüzyon veya bolus dozlarında uygulanabilir. İntrakraniyal cerrahi geçiren hastaların uyanması sırasında serebral kan akımındaki artışı önler. Buna ek olarak, beta adrenesepör antagonistleri deneysel çalışmalarda fokal serebral iskemi sonrası nöroprotektif etki gösterir. Bu derlemede hipertansif kriz, nöroanestezi ve nöro- yoğun bakımda β_1 adrenerjik reseptör antagonisti olan esmololun güvenliği ve etkinliği değerlendirildi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Esmolol, Nöroanestezi, Nörokritik bakım, Hipertansiyon, Nöron koruma

ABSTRACT

Esmolol is a unique cardioselective β_1 -receptor blocking agent with a rapid onset and short duration of action (only 10 to 20 minutes). This effect makes esmolol very attractive for the treatment of hemodynamically unstable patients. Esmolol is also reported to exert antinociceptive and anesthetic sparing effects. Esmolol attenuates cardiovascular responses to intubation or extubation and control of the hypertension. It may also be administered as an intravenous infusion or in bolus doses. Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. In addition, beta-adrenoreceptor antagonists provide neuroprotective effects after focal cerebral ischemia in experimental settings. In this review we assessed the safety and efficacy of the β_1 -specific, adrenergic receptor antagonist esmolol in hypertensive emergency, neuroanesthesia and neurocritical care.

KEYWORDS: Esmolol, Neuroanesthesia, Neurocritical care, Hypertension, Neuroprotection

GİRİŞ

İntrakraniyal girişimler, ağırlı uyaran varlığında kardiyovasküler değişimlerin sık olduğu girişimlerdir. İntrakraniyal kompliyansı bozulmuş ve intrakraniyal basıncı (IKB) artmış olan hastalarda; indüksiyon, entübasyon, çivili başlık uygulaması, kraniyotomi, ekstübasyon sırasında ve postoperatif dönemde hemodinamik stabilitenin sağlanması oldukça önemlidir (47, 19).

Serebrovasküler olaylarda elektrokardiyografik değişikliklerin görülebileceği ilk kez 1947 yılında Byer tarafından bildirilmiştir (8). Akut subaraknoid kanaması (SAK) olan ve öykülerinde kardiyak patolojisi bulunmayan olgularda anormal elektrokardiyogram (EKG) değişikliği insidansının %63.2 olduğu belirtilmiştir (38). Elektrokardiyogramdaki bu değişikliklerin genellikle hayati tehlike yaratmadığı kabul edilir ve çoğu hastada geçicidir. Ancak bazı olgularda yaşamı tehdit eden örneğin ventriküler flutter veya fibrilasyon veya torsade pointe gibi aritmiler gözlenebilir. SAK'ı olan olgularda en sıklıkla repolarizasyon anomalilerinin görüldüğü ve zayıf prognozu olan olgularda ise ST değişikliklerinin sık olarak gözleendiği, bununla birlikte oluşan bu EKG değişikliklerinin sonuçları

etkilemediği gösterilmiştir (51). Porter ve ark. da (48) postero-lateral hipotalamusun uyarılmasıyla EKG'de repolarizasyon değişikliği ve ST-T dalgası anormalliği olduğunu vurgulamışlardır. Patofizyolojisinde otonomik kardiyovasküler kontrolün imbalansı suçlanmıştır. EKG değişikliklerinin aynı zamanda beyindeki hipotalamik merkezlerin etkilenmesi veya vagus sinirinin aşırı uyarılması sonucu görüldüğü de belirtilmiştir. Subaraknoid kanamadan ölen hastalar patolojik olarak incelendiğinde kalpte miyositolizis ve nadiren intraventriküler hemoraji saptanmıştır (33). İnmelerde görülen EKG değişikliklerinin oranı ise subaraknoid kanamalarda görülen EKG değişikliklerinden daha yüksektir, çünkü temelde bir koroner arter hastalığı (KAH) olma ihtimali yüksektir (23).

Beta Adrenerjik Reseptörler ve Esmolol

Adrenerjik reseptörler; serebral kan akımının kontrolünde ve serebral metabolizmada rol oynamaktadır (23). Esmololün sağlıklı gönüllülerde de serebral kan akımını etkilemediği gösterilmiştir (27). Ayrıca, nörocerrahi geçiren olgularda uyanma dönemindeki serebral kan akımındaki artışın esmolol ile önleendiği gösterilmiştir (24). Kısa etki süreli bir beta bloker olan esmololun elektrokonvülfiz tedavi öncesinde

uygulanmasıyla serebral kan akımında önemli bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (57).

Esmolol ve Farmakolojik Özellikleri

Esmolol, beta 1 selektif (kardioselektif) adrenerjik reseptör blokeridir. Kısa eliminasyon yarı ömrüne sahiptir [(ortalama 9dk (4 -16 dk)] ve klerensi 285 ml/dk/kg 'dir. (17.1 L/saat/kg)]. Alfa distribisyonu yarı ömrü yaklaşık 2 dakikadır. Bolus uygulamayı takiben sürekli infüzyon verildiğinde 2 dk içerisinde etki gösterir ve 5 dk içerisinde %90 oranında beta blokaj etki görülür. Beta blokaj etkisinin tamamıyla ortadan kalkması infüzyonun sonlandırılmasından 18 ile 30 dk içerisinde olur. Esmololun eliminasyonu renal ve hepatic fonksiyondan bağımsızdır, eritrosit sitozollerinde esterazlar yoluyla asit metaboliti ve matanole metabolize olur. Asit metabolit renal yolla elimine olur, esmololden 1/1500 aktiviteye sahiptir. Klinik olarak esmolol kısa süreli adrenerjik blokaj gereken durumlarda (örneğin cerrahi stimulus veya trakeal entübasyon sırasında) kolayca titre edilebilmesi ve infüzyonun sonlandırılmasını takiben yan etkilerin hızla geri döndürülmesi nedeniyle kritik veya stabil olmayan olgularda kullanılmaktadır (1,3).

Trakeal Entübasyonda Esmolol

Burney ve Winn (7), ilk kez kraniyotomilerde laringoskopi ve entübasyon sırasında intrakraniyal basıncın (IKB) arttığını göstermişlerdir. Serebrovasküler patolojisi olan hastalarda, laringotrakeal entübasyona bağlı hipertansiyon ve kalp atım hızının (KAH) artması intraserebral kanamaya ve beyin ödemeine yol açabilir.

Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diyastolik arter basıncının (DAB) idamesi oldukça önemlidir. Esmolol, DAB'nı sistolik arter basıncına (SAB) göre daha az düşürür. Bu özelliklerinden dolayı esmolol, trakeal entübasyon ve cerrahi uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan hemodinamik değişiklikleri önlemede etkin bir seçenek haline gelmiştir.

Adrenerjik blokerler, geçici entübasyon yanıtından daha uzun süre etkili olmalarının yanı sıra hipotansiyon veya bradikardiye yol açabilirler (3). Ancak, ultra kısa etkili kardioselektif bir beta bloker olarak esmolol için bu tip olumsuzlukların geçerli olmadığına yönelik çalışmalar son zamanlarda dikkat çekmektedir (12,45). Yapılan bu çalışmalarda daha sıklıkla lidokain ve/veya kısa etki süreli opioidler ile karşılaştırılan esmololun diğer ajanlara benzer olarak eşdeğer etki oluşturduğu veya daha üstün olduğu belirtilmektedir (13,28,35,52). Nonkardiyak cerrahi uygulanan ASA (American Society Anesthesiologist; Amerikan Anestezistler Derneği) II-IV grubu, 80 hastada plasebo, 200 mg lidokain, 200 µg fentanil veya 150 mg esmolol trakeal entübasyon öncesinde uygulanarak hemodinamik değişiklikler karşılaştırılmıştır. Entübasyon sırasında ve sonrasında maksimum kalp hızı artışının plasebo, lidokain ve fentanil gruplarında birbirine benzer olup, esmolol grubunda çok daha az KAH'daki artışın minimal olduğu bildirilmiştir (%18±%5). SAB' daki artış ise plasebo grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olup gruplar arasında bir fark saptanmamıştır (28).

Levitt ve ark. (35), izole kafa travmalı hastalarda (ort GKS 7.9± 4.0) acil entübasyona bağlı gelişen hemodinamik değişiklikleri baskılamak amacıyla esmolol (2 mg/kg) ve lidokaini karşılaştırmışlardır. Her iki ajanın da entübasyona sekonder gelişen hemodinamik değişiklikleri benzer oranda baskıladıklarını ve hemodinamik yanıtın engellenmesinde esmololün lidokaine alternatif olabileceğini bildirmişlerdir. Samaha ve ark. (52) ise laringoskopi ve entübasyondan önce aynı dozda uygulanan (1.5 mg/kg) lidokain ve esmololun benzer hemodinamik değişikliklere yol açtığını, buna karşın serebral perfüzyon basıncı ve intrakraniyal basınçtaki artışı tam olarak baskılamadıklarını bildirmişlerdir.

Erişkinlerde entübasyondan 2.5-3 dk. önce uygulanan bolus 100-200 mg esmololun trakeal entübasyon veya cerrahi stimulusa bağlı adrenerjik yanıtı engellediği gösterilmiştir (46). Bu çalışmada entübasyon sonrasında KAH'daki artış oranı plaseboda %40 iken 100 mg esmolol ile %16, 200 mg esmolol ile %14 olarak belirlenmiştir. Ökten ve ark. (42) yaşları 20-65 arasında değişen hipertansif ve normotansif olgularda entübasyona sekonder gelişen hiperdinamik yanıtın engellenmesinde iki farklı dozda esmololu karşılaştırmışlardır. Normotansif olan olgulara 1 mg/kg esmolol, hipertansif olan olgulara ise 2 mg/ kg esmolol uygulanmıştır. Hipertansif ve normotansif hastalarda kullanılan dozlarda esmolol ile entübasyona bağlı gelişen hemodinamik değişikliklerin (KAH, SAB ve OAB) kontrolünün iyi sağlandığı belirtilmiştir. Figueredo ve ark.nın (17) yapmış oldukları bir meta-analizde ise esmololün 11 farklı doz protokolü değerlendirilmiştir. Laringoskopi ve entübasyon sırasındaki kalp atım hızı ve kan basıncı artışının baskılanmasındaki en etkin esmolol protokolünün 500 µg/kg yüklemenin ardından 200-300 µg/kg/dk infüzyon olduğu vurgulanmıştır.

Hipertansif Krizler

Hipertansif krizler, hipertansif acil ve bir an önce müdahale gerektiren hipertansiyon olarak iki ana başlıkta incelenir.

Hipertansif acilde kan basıncı (KB) >180/120 mm Hg'dir ve ilerleyici end-organ hasarı ile birlikte (50). Bunlar; ensefalopati (%16), serebral enfarkt (%24), intrakraniyal kanama (%4.5), akut koroner sendromlar (%12), pulmoner ödem (%23), stabil olmayan anjina, dissekan aort anevrizması (%2) ve eklampsidir (11,44,50,59) (Tablo I). Gelişen bu tablolarda mutlak kan basıncı düzeyinden çok, kan basıncının artış hızı önemlidir. Uzun süreli hipertansif hastalar >200 mmHg SAB'nı ve >150 mmHg diyastolik arter basıncını hipertansif ensefalopati gelişmeksizin tolere edebilirken, çocuklar veya gebelerde >100 mmHg diyastolik arter basıncında ensefalopati ortaya çıkabilir.

Bir an önce müdahale gereken hipertansiyonda ise; end-organ hasarı olmaksızın kan basıncında ciddi yükselme görülmektedir. Olgularda ciddi baş ağrısı, dispne, epistaksis ve ağır anksiyete bulunabilir (11,44,50,59).

Şiddetli hipertansiyonda vasküler oteoregülasyon yeteneği bozulmuştur. Bu nedenle, antihipertansif tedavinin ilk saatlerinde (1-2 saat) kan basıncı normal değerlere değil,

başlangıç değerinin % 20-25 altına düşürülmelidir. Sonraki 2 ile 6 saat içinde hedef kan basıncı 160/100-110 mmHg olmalı, sonraki 24-48 saatte kan basıncı normal değerlere doğru düşürülmelidir.

Kullanılacak ideal antihipertansif ajan hızlı etki etmeli, infüzyon halinde veriliyorsa infüzyon kesildiğinde etkinliği hızla ortadan kaybolmalı, kolay titre edilebilmeli ve ciddi yan etkisi potansiyeli (serebral hemodinamiyi bozmamalı) bulunmamalıdır. Önerilen antihipertansif ajanlar arasında, esmolol, fenoldopam, labetalol, nikardipin, clevidipin, sodyum nitroprussid (elde başka intravenöz ajan yok ise) sayılabilir.

Tablo I - Hipertansif Aciller

Hipertansif ensefalopati
Akut aortik diseksiyon
Akut miyokardial enfarkt
Akut koroner sendrom
Respiratuar yetmezlikle birlikte pulmoner ödem
Ciddi pre-eklampsi, HELLP sendromu, eklampsi
Akut renal yetmezlik
Mikroanjyopatik hemolitik anemi.

Akut Serebral Hadiselerde Kan Basıncı Kontrolü

Akut serebrovasküler hastalıklardan (iskemik inme, intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji) Amerika'da her yıl 780,000 kişi etkilenmektedir. Akut iskemik inme sıklıkla hipertansiyon ile birlikte, fakat sistolik arter basıncı 220 mmHg'yi veya diyastolik kan basıncı 120 mm Hg'yi aşmadığı takdirde tedavi edilmemesi önerilir (41).

Hipertansiyonla birlikte olan intraserebral hemorajide hematoma ekspansiyonunu minimize etmek için hipertansiyon ilk 3-6 saatlerde agresif olarak tedavi edilmesi önerilmektedir.

AHA/ASA önerilerine göre spontan intrakraniyal hemorajide kafa içi basıncın yüksek olduğu düşünülüyorsa (anormal pupil, CT parametreleri, GKS <8 ise) erken dönemde İKB monitorizasyonu yapılmalı ve 24 saat süresince ortalama arter basıncı < 130 mm Hg (SAB < 180 mm Hg) tutulmalı ve serebral perfüzyon basıncının 60-80 mmHg olması hedeflenmelidir. İKB yüksekliği yoksa 24 saat süresince orta derecede bir kan basıncı düşüklüğü sağlanmalı ve ortalama arter basıncı (OAB) 110 mm Hg'da (160 /90 mm Hg) tutulmaya çalışılmalıdır.

Tablo I: İK Hadiselerde Hedef Kan Basıncı ve Önerilen Yöntemler

Tablo	Hedef kan basıncı	Öneriler
Subaraknoid kanama	MAP 90–110 mm Hg SBP 120–150 mm Hg	>150 mmHg bir SKB re-rüptüre olmayı kolaylaştırır.
Intraserebral hemoraji	MAP 100–120 mm Hg SBP 140–160 mm Hg	Serebral perfüzyon sürdürülmeli, KB artışı hematomun genişlemesini önlemek için düşürülmeli
Akut iskemik inme	SKB 220 mm Hg'yi veya DKB 120 mm Hg'yi aşmadıkça ve trombolitikler verilmemişse kan basıncını düşürme.	İnfarktın etrafındaki beyin dokusunun canlılığı perfüzyona ve kollateralere bağlıdır. Kan basıncının düşürülmesi risk yaratabilir.

Tercih edilen antihipertansif ajanlar labetalol, nikardipin ve esmololdur. İntrakraniyal basıncı arttıracakları için nitroprussid ve hidralizinden kaçınılması tavsiye edilmektedir (41,58). Subaraknoid hemorajide de anevrizmanın yeniden kanamasını engellemek için sistolik kan basıncı <150 mm Hg tutulmalıdır.

Önerilen ajanlardan olan labetalol, α , β_1 ve β_2 -adrenerjik reseptörleri bloke eder. Labetalol hızlı etkilidir (5 dakika veya daha az), pik etkiye ulaşma zamanı 5-15 dakikadır ve bu etki yaklaşık 2-4 saat sürer (32). Kombine blojdan dolayı sistemik kan basıncı düşük iken kardiyak debi sürdürülür. Serebral kan akımı etkilenmediğinden dolayı serebrovasküler acillerde kontrol edilemeyen hipertansiyonun tedavisinde tercih edilmektedir (40). Bradikardi oluşabilir, o nedenle dakikadaki kalp atım hızı 60'ın altında ise genellikle önerilmez. Oral 20 mg uygulamanın ardından aralıklı olarak (10 dk.lık intervallerle) 20-80 mg uygulanarak hedef kan basıncına ulaşılan kadar total 300 mg'a kadar yapılabilir. Alternatif olarak 0.5 -2mg/ dk başlanarak (20-40 mg yükleme dozu ile veya yükleme dozu yapılmaksızın) ve kan basıncı istenilen düzeye gelene kadar sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Akut serebral hadiselerde hedef kan basıncı ve öneriler Tablo I'de gösterilmiştir. Esmolol ise daha öncede belirtildiği gibi kısa etki süreli selektif β_1 - adrenerjik reseptör blokeri olup, hemodinamik olarak instabil hastalarda tercih edilmektedir (1,3,18,49). Önerilen tedavi şekli yükleme dozunun ardından (500 μ g/kg), 25-300 μ g/kg/dk hızında infüzyon uygulanmasıdır.

Postoperatif Hipertansiyon

Postoperatif hipertansiyon genel cerrahide %6, kardiyak cerrahide %35-50 iken intrakraniyal cerrahide %54-92 oranında görülür. Akut ve erken postoperatif hipertansiyon ile intrakraniyal kanama arasında ilişki bulunmasına rağmen hipertansiyon her zaman ana neden değildir (4).

Kraniyotomi uygulanan olgularda ekstübasyon sonrasında gelişen hipertansiyon ve taşikardinin tedavisinde esmololün yeri vardır. Total intravenöz anestezi (TİVA) uygulanan ve yaşları 18-65 yaş arasında değişen ASA I-III grubu 60 supratentorial kraniyotomi geçiren olguların %82'nde ekstübasyondan sonra taşikardi ve hipertansiyon gelişmiştir. Hipertansiyon ve taşikardisi olan olgularda 500 ug esmolol yüklemenin ardından her iki dk' da bir doz artırılarak 50,100, 200 ve 300

ug'a kadar çıkarılmıştır. Ort. 200 ±50 ug infüzyon uygulanan olguların %92' nde taşikardi ve hipertansiyon 4.3 ±2.2 dk' da kontrol altına alınmıştır. Esmololun ortalama infüzyon süresi ise 29 ±8 dk olarak belirlenmiştir (6).

Yine ekstübasyon sonrası hipertansiyonun kontrolünde bolus enjeksiyon olmaksızın iki esmolol infüzyon dozu (100 ve 200 µg/kg/dk) karşılaştırılmış ve ekstübasyon sırasında yüksek doz esmolol uygulamasının düşük doza göre KAH ve SAB artışını daha etkin olarak engellediği belirlenmiştir (36).

Kraniyotomi sonrası acil hipertansiyon kontrolünde esmolol ile diğer diğer ilaç gruplarını karşılaştıran çalışmalar az sayıdadır. Goma ve ark. (20) tarafından kraniyotomilerde yapılan bir çalışmada, esmolol remifentanil ile karşılaştırılmıştır. Remifentanil grubunda 1 ug/kg 30-60' sn de remifentanil uygulanmış, SAB'ı <140 mmHg olana kadar ardından 0.25-0.5 ug/kg/dk infüzyon sürdürülmüştür. Esmolol grubunda ise esmolol 500 ug/kg iv bolus 30 sn. de uygulanarak ardından SAB'ı <140 mmHg olana kadar 100-300 ug/kg/dk infüzyon sürdürülmüştür. Kan basıncının düşme zamanı esmolol grubunda remifentanile göre daha hızlı olmuştur. (40+/-0.01 sn). Remifentanilin kan basıncının kontrolünde uygulanabileceği ve esmololün kontraendike olduğu kardiyak, astmatik ve kronik obsrükatif akciğer hastalığı olanlarda kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Serebral Hiperemi

Serebral hiperemi, nörocerrahi geçiren olgularda anestezi sonrası görülen ve nedeni tam olarak açıklanamayan bir tablodur. Grillo ve ark. (24) serebral hiperemide sempatik hiperaktivitenin rolünü araştırmışlardır. Ekstübasyondan itibaren anestezinin sonlandırılmasından 15. dk ya kadar esmolol (0.3 mg/kg/dk) verilmiştir. Anestezi öncesinde, cerrahi sırasında, ekstübasyonda ve sonrasında serebral kan akış hızı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı ve kardiyak debi ölçülmüştür. Esmolol grubunda serebral kan akış hızı ve kardiyak debi düşük saptanmıştır.

Beta adrenerjik blokerlerin serebral vazodilatör etkileri ve İKB üzerine anlamlı bir etkileri yoktur. Beta blokerlerin vazodilatasyonu inhibe ettiği ve alfa reseptörler yoluyla oluşan vazokonstriksiyona izin verdiği ve SKA'yı azalttığı hipotezi ortaya atılmıştır. Nitekim, akut miyokard enfarktüsü nedeniyle doku plazminojen aktivatörü uygulanan ve erken dönemde beta bloker verilen olgularda intrakraniyal kanama daha az oranda (%31) görülmüştür. Nitrogliserin, kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörleri ile intrakraniyal kanamada azalma sağlanamamıştır. Bu da bizi cerrahi sonrasında oluşan hipereminin sadece hipertansiyonun kontrolü ile önlemeyeceği sonucuna götürmektedir (5).

Kontrollü Hipotansiyon

Kontrollü hipotansiyon sistolik arter basıncının 80-90 mmHg, ortalama arter basıncının 50-65 mmHg 'ya düşürülmesi veya bazal ortalama arter basıncının %30 aşağıda tutulması olarak tanımlanır. Tek başına farmakolojik ajanlarla sağlanabildiği gibi kombine yöntemler de uygulanabilir. Tek başına kullanılan ajanlar arasında inhalasyon anestezikleri, sodium

nitroprussid, nitrogliserin, trimetofan kamsilat, alprostadiil (prostaglandin E1), adenozin, remifentanil gibi ilaçlar ve spinal anestezi sayılabilir. Tek başına veya kombine kullanılan ajanlar ise kalsiyum kanal antagonistleri (nikardipin), beta-adrenoseptor antagonistler (beta-blokerler; propranolol, esmolol] ve fenoldopamdir (16).

Spinal cerrahi uygulanacak hastalarda kontrollü hipotansiyonda tek başına esmolol ile esmolol ile birlikte akut normovolemik hemodilüzyonun (ANH) kan koruma üzerine etkisi araştırılmıştır. Esmolol, 500 µg/kg bolus uygulanıp ardından hedef OAB 55-65mmHg olacak şekilde 0-300µg/kg/dk infüze edilmiştir. Ortalama infüzyon süresinin ve homolog kan kullanımının (2-4 Ü) esmolol-ANH grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır. Spinal cerrahide orta dereceli ANH ile birlikte esmolol ile oluşturulan kontrollü hipotansiyonun komplikasyona yol açmaksızın kan korumayı artırdığı vurgulanmıştır (37).

İntraoperatif Anestezik, Postoperatif Analjezik Gereksinimi ve Esmolol

Kardiyoinhibitör etkilerinin yanısıra kısa etkili β1 adrenerjik reseptör antagonistlerinin antinosiseptif ve anestezik koruyucu etkilerinin olduğu hayvan ve insan çalışmalarıyla desteklenmiştir. Örneğin; N₂O ve morfin anestezisi uygulanan insanlarda cilt kesisi sırasında anestezik gereksiniminin esmolol ile azaldığı, isofluranın MAC (minimum alveoler konsantrasyon) değerlerini azalttığı veya ratlarda formalin enjeksiyonu sonrası nosiseptif yanıtların esmolol ile inhibe olduğu gösterilmiştir (30,31). Stanley ve ark. (54), kronik propranolol tedavisi uygulanan hastaların koroner arter by-pass cerrahisi sırasında sufentanil ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar son zamanlarda Chia ve ark. (10) tarafından da desteklenmiştir. Bu çalışmada, abdominal histerektomilerde esmolol kullanımı ile intraoperatif isofluran tüketiminin azaldığı bildirilmiştir. Antinosiseptif etkinin primer mekanizması tam olarak değerlendirilememiş olmasına rağmen bu etkilerin oluşmasında inhibitör G proteinin aktivasyonu veya opioid farmakokinetiğinin değişmesi, santral sinir sistemine nöronal akışta azalma ve retiküler aktivite edici sistemde modülasyon yoluyla analjezik ve anestezik gereksinimde azalmanın rol oynayabileceği belirtilmiştir. Özten (43), kraniyotomilerde esmolol infüzyonunun intraoperatif fentanil tüketimini azalttığını bildirmiştir.

Son yıllardaki çalışmaların sonuçları, esmololün anestetik ajan gereksinimini azalttığının yanısıra postoperatif analjezik ajan ihtiyacını da azaltabileceğini destekler yöndedir (2,10,39,43). İntraoperatif esmolol kullanımının (0.5 mg/kg esmolol, ardından 0.05mg/kg/dk infüzyon) histerektomilerde intraoperatif nosiseptif stimuluslara yanıtı zayıflattığı ve postoperatif morfin tüketimini azalttığı bildirilmiştir (10). Laparoskopik kole-sistektomide peroperatif esmolol infüzyonu ile remifentanil-ketamin infüzyonu uygulanarak postoperatif morfin tüketimi araştırılmış ve esmolol infüzyonu uygulanan olgularda postoperatif morfin tüketimi ve ağrı skorlarının remifentanil-ketamin grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (39). Desfluran anestezisi uygulanan laminektomilerde de 0.5 mg/kg yüklemenin ardından 100-125 ug/kg/dk esmolol

infüzyonu uygulandığında intraoperatif desfluran gereksiniminin ve postoperatif tramadol tüketiminin ($231,77 \pm 110,81$ mg - $83,67 \pm 57,98$ mg) kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir (2). Bu konuda yapılan çalışmaların sayısı henüz yeterli sayıda değildir, daha fazla araştırma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Beta-bloker ajanların bir opioid ajanın analjezik etkinliğini hangi mekanizma ile artırdığı tartışmalıdır. Beta adrenerejik antagonistlerin izole hücre membranlarında G-proteinlerini aktive ettikleri gösterilmiş ve bu özelliğin klonidin tarafından indüklenen santral analjezi mekanizmasına benzer olduğunu belirtilmiştir (25,26). Çok kısa etkili beta blokerler olan landiolol ve esmololun antinoseptif etkisi sıçanlarda dorsal root ganglionlarında tetradotoksin dirençli Na kanallarında (TTx-r Na) çalışılmıştır. Esmolol doz bağımlı olarak TTx-r Na kanallarını bloke etmiştir. Bu nedenle esmololun TTx-r Na kanal aktivitesi ile ilişkili ağrının yönetiminde yararlı olabileceği belirtilmiştir (55).

Nöron Koruma

Adreneseptör antagonistleri ile oluşan nöron korumada farklı mekanizmalar rol oynar. Sıçanlarda beta 2 reseptörlerin aktivasyonunun kanda glutamat seviyesinin homeostazında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (60). Propranololün ve diğer beta reseptör antagonistlerinin akut fokal serebral iskemide faydalı olduğu belirtilmektedir (9,21,34,53). Goyagi ve ark. (21), orta serebral arter oklüzyonu öncesinde ve 24 saat süresince salin, propranolol, carvedilol esmolol ve landiololu intravenöz uygulamışlardır. Aynı çalışmada bazı sıçanlara intratekal esmolol ve landiolol uygulanmıştır. Nörolojik defisit skorları ile kortikal ve striatum infark volümleri i.v propranolol, i.v carvedilol, i.v ve intratekal esmolol ile i.v ve intratekal landiolol gruplarında salin grubuna göre daha düşük belirlenmiştir. Bu çalışmada, fokal serebral iskemide beta reseptör antagonistlerinin uygulama yolundan bağımsız olarak koruyucu etki yaptığı vurgulanmıştır. Iwata ve ark. (29) izofluran anestezisi altındaki sıçanlara bilateral karotid oklüzyon ve sistemik hipotansiyon ile oluşturulan iskemide, iskemi öncesi ve sonrası landiolol, propranolol ve esmolol uygulamışlardır. Reperfüzyondan sonraki 5 gün süresince ilaçlara devam edilmiş olup, beynin histolojik analizlerinin sonrasında fonksiyonel inceleme yapılmıştır. Selektif beta 1 antagonist uygulanan sıçanlarda (esmolol ve landiolol) salin grubuna göre ölü hipokampal nöronların sayısının daha az olduğu tespit edilmiştir.

Sıçanlarda geçici fokal iskemiden sonra 30. dk sonra başlanıp 24 saat süresince esmolol ve landiolol verilerek, reperfüzyon sonrasında kortikal ve striatum infarkt volumü 1-4-7 günlerde değerlendirilmiştir. Beta adrenoreseptör antagonistlerinin infark volümlerini salin grubuna göre azalttığı belirtilmiştir (22).

Beyinde iskemik depolarizasyon süresi 210 sn'yi aştığında nörolojik hasarlar oluşmaktadır, komple nöronal hasar ise >400 sn üzerinde oluşmaktadır. Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada önbeyin iskemisi (hipokampal CA1 bölgesi) oluşturma modelinde 5 dk. süren bir iskemide esmololun

iskemik depolarizasyon süresini kısalttığı (6.60 ± 0.9 dk kontrol, 5.78 ± 0.86 dk esmolol) gösterilmiştir (14). Aynı araştırmacılar iskemi süresini 3 dakikaya indirdiğinde ise iskemik depolarizasyon süresinin kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır (3.44 ± 0.8 dk kontrol, 3.29 ± 0.6 dk), (15).

Beyin iskemisinde nöroprotektif etki oluşturması sonucu aynı etkiyi spinal kordda oluşup oluşturmadığı da araştırılmıştır. Sıçanlarda spinal kord iskemisinden 30 dk. önce başlayarak salin, esmolol ($200 \mu\text{g/kg/dk}$) ve landiolol ($50 \mu\text{g/kg/dk}$) reperfüzyon süresince infüze edilmiştir. Spinal kord iskemisi intraaortik balon oklüzyonu ile birlikte 10. dk.süresinde proksimal arter hipotansiyonu ile sağlanmıştır. Esmolol ve landiolol gruplarında motor defisit indeks skorları salin grubuna göre daha düşük saptanmıştır (56).

SONUÇ

Esmolol nöroanestezi uygulamasında endotrakeal entübasyon ve ekstübasyon sırasındaki hemodinamik yanıtı baskılamakta, anestezi ve analjezik ajan tüketimini azaltmakta ve postoperatif hipertansiyonu engelleyebilmektedir. Ayrıca esmolol nöroloji ve nöroşirürji yoğun bakım hastalarında hipertansif krizlerde kan basıncının kontrolünde kullanılan ve nöron koruma özelliği olduğu belirtilen bir beta blokerdir. Bununla birlikte esmolol ile ilgili daha geniş çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Angaran DM, Schultz NJ, Tschida VH: Esmolol hydrochloride: An ultrashort-acting, beta-adrenergic blocking agent. Clin Pharm 5:288-303,1986
2. Aydın MA: Laminektomilerde esmolol infüzyonunun intraoperatif ve postoperatif etkilerinin değerlendirilmesi. (Uzmanlık tezi), Adana: Çukurova Üniversitesi, 2010
3. Barbier GH, Shettigar UR, Appunn DO: Clinical rationale for the use of an ultra-short acting beta-blocker: Esmolol. Int J Clin Pharmacol Ther 33:212-218, 1995
4. Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A: Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. Anesthesiology 93:48-54,2000
5. Barron HV, Rundle AC, Gore JM, Gurwitz JH, Penney J: Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2. Am J Cardiol 85:294-298, 2000
6. Bilotta F, Lam AM, Doronzio A, Cuzzone V, Delfini R, Rosa G: Esmolol blunts postoperative hemodynamic changes after propofol-remifentanyl total intravenous fast-track neuroanesthesia for intracranial surgery. J Clinical Anesth 20: 426-430, 2008
7. Burney RG, Winn R: Increased cerebrospinal fluid pressure during laryngoscopy and intubation for induction of anesthesia. Anesth Analg 54:687-690, 1975
8. Byer E, Ashman R, Toth LA: Electrocardiograms with large upright T waves and long QT intervals. Am Heart J 33: 796-806, 1947

9. Capraro JA, Reedy DP, Latchaw JP, Slugg RM, Stowe NT, Lesser RP, Littler JR: Treatment of acute focal cerebral ischemia with propranolol. *Stroke* 15: 486–491, 1984
10. Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K: Role of beta-blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *BJA* 93:799-805, 2004
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 42:1206-1252, 2003
12. Coleman A, Jordan C: Cardiovascular responses to anaesthesia: Influence of beta-adrenoceptor blockade with metoprolol. *Anaesthesia* 35: 972-978, 1980
13. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC: The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 92: 352-357, 2001
14. Danura T, Takeda Y, Shiraishi K, Taninishi H, Morita K: Esmolol shortened duration of ischemic depolarization in the gerbil ASA Abstract Number: A 477, 2010
15. Danura T, Takeda Y, Shiraishi K, Naito H, Morita K: Effect of esmolol on ischemic depolarization in gerbils ASA Abstract number: A 1292, 2011
16. Degoute CS: Controlled hypotension: A guide to drug choice. *Drugs* 67:1053-1076, 2007
17. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM: Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 1011-1022, 2001
18. Gray RJ: Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short-acting beta-adrenergic block. *Chest* 93:398–403, 1988
19. Geszteszi Z, Mootz BL, White PF: The use of remifentanyl infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg* 89:1282-1287, 1999
20. Goma HM, Ali MZ: Control of emergence hypertension after craniotomy for brain tumor surgery. *Neurosciences* 14: 167-71, 2009
21. Goyagi T, Kimura T, Nishikawa T, Tobe Y, Masaki Y: Beta-adrenoceptor antagonists attenuate brain injury after transient focal ischemia in rats. *Anesth Analg* 103:658-663, 2006
22. Goyagi T, Horiguchi T, Nishikawa T, Tobe Y: Post-treatment with selective β_1 adrenoceptor antagonists provides neuroprotection against transient focal ischemia in rats. *Brain Res* 1343:213-217, 2010
23. Göktekin Ö: Serebrovasküler olaylarda elektrokardiyografi değişikliği. *Anadolu Kardiyol Derg* 4: 141-143, 2004
24. Grillo P, Bruder N, Auquier P, Pellissier D, Gouin F: Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 96:1145-1149, 2003
25. Hagelucken A, Naurnberg B, Harhammer R, Schunack W, Seifert R: Lipophilic beta-adrenoceptor antagonists are effective direct activators of G-proteins. *Biochem Pharmacol* 47: 1789-1795, 1994
26. Hayashi Y, Rabin BC, Guo TZ, Maze M: Role of pertussis toxin-sensitive G-proteins in the analgesic and anesthetic actions of α_2 -adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* 83: 816-822, 1995
27. Heinke W, Zysset S, Hund-Georgiadis M, Olthoff D, von Cramon DY. The effect of esmolol on cerebral blood flow, cerebral vasoreactivity, and cognitive performance: A functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology* 102: 41–50, 2005
28. Helfman SM, Gold MI, DeLisser EA, Herrington CA: Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: Lidocain, fentanyl, or esmolol? *Anesth Analg* 72: 482-486, 1991
29. Iwata M, Inoue S, Kawaguchi M, Nakamura M, Konishi N, Furuya H: Posttreatment but not pretreatment with selective beta-adrenoceptor 1 antagonists provides neuroprotection in the hippocampus in rats subjected to transient forebrain ischemia. *Anesth Analg* 110: 1126–1132, 2010
30. Johansen J, Flaishon R, Sebel P: Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol/nitrous oxide/morphine anesthesia. *Anesthesiology* 86: 364–371, 1997
31. Johansen J, Schneider G, Windsor A, Sebel PS: Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesth Analg* 87: 671–676, 1998
32. Kanot J, Allonen H, Kleimola T, Mantyla R: Pharmacokinetics of labetalol in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 19:41–44, 1981
33. Lanzino G, Kongable GL, Kassell NF: Electrocardiographic abnormalities after nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Anesthesiol* 6:156-162, 1994
34. Latchaw JP, Little JR, Slugg RM, Lesser RP, Stowe N: Treatment of acute focal cerebral ischemia and recirculation with d-propranolol. *Neurosurgery* 16:18–22, 1985
35. Levitt MA, Dresden GM: The efficacy of esmolol versus lidocaine to attenuate the hemodynamic response to intubation in isolated head trauma patients. *Academic Emergency Medicine* 8:19-24, 2001
36. Lim SH, Chin NM, Tai HY, Wong M, Lin TK: Prophylactic esmolol infusion for the control of cardiovascular responses to extubation after intracranial surgery. *Ann Acad Singapore* 29:447-451, 2000
37. Lim YJ, Kim CS, Bahk JH, Ham BM, Do SH: Clinical trial of esmolol-induced controlled hypotension with or without acute normovolemic hemodilution in spinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 74–78, 2003
38. Liu Q, Ding YH, Zhang JH, Lei H: ECG change of acute subarachnoid hemorrhagic patients. *Acta Neurochir Suppl.* 111:357-359, 2011
39. López-Álvarez S, Mayo-Moldes M, Zaballos M, Iglesias BG, Blanco-Dávila R: Esmolol versus ketamine-remifentanyl combination for early postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *Can J of Anaesth* 59:442-448, 2012
40. Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS, Paulson OB: Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth* 75:51–54, 1995

41. Owens WB: Blood pressure control in acute cerebrovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 13:205–211, 2011
42. Ökten MB, Ceyhan D, Sabuncu C: Hipertansif ve normotansif hastada esmololün trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı etkisi. *Türk Anest Rean Dergisi* 39:249-256, 2011
43. Özten GS: Intrakranial cerrahide profilaktik esmolol infüzyonunun hemodinami ve fentanil tüketimine etkisi. (Uzmanlık tezi), İstanbul: Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005
44. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, Makris T, Papademetriou V: Hypertension crisis. *Blood Press* 19: 328-336, 2010
45. Parnass S, Rothenberg D, Kerchberger J, Ivankovich A: Single dose of esmolol for prevention of hemodynamic changes of intubation in an ambulatory surgery unit. *Anesthesiology* 71: A12, 1989
46. 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* 2:232-237, 1990
47. Pasternak JJ, Lanier WL: Neuroanesthesiology Review—2005. *J Neurosurg Anesthesiol* 18:93-105, 2006
48. Porter RW, Kamikawa K, Greenhoot JH: Persistent electrocardiographic abnormalities experimentally induced by stimulation of the brain. *Am Heart J* 64: 815-819, 1962
49. Reynolds RD, Gorczyński RJ, Quon CY: Pharmacology and pharmacokinetics of esmolol. *J Clin Pharmacol* 26 Suppl. A A3–A14, 1986
50. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M: Hypertensive crisis. *Cardiol Rev* 18:102-107, 2010
51. Sakr YL, Lim N, Amaral AC, Ghosn I, Carvalho FB, Renard M, Vincent JL: Relation of ECG changes to neurological outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol* 96:369-373, 2004
52. 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* 15:36-40, 1996
53. Standefer M, Little JR: Improved neurological outcome in experimental focal cerebral ischemia treated with propranolol. *Neurosurgery* 18:136–140, 1986
54. Stanley TH, de Lange S, Boscoe MJ, de Bruijn N: The influence of chronic preoperative propranolol therapy on cardiovascular dynamics and narcotic requirements during operation in patients with coronary artery disease. *Can J Anesth* 29:319-324, 1982
55. Tanahashi S, Iida H, Dohi S, Oda A, Osawa Y, Yamaguchi S: Comparative effects of ultra-short-acting beta1-blockers on voltage-gated tetrodotoxin-resistant Na⁺ channels in rat sensory neurons. *Eur J Anaesthesiol* 26:196-200, 2009
56. Umehara S, Goyagi T, Nishikawa T, Tobe Y, Masaki Y: Esmolol and landiolol, selective beta1 adrenoceptor antagonists, provide neuroprotection against spinal cord ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 110:1133-1137, 2010
57. van der Starre PJ, Lemmens HJ, Chandel A, Brock-Utne JG, Solvason HB: The effects of esmolol and labetalol on cerebral blood flow velocity during electroconvulsive therapy. *Eur J Anaesthesiol* 25:174-176, 2008
58. Weiss MH, Spence J, Apuzzo ML, Heiden JS, McComb JG, Kurze T: Influence of nitroprusside on cerebral pressure autoregulation. *Neurosurgery* 4:56–59, 1979
59. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P: Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 27:144-147, 1996
60. Zlotnik A, Klin Y, Gruenbaum BF, Gruenbaum SE, Ohayon S, Boyko M, Sheiner E, Aricha-Tamir B, Shapira Y, Teichberg VI: The activation of β_2 -adrenergic receptors in naïve rats causes a reduction of blood glutamate levels: Relevance to stress and neuroprotection. *Neurochem Res* 36:732-738, 2011