

## Elektif Grade 3-4 Cerrahi Uygulanan Hastalarda Esmolol Kullanımının İntraoperatif Sevofluran, Fentanil Kullanımı ve Perioperatif Analjezik İlaç Tüketimine Etkisi

### The Effect of Esmolol Use on Intraoperative Sevoflurane, Fentanyl Use and Perioperative Analgesic Drug Consumption in Patients Undergoing Elective Grade 3-4 Surgery

Hafize Gülşah ÖZCAN<sup>1</sup> , Tuğba BİNGÖL TANRIVERDİ<sup>2</sup> , Burcu AVCI ÖZBALIK<sup>3</sup> , Melek GÜRA ÇELİK<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Özel Acıbadem Ankara Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Sağlık bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>3</sup>İskenderun Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Hatay, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

#### Öz.

**Amaç:** Perioperatif dönem, stresli ve hızlı değişen fizyolojik cevaplarla karakterize bir dönemdir. Bu dönemde birçok faktör ve uyarın sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna yol açarak başta taşikardi olmak üzere çeşitli hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu dönemde meydana gelen stres ve hemodinamik değişikliklerin artmış kardiyak hasar, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beta blokerler, sempatolitik etkileri sayesinde strese bağlı olarak meydana gelen bu olumsuz sonuçları önleyebilir. Esmolol hidroklorür, hızlı başlangıç ve çok kısa etki süresine sahip olan selektif bir  $\beta$ -1 reseptör blokeridir. Bu çalışmadaki amacımız, kalp dışı operasyona giden ve kardiyak olay gelişimi açısından orta-yüksek riskli olan hastalarda perioperatif esmolol kullanımının, perioperatif hemodinamiye, tüketilen inhalasyon ajanı ve narkotik madde miktarına ve postoperatif tüketilen analjezik ilaç miktarına etkisini araştırmaktır.

**Materyal ve metod:** Genel anestezi altında elektif grade 3-4 üroloji ve genel cerrahi ameliyatları uygulanacak ve revize edilmiş kardiyak risk indeksi ve Mangano klinik kriterlerine göre perioperatif kardiyak olay gelişimi açısından orta-yüksek risk taşıyan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, esmolol (n = 20) ve kontrol grubuna (n = 20) randomize edildiler. Esmolol grubuna, esmolol 500  $\mu$ g/kg/dk 1 dakika süresince intravenöz (i.v.) yüklemesi yapıp kalp atım hızı <80/dk. olacak şekilde esmolol infüzyonu, kontrol grubuna ise aynı süre boyunca % 0,9 NaCl i.v. verildi.

**Bulgular:** Her iki grup arasında yaş (P = 0.910), cinsiyet (P = 0.519), cerrahi grade (P = 0.288) ve ASA skorları (P = 0.218) açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, esmolol grubunda ilaç yüklemesi sonrası kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter basıncı (OAB) bazal değere göre anlamlı olarak azalırken, kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik oluşmadı. Gruplar arasında operasyon süresince sevofluran tüketimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı, ancak esmolol grubunda ek fentanil gereksinim sıklığının anlamlı olarak daha düşük olduğu (P = 0.047) ve kullanılan fentanil miktarının anlamlı olarak daha az olduğu (P = 0.039) görüldü. Postoperatif dönemde esmolol grubunda KAH ve OAB değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Ancak, postoperatif ağrı ve morfin tüketimi ortalaması açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

**Sonuç:** Nonkardiyak cerrahi uygulanan orta-yüksek riskli hastalarda esmolol kullanımının perioperatif ve postoperatif dönemde etkin bir hemodinamik stabilizasyon sağladığını ve perioperatif kullanılan narkotik miktarını azalttığını gösterdik. Ancak, tüketilen inhalasyon ajanı ve postoperatif kullanılan analjezik madde miktarı üzerine anlamlı bir etkisini saptayamadık.

**Anahtar Kelimeler:** Nonkardiyak cerrahi, Kardiyak risk, Esmolol, Analjezi

#### Abstract

**Background:** Perioperative period is characterized by stressful and rapidly changing physiological responses. During this period, many factors and stimuli lead to the activation of the sympathetic nervous system, causing various hemodynamic changes, mainly tachycardia. Studies showed that stress and hemodynamic changes occurring during this period are associated with increased cardiac damage, morbidity and mortality. Beta blockers can prevent these negative results due to stress, thanks to their sympatholytic effects. Esmolol hydrochloride is a selective  $\beta$ -1 receptor blocker with a rapid onset and very short duration of action. Our aim in this study is to investigate the effect of perioperative esmolol use on perioperative hemodynamics, the amount of inhalation agent and narcotic consumed, and the amount of analgesic drug consumed postoperatively in patients undergoing non-cardiac operation and at moderate-high risk for the development of cardiac events.

**Materials and Methods:** 40 patients undergoing elective grade 3-4 urology and general surgery operations under general anesthesia and have medium-high risk of perioperative cardiac event development according to the revised cardiac risk index and Mangano criteria were included in the study. Patients were randomized to esmolol (n=20) and control group (n=20). Esmolol group was loaded with esmolol 500  $\mu$ g/kg/min for 1 minute intravenously (i.v.) and maintained as the heart rate to be <80/min., whereas 0.9% NaCl i.v. was given to the control group.

**Results:** There was no significant difference between two groups in terms of age (P=0.910), gender (P=0.519), surgical grade (P=0.288), and ASA scores (P=0.218). However, heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) decreased significantly after drug loading compared to basal value in esmolol group, whereas there was no significant change in control group. There was no difference between two groups in terms of sevoflurane consumption, but the frequency of additional fentanyl requirement (P=0.047) and the amount of consumed fentanyl (P=0.039) were significantly lower in esmolol group. In the postoperative period, it was detected that HR and MAP values were significantly lower in esmolol group than control group. However, there was no difference between two groups in terms of postoperative pain and morphine consumption.

**Conclusions:** We demonstrated that use of esmolol provides an effective hemodynamic stabilization in the perioperative and postoperative period and reduces the amount of consumed narcotics perioperatively in patients undergoing noncardiac surgery with medium-high risk. However, we could not detect a significant effect of esmolol on the amount of consumed inhalation agent and postoperative analgesic use.

**Key Words:** Noncardiac surgery, Cardiac risk, Esmolol, Analgesia

#### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Hafize Gülşah ÖZCAN  
Özel Acıbadem Ankara Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü,  
Ankara, TÜRKİYE

E-mail: hgulsah@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 05.07.2022

Kabul tarihi / Accepted: 05.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1140199

*Bu araştırma makalesi, Dr. Hafize Gülşah ÖZCAN'ın tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.*

## Giriş

Perioperatif dönem stresli, karışık ve hızlı değişen fizyolojik cevaplarla karakterize bir dönemdir (1,2). Anestezi ve cerrahinin stresi, ağrı, hipoksi ve azalmış veya artmış kan hacmi hastalarda sempatik sinir sisteminin uyarılmasına ve bir takım hemodinamik değişimlere neden olur. Sonuç olarak, taşikardi ve hipertansiyon gelişerek miyokardın oksijen tüketimi artmakta ve bu durum da iskemi, infarktüs veya aritmilere yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, koroner arter hastalığı olan ve/veya koroner arter hastalığı için yüksek risk taşıyan hastalarda perioperatif instabil bir hemodinaminin, artmış kardiyak morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,4). Bu nedenle, yüksek riskli hastalarda intraoperatif ve postoperatif kardiyak olay insidansını düşürmek için kalp atım hızının artışı önlemek veya artmış kalp atım hızını düşürmek etkin bir tedavi yöntemi olabilir (4).

İnhalasyon anestezikleri günlük pratikte en sık kullanılan anestezi ajanlarından. Ancak, inhalasyon anestezikleri strese bağlı oluşan cevapları baskılamada çoğu zaman yeterli değildir. Bu nedenle, intraoperatif dönemde strese bağlı oluşan cevapları önlemek/baskılamak için ek olarak opioid kullanımı gerekmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, cerrahi girişim sırasında oluşan akut hemodinamik yanıtları baskılamak için sempatolitik ilaçların opioidlere alternatif olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Bu amaçla en çok kullanılan ilaçlar beta blokerlerdir. Beta blokerlerin perioperatif sempatolizis için başarıyla kullanıldığı gösterilmiştir (5).

Yapılan çalışmalarda, beta blokerlerin nonkardiyak cerrahi hastalarındaki perioperatif kardiyak hasarı önleyebileceği ve uzun dönem kardiyak sonuçları iyileştirebileceği gösterilmiştir (6). Esmolol hidroklorür, hızlı başlangıç ve çok kısa etki süresine sahip olan, asıl olarak kalp kasında bulunan  $\beta$ -1 reseptörleri inhibe eden kardiyoselektif adrenerjik reseptör blokeridir (7). Bu çalışmadaki amacımız; kalp dışı operasyona girecek olan orta ve yüksek riskli hastalarda perioperatif esmolol infüzyonu kullanımının, perioperatif hemodinamiye, tüketilen inhalasyon ajanı ve narkotik madde miktarına, postoperatif tüketilen analjezik ilaç miktarına ve postoperatif yan etkilere olan etkisini araştırmaktır.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra (tarih: 20.03.2012, karar no: 20/1), hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde yapılmıştır. Genel anestezi altında grade 3-4 elektif üroloji ve genel cerrahi ameliyatları uygulanan ve Revize Edilmiş Kardiyak Risk İndeksi ve Mangano tarafından düzenlenmiş klinik kriterlere göre perioperatif kardiyak olay gelişimi açısından orta ve yüksek risk taşıyan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

Operasyonların büyüklüğünü derecelendirmek için cerrahi grade sınıflaması yapılmıştır. Buna göre grade 3 cerrahi: 1 – 4 saat süren, transfüzyon gerektirecek kanama olabilecek,

vital organların orta derecede etkilendiği operasyonlar (mide rezeksiyonu, abdominal histerektomi, orta kulak ameliyatı, vb.) olarak tanımlanırken, grade 4 cerrahi: uzun sürecek, büyük kan kayıpları beklenen ve/veya vital organları direkt olarak etkileyecek operasyonlar (radikal prostatektomi, total kalça protezi, radikal boyun diseksiyonu, vertebra cerrahisi vb.) olarak tanımlandı (8). Perioperatif kardiyak risk değerlendirmesi için Revize Edilmiş Kardiyak Risk İndeksi kriterleri ve Mangano tarafından düzenlenmiş minör klinik kriterler kullanıldı (9,10). Kalp yetersizliği, semptomatik kalp kapak hastalığı, sol ventrikül hipertofisi, sinüs bradikardisi, atriyoventriküler blok, akciğer hastalığı, daha önceden sürekli beta bloker kullanım öyküsü, değerlendirmeyi zorlaştıracak bazal ST değişiklikleri olan ve postoperatif değerlendirmelerinde koopere olmayan hastalar çalışmadan dışlandılar.

### Preoperatif Dönem

Preoperatif değerlendirmesi anestezi polikliniğinde yapılan hastalar cerrahi girişimden bir gün önce ziyaret edildi. Yakınlarına ve kendilerine yapılacak çalışma hakkında bilgi verilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. Ameliyat öncesi değerlendirilmeleri yapıldı. Preoperatif en az sekiz saat aç bırakılan hastalar premedikasyon uygulanmadan preoperatif hazırlık odasına alındı.

Damar yolu açılan hastalara idame sıvısı (Isolyte-S) açlık süresine uygun olarak başlandı. Olgular operasyon masasına alındıktan sonra Datex-Ohmeda S/5 monitörü ile kalp atım hızı (KAH), noninvaziv ortalama arter basıncı (OAB), oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) ve standart II ve V derivasyonlarında EKG monitörizasyonu yapıldı. Anestezi derinliğinin belirlenmesi için Bispektral indeks (BIS) kullanıldı (11). BIS monitörizasyonu için cildin alkol ile temizlenip kurumasını takiben fronto-temporal bölgeye BIS sensörü yerleştirildi ve 5 saniye süreyle bastırılarak cilt sensör ilişkisi sağlandı.

Hastalar randomize çift kör bir şekilde 2 gruba ayrıldı: Esmolol (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA) grubu (n= 20) ve kontrol grubu (n= 20). Esmolol grubuna, esmolol 500 µg/kg/dk 1 dakika süresince intravenöz (i.v.) yüklemesi yapıp kalp atım hızı <80/dk olacak şekilde esmolol infüzyonu (en fazla 300 µg /kg/dk), kontrol grubuna ise aynı süre boyunca % 0,9 NaCl i.v. verildi.

### İntraoperatif Dönem

Anestezi indüksiyonu için hastalara fentanil (Vem ilaç, İstanbul, Türkiye) 1 µg/kg ve propofol (1%, Fresenius Kabi, Germany) 2 mg/kg uygulandı. Kas gevşetici olarak rokuronyum (Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) 0,6 mg/kg i.v. olarak uygulandı ve ardından orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Volüm kontrollü modda tidal volüm 8 ml/kg, frekans 12/dk, end tidal CO<sub>2</sub> değeri 35-40 mmHg olacak şekilde ventilatöre bağlandı (Datex-Ohmeda S/5).

BIS değeri 40-60 arasında olacak şekilde sevofluran ve %50 O<sub>2</sub>/hava kullanılarak ve gereğinde ideal kas gevşemesi için rokuronyum bromür 0.15 mg/kg i.v. verilerek gerçekleştirildi. Minimum alveolar konsantrasyon (MAK) +1 olacak şekilde sevofluran dozu ayarlandı. % 1.5 konsantrasyonun

üzerinde sevofluran gereksinimi olduğunda hastalara ek fentanil 1 µg/kg i.v. uygulaması yapıldı. 4 dakika esmolol infüzyonu sonrası kalp atım hızı >80/dk olan hastalara ikinci kez 500 µg/kg/dk i.v. yükleme uygulanıp 100 µg/kg/dk i.v. infüzyonla devam edildi. Hedef kalp hızı <80/dk olacak şekilde maksimum infüzyon miktarı 300 µg/kg/dk olmak üzere infüzyon artırıldı. Entübasyon sonrası 1., 10., 30., 60., 120. ve 180. dakikalarda KAH, OAB, end-tidal sevofluran düzeyleri ve BIS değerleri kaydedildi. Ameliyat süresince hastalara kristalloid ve kanama miktarına göre kolloid uygulanarak normovolemi sağlandı ve hemoglobin düzeyi  $\geq 10$ g/dl olacak şekilde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Kalp atım hızı <50 /dk olduğunda atropin 0.5 mg uygulandı. Sistolik arter basıncı <100 mmHg olduğunda infüzyon uygulaması kesilerek hidrasyon artırıldı. Ameliyat bitiminde sevofluran uygulaması sonlandırıldı ve hastalara sugammadex 2 mg/kg i.v. uygulandı. BIS değeri  $\geq 80$  olduğunda, yeterli solunum sağlandığında ve koruyucu reflekslerin geri döndüğüne karar verildiğinde hastalar ekstübe edildi.

### Postoperatif Dönem

Ameliyat bitiminde uyanık ve spontan solunumları yeterli olan hastalar ilaç infüzyonuna devam edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Hastalar ameliyat sonrası 48 saat yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Ameliyat bitiminden sonraki 10. ve 30. dakikalar ile 4., 12., 24., 36. ve 48. saatlerdeki KAH ve OAB değerleri kaydedildi. 50 mg morfin, 150 ml izotonik % 0,9 NaCl içinde 2cc bolus ve 10 dakika kilit süresi olacak şekilde hastalara hasta kontrollü analjezi uygulandı. Postoperatif dönemdeki ağrı miktarı VAS (vizuel analog skala) ile belirlendi. Postoperatif 30 dk., 4., 12., 24., 48. saat VAS değerleri, hasta kontrollü analjezi morfin tüketimi, bulantı, kusma ve titreme olup olmadığı kaydedildi.

Esmolol infüzyonu uygulanan hasta grubunda hedef kalp atımı hızı <80/dk olacak şekilde en fazla 300 µg/kg i.v. infüzyon uygulandı. Operasyon sonrası 4., 12., 24., 36. ve 48. saatlerdeki KAH ve OAB kayıtları yapıldı. Tüm hastalarda takip süresince normovolemi ve normotermi sağlandı. Postoperatif 48. saatte esmolol uygulaması kesilerek kontrol grubu ve esmolol grubundaki hastalar yoğun bakım ünitesinden cerrahi servise devredildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi yapıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca (25.75. çeyreklik aralık), kategorik veriler ise sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen ikili grupların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin tekrarlayan ölçümlerinde tekrarlı ölçüm-

lerde varyans analizi yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare veya Fisher exact ki-kare testi uygulandı. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

### Bulgular

Kontrol ve esmolol gruplarının bazal karakteristikleri ve operasyonel özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. İki grup arasında bazal karakteristikler ve operasyonel özellikler açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Grupların bazal karakteristik ve operasyonel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n = 20)	Esmolol Grubu (n = 20)	p
Yaş, yıl	60.85±13.84	61.35±13.96	0.910
Cinsiyet (%)			
Erkek	7 (35)	9 (45)	0.519
Kadın	13 (65)	11 (55)	
Cerrahi Grade (%)			
Grade 3	7 (35)	4 (20)	0.288
Grade 4	13 (65)	16 (80)	
ASA (%)			
1	3 (15)	6 (30)	0.218
2	11 (55)	12 (60)	
3	6 (30)	2 (1)	

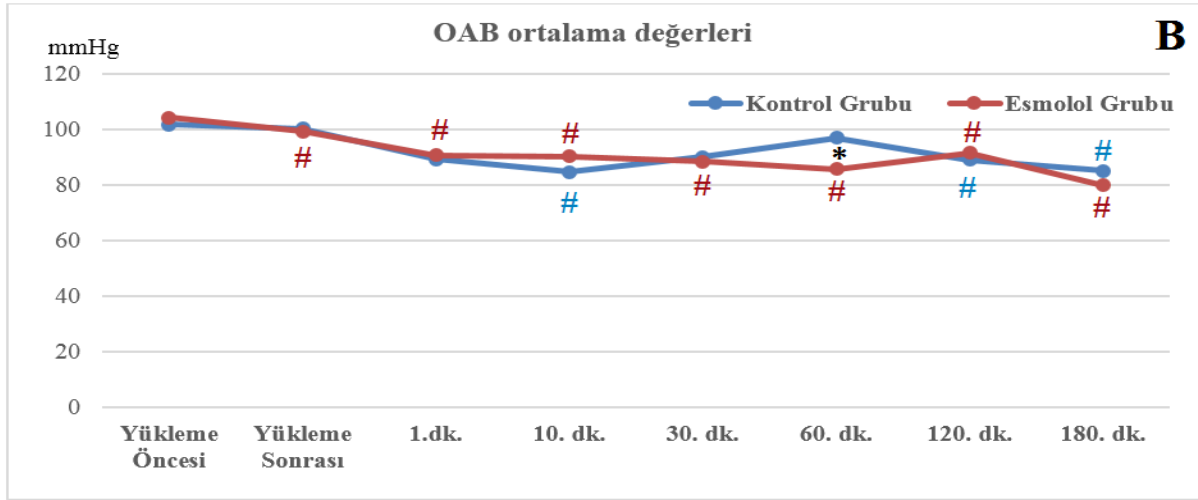
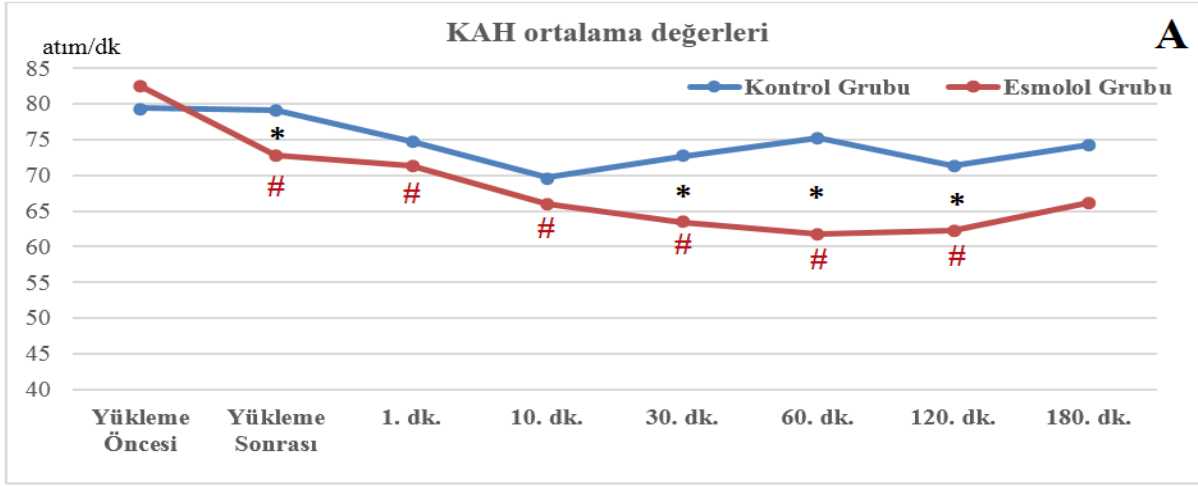
ASA: American Society of Anesthesiologists

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare ve/veya Fisher exact ki-kare testi kullanılmıştır

Kontrol ve esmolol gruplarının preoperatif ve intraoperatif KAH ve OAB değerleri Şekil 1'de gösterilmektedir. Esmolol grubunda, ilaç yükleme sonrası KAH bazal değere göre anlamlı olarak azalırken, kontrol grubunda bazal değere göre anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi. Esmolol grubu ve kontrol grubu birbirleri ile karşılaştırıldığında ise; esmolol grubunda ilaç yükleme sonrası ve entübasyon sonrası 30., 60., 120. dk.'lardaki KAH değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (Şekil 1A). Benzer şekilde, Esmolol grubunda ilaç yükleme sonrası OAB bazal değere göre anlamlı olarak azalırken, kontrol grubunda ise entübasyon sonrası 10., 120. ve 180. dk.'lardaki OAB bazal değere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Esmolol grubu ve kontrol grubu birbirleri ile karşılaştırıldığında ise; esmolol grubunda ilaç entübasyon sonrası 60.dk.'daki OAB değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (Şekil 1B).

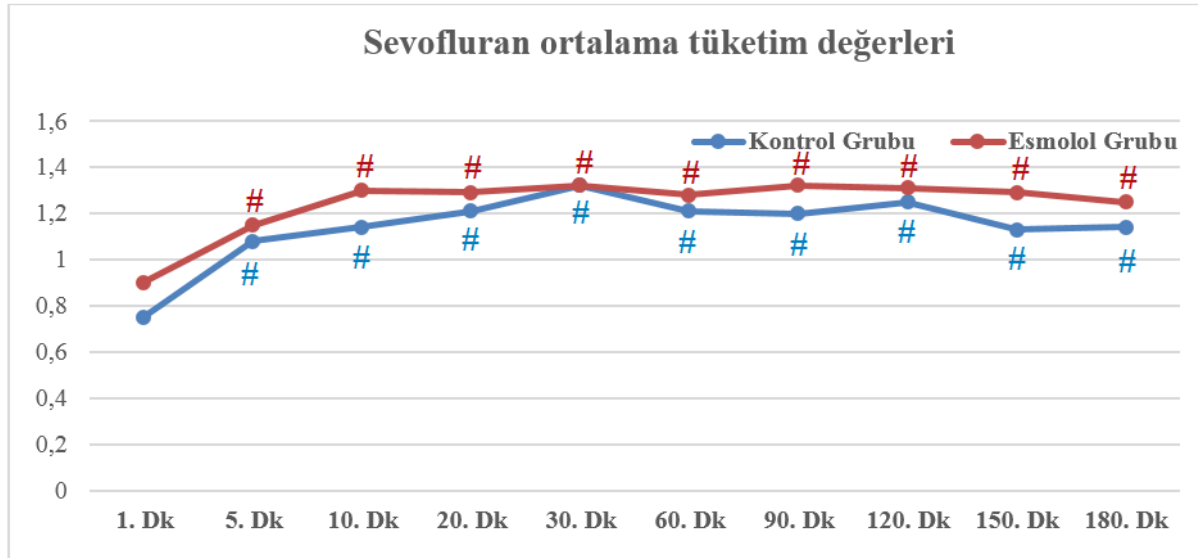
Perioperatif ek fentanil gereklilik miktarları ve oranları Tablo 2'de gösterilmektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, esmolol grubunda ek fentanil gereksinim sıklığının anlamlı olarak daha düşük olduğu (p = 0.047) ve kullanılan fentanil miktarının da anlamlı olarak daha az olduğu (p = 0.039) tespit edildi.

Grupların intraoperatif ortalama sevofluran tüketim miktarları Şekil 2'de gösterilmektedir. Her iki grupta da sevofluran tüketimi zamanla artış gösterdi. Ancak, kontrol ve esmolol grubu arasında sevofluran tüketimi açısından herhangi bir zaman noktasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.



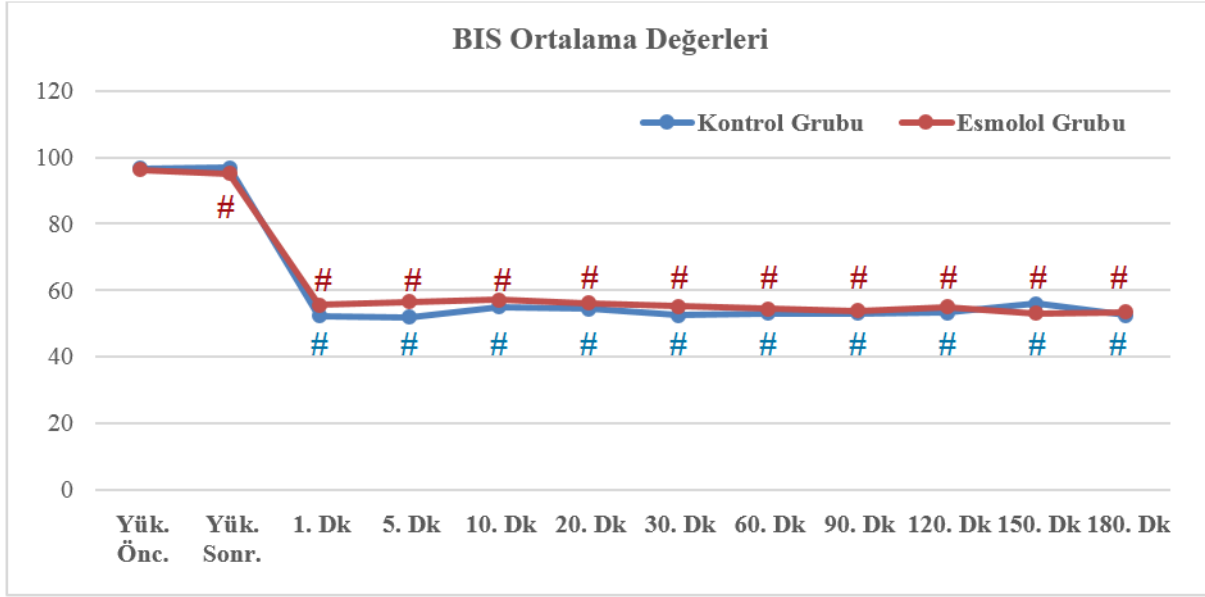
**Şekil 1.** Pre-operatif ve intraoperatif kalp atım hızı (A) ve ortalama arter basınçlarının (B) karşılaştırılması.

\* $P < 0.05$  iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$  aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



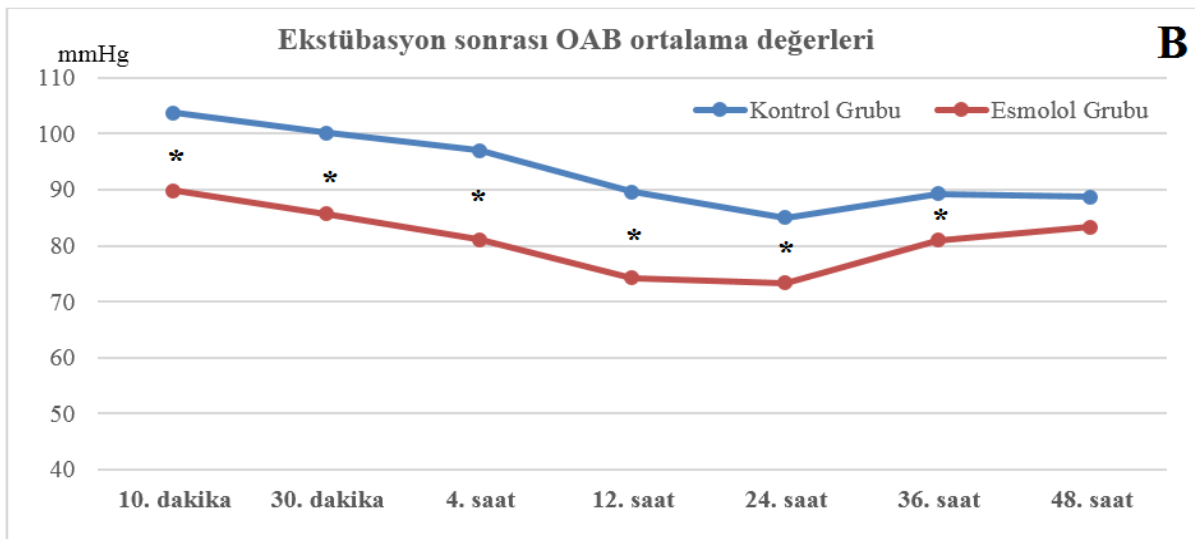
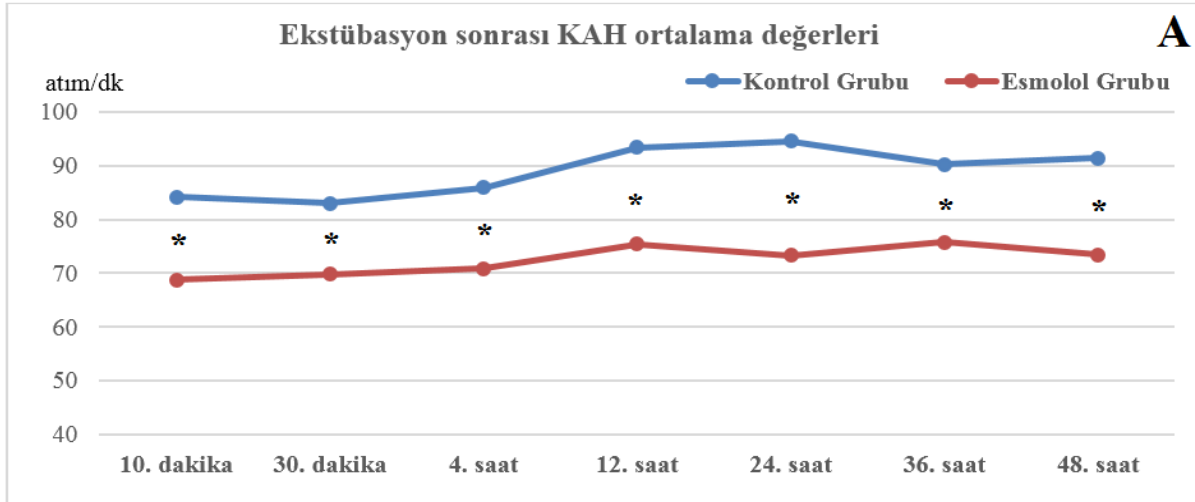
**Şekil 2.** Sevofluran tüketim değerinin karşılaştırılması.

\* $P < 0.05$  iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$  aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



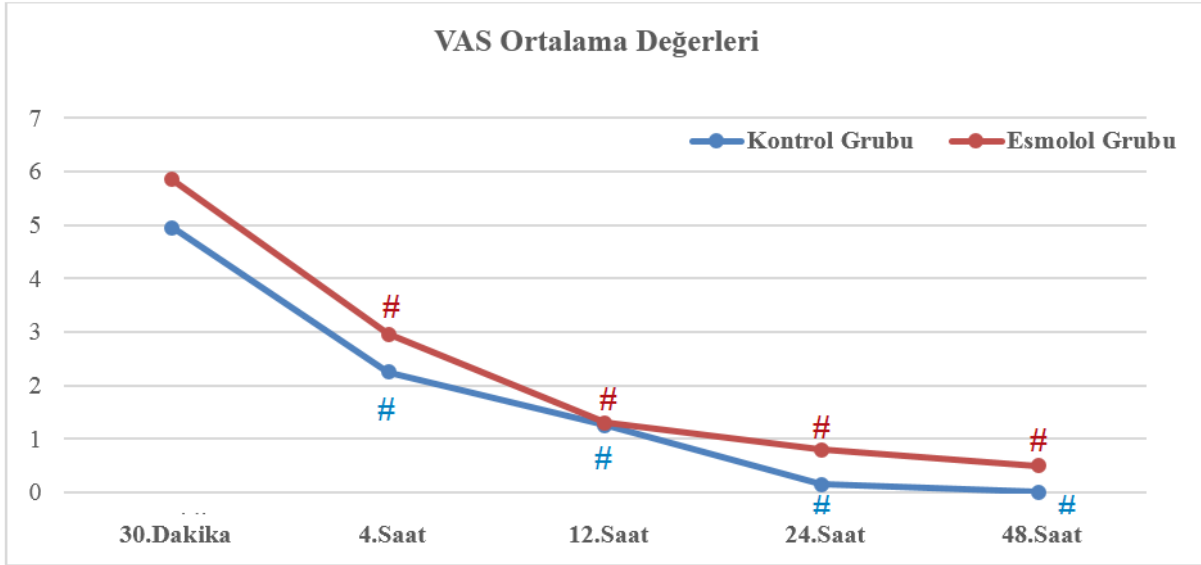
**Şekil 3.** BIS ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

\* $P < 0.05$  iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$  aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



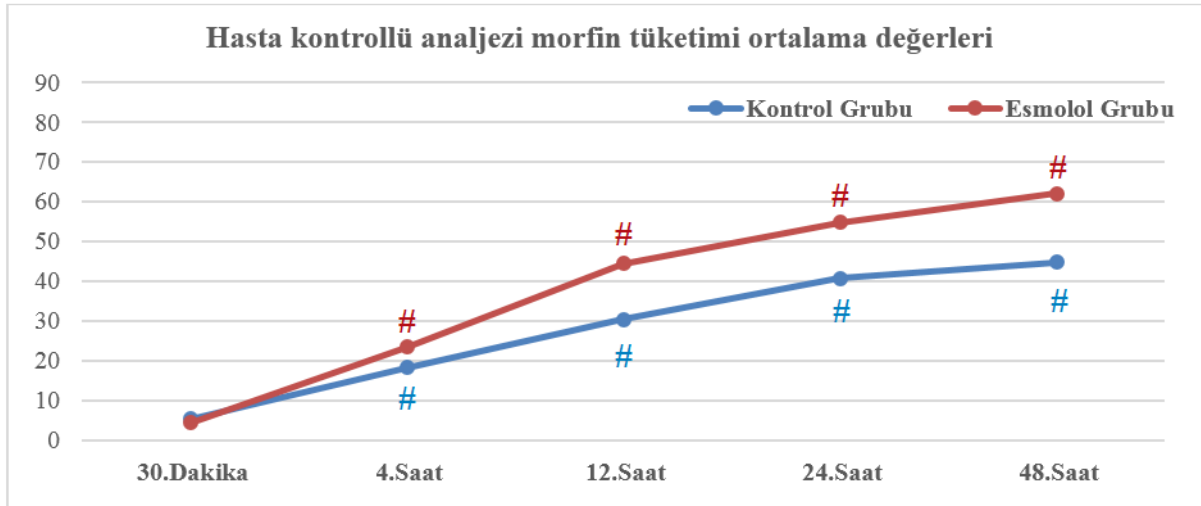
**Şekil 4.** Post-operatif kalp atım hızı (A) ve ortalama arter basınçlarının (B) karşılaştırılması.

\* $P < 0.05$  iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$  aynı grup içerisindeki yükleme öncesi değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



Şekil 5. Post-operatif vizüel analog skala ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

\* $P < 0.05$  iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$  aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



Şekil 6. Post-operatif hasta kontrollü analjezi morfin tüketimi ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

\* $P < 0.05$  iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$  aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.

**Tablo 2.** Peroperatif dönemde ek fentanil gereklilik ve miktarlarının karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n = 20)	Esmolol Grubu (n = 20)	p
Ek fentanil gerekliliği (%)	14 (70)	8 (40)	0.047
Kullanılan ek fentanil miktarı, mcg	100 (75-225)	85 (50-100)	0.039

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi ile Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

Perioperatif BIS ortalama değerleri Şekil 3'te gösterilmektedir. Kontrol ve esmolol grupları arasında tüm zaman noktalarındaki BIS ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Alt grup analizlerinde; esmolol grubunda BIS değerinin yükleme sonrası hemen anlamlı olarak azaldığı, kontrol grubunda ise yüklemeden sonraki 1. dakikadan itibaren BIS değerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi.

Ekstübasyon sonrası KAH ve OAB değerleri Şekil 4'de gösterilmektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, esmolol grubunda KAH değerlerinin ekstübasyon sonrası tüm zaman noktalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Grup içi karşılaştırmaları yapıldığında; kontrol grubunda, ekstübasyon sonrası 4. saat, 12. saat, 24. saat, 36. saat ve 48. saat değerlerinin yükleme öncesi değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Esmolol grubunda ise ekstübasyon sonrası tüm ölçüm zamanlarındaki KAH değerleri, yükleme öncesi değerlere göre anlamlı olarak daha düşük idi (Şekil 4A). OAB açısından karşılaştırıldığında; esmolol grubunda OAB değerlerinin postoperatif 48. saat hariç diğer tüm zaman noktalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında ise; kontrol grubunda ekstübasyon sonrası 12., 24., 36. ve 48. saat OAB, yükleme öncesi değere göre anlamlı olarak daha düşük

idi. Esmolol grubunda ise ekstübasyon sonrası tüm ölçüm zamanlarındaki OAB değerlerinin yükleme öncesi değere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (Şekil 4B). Postoperatif VAS değerleri Şekil 5'te gösterilmektedir. Her iki grup arasında VAS ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki grupta da 4. saat, 12. saat, 24. saat ve 48. saat VAS değerlerinin, 30. dakika VAS değerine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Benzer şekilde, postoperatif hasta kontrollü analjezi morfin tüketimi değerlerinin de her 2 grupta benzer olduğu ve 4. saat, 12. saat, 24. saat ve 48. saat değerlerinin, 30. dakika değerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 6).

**Tablo 3.** Postoperatif yan etkilerin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n = 20)	Esmolol Grubu (n = 20)	P
Bulantı (%)	1 (5)	2 (10)	0.548
Kusma (%)	1 (5)	0 (0)	0.311
Titreme (%)	4 (20)	5 (25)	0.705

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare ve/veya Fisher exact ki-kare testi kullanılmıştır.

Postoperatif yan etkiler Tablo 3'te gösterilmektedir. Her iki grup arasında bulantı (p = 0.548), kusma (p = 0.311) ve titreme sıklığı (p = 0.705) açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

## Tartışma

Çalışmamızda, nonkardiyak cerrahi uygulanan ve kardiyak açıdan orta veya yüksek riskli olan hastalarda perioperatif dönemdeki sempatik aktivasyonla gelişen taşikardi ve buna bağlı oluşabilecek komplikasyonları azaltmak amacıyla perioperatif dönemde esmolol kullanımının klinik önemi araştırılmıştır. Ek olarak, esmolol'un kullanılan anestezi ve narkotik ilaç miktarı ve postoperatif analjezik ilaç tüketimi üzerine olan etkisi de incelenmiştir. Çalışmamızın ana bulgusu; esmololün peroperatif ve postoperatif dönemde KAH ve OAB'yi anlamlı bir şekilde düşürerek hemodinamik stabilizasyon sağladığı ve perioperatif kullanılan narkotik ajan miktarını azalttığıdır. Ancak, esmolol kullanımının intraoperatif tüketilen inhalasyon ajanı miktarı ve postoperatif kullanılan analjezik madde miktarı üzerine anlamlı bir etkinliği olmadığı tespit edildi.

Anestezi, entübasyon ve cerrahi girişime bağlı doku hasarı birer stres uyaranlarıdır (1,2). Bu uyaranlarla oluşan taşikardi, myokard oksijen tüketimini arttırıp, diyastolik dolumu azaltarak koroner kan akımını bozmaktadır. Bu nedenle perioperatif dönemdeki taşikardi artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilmektedir (6). Framingham çalışmasında, kalp atım hızında artışla birlikte kardiyovasküler mortalitede artış olduğu gösterilmiştir (12). Inhalasyon ajanları genellikle tek başlarına strese bağlı oluşan cevapların çoğunu baskılamada yeterli değildir. Bu nedenle, dengeli bir anestezi sağlanması ve strese bağlı cevapların azaltılması için opioidler kullanılmaktadır. Opioidlerin; kardiyovasküler stabiliteyi sağlama ve inhalasyon anesteziklerinin MAK değerini düşürme gibi pek çok olumlu etkileri mevcuttur (13). Bununla

beraber, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, cerrahi girişim sırasında oluşan akut hemodinamik yanıtları ve stresi baskılamak için sempatotik ilaçların (beta blokerler) opioidlere alternatif olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Lindner ve arkadaşları (14), nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalarda perioperatif beta bloker tedavisinin güvenilirliğini incelemişlerdir. Kardiyak açıdan orta-yüksek riskli olan hastalarda beta bloker kullanımının mortaliteyi anlamlı olarak düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Böylece, beta bloker tedavisinin esas olarak orta-yüksek riskli hastalarda güvenle kullanılabilmesi ve faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (14). Biz de çalışmamızda kardiyak açıdan orta veya yüksek riskli olan hastaları dahil ettik ve bu hastalarda beta bloker kullanımının hemodinamik parametreler üzerinde herhangi bir olumsuz etkinin olmadığını tespit ettik. Tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde preoperatif beta bloker tedavisinin orta yüksek riskli hastalarda güvenle kullanılabilmesi söylenebilir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, düşük riskli hastalar da incelenmiş ve düşük riskli hastalarda beta bloker kullanımının daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, perioperatif beta bloker tedavisinin kullanımının esas olarak orta-yüksek riskli hastalarda daha uygun ve güvenilir olduğu söylenebilir.

Domanski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kısa etkili, intravenöz beta blokerlerin perioperatif kullanımının güvenli ve etkin kardiyovasküler koruma sağladığı ve uzun etkili beta blokerlerin kullanımına bağlı gelişen potansiyel hipotansiyondan kaçınılabileceği belirtilmiştir (15). Esmololün, laringoskopi ve entübasyon da dahil olmak üzere pek çok peroperatif uyarıya karşı adrenerjik yanıtı baskılamada klinik olarak etkin olduğu gösterilmiştir (16,17). Bu nedenle yapılan son meta-analizlerde, perioperatif beta bloker uygulamasında esmolol infüzyonunun daha güvenli bir alternatif olabileceğini belirtmiştir (5). Hızlı başlangıç ve kısa etki sürelili  $\beta$ -1 selektif ilaç olan esmolol, spesifik hemodinamik hedefe uygun ilaç titrasyonu ile ilaç dozunun bireyselleştirilmesine izin vermektedir. Böylece ilaca bağlı bradikardi ve hipotansiyonu en aza indirerek kardiyak koruma sağlayabilmektedir (18). Yaptığımız çalışmamızda hedef kalp atım hızına ulaşmak için intraoperatif dönemde ve postoperatif 48 saat titre edilerek esmolol uygulaması yapılmıştır. Ortalama arter basıncı intraoperatif sadece 60. dk.'da esmolol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış olup bu değer de hipotansiyon olarak değerlendirilmemiştir. Dahası, çalışmamızda hiçbir hastada inotrop ihtiyacı olmamıştır. Bradikardi atakları ise atropin ile geri döndürebilmiş ve ek tedavi ihtiyacı olmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan bir metaanalizde de non kardiyak cerrahiye giden hastalarda esmololün hipotansif ve bradikardi ataklarına neden olmadığı belirtilmiştir (19).

Hemodinamik instabiliteyle karakterize major cerrahi ve iyileşme sürecinde, bütün potent beta bloker ajanlar için başlangıç dozu ve tekrarlayan dozları belirlemek için protokollere ihtiyaç duyulmaktadır. Avrupa kılavuzlarında sistolik arteriyel basıncın 100 mmHg olmasının sonraki beta bloker

dozu vermek için yeterli olduğu önerilmektedir (20). Amerikan kılavuzlarında ise hipotansiyon olmamasının sonraki dozun verilmesi için yeterli olduğu belirtilmektedir (21). Biz de yaptığımız bu çalışmada kılavuzlar ve literatüre uygun olarak, esmolol idamesi için sistolik arter basıncının  $\geq 100$  mmHg olması sınırını kabul ettik. Priebe ve ark.'ları (22) agresif beta bloker kullanımının yüksek oranda yan etkiye ve yararlı etkilerde azalmaya neden olduğunu saptamışlar ve KAH'nin en fazla 80/dk olacak şekilde hedeflenmesinin optimal kardiyak koruma ve hasta güvenliği sağlayacağını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da esmolol grubuna induksiyon öncesi KAH  $< 80$ /dk olacak şekilde esmolol i.v. bolus ve devamında maksimum 300  $\mu$ /kg/dk olacak şekilde infüzyon tedavisi intraoperatif ve postoperatif 48 saat uygulanmış ve hiçbir hastada kalıcı bir yan etki görülmemiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, peroperatif dönemde uygulanan esmololün belirgin bir yan etki oluşturmadan etkin bir hemodinamik stabilizasyon sağladığını göstermektedir.

Esmolol, genel anestezi uygulanan operasyonlarda, kullanılan anestezi ve narkotik ilaç miktarını ve postoperatif analjezik ilaç tüketimini azaltmak amacıyla çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Chia ve arkadaşlarının genel anestezi altında histerektomi uyguladıkları çalışmalarında esmolol kullanımının intraoperatif inhalasyon ajanı ve peroperatif fentanil tüketimini azalttığı ve postoperatif dönemde analjezik tüketimini azalttığı gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da esmolol grubunda fentanil tüketim miktarının ve fentanil gereklilik sıklığının esmolol grubunda anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Ancak bu çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda esmolol ve kontrol grupları arasında sevofluran tüketimi, postoperatif VAS skoru ve potoperatif aneljezik tüketimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni çalışmalarda uygulanan esmolol miktarlarındaki farklılıktan kaynaklanmış olmakla beraber, literatürdeki bazı çalışmalarda da (24) esmololün intraoperatif tüketilen anestezi madde miktarını azaltmadığı gösterilmiştir. Wilson ve arkadaşları ise esmololün anestezi induksiyonu sırasındaki propofol gereksinimini azalttığını bulmuşlardır (25). Ancak, ne yazık ki biz çalışmamızda esmololün propofol tüketim miktarına olan etkisini değerlendirmemiştik. Propofol tüketim miktarlarını da incelemek çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi. Çalışmamızdaki ve literatürdeki tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde, perioperatif kullanılan beta blokerlerin kullanılan narkotik ilaç tüketimini azaltmada etkin bir rollerinin olduğu söylenebilir. Bunun en olası nedeni; esmololün, opioidlerin analjezik etkisini arttırmasına bağlanabilir. Bu konuda daha ayrıntılı bilgiler elde etmek için ileriye dönük ve geniş hasta katılımının olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda BIS değerleri 40-60 arasında tutulacak şekilde %1.5 konsantrasyonda sevofluran düzeylerine çıkmıştır. Kontrol ve esmolol grubunun BIS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Berkenstadt ve arkadaşları da esmololün BIS değerlerini değiştirmediklerini göstermişlerdir (26). Yan etkiler açısından bakıldığı zaman, çalışmamızda esmolol ve kontrol

grubu arasında bulantı, kusma, titreme ve ağrı açısından anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmişti. Çalışmamızdan farklı olarak, yapılan bir derlemede esmololün daha düşük miktarda bulantı ve kusma sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Ancak çalışmamızda bulantı-kusma sıklığı her iki grupta da oldukça düşük sıklıkta idi. Bu nedenle, gruplar arasında fark saptanmamasının nedeni her iki grupta da bu yan etkilerin oldukça az olmasından kaynaklanmış olabilir. Mevcut bulgular, esmololün orta yüksek riskli hastalarda belirgin bir yan etki insidansını arttırmadan etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

#### Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı hasta sayısının nispeten yetersiz olmasıdır. Daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar, bulgularımızın desteklenmesi bakımından önem arz edecektir. Ek olarak, hastaların ileriye dönük olarak takip edilmesi ve prognoz tayininin yapılması, çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi.

#### Sonuç

Genel anestezi altında major nonkardiyak cerrahi uygulanan ve kardiyak açıdan orta ve yüksek risk taşıyan hastalarda esmolol kullanımının perioperatif ve postoperatif dönemde etkin bir hemodinamik stabilizasyon sağladığını ve perioperatif kullanılan narkotik miktarını azalttığını gösterdik. Ancak, tüketilen inhalasyon ajanı ve postoperatif kullanılan analjezik madde miktarı üzerine esmololün anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

**Etik onam:** Bu çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Tarih: 20.03.2012, karar no: 20/1).

#### Yazar Katkıları:

**Konsept:** HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

**Literatür Tarama:** HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

**Tasarım:** HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

**Veri toplama:** HGÖ, TBT, BAÖ

**Analiz ve yorum:** HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

**Makale yazımı:** HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

**Eleştirel incelenmesi:** HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

**Çıkar Çatışması:** Yok.

**Finansal Destek:** Yok

#### Kaynaklar

1. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. Br J Anaesth 2014; 113: 945-54.
2. Gordon EK, Fleisher LA. Reducing perioperative cardiac morbidity and mortality: is this the right goal? Curr Opin Crit Care 2013; 19: 342-5.
3. Ersanlı M. Kalp hastasının kalp dışı cerrahi öncesi değerlendirilmesinde klinik kardiyoloğun yaklaşımı. Türk Kardiyol Der Arş 2001; 29: 117-130.
4. Anderson JL, Antman EM, Harold JG, Jessup M, O'Gara PT, Pinto FJ, et al. Clinical Practice Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation: collaborative efforts among the



- American College of Cardiology, the American Heart Association, and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014; 35: 2342-3.
5. Coloma M, Chiu JW, White PF. The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanyl During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 352-7.
  6. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 26;9(9):CD013438.
  7. Wiest DB, Haney JS. Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 347-56.
  8. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları; Preoperatif Hazırlık 2005 Kasım
  9. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
  10. Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1750-6.
  11. Rüsç D, Arndt C, Eberhart L, Tappert S, Nageldick D, Wulf H. Bispectral index to guide induction of anesthesia: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):66.
  12. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasan RS, et al. Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000668.
  13. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44: 591-609.
  14. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349-61.
  15. Domanski D, Schwarz ER. Clinical Review: Is the perioperative use of beta-blockers still recommended? A critical review of recent controversies. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009; 14: 258-68.
  16. Cakırgöz MY, Taşdöğen A, Olguner C, Korkmaz H, Oğün E, Küçükkebe B, et al. The effect of different doses of esmolol on hemodynamic, bispectral index and movement response during orotracheal intubation: prospective, randomized, double-blind study. *Rev Bras Anesthesiol* 2014; 64: 425-32.
  17. Foëx P, Sear JW. Challenges of  $\beta$ -blockade in surgical patients. *Anesthesiology* 2010; 113: 767-71.
  18. Ollila A, Vikatmaa L, Sund R, Pettilä V, Wilkman E. Efficacy and safety of intravenous esmolol for cardiac protection in non-cardiac surgery. A systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2019; 51: 17-27.
  19. Landoni G, Turi S, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Testa V, Belloni I, et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in noncardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(2):219-29.
  20. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383-431.
  21. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 130: e278-333.
  22. Priebe HJ. Perioperative  $\beta$  blocker therapy. *IARS Review Course Lectures* 2003; 60-6.
  23. Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K. Role of [beta]-Blockade in Anaesthesia and Postoperative Pain Management After Hysterectomy. *Br J Anaesth* 2004; 93: 799-805
  24. hawna, Bajwa SJ, Lalitha K, Dhar P, Kumar V. Influence of esmolol on requirement of inhalational agent using entropy and assessment of its effect on immediate postoperative pain score. *Indian J Anaesth* 2012; 56: 535-41.
  25. Wilson ES, McKinlay S, Crawford JM, Robb HM. The influence of esmolol non the dose of propofol required for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 2004; 59: 122-6.
  26. Berkenstadt H, Loebstein R, Faibishenko I, Halkin H, Keidan I, Perel A. Effect of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89: 509-11.
  27. Harless M, Depp C, Collins S, Hewer I. Role of Esmolol in Perioperative Analgesia and Anesthesia: A Literature Review. *AANA J*. 2015;83(3):167-77.