

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

**KONTROLLÜ HİPOTANSİF ANESTEZİDE
PROPOFOL-REMİFENTANİL'E EKLENEN ESMOLOL'ÜN
KARDİYAK DEBİ HEMODİNAMİ VE ANESTEZİK İLAÇ
GEREKSİNİMİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. B. MELİS GÖKÇE

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. LALE KARABIYIK

ANKARA-2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. Kontrollü Hipotansiyon	3
1.1. Tanımı ve tarihçesi	3
1.2. Endikasyonları	4
1.3. Kontrendikasyonları.....	5
1.4. Uygulama yöntemleri.....	5
1.5. Sistemlere ve organ fonksiyonlarına etkileri	8
1.6. Uygulaması sırasında monitorizasyon	12
1.7. Komplikasyonları.....	13
2. Beta Blokörler ve Esmolol.....	15
3. Kalb Debisi	23
3.1. Tanımı	23
3.2. Ölçüm yöntemleri	24
3.2.a. İndikatör seyreltme yöntemleri.....	25
3.2.b. Fick yöntemi.....	27
3.2.c. Doppler yöntemleri.....	27
3.2.d. Torasik biyoimpedans yöntemi	28
3.2.e. Puls kontur yöntemi.....	29
3.2.f. Fick parsiyel yeniden soluma yöntemi	29

4. Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu.....	33
5. Total İntravenöz Anestezi	36
6. Anestezi İndüksiyon ve İdamesinde Kullanılan İlaçlar	38
6.1. Propofol.....	38
6.2. Remifentanil.....	42
6.3. Rokuronyum.....	45
GEREÇ VE YÖNTEM	48
BULGULAR.....	56
TARTIŞMA VE SONUÇ	69
ÖZET	80
SUMMARY	82
KAYNAKLAR	84

KISALTMALAR

ACEI	: Anjiotensin konverting enzim inhibitör
ASA	: Amerikan anesteziyologlar derneği
AV	: Atriyo ventriküler
BİS	: Bispektral indeks
CO ₂	: Karbondioksit
CO	: Kalp debisi
CI	: Kardiyak indeks
DAB	: Diyastolik arter basıncı
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyogram
ETCO ₂	: End-tidal karbondioksit
İPPV	: Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon
iv	: İntravenöz
im	: İntramuküler
KAH	: Kalp atım hızı
KB	: Kan basıncı
KİB	: Kafa içi basınç
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MAC	: Minimum alveolar konsantrasyon
NICO	: Noninvasif kardiyak output
N ₂ O	: Azot protoksit
OAB	: Ortalama arter basıncı

PEEP	: Pozitif ekspiryum sonu basınç
PaCO ₂	: Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı
PO ₂	: Arteriyel oksijen parsiyel basıncı
POBK	: Post operatif bulantı ve kusma
Pg E ₁	: Prostoglandin E ₁
SAB	: Sistolik arter basıncı
SKA	: Serebral kan akımı
SNP	: Sodyum nitroprussid
SPO ₂	: Periferik oksijen satürasyonu
SVR	: Sistemik vasküler rezistans
TİVA	: Total intravenöz anestezi
VAS	: Vizüel analog skala

TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo I. Kontrollü hipotansiyon endikasyonları	4
Tablo II. Kontrollü hipotansiyon kontrendikasyonları	5
Tablo III. Kontrollü hipotansiyonda kullanılan primer ilaçlar.....	7
Tablo IV. Kontrollü hipotansiyonda kullanılan primere yardımcı ilaçlar	8
Tablo V. Kontrollü hipotansiyonda kullanılan sekonder ilaçlar.....	8
Tablo VI. Kontrollü hipotansiyon sırasında monitorizasyon.....	13
Tablo VII. Kontrollü hipotansiyonun komplikasyonları	14
Tablo VIII. Beta blokörlerin klinik endikasyonları	16
Tablo IX. Beta blokörlerin intraoperatif spesifik endikasyonları	17
Tablo X. Beta blokörlerin intraoperatif spesifik kontrendikasyonlar	17
Tablo XI. Hemodinamik formüller ve normal aralıklar	24
Tablo XII. Ortalama kategori skalası.....	50
Tablo XIII. Kanama miktarı hesaplama formülü.....	51
Tablo XIV. Aldrete derlenme skorlaması	52
Tablo XV. İntravenöz anestezi ilaç maliyet hesap formülü	53
Tablo XVI. Olguların gruplara göre demografik özellikleri	55
Tablo XVII. Olguların KAH (atım dk ⁻¹) değerleri	57
Tablo XVIII. Grupların SAB (mmHg) değerleri	59
Tablo XIX. OAB (mmHg) değerleri	61
TabloXX. Kalp debisi (CO) (L dk ⁻¹) değerleri	63
TabloXXI. Tüketilen ilaç miktarı	65

Tablo XXII. Kanama miktarı (ml) ve ortalama kategori skalası (0-5)	66
Tablo XXIII. Erken postoperatif dönemde derlenme özellikleri	66
Tablo XXIV. Erken postoperatif dönemde SAB (mmHg), DAB (mmHg), OAB (mmHg), KAH (atım dk-1), SPO ₂ (%), SNAP indeks (sayı) değerleri	65
Tablo XXV. İlaç maliyet değerlendirmesi (YTL)	66
Tablo XXVI. Anestezi indüksiyonu idamesi ve derlenme döneminde gözlenen anestezi komplikasyonları (%).	67
Tablo XXVII. Cerrah ve hasta memnuniyeti (0-10) (Ort.± SS)	68



ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Olguların KAH (atım dk ⁻¹) değerleri	58
Şekil 2. Grupların SAB (mmHg) değerleri	60
Şekil 3. OAB değerleri (mmHg).....	62
Şekil 4. Kalp debisi (CO) değerleri (L dk ⁻¹)	64
Şekil 5. İlaç maliyet değerlendirmesi (YTL)	66



GİRİŞ

Modern tıp uygulamalarının ve yeni teknolojilerin uygulamaya girmesi, teşhiste ve tedavide hem hastaya hem de doktora doğruluk, güvenilirlik, zaman ve maliyet açısından avantajlar getirmiştir. Günümüz cerrahi uygulamalarında amaç hastayı, en kısa hastanede kalma süresi ve en az yan etki ile tedavi etmektir. Cerrahi uygulamaları ancak işleme özgü ideal anestezi uygulamaları ile birlikte olduğunda, bu amaçlara ulaşılabilir.

Septorinoplasti operasyonları, genel anestezi ya da intravenöz sedasyon ile birlikte lokal anestezi altında yapılır ve genellikle gününbirlik olması tercih edilir. Hastanın anksiyete, ağrı ve hareketlerinin önlenmesi, hava yolu güvenliğinin kontrol edilebilmesi nedeniyle anestezi yöntemi olarak genellikle genel anestezi tercih edilmektedir. Ancak genel anestezi uygulamaları ile operasyon alanının kanama miktarı daha fazla olmakta ve derlenme daha uzun sürmektedir. Bu dezavantajlar hemodinaminin daha stabil, derlenmenin daha hızlı olduğu total intravenöz anestezi uygulamaları ile ortadan kaldırılabilir (38, 50, 76, 87).

Kontrollü hipotansif anestezi cerrahi alanda kanamayı azaltarak daha iyi cerrahi görüş sağlamak, böylece operasyonun başarı oranını artırmak ve süresini kısaltmak için uygulanan bir anestezi yöntemidir^(19, 67, 69, 96). Hipotansif anestezinin sistemler ve organ fonksiyonları üzerinde meydana getirebildiği etkiler anestezi uygulamasında anestezi uzmanı önemli sorumluluklar yüklemektedir.

Son 60 yıldır kontrollü hipotansiyon uygulamalarının sürdürülmesine karşın ideal ilaç ve yöntem halen bulunamamıştır. Remifentanil dozunun artırılması ile sağlanan hipotansif anestezi pek çok klinik çalışmada olduğu gibi kliniğimiz uygulamalarında da başarı ile uygulanmaktadır. Ancak opioid dozu artırılması, beraberinde doza bağlı yan etkilerin daha sık görülmesi ve derlenmenin uzaması gibi istenmeyen sonuçları da beraberinde getirir. Esmolol

ise kalp hızını ve kan basıncını kontrol eden en kısa etkili kardiyoselektif β blokördür. Etki başlangıcı ve süresi çok kısa olduğundan hastanın yanıtına göre intravenöz olarak kolaylıkla titre edilebilir. Esmolol kontrollü hipotansif anestezi uygulamalarında bu özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir^(86, 92).

Bu çalışmada, anestezi derinliği kontrol altında tutularak, propofol-remifentanil ile oluşturulan total intravenöz anestezi ile “kontrollü hipotansif anestezi” uygulanan elektif septorinoplasti olgularında, hipotansif koşulların esmolol ile sağlanmasının, hemodinamik koşullar, anestezi ilaç gereksinimi ve maliyet üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.



GENEL BİLGİLER

1. Kontrollü Hipotansiyon

1.1 Tanımı ve tarihçesi

Tanımı: Kontrollü hipotansif anestezi, sistolik arter basıncı (SAB) 80 mmHg'nın altına düşmeyecek şekilde, ortalama arter basıncı (OAB) 55-65 mmHg arasında tutularak sağlanır^(20, 40). Hipotansif anestezi; cerrahi sahadan kan kaybını azaltarak, cerrahın sahayı görüşünü artırır ve yapılacak cerrahi işlemi kolaylaştırır. Böylece operasyonun başarı oranını artırmak ve süresini kısaltmak için uygulanan bir anestezi yöntemidir. Kontrollü hipotansiyon uygulamalarının amaçları; hipotansiyon oluşturarak kan kaybını azaltmak, kansız bir cerrahi alan yaratarak operasyon koşullarını iyileştirmek ve kan transfüzyonu gereksinimini azaltmaktır^(19, 67).

Tarihçesi: 1946'da Gardner beyin cerrahisi operasyonunda kanamayı azaltmak için arteriyotomi yapmıştır. 1948'de Griffiths ve Gilles kan kaybını azaltmak amacıyla kan basıncını düşürmek için total spinal blok oluşturmuştur. Enderby, 1950'de kan basıncını düşürmek için pentametonyum, 1952'de kısa etkili ganglion blokleri olan trimetafan kullanarak ganglion blokajı uygulamıştır. Daha sonraki yıllarda, halotan ve izofluran gibi volatil anestetikler, sodyum nitroprussid ve nitrogliserin gibi vazodilatatörler, alfa ve beta blokörler ve pürin deriveleri kullanılmıştır⁽³⁾.

Kontrollü hipotansiyonun, güvenliği kan basıncının azalmasının derecesine, işlemin geri dönüşümlü olmasına bağlıdır. Kontrollü hipotansiyon oluştururken dikkat etmemiz gereken kurallar; uygun koşullarda hasta seçimi, hastanın kan volümü ve hemoglobin değeri normal sınırlar içinde olmalıdır, kan kaybının yerine konması gerekmektedir. Hastaya

pozisyon vermek önemlidir. Seçilecek kontrollü solunum tekniği hipotansiyonun derecesini artırır, operasyonun bitimi öncesi hipotansiyon sonlandırılmalıdır ve en az altı saat süre ile arteriyel kan basıncı kontrolü gereklidir.

1.2. Endikasyonları (Tablo I)

Tablo I. Kontrollü hipotansiyon endikasyonları⁽¹⁸⁾

Cerrahi alandaki kanama miktarının önemli olduğu operasyonlar	Septorinoplasti
Önemli miktarda kanama beklenen cerrahiler	Tümör nedeniyle yapılan pelvik operasyonlar Rekonstrüksiyon gereken baş boyun operasyonları Büyük damar operasyonları Kalça protezi revizyonu
Komplike beyin cerrahisi ameliyatları	İntrakranial veya spinal menengiom operasyonları Arteriovenöz malformasyonlar Hipofiz cerrahisi Kraniofasiyal rekonstrüksiyon
Mikrocerrahi	Orta kulak operasyonları Endoskopik sinus cerrahisi Sinir ve mikrovasküler cerrahi Serbest flap greftlemesi
İntraoküler cerrahi	Vitrektomi Koroidal cerrahi

1.3. Kontrendikasyonları (Tablo II)

Tablo II. Kontrollü hipotansiyon kontrendikasyonları⁽¹⁸⁾

Karotid arter stenozu
Geçirilmiş iskemik inme
Vasküler spazmin eşlik ettiği subaraknoid hemoraji
Beyin/kord perfüzyonunu bozan intrakranial veya spinal basınç artışı
Tedavi edilmemiş hipertansiyon
Kladiasyonun olduğu periferik damar hastalıkları
Sabit kardiyak debi (aort stenozu veya kardiyomiyopati)
İskemik kalp hastalığı (angina veya geçirilmiş enfarktüs)
Renal yetmezlik
Karaciğer disfonksiyonu
Hipovolemi
Gebelik

1.4. Uygulama yöntemleri

Kontrollü hipotansiyon uygulamalarının temelde amacı; kardiyak debinin ve/veya sistemik vasküler direncin (SVR) azaltılmasıdır. Bu amaçla fizyolojik ve farmakolojik yöntemler uygulanabilir. Dolaşan kan volümünün azaltılması yöntemi artık kullanılmamaktadır.

1.4.a. Fizyolojik Yöntemler: Tek başlarına veya daha sık olmak üzere ilaçlarla birlikte, bu ilaçların hipotansif etkilerine katkıda bulunmak için kullanılırlar.

Kontrollü Solunum: Normal koşullarda venöz dönüşün önemli kısmı, intratorasik basıncın negatif olduğu inspiryum sırasında gerçekleşir. Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) sırasında ise intratorasik basınç pozitif olduğundan venöz dönüş güçleşir. Kan basıncı normal olan bir hastada, bu etki refleks venöz vazokonstriksiyon ve baroreseptör yolu ile gelişen taşikardi ile kompanse edilir ve kalp debisi önemli derecede etkilenmez. Ancak

gangliyon bloke edici veya beta blokör ilaçlar kan basıncının düşmesini sağlarlar. Bu şekilde, bu ilaçlarla birlikte kullanılan IPPV etkili bir hipotansiyona katkıda bulunurken, bu ilaçların dozunun azaltılmasına da olanak verir. Pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) eklenmesi venöz dönüşü daha da azaltır. Hiperventilasyon ile sağlanan hipokapni de vazokonstriktif etkisi ile kanamayı azaltabilir. Ancak bu vazokonstrüksiyon aşırı olduğunda, özellikle baş-yukarı pozisyonda iken serebral perfüzyonu bozabilir.

Pozisyon: Cerrahi girişim yerinin kalp seviyesinin üzerine yükseltilmesi ile o bölgenin kan akımı azaltılabilir. Sempatik blokaj yapan ilaçların kullanılması ile kan alt kısımlarda göllenir ve hipotansiyonun daha belirgin olması sağlanır. Kalp düzeyinin üzerindeki her 2.5 cm'lik yükseklik artışı, kan basıncında 2 mmHg düşmeye neden olur. Kan basıncının koldan izlendiği durumlarda serebral perfüzyon için yeterli kan basıncı belirlenirken bu durum dikkate alınmalıdır. Baş yukarı pozisyonda, özellikle spontan soluyan hastada önemli derecede ventilasyon /perfüzyon uyumsuzluğu olabilir. Bu nedenle kontrollü hipotansiyon uygulandığında yüksek oranda oksijenle IPPV yapılmalıdır.

1.4.b. Farmakolojik Yöntemler: Temelde sempatik blokajla etkili olurlar. Epidural veya spinal anestezi ile yüksek sempatik blok uygulanması da bu yöntemler arasında yer alır. Vazodilatasyon yapan yöntemler çelişkili gibi görünse de ortalama kan basıncını düşürerek kanamayı azaltabilirler⁽⁴⁵⁾.

Anestezi altında kontrollü hipotansiyon oluşturmak için kullanılacak ideal ilaç, çok kısa etki süresine sahip olmalıdır, infüze edilebilmelidir ve etkin kan konsantrasyonuna hızla ulaşmalıdır. Eliminasyonu karaciğer ve idrar fonksiyonlarına bağlı olmamalıdır. Henüz kan basıncını düşürmek için bu özelliklere sahip olan ideal bir ajan bulunamamıştır⁽⁷⁾. Şu anda kontrollü hipotansiyon sağlamak için kullanılan ilaçlar üç gruba ayrılmaktadır. Primer ilaçlar, kendileri kontrollü hipotansiyon sağlamak için

kullanılabilirler. Sekonder, yardımcı ilaçlar, ilaç doz ve yan etkileri sınırlamak için kullanılırlar⁽⁸³⁾.

Tablo III. Kontrollü hipotansiyonda kullanılan primer ilaçlar

İlaç	Etki mekanizması	Doz	Avantajları	Dezavantajları
Inhalasyon anestezi ilaçlar	Negatif inotropik etki:vazodilatasyon	Ekshale edilen konsantrasyon 1- 4%	1.Cerrahi için anestezi sağlamak 2. Hızlı etki başlangıç ve sonlanması 3. Kolay titre edilir 4. Serebral koruma	1. Kalp debisini düşürür 2. Serebral vazodilatasyon 3. Uyarılmış potansiyel monitorizasyonu ile etkileşim 4. Sempatik stimulasyon ilaça rezistans oluşturabilir
Sodyum nitroprussid	Direkt vazodilatatör, nitrik oksit salınımına neden oluyor	0,5-5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$	1. Hızlı etki başlangıcı-sonlanması 2. Kolay titre edilebilir 3. Kalp debisini artırır	1.Siyanid/tiyosiyanat toksitesi 2.Artmış kafa içi basıncı (KİB) 3. Artmış pulmoner şant 4. Sempatik stimülasyon 5. Rebound hiperetansiyon 6.Koroner çalma sendromu 7.Taşikardi 8. Düşük sensitivite
Nitrogliserin	Direkt vazodilatatör, nitrik oksit salınımını sağlıyor	0,5-10 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$	1. Hızlı etki başlangıcı ve sonlanması 2.Kolay titre edilebilir 3. Sınırlı kalp hızı artışı 4. Koroner çalma yok	1.Anestezi tekniğine bağlı olarak etkinlikten yoksun 2. KİB artırır 3. Pulmoner şanti artırır 4. Methemoglobini yapar 5.Platelet agregasyonunu inhibe eder
Trimetafan	Sempatik /parasempatik gangliyon blokajı	10- 200 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$	1. Hızlı etki başlangıcı ve sonlanması 2.Kolay titre edilebilir 3.KİB artırmaz	1.Histamin salınımına bağlı bronkospazm 2.Hızlı taşifilaksi 3.Plasma kolinesterazı inhibe eder 4.Midriyasis 5.İleus 6. Üriner retansiyon
Prostoglandin - E	Direkt – etkili vazodilatatör, negatif kronotrop	0.05-0.2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$	1. Hızlı etki başlangıcı 2. Sınırlı rebound taşikardi 3. Artmış glomerüler filtrasyon hızı 4. Serebral kan akımında değişiklik yok	1. Solunum depresyonu 2. Bradikardi 3. Artmış gastrointestinal motilite 4. Hipertermi 5. Azalmış platelet agregasyonu 6. Uzamış hipotansiyon
Adenozin	Direkt –etkili vazodilatatör, negatif kronotrop	Kullanılan ilaça bağlı	1. Hızlı etki başlangıcı ve sonlanması 2. Rebound taşikardi yok 3. Artmış koroner akım	1. Azalmış kalp debisi 2. Kalp bloğu 3.Bronkospazm 4.Tek başına kullanıldığında sınırlı etkinlik
Beta adrenerjik antagonist	Beta adrenerjik blokaj:myokardiyal kontraktiletiyi azaltır	100-300 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$	1. Hızlı etki başlangıcı ve sonlanması (esmolol) 2. Azalmış myokardiyal O_2 tüketimi 3. KİB’da artış yok 4. Pulmoner şantta artış yok	1.Azalmış kalp debisi 2.Kalp bloğu 3.Bronko spasm 4.Tek başına kullanıldığında sınırlı etkinlik
Kalsiyum kanal blokörleri (nikardipin)	Azalmış kalsiyum hareketine bağlı vazodilatasyon	1-10 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$	1. Hızlı etki başlangıcı 2. Kalp atım hızında sınırlı artış 3. Kalp debisinde artış 4. Havayolu reaktivitesinde etki yok 5. Artmış glomerüler filtrasyon hızı/idrara çıkışı	1.Uzamış etki 2. Artmış KİB 3. İntrapulmoner şantta artış

Tablo IV. Kontrollü hipotansiyonda kullanılan primere yardımcı ilaçlar

İlaç	Etki mekanizması	Doz	Avantajları	Dezavantajları
Beta adrenerjik antagonist	Beta adrenerjik blokaj:miyokardiyal kontraktiletiyi azalma	100-300 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$	1. Hızlı etki başlangıcı ve sonlanması (esmolol) 2. Azalmış miyokardiyal O_2 tüketimi 3. KİB'da artış yok 4. Pulmoner şantta artış yok	1. Azalmış kalp debisi 2. Kalp bloğu 3. Bronko spasm 4. Tek başına kullanıldığında sınırlı etkinlik
Kalsiyum kanal blokörleri (nikardipin)	Azalmış kalsiyum hareketine bağlı vazodilatasyon	1-10 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$	1. Hızlı etki başlangıcı 2. Kalp atım hızında sınırlı artış 3- Kalp debisinde artış 4- Havayolu reaktivitesinde etki yok 5- Artmış glomerüler filtrasyon hızı/idrar çıkışı	1. Uzamış etki 2. Artmış KİB 3. İntrapulmoner şantta artış

Tablo V. Kontrollü hipotansiyonda kullanılan sekonder ilaçlar

İlaç	Etki mekanizması	Avantajları	Dezavantajları
Anjiotensin Konverting Enzim(ACE) inhibitörleri	Direkt etkili vazodilatatörlerle oluşan refleks sempatik cevabı kontrol etmek	Direkt etkili vazodilatatörlerin doz ihtiyacını sınırlamak	Böbrek yetmezliğinde uzamış plasma seviyesi
Alpha ₂ Agonistler (Klonidin, deksmedetomidin)	Sedatif, anksiyolitik ve hemodinamik stabilize edici etki	Direkt etkili vazodilatatörlerin refleks sempatik cevabını düzenler infüzyon ihtiyacını azaltır	Sempatik çıkışı azaltıcı etki, bradikardi hipotansiyon oluşturur.

1.5. Sistemlere ve organ fonksiyonlarına etkileri

Kontrollü hipotansiyon, kalp debisini veya SVR'ı veya her ikisini beraber düşürerek arteriyel kan basıncını düşürür. Yeterli oksijen ve enerji substratlarını sağlamak ve metabolik yıkım ürünlerini uzaklaştırmak için yeterli düzeyde olması gerektiğinden kalp debisinin düşmesi istenilen bir etki değildir⁽³⁾. Kalp debisinin yeterince düşmesi durumunda pek çok organ ve sistem fonksiyonu olumsuz yönde etkilenir.

Kalp, beyin, böbrek gibi vital organlara kan akımı sağlanması lokal otoregülasyonla sağlanmaktadır. Erişkinlerdeki serebral, koroner sirkülasyondaki otoregülasyonun alt sınırı, ortalama arter basıncını 50-55 mmHg dır. Renal glomerüler filtrasyon da etkilenmektedir ve idrar çıkışında azalmaya yol açmaktadır⁽¹⁸⁾. Kontrollü hipotansiyon sırasında, sistemik hipotansiyon yaparken kullanılan ilaçların türü ve dozu, kalp debisini koruyacak şekilde

ayarlanmalıdır, böylelikle kontrollü hipotansiyon sırasında oluşabilecek komplikasyonlar önlenabilir.

Hipotansiyona karşı oluşan homeostatik yanıtlar

Hipotansiyona karşı olan homeostatik yanıtlar otonom sinir sisteminin refleks aktivasyonu ve stres hormonları olan katekolaminlerin, renin, anjiyotensin, aldosteron, vazopressin ve kortikosteroidlerin düzeylerinin artmasıdır. Sempatoadrenal aktivenin artması sonucu katekolamin salınımının artması birincil komponenttir. Anjiyotensin üretiminin artması sonucu dolaşımdaki katekolamin kontrasyonu artar, bu da renin salınımı artırır. Katekolamin ve renin-anjiyotensin sistemi birbiriyle ilişkilidir. Anjiyotensin kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca adrenal bezden ve santral sinir sisteminden katekolamin salınımını stimüle eder. Birçok patolojik ve fizyolojik durumunda (hipovolemi veya ilaçlarla oluşturulan hipotansiyonda) renin-anjiyotensin sistemi ve katekolaminler hemodinamik stabilitenin sağlanmasında rol oynar⁽²⁶⁾.

Santral sinir sistemi

Arteriyel kan basıncı düzeyi serebral dolaşımda çok önemli olduğu için beyin iskemisi hipotansif anestezinin başlıca riskidir. Hipotansif anestezi esnasında serebral perfüzyon yeterliliğini radyoaktif xenon görüntülemesi, EEG monitörizasyonu, juguler venöz oksijen miktarının ölçümü ile takip edildiği çalışmalarda, hipotansif anestezinin serebral dolaşım üzerinde kalıcı değişiklik yaratmadığı gözlenmiştir. Çalışmalar normotansif hastalarda OAB'nın güvenli en düşük limitinin 50-55 mmHg olduğunu ve bu değerde serebral kan akımı otoregülasyonunun devam ettiğini göstermiştir. Kronik hipertansif hastalarda ise serebral kan akımı otoregülasyonu için daha yüksek OAB değerleri gereklidir.

Serebral otoregölasyondaki en önemli faktör serebral perfüzyon basıncıdır. Kafa içi basıncı (KİB), serebral venöz sistem basıncını yansıtır. Serebral perfüzyon basıncı ise OAB ile KİB arasındaki farktır. Bu nedenle KİB artmış olan hastalarda dura açılmadan önce kesinlikle kontrollü hipotansiyon uygulanmamalıdır.

Normotansif hastalarda PaCO_2 'nın 20 ile 70 mmHg arasındaki değerlerinde, serebral kan akımı PaCO_2 ile doğru orantılı olarak değiştiğinden, hipotansif anestezi sırasında arteriyel CO_2 parsiyel basıncı (PaCO_2) çok önemlidir. PaCO_2 'deki 1 mmHg'lık artış serebral kan akımında %2.65'lik artışa neden olur⁽³⁾.

Kardiyo vasküler sistem

Kontrollü hipotansiyon esnasında miyokardın metabolizması için gerekli olan oksijenin sağlanması çok önemlidir. Kontrollü hipotansiyon sırasında koroner kan akımı iyi regüle edilir ve iskemi nadirdir. Ancak diyastolik basınç düşüklüğü, özellikle taşikardi ile birlikte ise veya koroner arter hastalığı varsa iskemi gelişebilir⁽⁴⁵⁾ Direkt vazodilatör ilaçlardan olan SNP ve kalsiyum kanal blokerlerinden olan nikardipin ile oluşan arteriyel hipotansiyonda refleks taşikardi oluşur. Miyokardın artmış metabolizmasına ek olarak taşikardinin oluşması diyastol süresini azaltır, böylece miyokardın perfüzyonu azalır. Taşikardiyi baskılamak için birçok ajan kullanılır. Kardiyoselektif β_1 reseptör antagonisti olan esmolol kalp hızını düşürür fakat negatif inotrop etkileri vardır. Vazodilatör ilaçlarla kombine olarak esmolol düşük dozlarda kullanılabilir, böylece kardiyak depresyon önlenir. Anestezik ilaçların kardiyovasküler yan etkileri kullanılarak kontrollü hipotansiyon oluşturmak için yüksek dozlarda kullanılmaları gereksinimi kardiyak depresyon riskini artırır ve toksik yan etkileri oluşur⁽³⁾.

Solunum sistemi

Kardiyak debi korunduğu sürece fizyolojik ölü boşluk artmaz. Ancak pozisyon ve /veya yüksek havayolu basıncı etkisi ile kalp debisinde düşme olduğunda ölü boşluk ve şant artarak PCO_2 yükselmesi, PO_2 (Arteriyel oksijen basıncı) düşmesi olabilir. Bu nedenle solunum kontrolü gerekir⁽⁴⁵⁾. Oksijenizasyonda ve CO_2 atılımındaki değişikliklerden dolayı kontrollü hipotansiyonda kontrollü ventilasyon seçilmelidir⁽³⁾.

Böbrekler

Böbrek kan akımı kalp debisinin % 20-25'ne eşittir. Glomerüler filtrasyon hızı, OAB'nın 75 mmHg altına düştüğü değere kadar devam ettirilir. Bu seviyede (OAB=70 mmHg) ise oliguri görülmesine rağmen metabolik ihtiyaçları karşılamak için perfüzyon yeterlidir. Birçok klinik çalışmada normovolemik hastalarda kontrollü hipotansiyonun sonlandırılmasından kısa bir süre sonra idrar üretiminde hızlı bir düzelme olduğu gösterilmiştir⁽³⁾. Thompson ve arkadaşları, hipotansif anestezi sırasında böbrek kan akımında kısa periyotlarda olan düşmenin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir⁽⁸⁴⁾.

Splanik Dolaşım

Basınç-akım otheregölasyonunun hepatik arteriyel alanda kısıtlı olması ve portal venöz sistemde olmaması nedeni ile hipotansif anestezi sırasında karaciğer perfüzyonunda değişiklikler oluşabilir. Karaciğer kan akımının ekstrensek kontrolü $\alpha_1(\alpha_1)$ vazokonstriksiyon ile oluşur. Bu yüzden baroreseptör aktivite, cerrahi stres, ekzojen vazopressörler karaciğer kan akımını azaltır. Artmış sempatik sinir aktivitesi baroreseptör stimülasyonu yapar, bu da vazokonstriksiyona neden olur⁽³⁾.

Göz

İntraoküler basınç, kan basıncı ve gözün içindeki aköz humor basıncının toplamından oluşur. Arteriyel kan akımı düşünce göz içi basıncı düşer. Hipotansif anestezideki OAB'deki düşme gözdeki kan akımını da azaltarak, görüntünün bulanıklaşması ve nadiren de körlük meydana gelmesi gibi komplikasyonlar yaratabilir⁽³⁾.

Cilt ve kaslar

Kontrollü hipotansiyonun cilt ve kaslara zararlı etki yapmadığı ileri sürülmekle birlikte, miyoglobüri, deri nekrozu ve kas zayıflığı gözlemlendiği bildirilmiştir⁽³⁾.

1.6. Uygulaması sırasında monitorizasyon

Kontrollü hipotansiyon sırasında monitorizasyon cerrahinin tipi ve süresine göre seçilmelidir (Tablo VI). Orta düzeyde hipotansiyon uygulanacak hastalara minimal monitorizasyon koşullarına gereksinim vardır. Bunlar EKG, arteriyel oksijen saturasyonu, end-tidal karbon dioksit (ETCO₂), ısı, noninvaziv arteriyel basınç ölçümüdür. Arteriyel basıncın ölçüm sıklığı hipotansif ajanın etkisinin başlangıç hızına göre seçilir. Eğer beklenen etki yavaş (10-20 dakikada) ortaya çıkacak ise; 2-3 dakika aralıklarla arteriyel basıncın ölçülmesi yeterlidir. Eğer hızlı etki başlangıçlı hipotansif ajan kullanılacaksa; invaziv arteriyel basınç ölçümü gereklidir. Fizyolojik ölü mesafe, kalp debisi ve vücut metabolizması end-tidal CO₂ monitorizasyonu ile takip edilir. Kapnograf takibi ile hiperventilasyon önlenir. Hiperventilasyon durumunda PaCO₂ düzeyleri azaldığı için serebral kan akımı da azaldığından kapnograf takibi önemlidir. Pulse oksimetri ve ısı takibi yapılmalıdır. Eğer fazla kan kaybı olacağı düşünülüyorsa, santral venöz kateter uygulanmalıdır. Uzun süren girişimlerde idrar takibi gereklidir. Serum elektrolitleri, kan gazları ve hematokrit takibi rutin

olarak yapılmalıdır. Ayrıca serebral fonksiyon monitorizasyonunda gereklidir. EEG, uyarılmış potansiyeller, doku pH ölçümleri de yapılabilir^(3, 45).

Tablo VI. Kontrollü hipotansiyon sırasında monitorizasyon

Elektrokardiyografi (EKG)
End-tidal karbon dioksit (ETCO ₂)
Periferik oksijen satürasyonu (SPO ₂)
İntraarteriyel kan basıncı monitorizasyonu
Santral venöz basınç ölçümü (CVP)
Kan gazları ölçümü ve asit baz dengesi belirlenmesi
Isı ölçümü
İdrar çıkımı takibi

1.7. Komplikasyonları (Tablo VII)

Hipotansiyonun derecesi ve süresi ile artar. Genellikle 1-1.5 saati geçmeyen, SAB 80 mmHg'nın altına düşmeyen hipotansiyon iyi tolere edilir. Ancak hipotansiyonun aşırı olduğu durumlarda serebral ve miyokardiyal kan akımının azalması durumunda kalıcı iskemik hasar gelişebilir. Bazen de istenen düzeyde hipotansiyon elde edilemez ve daha fazla ilaç verilerek, bu ilaçların yan ve toksik etkileri ile karşılaşılır. Klinik dozlarda belli bir ilaç ile istenen etki sağlanamıyorsa, dozu daha fazla artırmak yerine, başka bir ilaç ile kombine etmek daha doğru olabilir^(3, 45).

Tablo VII. Kontrollü hipotansiyonun komplikasyonları

Başarılı olmayan kanama kontrolüne bağlı kanama
Anesteziiden derlenme süresinde uzama
Serebral ve koroner arterlerde tromboz
Postoperatif oligüri veya anüri
Hücresel beslenme bozukluğuna bağlı serebral disfonksiyon
Açıklanamayan kalb durması

2. Beta blokörler ve esmolol

Yaygın kullanılan ilaçlardır ve operasyon için gelen hastalardaki kullanma oranı oldukça yüksektir. Daha önce β blokör kullananların operasyon sırasında hemodinamik olarak stabil olmayacağı şeklindeki kanı değişmiş, hatta bu ilaçlar stres yanıtı önlemek ve kardiovasküler sistemi korumak amacı ile anestezi pratiğinde yer almıştır.

Non-selektif β blokörler

Nonselektif β blokörler β_1 ve β_2 reseptörlerinin ikisine de bağlanır. Bu grup ilaçlar; propranolol, nadolol, pindolol, sotalol, oksprenolol, penbutolol ve timolol'den oluşur.

Kardiyoselektif β blokörler

Kardiyoselektif β blokörler β_1 reseptörlerine bağlanır ve bu nedenle temel etkileri kardiyaktır. Atriyo Ventriküler (AV) iletimini, kalp hızını ve miyokardiyal kontraktiletiyi baskılar, lipolize neden olur. Yüksek dozlarda β_1 selektivitesi kaybolur, β_2 reseptörlerine de bağlanırlar ve sonuçta bronkokonstrüksiyon, vazokonstrüksiyon ve glukojenolize sebep olurlar.

Kardiyoselektif β blokörler; atenolol, betaksalol, bevantolol, esmolol ve metoprololden oluşur. Bu ilaçlar Reynaud hastalığı, obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve periferik damar hastalığı olan hastalarda tercih edilir. Ancak şiddetli obstrüktif akciğer hastalıklarında kullanılmamalıdır.

Bazı β blokörler intrinsek sempatomimetik aktiviteye sahiptir. Bu ilaçlar; asebutolol, carteolol, celiprolol, dilevalol, oksiprenolol, penbutolol ve penbutololdur. Hiperreaktif

havayolu hastalığı, bradikardi ve periferik damar hastalığı olan olgularda tercih edilirler. Anjina semptomlarının giderilmesinde ve miyokard enfarktüsünde mortaliteyi azaltmazlar. Propranolol ve asebutolol membran stabilize edici etkiye sahiptir^(56, 59, 84)

Tablo VIII. Beta blokörlerin klinik endikasyonları⁽⁸⁴⁾

Hipertansiyon

İskemik kalp hastalığı

Miyokardiyal enfarktüsün önlenmesi

Obstrüktif kardiyomyopati

Konjestif kalp hastalığı

Aritmi

Tablo IX. Beta blokörlerin operasyon sırasındaki spesifik endikasyonları⁽⁸⁴⁾

İntraoperatif hipertansiyon, taşikardi, sempatik aktivitenin artması nedeniyle oluşan supraventriküler taşikardi
Postoperatif hipertansiyonun tedavisi
Kontrollü hipotansiyon
Miyokardiyal iskeminin profilaksisi ya da tedavisi
Feokromositomanın operasyon öncesi ve operasyon sırasında tedavisi
Tirotoksikozu olan hastaların operasyon öncesi ve operasyon sırasında tedavisi

Tablo X. Beta blokörlerin intraoperatif spesifik kontrendikasyonlar⁽⁸⁴⁾

Ciddi bradikardi
Birinci dereceden ileri kalp bloğu
Kardiyojenik şok
Belirgin kalp yetmezliği

Esmolol

Esmolol kalp hızını ve kan basıncını kontrol eden en kısa etkili kardiyoselektif beta blokördür. Etkisinin başlangıcı hızlıdır ve etki süresi kısadır; dağılım yarı ömrü 2 dakikadır ve eliminasyon yarı ömrü 9 dakikadır. Etki süresi çok kısa olduğundan hasta yanıtına göre iv olarak titre edilebilme olanağı vardır. Bolus dozunda veya sürekli infüzyon olarak uygulanabilir^(23, 30, 47).

Esmolol hidroklorid (Brevibloc) kimyasal olarak 3-[4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxyl] propionate HCl yapısındadır. Esmolol yapı olarak metoprolole benzer. Aromatik halkada para pozisyonu metoprolol gibi kardiyoselektivite özelliğini verir⁽⁸⁴⁾. Para pozisyonda ester grubu olması metabolik labilitesinden sorumludur ve kısa etki süreli olmasını sağlar.

Esmololün eliminasyonu böbrek ve karaciğer fonksiyonlarından bağımsızdır. Plazma esterazları tarafından hızla hidrolize edilmesi önemli bir özelliğidir. Bu özellik tedavi sırasında ilaç etkisinin hızlı kontrolüne olanak sağlar. Eritrosit sitozolünde esterazlarla asid metabolit ve metanole dönüşür. Asid metaboliti böbrekten elimine edilir ve 1500 kez daha az aktiftir. Metanol konsantrasyonu, normal endojen seviyelerde kalmaktadır⁽⁸⁴⁾.

Kardiyoselektif olmakla birlikte yüksek dozlarda uygulandığında bronş ve damar düz kaslarındaki β_2 reseptörlerini de inhibe eder. Tüm β_1 blokörler ile olduğu gibi sinüs bradikardisi, birinci dereceden kalp bloğu, kardiyojenik şok veya aşık kalp yetmezliği olan hastalarda esmolol'den sakınılmalıdır.

Ameliyat sırasındaki hemodinamik değişiklikler çok kısa sürede gelişebilir. Beta adrenerjik uyarılar kalp hızı ve kan basıncının yükselmesine neden olur. Adrenerjik stresin nedenleri, preoperatif anksiyete, indüksiyon, entübasyon, insizyon, cerrahi operasyon, ekstübasyon, uyanma postop stresidir. Anestezi uygulaması sırasında otonom sinir sistemini kontrol altında tutabilmek önemli bir gereksinimdir. Kalp atım hızı ve sistemik arter basıncında hızlı ve kısa etkili düşüşler sağlamak amacıyla 0.5 mg.kg^{-1} 'lık tek iv bolus veya $50\text{-}200 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ hızında iv infüzyonla kullanılır⁽⁸⁴⁾.

Kalp hızını, daha az oranda da kan basıncını düşürür. Anestezi uygulamasında, entübasyon, cerrahi uyarı ve uyanma dönemindeki taşikardi ve hipertansiyonu kontrolde etkilidir.

β blokörler, geleneksel olarak perioperatif dönemde özellikle entübasyon ve ekstübasyon sırasında ya da elektrokonvülsif tedavi sırasında kan basıncı ve nabız hızını kontrolde kullanılmışlardır. Ayrıca kontrollü hipotansiyonda ve çalışan kalpte koroner bypass girişimi sırasında kullanılmışlardır. Bu ilaçların anestezik ve analjezik ilaç gereksinimini azalttığı da gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Esmolol, laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı olan adrenerjik yanıtı baskılayabilir. Hızlı etki 2 dakikada kalp hızının ve kan basıncının kontrolünü sağlar. Erişkindeki 100-200 mg bolus doz trakeal entübasyon ve cerrahi stimülasyonla ilgili adrenerjik yanıtın önlenmesinde etkilidir. Supraventriküler aritmi akut postoperatif hipertansiyon ve akut iskemik kalp hastalığında. $<300 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ sürekli iv infüzyon kullanılabilir.

Esmolol (1mg kg^{-1}) elektrokonvülf terapiye eşlik eden kan basıncını ve kalp hızındaki artışı, nöbet süresini etkilemeksizin düzenler. Atrial fibrilasyon veya flutterli hastaların ventriküler hızının kontrolünde esmolol, propanolol kadar etkindir. Esmolol, kardiyoselektif kabul edilmesine karşın yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler düz kastaki β_2 reseptörleri de inhibe eder.

Doz

Esmolol infüzyonuna devam edildiği sürece, β blokaj etkileri görülür. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından kararlı durum kan düzeyleri hızla azalır ve 10 ile 20 dakika içinde β blokajın düzeldiği gözlenir.

Etki süresinin kısa olması, yeniden dağılımın hızlı olması (dağılım yarı-ömrü 2 dakikadır) ve kırmızı kan hücresi esterazı ile hidrolize (eliminasyon yarı ömrü 9 dakikadır) bağlıdır. Yan etkiler infüzyonun sonlandırılması ile dakikalar içinde giderilebilir. Yarı ömrü 2 dakika olup istenmeyen etkileri infüzyonun kesilmesiyle kısa sürede ortadan kalkar. Bolus dozu $0.2\text{-}0.5 \text{mg kg}^{-1}$ olup kısa süreli etki istendiğinde bu yeterli olur.

Uzun süreli etki için 0.5mg kg^{-1} , yükleme dozu 1 dakika içinde verildikten sonra $50 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ hızda infüze edilebilir. Bununla 5 dakika içerisinde istenen etki sağlanamazsa

yükleme dozu tekrarlanıp, infüzyon hızında $50 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ artışlarla, $200 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 'ya kadar çıkarılabilir.

β blokörlerin aniden kesilmesi, ventriküler aritmi, anjinada artma, miyokard enfarktüsü, hatta ölüme neden olabilecek çekilme sendromuna yol açabilir. Bunun mekanizmasının açıklanmasında, tedavi ile egzersiz toleransı artan hastanın kendini zorlaması; tedavi süresince artan sempatik tonusun ilaç kesildiğinde etkili olması ve uzun süreli tedavi sırasında β reseptör sayısında artış olasılıkları üzerinde durulmaktadır.

β blokör ilaç tedavisi almakta olan hastalara, volatil anestezikler verildiğinde, onların negatif inotrop etkisinin de eklenerek sakıncalı bir durum yaratabileceği endişesi destek bulmamıştır. Aksine, bu ilaçların anestezi öncesi kesilmesinin zararlı olabileceği kabul edilmektedir.

Nadiren, bradikardiyi düzeltmek veya kalbin inotrop gücünü artırmak için β -blokörlerin etkisini antagonize etmek gerekebilir. Bradikardi atropinle, inotrop güç ise yüksek doz β_1 agonisti (dobutamin) ile düzeltilebilir.

Kardiyoselektivite

Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri inhibe etmektedir. Fakat bu etki kesin değildir ve yüksek dozlarda esas olarak bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörleri de inhibe etmeye başlar.

Esmolol'un göreceli kardiyoselektivitesi, aktif kalp hastalığının yanında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan kimselerde ve astımlı hastalarda gösterilmiştir⁽⁸⁴⁾.

Cerrahide ve anesteziye esmolol

İskemik kalp hastalığı olan veya diyabet, hipertansiyon ve periferik damar hastalığı gibi önemli risk faktörlerine sahip olan hastalar, cerrahi işlemin neden olduğu stres dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacının artması nedeniyle perioperatif dönemde miyokard iskemisi geçirme riski taşırlar. Adrenerjik strese bağlı yanıt anestezinin ve cerrahi işlemin çeşitli safhalarında ortaya çıkabilir^(56, 84).

Özellikle kalp hızı olmak üzere hemodinaminin kontrol altında tutulması, kötü kardiyak sonuçlara yol açabilen ve postoperatif dönemde daha sık görüldüğü ve şiddetinin ise daha kötü olduğu kanıtlanmış olan miyokard iskemisinin gelişimini engellemek açısından önemlidir.

Yan etkileri

Esmololün yan etkilerinden olan hipotansiyon (%0-50 insidansda) genellikle terleme ile beraberdir. Hipotansiyon insidansı bazal kan basıncı düşük olan hastalarda, $150 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ 'yı aşan dozlarda daha sık görülmektedir. Hipotansiyon dozun azaltılması ya da infüzyonun kesilmesi ile düzelmektedir. İlacın kesilmesinden 30 dakika sonra ilaca bağlı tüm semptomlar sonlanmaktadır.

Klinik durumların hızlı olarak değiştiği cerrahi ve yoğun bakımda, esmololün farmakokinetik profili, ilacın hızlı farmakolojik kontrol sağlamasını sağlamakta ve ciddi yan etkilerinin çıkmasını azaltmaktadır.

Literatürde esmolol uygulaması sonrası kardiyak arrest vakaları bildirilmiştir⁽⁵²⁾.

Akut β blokör toksisitesinde, kardiyak arrestin epinefrin, efedrin, atropin sülfat tedavisine dirençli olduğu bildirilmiş. Optimal tedavinin intravenöz glukagon olduğu bildirilmekle birlikte kalsiyum da uygulanmalıdır.

İlaç etkileşimleri

Süksinilkolinden uyanmayı, esmolol uzatmaktadır (3 dakikadan az) ⁽⁶⁰⁾. Esmolol fare ve tavşanlarda mivakuryum süresini uzatmaktadır. 100-500 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ infüzyonda mivakuryum süresi %30 artmaktadır. Bu etkileşimin nedeni esmolol'ün indüklediği plasma kolinesteraz aktivitesinde azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir⁽¹⁰⁾.



3. Kalp Debisi

3.1. Tanımı

Kalp debisi, kalbin bir dakikada periferik dolaşıma pompaladığı kan miktarıdır. 70 kg'lık sağlıklı insanda kardiyak debi $4-8 \text{ L dk}^{-1}$ dır. Kalp debisi matematiksel olarak, kalp hızı ve atım hacminin çarpımına eşittir.

$$\text{Kalp Debisi} = \text{Atım Hacmi} \times \text{Kalp Hızı}$$

Ventriküler sistol fonksiyonu genellikle kardiyak debi (output) ile eş kabul edilir. Sağ ve sol ventrikül seri olarak çalıştıkları için debileri eşittir. Kalp debisi sadece kalbin fonksiyonu hakkında değil aynı zamanda tüm dolaşım sistemi hakkında bilgi verir^(82,57).

Atım hacmi, her bir kalp kasılması sırasında periferik pompalanan kan miktarıdır ve “sol ventrikülün diyastol sonu hacmi ile sistol sonu hacmi arasındaki fark” olarak ifade edilir; normal değeri sağlıklı bir erişkinde her atımda 60-90 ml'dir .

Kardiyak debi, kişinin vücut yüzeyine göre değişir. Bu yüzden kardiyak debi yerine daha güvenli bir değer olan **kardiyak indeks (CI)** tanımlaması yapılmıştır. Vücut yüzey alanı (BSA) genellikle boy ve ağırlıktan köken alan nomogramlardan elde edilir.

$$\text{Kardiyak İndeks} = \text{Kalp Debisi} / \text{Vücut Yüzey Alanı}$$

70 kg'lık sağlıklı insanda CI değeri $2.5-4.2 \text{ L dk}^{-1} \text{ m}^2^{-1}$ dir. CI'in normal değerinin bu şekilde geniş bir aralık göstermesi nedeniyle ventriküler performansın değerlendirilmesinde kesin olarak kullanılamaz. Aynı nedenle CI anormallikleri genellikle büyük ventriküler bozuklukları gösterir. Kardiyak debinin egzersize yanıtı ise ventriküler performansın çok daha kesin değerlendirilebilmesini sağlayabilir. Kalp debisini artırmada yetersizlik ve oksijen tüketiminin karşılanamaması miks venöz oksijen saturasyonunda düşmeye yol açar. Yüksek oksijen gereksinime yanıt olarak miks venöz oksijen saturasyonunun düşmesi, genellikle yetersiz doku perfüzyonunu gösterir. Bu nedenle, hipoksi veya ciddi anemi yoksa, miks venöz

oksijen basıncı (veya saturasyonu) kardiyak debinin yeterliliğinin saptanmasında en iyi ölçümdür^(82, 57).

Tablo XI. Hemodinamik formüller ve normal aralıklar⁽⁹⁰⁾.

Değişken	Formül	Normal	Birimler
Kardiyak debi	Atım Hacmi x Kalp Hızı	4-8	L dk ⁻¹
Kardiyak indeks	Kalp debisi(L/dak)/Vücut yüzey alanı (m ²)	2.8-4.2	L/dak/m ²
Sistemik damar direnci	OAB (mmHg)- CVP(mmHg)×80/Kalpdebisi(L/dak)	1200-1500	Din * sn * cm ⁻⁵
Atım hacmi	Kalp debisi(L/sn)×1000/Kalp hızı(atım/dak)	60-90	ml/atım
Atım indeksi	Atım hacmi (ml/atım)/Vücut yüzey alanı (m ²)	30-65	ml/atım/m ²

3.2. Ölçüm yöntemleri

Kalp debisinin monitorizasyonu operasyon sırasındaki yönetimde önemli yer almaktadır. Kalp debisi ölçüm yöntemlerinden termodilüsyon yöntemi şu anda kalp debisi tayini için “altın standart” olup, ameliyathane ve yoğun bakımlarda kalp fonksiyonlarının monitörizasyonu için yaygın bir şekilde kullanılmakla beraber komplikasyonsuz ölçüm yöntemi değildir. Pulmoner arter kateterizasyonu birçok riski beraberinde getirmektedir. Karotid ve subklavyen arter hasar, pnömotoraks, disritmi, tamponad, kapak hasarı, pulmoner arter rüptürü gibi pulmoner arter kateterizasyonu komplikasyonları mortalitede artışa sebep olmaktadır. Teknolojideki gelişmelerle beraber noninvaziv ve güvenilir yöntemlere ilgi giderek artmaktadır^(37, 57).

3.2.a. İndikatör seyreltme yöntemleri

Kalp debisinin saptanması amacıyla, miktarı bilinen bir indikatör dolaşıma verilerek tamamen kanla karışması sağlanır ve belli bir süre boyunca konsantrasyonu ölçülür. Bu

şekilde bir konsantrasyon zaman eğrisi elde edilir ve bilgisayar aracılığı ile bu eğrinin altında kalan alan hesaplanır. Kullanılan indikatöre bağlı olarak **boya seyreltme** ve **termodilüsyon** olmak üzere iki farklı yöntemden bahsedilebilir.

Boya seyreltme yöntemi

İndikatör olarak suda çözünür olan ve kolayca vücuttan atılabilen indosiyanin yeşili kullanılır. Uygulama sırasında genellikle 5 ml indosiyanin yeşili santral bir ven aracılığı ile dolaşıma verilir ve periferik bir arteriyel kanül kullanılarak indikatör konsantrasyonu sürekli olarak tespit edilip, bu konsantrasyon değişikliğinden yararlanılarak hesaplamalar yapılır. İndikatör seyreltme yönteminin fiziksel temelini Stewart-Hamilton formülü kullanarak kalp debisinin hesaplanması oluşturur .

$$KD = I / \int_0^{\infty} C_1 dt$$

KD: Kalp debisi

I: İndikatör miktarı

$\int_0^{\infty} C_1 dt$: İndikatör miktarının zamana göre integrali

Boya konsantrasyon eğrisini oluşturmak için sürekli kan alınmasını gerektirdiğinden kullanımı pratik değildir.^(37,55)

Termodilüsyon ile kalp debisinin belirlenmesi

Termodilüsyon kalp debisi, indikatör dilüsyon yönteminin bir modifikasyonudur. Pulmoner arter kateterizasyonu ile termodilüsyon tekniği kullanılarak kalp debisi ölçümü

yapılır. Swan-Ganz kataterleri bu yöntemin gelişmesine katkıda bulunmuştur. Termodilüsyon kalp debisi, akımın aşağıdaki formülden hesaplandığı bir indikatörle uygulanan dilüsyon yönteminin bir modifikasyonudur: enjekte edilen indikatör miktarı/ölçülen indikatör konsantrasyonu x zaman⁽¹⁷⁾ en sık kullanılan indikatörler soğuk serum fizyolojik veya %5 dekstrozdur. Belirli bir sıcaklık ve hacimdeki madde sıcaklığı bilinen kanın olduğu sağ atriya verilir. Zaman içindeki sıcaklık değişimi pulmoner arterdeki termistör aracılığıyla ölçülür⁽⁵⁵⁾. Bu yöntem, sağ kalp debisine eşit olan pulmoner kan akımını ölçer ancak kalp debisinin düşük olduğu durumlarda, triküspit yetmezliğinde ve intrakardiyak soldan sağa şant varlığında gerçeği tam olarak yansıtmaz⁽¹⁷⁾.

Pulmoner arteriyel kataterin sağ atriyal parçası üzerine ısı üretmek için monte edilen cihaz ile sürekli termodilüsyon yöntemi ile kalp debisi verileri sürekli olarak elde edilebilir ve bu yüzden aralıklı ölçümlerle saptanamayan önemli fizyolojik değişiklikleri saptamada önemlidir. Sürekli kalp debisi ölçümleri için alternatif yöntemler geliştirilmektedir. Bunlar; otomatik bolus termodilüsyon yöntemleri ve Fick prensibi ile sürekli kalp debisi hesaplanmasını sağlayan sürekli indirekt kalorimetre ve dual oksimetredir^(17, 55).

Lityum seyreltme yöntemi

İndikatör dilüsyon yöntemi ile aynı prensibe dayanır. Düşük dozda lityum santral bir ven aracılığı ile enjekte edilir ve periferik bir artere takılan ve ucunda iyon selektif bir elektrot bulunan arteriyel kanül aracılığıyla lityumun dilüsyon eğrisi çıkarılır. Bu eğri kullanılarak sürekli kalp debisi belirlenebilir⁽⁵⁵⁾. Bu yöntemle cerrahi sırasında en az 8 saat doğru ve termodilüsyon yöntemine eşdeğer ölçüm yapılabildiği gösterilmiştir. Düşük dozlarda lityumun ne sıklıkla verilebileceğinin tam olarak bilinmemesi, lityum tedavisi altındaki

hastalarda güvenilir olmaması, bazı kas gevşetici ajanların varlığında sonuçların değişebilmesi ve lityum ile periyodik kalibrasyonların gerekmesi bu yöntemin dezavantajlarıdır^(55, 62, 65).

3.2.b. Fick yöntemi

Bu yöntem 1870'de Alman fizyolog Adolph Fick tarafından tanımlanmıştır. Buna göre; kalp debisi dışarıdan bir indikatör verilmeksizin oksijen tüketimi ve kan oksijen içeriği verilerinin Fick denkleminde kullanılarak hesaplanması esasına dayanır. Arteriyovenöz oksijen içeriği farkının belirlenmesi, miks venöz kan elde etmek için yerleştirilmiş bir pulmoner kateter gerektirir. Oksijen tüketimi, inhale ve ekzale edilen gaz arasındaki oksijen içeriği farkının ölçülmesi ile hesaplanabilir^(88, 90).

$$KD = VO_2 / (C_aO_2 - C_vO_2) \cdot 10$$

KD: Kalp debisi (L dk⁻¹)

VO₂: Oksijen tüketimi (ml O₂ dk⁻¹)

C_aO₂: Arteriyel kanın oksijen içeriği (ml O₂/ 100 ml kan)

C_vO₂: Miks venöz kanın oksijen içeriği (ml O₂/100 ml kan)

Günümüzde Fick yöntemini daha basite indirmek için pulsoksimetre, eşzamanlı solunum havası analizi için monitörler veya indirek kalorimetrik yöntem kullanılmaktadır⁽⁵⁵⁾.

3.2.c. Doppler yöntemleri

Transözofagiyal ekokardiyografi, geniş kullanım alanı olan intraoperatif tanı ve monitörizasyon yöntemidir. Özofagusun kalp ve büyük damarlarla yakın komşuluğu

nedeniyle, standart transtorasik ekokardiyografideki gibi kosta ve akciğerlerden kaynaklanan engelleme olmaksızın görüntü elde edilebilir⁽¹⁷⁾.

Bu yöntemde, çıkan özofagusa yerleştirilen bir ultrason probu aracılığı ile, inen aortanın çapı ve buradaki kan akımı hesaplanarak kalp debisi belirlenir. Doppler akımının yanlış yönlendirilmesi, kan akış hızının ölçümünde hataya neden olur, aortanın sirküler olduğunun varsayılması, aortik kan akımının laminar olarak kabul edilmesi gibi nedenler hatalı ölçüm nedenleridir.

Pulmoner arter kateter yöntemi ve transtrakeal yöntem, birbirlerine benzer yöntemlerdir. Pulmoner arter kateter tekniğinde kateter ucundaki ultrasonik transdüser sayesinde pulmoner arterdeki kan akımı belirlenerek kalp debisi ölçülür. Transtrakeal teknikte ise ultrasonik transdüser endotrakeal tüpün distal ucuna eklenmiştir ve bu şekilde inen aortadan geçen kan miktarı belirlenir⁽⁶²⁾.

3.2.d. Torasik biyoimpedans yöntemi

İnvaziv olmayan bu yöntem, göğüsten 70-100 khZ radyo frekansından küçük bir akım (2.5-4.0 mA) geçirerek atım hacmini ölçer. İki çift boyuna, iki çift ise midkoronal planda ksifoid çıkıntı seviyesine yerleştirilen dört çift elektrota ihtiyaç vardır. Kan akımı, ventilasyon ve vücut hareketleri nedeniyle torasik impedansta değişiklik meydana gelebilir. Solunuma bağlı değişiklikler, kan akımıyla ilgili olanlara göre çok daha yavaş meydana gelir ve bilgisayar algoritmasıyla dışlanır. Atım volümü, bir kalp döngüsü boyunca impedans değişiklikleri analiz edilerek elde edilir. Kalp hızı aynı zamanda belirlenir ve atım volümü ile çarpılarak kalp debisi elde edilir. Elde edilen diğer parametreler; ejeksiyon hız indeksi ve ventriküler ejeksiyon zamanıdır. Biyoimpedans kalp debisi ölçümleri invaziv olmadığından dolayı sık olarak tekrarlanabilir. Ritm bozuklukları, titremeler sırasında da yanlışlıklar

olabilir. Ön yük azaldığında, düşük akım durumlarında, inotropolar gerektiğinde ve aort yetmezliğinde kalp debisi yanıltıcı olarak yüksek bulunabilir. Hiperdinamik sepsiste, hipertansiyonda ve intrakardiyak şantlarda ise olduğundan düşük bulunur⁽⁹⁰⁾.

3.2.e. Puls kontur yöntemi

Arteriyel nabız dalgalarının analizi, kalp debisi tayini için kullanılabilir. Bu teknikte nabız dalgasının, diyastolün sonundan ejeksiyon fazının sonuna kadar olan sistolik kısmın altındaki alan hesaplanarak kalp debisi her atımda belirlenebilir. Bu yöntem için ayrıca bireysel vasküler impedans farklılığı nedeniyle kalibrasyon yapmak gerekir. Kalibrasyon için arteriyel dilüsyon teknikleri kullanılabilir. Lityum dilüsyon yöntemi kullanılarak yapılan kalibrasyon sonrasında uygulanan puls kontur yöntemi her atımda kalp debisinin ölçümünü sağlar. Termodilüsyon yöntemi ile karşılaştırıldığında genelde uyumlu sonuçlar elde edilse de, bu yöntemle kalp debisi olduğundan daha düşük olarak ölçülmektedir^(37, 62).

3.2.f. Fick parsiyel yeniden soluma yöntemi

1870’de Alman fizyolog Adolph Fick tarafından Fick formülünün tanımlanmasıyla ilk kardiyak debi ölçümü yapılmıştır. 1970’lerde pulmoner arter kateteri kullanarak bolus termodilüsyon metodu kalp debisi ölçümünde altın standart olarak kabul edilmiştir⁽⁴⁴⁾. Pulmoner arter kateterinin mortaliteye ve morbiditeye olan etkisi ile ilgili devam eden sorunlar nedeniyle yeni metodlar geliştirme gereksinimi sonucunda “noninvaziv CO₂ parsiyel yeniden solumaya dayalı kalp debisi ölçüm yöntemi” geliştirilmiştir⁽⁴¹⁾. Standard Fick metodu ile oksijen tüketimi ya da miks venöz hemoglobin saturasyonu ölçmek zor olduğu için parsiyel CO₂ yeniden soluma tekniği fick denkleminin değişik bir türevi kullanılarak oksijen

alımından çok CO₂ eliminasyonu göz önüne alınmıştır. Yeniden soluma ve yeniden solumanın olmadığı dönemler kombine edilmektedir. Her iki dönemdeki ağızdan yapılan end-tidal CO₂ değerleri kullanılmaktadır. Fick denkleminin CO₂ versiyonun avantajı oksijen alımından daha kolay olarak CO₂ eliminasyonun ölçülmesidir. Arteriyel kan parsiyel CO₂ miktarı (CaCO₂) yeniden solumanın olmadığı solunum dönemindeki ETCO₂ miktarı kullanılarak belirlenir. Yeniden soluma döneminde ise miks venöz parsiyel CO₂ basıncı tesbit edilip bunun yardımıyla miks venöz kandaki CO₂ miktarı (CvCO₂) hesaplanır. Böylelikle invaziv kan örneklerine gereksinim ortadan kalmaktadır⁽³⁷⁾.

1980'lerde Gedeon ve arkadaşları geliştirdikleri yeni noninvasiv yöntemde, kalp debisini parsiyel CO₂ yeniden soluma tekniği ve fick denkleminde değişiklik yaparak belirlemişlerdir. Bu yöntem NICO cihazı (Novamatrix Medical Systems Inc., Connecticut, USA) ile uygulanabilmektedir⁽⁴¹⁾.

NICO® monitörünün çalışma prensibini oluşturan parsiyel yeniden soluma yöntemi, kooperasyonu olmayan ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kalp debisi tayini için “total yeniden soluma” yönteminden türetilmiştir⁽⁴¹⁾. Bu yöntemde “yeniden soluma” döneminde elde edilen veriler ile “yeniden solumanı olmadığı - normal ventilasyon” sırasında elde edilen veriler biraraya getirilerek kullanılır. Ayrıca, total yeniden soluma yönteminden farklı olarak, yeniden soluma döneminde bir önceki ekspiryumda atılan CO₂ miktarından daha azı tekrar solunur. Kalp debisi tayini ise Fick denkleminin farklı bir türevi kullanılarak yapılır. Bu denklemde, CO₂ eliminasyonu ve değişen ventilasyon şekline yanıt olarak ETCO₂'deki değişim kullanılır. Normal ve yeniden solumalı dönemlerde kalp debisi eşit olacağından, her bir dönem için Fick denklemi şu şekilde ifade edilebilir^(36, 41, 62).

Formüllerde yeniden solumanın olduğu dönem için “r”, yeniden solumanın olmadığı yani normal solunum olduğu dönem için “n” kullanılacaktır

$$Q = \frac{V_{CO_2}}{(C_{VCO_2} - C_{ACO_2})} \quad (1)$$

Q= Kalb debisi

V_{CO_2} = Karbodioksit eliminasyon hızı

C_{VCO_2} = Miks venöz kan karbondioksit içeriği

C_{ACO_2} = Arteriyel kan karbondioksit içeriği

$$Q_{cbf} = V_{CO_2n} / (C_{VCO_2n} - C_{ACO_2n}) \quad (2)$$

$$Q_{cbf} = V_{CO_2r} / (C_{VCO_2r} - C_{ACO_2r}) \quad (3)$$

Q_{pcbf} =pulmoner kapiller kan akımı

V_{CO_2n} ve V_{CO_2r} CO_2 eliminasyonu $ml\ dk^{-1}$ yeniden solumanın olduğu ve olmadığı dönemlerde. C_{VCO_2n} , C_{ACO_2n} , C_{VCO_2r} , C_{ACO_2r} , miks venöz ve arteriyel CO_2 kan içerikleri ml kan, yeniden soluma var, yeniden soluma yok.

Pulmoner kapiller kan akımında ölçüm periyodu süresince anlamlı değişiklik olmadığı varsayılarak 2 ve 3 kombine edilerek

$$Q_{pcbf} = (V_{CO_2n} - V_{CO_2r}) / (C_{VCO_2n} - C_{ACO_2n}) - (C_{VCO_2r} - C_{ACO_2r}) \quad (4)$$

Miks venöz CO_2 konsantrasyonu temel alınarak yeniden soluma iptal edilirse eşitlik şöyle formüle edilir.

$$Q_{pcbf} = \Delta V_{CO_2} / \Delta C_{ACO_2} \quad (5)$$

ΔC_{ACO_2} = Alveolar kan CO_2 içeriğindeki değişiklik

ΔV_{CO_2} = CO_2 eliminasyonundaki değişiklik $ml\ dk^{-1}$

Bu sistemde alveoler CO_2 konsantrasyonu aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır^(36,41).

$$C_{ACO_2} = (6.957 [Hgb] + 94.864 \times \log(1 + 0.193 PaCO_2)) \quad (6)$$

$C_A\text{CO}_2$: Alveoler CO_2 konsantrasyonu

Hb : Kan hemoglobin değeri

PaCO_2 : Arteriyel CO_2 konsantrasyonu

Parsiyel yeniden soluma metodu ile kalp debisinin sadece şant olmayan kısmı ölçülebilmektedir. NICO arteriyel kan oksijen satürasyonu (SaO_2), pulse oksimetre ile SPO_2 ölçülmektedir ve inspire edilen oksijen satürasyonu (FiO_2) ile şant tahmin edilmektedir.

$$Q_s/Q_t = (C_{\text{CO}_2} - C_{\text{ACO}_2}) / (C_{\text{CO}_2} - C_{\text{VO}_2}) \quad (7)$$

Non-invaziv yöntemle şantın tahmin edilmesi Nunn's izoşant eğrisinin adaptasyonu ile mümkündür. Nunn's izoşant arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) ve FiO_2 ile intrapulmoner şanti değişik seviyeleri tespit edilmektedir.

Noninvaziv kalp debisi monitörünün prensipleri

VCO_2 deki değişiklikler $\rightarrow \text{CO}_2$ /akım sensörü ile ölçülmektedir.

Caco_2 deki değişiklikler $\rightarrow$ ana akım CO_2 sensörü ile ölçülmektedir $\rightarrow \text{ETCO}_2$ deki değişikliklerini yansıtmaktadır.

Parsiyel yeniden soluma metodu miks venöz kan içeriğini (CvCO_2) elimine etmektedir.

4. Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu

Anestezi derinliğinin belirlenmesinde genellikle hemodinamik cevaplar kullanılmasına rağmen, bazı durumlarda hemodinamik değişkenler anestezi derinliğinin belirlenmesinde yeterli olmamaktadır. Günümuğ anestezi pratiğinde pek çok farmakolojik ajanın kullanılması, anestezinin yeterli olup olmadığını hemodinamik değişkenlerle ve ağrılı uyarana hastanın hareket yanıtı ile belirlemenin, yetersiz ve sınırlayıcı olduğu bilinmektedir. Anestezinin yüzeysel oluğu, ağrılı uyarılara verilen nöro-endokrin ve refleks yanıtları yeterince önleyemediği için zararlı olabilir. Derin anestezi ise vital fonksiyonları aşırı baskılayarak, hemodinamik dengenin bozulması ile birlikte uyanma döneminin uzaması ve bunlara eşlik edebilen bir çok vital problemi bereberinde getirmektedir⁽⁴⁹⁾. Anestezi derinliğinin izlenmesi anestezi uygulamasını kolaylaştırarak hastanın güvenliğini artırır ve anestezi maliyetini azaltır.

Anestezi derinliğinin yeterli olmaması nedeniyle operasyon sırasında “farkında olma – awareness” insidansı sağlıklı hastalarda % 0.2, yüksek riskli hastalarda %1-1.5 dir. Operasyon sırasında anestezi derinliğinin monitorizasyonu bu oranı azaltmaktadır⁽⁸⁰⁾.

EEG (Elektroansefalografi), anestezi derinliğini ölçmede kullanılan elektrofizyolojik yöntemdir. EEG, subkortikal talamik nukleus tarafından kontrol edilen toplanmış eksitatör ve inhibitör postsinaptik aktiviteden kaynaklanan kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Beyin yüzeyine yakın bölgelerde oluşan spontan nöroelektrik olayların toplamını ifade eder. Anestezi derinliği; hipoksi, hiperkapni, hipotansiyon, hipotermi ve serebral dolaşım yeterliliği konusunda objektif bilgi verebilir. Ancak kullanımının ve traselerin yorumunun güç olması, cihazın büyüklüğu nedeni ile yer kaplaması, yorumlama güçlükleri, farklı anesteziklerle farklı traseler alınabilmesi, eş etkinliğe sahip yöntemlerin oluğu nedeniyle klinik anestezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılmamaktadır⁽⁸⁰⁾.

Bispektral indeks (BİS), elektro ensefalografi (EEG) sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir. Nörolojik hastalıklar, serebral iskemi ve anestezi etkinliğinin izlenmesi gibi çeşitli durumlarda EEG'yi basit ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla harcanan çabalar sonucunda bulunmuştur.

Sedasyon ve hipnoz seviyesi, fronto temporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal değer olarak izlenebilmektedir. Sedasyon ve hipnozun BİS ile sayısal olarak ölçülebilmesi klinik avantajlar sağlamaktadır⁽³²⁾. BİS monitorizasyonu ile daha iyi derlenme şartlarının olduğu ve maliyetin azaltılabildiği bildirilmektedir⁽²⁸⁾.

BİS değerlerinin, propofol ve remifentanil ile yapılan total intravenöz anestezide sayısal olarak azaldığı bildirilmektedir. Ancak opioidlerin kullanımında BİS'in güvenilirliği tartışmalıdır⁽⁷⁷⁾.

İdeal anestezi ortamını yaratmak amacıyla, bilinç seviyesini ölçmek için kullanılan monitörlere SNAP monitörü eklenmiştir. SNAP, yüksek ve düşük frekans EEG'nin her ikisini birden algıladığı için hasta yönetiminde objektif ve fonksiyonel bir monitördür. Düşük frekansın yanında, yüksek frekans EEG sinyalini de algılayabilmesi nedeniyle hipnozun sağlanması ve uyanma sırasında daha duyarlı bilgi verir.

SNAP indeks değeri 100 ile 0 arasında değişir. Tamamen uyanık hastada SNAP indeksin 100 olduğu görülür. Genel anestezi altında ise SNAP indeksinin 50-65 arasında olması önerilmektedir⁽⁷⁹⁾. Derin sedasyonda SNAP indeks değeri 50-80 arası paralellik gösterilmiş ve uyanma SNAP indeksi 80'nin üzerindeki değerlerde bulunmuştur⁽³⁹⁾.

Wilman ve ark.ları anestezi altındaki hastalarda SNAP monitörünün operasyon alanlarındaki mevcut elektrikli aletlerden etkilenme derecelerini araştırmışlar. Daha kısa elektrod kablolarının olması hastaya daha yakın mesafeden pozisyon verilmesini sağlayarak,

sinyallerin kalitesinin arttığını bildirmişler. Monopolar elektro koter, fasiyal sinir stimülatörü EEG indekste kısa süreli etkilenme oluşturmaktadır. Fakat anestezi sırasındaki beyin aktivitesinin etkilenmediği, SNAP monitörünün operasyon alanında kullanımının yeterli ve etkili olduğu bulunmuştur⁽⁹⁴⁾.

Propofol remifentanil anestezisi sırasında BİS ile anestezi evrelerinin daha iyi izlenebilmesi ile birlikte SNAP ve BİS'in her ikisi ile de OAB ve KAH'dan daha üstün olarak anestezi derinliğinin izlenebildiği saptanmıştır⁽⁷⁴⁾.

Propofol-remifentanil indüksiyonu sırasında, SNAP ile BİS karşılaştırılmış her ikisi de sedasyonun değişik düzeylerini ayırtedebilmede güvenilir bulunmuş⁽⁷⁵⁾. SNAP indeks ile propofol verilerek elde edilen bilinç kaybı arasında korelasyon olduğu da gösterilmiştir⁽⁹⁵⁾.

5. Total İntravenöz Anestezi (TİVA)

İntravenöz anestezi endikasyonları

Travma hastaları ya da tek akciğer anestezisi gereken, hipoksemi varlığında TİVA yüksek konsantrasyonda oksijenin inspirasyonunu sağlayabilir.

Laringoskopi ya da bronkoskopi gibi inhalasyon anestezik ajanların akciğere iletilmesinde güçlük olabileceği için TİVA'nın yeterli anestezi derinliği sağlamada belirgin avantajı vardır.

TİVA azot protoksidin kullanımının sakıncalı olduğu durumlarda, örneğin orta kulak cerrahisi, uzun süren barsak cerrahisi, intrakraniyal basıncın yüksek olduğu durumlarda kullanılır⁽²⁾.

İntravenöz anestezi uygulama prensipleri

Hastanın ihtiyaçlarına spesifik, değişik ilaç kombinasyonlarını yapabilir. Böylelikle her hasta, hızlı indüksiyonla, stabil idame periyodu geçirerek ciddi yan etkiler olmadan hızlı derlenerek taburcu olabilir.

İntravenöz anestezi uygulamalarında ikinci önemli konu intravenöz anestezi uygulaması sırasında ilaçların uygulama teknikleridir.

Yetersiz doz ayarlaması ya da infüzyon yönteminden kaynaklanan hatalar sonucunda paralize hastanın operasyon sırasında uyanık olması olasıdır. Bu nedenle intravenöz anestezi uygulamalarında anestezi derinliğinin monitorizasyonu gereklidir^(46, 50).

Volatil anestezi uygulamalarına göre intravenöz anestezi uygulamaları ile hedeflenen anesteziyi sağlamak; hastanın boyutuna, fizyolojik değişkenlere, ilacın beklenen dağılımına ve metabolizma hızına bağlı olması nedeniyle daha güçtür.

Kulak burun cerrahisi geçirecek hastalara propofol-remifentanil ile propofol-alfentanil anestezisi karşılaştırılmış ve remifentanil olan grup da daha hızlı ayılma elde edilmiş⁽⁹⁶⁾.

Remifentanil ile propofol uygulamasında propofol remifentanilin farmakokinetiğini değiştirmektedir^(50, 87, 89). Bilgisayar programı ile bilincin en hızlı geriye dönmesini sağlayan propofol konsantrasyonun, remifentanil ile alfentanil ve fentanil ile olduğundan daha düşük olduğu görülmüştür. Opioidlerin yarı ömürleri: fentanil> alfentanil> sufentanil> remifentanil. Opioid yarı ömrü uzadıkça, uyanmayı geciktirici etkisi artar. İdame infüzyonları, hastanın ve cerrahi stimulusun durumuna göre değişiklik göstermektedir. Eğer azot protoksit kullanılıyorsa, ilaç infüzyonları istenilen uyanma süresinden 10-20 dakika önce sonlandırılmalıdır. Azot protoksit kullanılmıyorsa propofolün 5-10 dakika önce sonlandırılması yeterlidir⁽⁷⁰⁾.

6. Anestezi İndüksiyon ve İdamesinde Kullanılan İlaçlar

6.1. Propofol

Yapı-aktivite ilişkileri

Propofol'ün kimyasal formülü 2,6 diisopropylphenoldür. Alkylphenol yapıdaki ilaç oda ısısında yağ şeklinde bulunur. Herhangi bir koruyucu içermez. %12'lik sudaki solüsyonu içinde %10 oranında soya yağı, %2-2.5 oranında gliserol ve %1.2 oranında saflaştırılmış yumurta fosfatidi bulunur⁽⁵⁸⁾.

Etki mekanizması

Propofolün, gamma-aminobutirik asid üzerinden inhibitör nörotransmisyonun hızlandırılması yoluyla etkili olabileceği düşünülmektedir.

Farmakokinetik özellikleri

Lipofilik bir ajandır, kan beyin bariyerine hızlı geçiş nedeniyle ve merkezi sinir sistemine distribüsyonu ve inaktif dokular(kas, yağ) redistribüsyonu, hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi oluşmasına neden olmaktadır⁽⁵⁰⁾.

Yüksek lipid solubilitesi nedeniyle intra venöz (i.v) enjeksiyonun başlangıcından sonra bir kol-beyin dolaşım süresi olan 30-40 sn. içinde hipnotik etkisi başlar. Bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyonuna bağlı olarak kan propofol düzeyi hızla düşer. Distribüsyon yarı-ömrü çok kısa (2-8 dk) olduğundan bolus enjeksiyonu sonrasında derlenme de hızlıdır. Sekiz saate kadar olan propofol infüzyonlarında ilacın yarı-ömrü 40 dk'nın altındadır. Propofol ile anestezi veya sedasyon sonrasında derlenme için kan propofol konsantrasyonunda %50'den az bir düşme gerekli olduğundan, uzun süreli infüzyonlarından sonra bile derlenme hızlıdır⁽⁷⁸⁾.

Birçok araştırmacı methohexital, tiyopental veya etomidata oranla propofol ile derlenmenin daha hızlı olduğunu ve daha az sıklıkla bulantı-kusmanın görüldüğünü düşünmekte ve gününbirlik anestezi için propofolü tercih etmektedir. Propofol infüzyonu ile birlikte morfin, fentanil veya alfentanil uygulanması propofolün infüzyon hızını ve konsantrasyonunu azaltır^(70, 78).

Metabolizması

Propofol karaciğerde glukronid ve sulfat ile konjugasyon sonrasında suda çözülebilen ve idrarla atılan inaktif bileşiklere çevrilir. İlacın %1'in altında idrar ile, %2 oranında feçes ile değişikliğe uğramadan atıldığı tespit edilmiştir. Propofol hepatik kan akımını geçen ve tiyopentalden 10 kat daha yüksek bir plazma klirensine sahiptir. Ekstrahepatik metabolizmayı düşündüren yüksek klirens hızı, uzun süreli infüzyonlardan sonra hızlı derlenmeye katkıda bulunur. Renal ve hepatik disfonksiyonlu hastalarda propofolün farmakokinetik parametrelerinde anlamlı değişiklikler saptanmadığından her iki grup hastada da kullanabilmektedir⁽⁵⁸⁾.

Kardiyovasküler sisteme etkileri

Propofolün kardiyovasküler etkilerinin başında, anestezi indüksiyonu sırasında SVR'ta, kardiyak kontraktilitede ve preloada azalmaya bağlı olarak arteriyel kan basıncında düşme gelir.

Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak 2-2.5 mg kg⁻¹ indüksiyon dozu ile kan basıncında %25-40 oranında bir düşme görülür. Propofolün indüksiyon dozunu takiben sistemik kan basıncında görülen bu düşme, propofolün miyokard depresyonu ve vazodilatasyona neden olur.

Propofolun indüksiyon dozu sonrasında KAH'da anlamlı değişiklik olmaz. Propofol, hipotansiyona verilen normal arteriyel barorefleks yanıtı inhibe eder.

Propofolün vazodilatasyon ve miyokard depresyonu etkileri konsantrasyona bağımlı olduğundan, indüksiyondaki bolus uygulamaya oranla infüzyon sırasında kan basıncında çok daha az bir düşme olur. Sistolik kan basıncı (SKB) indüksiyon öncesi değerlerin %20-30 kadar altında seyreder. Propofol infüzyonu sırasında KAH'nda anlamlı bir değişiklik olmamaktadır^(58, 78).

Solunum sistemine etkileri

Barbitüratlara benzer olarak propofol de ciddi solunum depresyonuna neden olur. Propofolün indüksiyon dozu sonrasında sıklıkla tidal volüm azalır, takipne ve %20-30 oranında apne gelişir. Propofolün 1.5-2.5 mg kg⁻¹ dozda uygulanmasını takiben PaCO₂ aniden yükselir ve pH düşer, PaO₂ ise değişmez. Propofol'ün 100 µg kg⁻¹ dk⁻¹ dozda idame infüzyonu sırasında tidal volum de % 40 azalma ve solunum frekansında %20 artma görülür. Propofol'ün idame infüzyonu sırasında hiperkarbiye ve hipoksiye olan solunumsal yanıt inhibe olur⁽⁵⁸⁾.

Santral sinir sistemine etkileri

Propofol, serebral kan akımı ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda ortalama arter basıncı desteklenmediği takdirde, propofol serebral perfüzyon basıncında önemli bir düşüşe (<50 mmHg) neden olabilir. Fokal iskemi süresince propofol ve tiyopental benzer düzeylerde serebral koruma sağlamaktadır⁽⁷⁰⁾.

Lokal etkileri

Propofol enjeksiyonu ile ağrı oluşabilir. El sırtındaki venlerin tercih edilmeyerek daha geniş venlerin kullanılması, enjeksiyon öncesinde lidokain uygulanması veya propofol solüsyonuna lidokain eklenmesi ile bu ağrı önlenir⁽⁵⁸⁾.

Diğer özellikleri

Propofolün bir özelliği de antiprütik etkisidir. Antiemetik etkileri ajanın günöbirlik anesteziye tercih edilmesine neden olmaktadır.

İndüksiyonda bazen, subkortikal glisin mekanizmasına bağılı olarak kas seğıirmesi spontan hareketler, opistotonus veya hıçkırık gibi eksitatör fenomenler eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetleri taklit edebilmelerine rağmen, propofolün öncelikli antikonvülzan özellikleri (örn: burst supresyonu) status epileptikusun sonlandırılmasında başarıyla kullanılır ve epileptik hastalarda güvenle uygulanabilir. Uzun dönem propofol infüzyonlarını takiben tolerans gelişmez^(46, 70).

İlaç etkileşimleri

Kremofor içeren önceki propofol formülleri nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize edebilirler. Yeni formüller ile böyle bir etkileşim yoktur. Propofol ile eş zamanlı uygulanan fentanil ve alfentanil konsantrasyonları artabilir. Bazı klinisyenler propofol indüksiyonundan önce küçük miktarda midazolam (örn: 30 µg kg⁻¹) uyguladılar; kombinasyonun sinerjistik etkileri (örn: etki başlangıcının hızlı olması ve daha düşük toplam doz gereksinimi) oluşturduğuna inanırlar. Fakat bu “koindüksiyon” tekniğinin etkinliği tartışmalıdır.

6.2. Remifentanil

Remifentanil bir ester bağı olan fentanil türevidir. (3-[4-methoxycarbonyl-4[(1-oxopropyl) phenylamino)-1-piperidine] propanic acid, methyl ester).

Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz halinde satılmaktadır. Piyasadaki formülünde glisin de bulunmaktadır. 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlar %5 dekstroz, %5 dekstroz ve % 0.9 sodyum klorür; % 0.9 veya % 0.45 sodyum klorür ile 25 ya da 50 µg ml⁻¹'lik çözeltiye sulandırılarak hazırlanılır. Hazırlandıktan sonra pH± 3.0 ve pKa'sı 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla beraber 4'ün altındaki pH larda 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol partisyon katsayısı pH 7.4'te 17.9 dur. Remifentanil proteine %92 oranında bağlanır. Remifentanil zararlı stimülasyonun neden olduğu otonomik, hemodinamik ve somatik yanıtları baskılamada etkilidir. Remifentanil postoperatif solunum depresyonu yapmadan, hızlı (5-15 dk) ayılma sağlar^(25. 85).

Remifentanil; biyolojik yarı ömrü infüzyon süresinden bağımsız olarak 3 -5 dk olan ve bu özelliği ile diğer opioidlerle kıyaslandığında klinik uygulamada avantaj sağlayan yeni, kısa etkili bir opioiddir⁽³¹⁾.

Farmakodinamik özellikleri

Alfentanil ve bu sınıf içindeki diğer opioidlerle farmakolojik etkileri paralel olan remifentanil; alfentanilden daha yüksek potense sahip yeni bir µ opioid reseptör agonistidir. Etkisi fentanile benzer ve alfentanilden 15-30 kat fazladır⁽⁶⁶⁾.

Remifentanilin değişik dozlarda (2-30 µg kg⁻¹) bolus uygulamasından sonra arter basıncı ve kalp atım sayısı üzerindeki etkileri araştırılmış; arter basıncı ve kalp atım sayısındaki ortalama azalmalar %20'den fazla olmuş ve etkileri dozdan bağımsız olarak

bulunmuştur. Remifentanilin hipotansiyon ile sonuçlanan intravenöz uygulaması histamin salınımı ile ilişkili değildir^(72, 85).

Farmakokinetik özellikleri

μ -opioid reseptör agonistleri, hemodinamik yanıtların kontrolünü kolaylıkla sağlayabilirler. Bununla beraber, hemodinamik kontrol sağlamak için yüksek dozlarda kullanılmaları gerekebildiğinden derlenme süresinin uzamasına ve yan etkilerin artmasına neden olabilirler. Bu nedenle gününbirlik anestezide kullanılacak ideal bir opioidin, kısa etki süreli, hemodinamik stabilite elde etmek için kolay titre edilebilir ve derlenme süresinin kısa olması gerekmektedir. Remifentanil gününbirlik anestezi ve erken derlenme için uygun farmakokinetik özelliklere sahiptir⁽²⁹⁾.

Remifentanilin metabolizması plazma kolinesteraz aktivite seviyesinden bağımsızdır. Bu nedenle enzim defekti olan hastalarda dozunun ayarlanması gerekmez. Remifentanilin farmakokinetiği doz ayarlaması yapıldığı takdirde hepatik veya renal bozukluğu olan hastalarda değişmemektedir^(64, 72).

Kardiyovasküler sisteme etkileri

Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bradikardi ve hipotansiyon uygulanan dozdan bağımsızdır. Kan basıncındaki düşüşler daha çok bradikardi varlığında ortaya çıkmaktadır⁽⁶⁴⁾. Bu hemodinamik değişiklikler atropin premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir.

Remifentanilin değişik dozlarda ($2-30 \mu\text{g kg}^{-1}$) bolus uygulamasından sonra arter basıncı ve kalp atım sayısı üzerindeki etkileri araştırılmış; arter basıncı ve kalp atım

sayısındaki ortalama azalmalar %20'den fazla olmuş ve bu etkilerin dozdan bağımsız olduğu bulunmuştur. Remifentanilin hipotansiyon ile sonuçlanan iv uygulaması histamin salınımı ile ilişkili değildir⁽⁸⁵⁾. Remifentanilin 5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ altındaki dozlarda histamin salınımına yol açmadığı gösterilmiştir⁽³¹⁾.

Solunum sistemine etkileri

Remifentanil uygulaması diğer μ opioid agonistleri gibi doza bağımlı olarak solunum depresyonuna yol açar. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, herhangi bir stimülasyonun olmadığı durumlarda 0.05-0.1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ remifentanil infüzyonunun, dozun yanı sıra, yaş, genel durum, ağrı ve diğer uyarıların olması gibi birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir. Bu solunum depresyonu naloksan tarafından antagonize edilmektedir.

Diğer opioidler gibi kas rijiditesinin sıklığı ve ciddiyeti doza bağımlı olarak artar. Etkisinin hızlı başlaması nedeniyle fentanil veya alfentanil ile karşılaştırıldığında daha sık gözlenir. Remifentanil uygulamasından 30-60 sn önce hipnotik bir ajan verilerek kas rijiditesi engellenebilir⁽²⁵⁾.

Santral sinir sistemine etkileri

Remifentanil EEG'de doza bağımlı supresyon yapar. Remifentanil uygulanması sırasında nöbet aktivitesine rastlanmamıştır⁽²⁵⁾.

Yan etkiler

Remifentanil ile ilişkili en yaygın yan etkiler μ -opiod reseptör agonist etkilerine bağlıdır. Genel anestezinin indüksiyonunda ve/veya idamesinde önerilen dozlarda görülen yan etkiler; bradikardi, hipotansiyon ve iskelet kası rijiditesidir. Diğer opioidlerde de olduğu gibi

kas rijiditesi iv infüzyon hızına bağlıdır. Postoperatif dönemde meydana gelen titreme bulantı kusma ve ateş de remifentanilin yan etkilerindendir. Remifentanil infüzyonunun durdurulmasından sonra görülen yan etkiler ise solunum depresyonu, baş dönmesi, bulanık görme, hipotansiyon, baş ağrısı ve kaşıntıyı içerir⁽⁷²⁾.

Postoperatif analjezi

Remifentanil anestezisinden derlenme ile beraber postoperatif analjezi tedavisine gereksinim vardır.

Abdominal cerrahi geçiren, remifentanil bazlı anestezi alan hastalara, operasyon sırasında morfin (0.15 ya da 0.25 mg kg⁻¹ iv) ya da fentanil 0.15 mg uygulanması ağrıyı kontrolde yeterli olmaktadır.

Propofol, 75 µg kg⁻¹ dk⁻¹ ve remifentanil 0.5- 1 µg kg⁻¹ dk⁻¹ genel anestezi alan abdominal ya da toraks cerrahisi geçiren olgulara operasyonun ardından düşük doz devamlı (0.05- 0.1 µg kg⁻¹ dk⁻¹) remifentanil uygulaması ile postoperatif analjezi sağlanabilir⁽²⁵⁾.

6.4. Rokuronyum

Vekuronyum'a benzeyen, steroid yapıda bir gevşeticidir. Etkinin hızlı başlamasını sağlamak üzere tasarlanmıştır. Ancak etkinliği onun 1/8- 1/10'u kadardır.

Metabolizma ve atılım

Rokuronyum primer olarak karaciğerden elimine olur; küçük yüzdesi (%10) idrarla atılır. Etki süresi böbrek hastalarında önemli derecede etkilenmez ancak, ileri ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda ve hamilelikte bir miktar uzar. Yaşlılarda karaciğer kütlesinin azalmış olmasına bağlı olarak etki süresinde uzama görülebilir.

Rokuronyumun aktif metabolitinin olmaması nedeni ile uzun süreli infüzyonları için vekuronyumdan daha iyi bir seçenek olabilir. Deneysel çalışmalarda ağırlıklı olarak safra ile atılmakla birlikte insanda eliminasyonu ile ilgili yeterli veri yoktur.

Dozaj

Rokuroyum diğer pek çok steroidal kas gevşeticilerden daha az güçlüdür (etkinin gücü, başlama hızı ile ters orantılıdır). Entübasyon için intravenöz olarak 0.45-0.9 mg kg⁻¹, idame için ise 0.15 mg kg⁻¹ boluslara gerek duyulur.

Damar bulmanın güç olduğu ve derin anestezinin istenmediği durumlarda, intramüsküler rokuronyum (bebeklerde 1mg kg⁻¹, çocuklarda 2 mg kg⁻¹), entübasyon için 3-6 dakikada yeterli vokal kord ve diyafragma felci (deltoid enjeksiyonun etkisi kuadriseps enjeksiyonundan daha hızlı başlar) sağlar. Blok yaklaşık bir saat sonra geri döndürülebilir. Rokuroyum için infüzyon gereksinimi 5-12 µg kg⁻¹ dk⁻¹ arasında değişir⁽²⁵⁾. 0.6 mg kg⁻¹ dozu bebeklerde 49 sn, çocuklarda 80 sn'de adduktor pollicis kasında tam paralizi sağlar. Bebeklerde etkisinin hızlı başlaması, hızlı entübasyon sağlamak için bir üstünlük olabilirse de bu yaş grubunda etkisinin, çocuklardan daha uzun sürdüğü unutulmamalıdır. 0.6 mg kg⁻¹'lık dozundan sonra T4 oranının %75 düzelmesi ortalama 82 dk almaktadır.

Rokuroyum (0.9- 1.2 mg kg⁻¹ dozda) süksinilkoline benzeyen ancak biraz daha uzun etki başlama süresine (60- 90 sn) sahiptir, bu durum rokuronyumu daha uzun etki süresi görülmesi pahasına hızlı indüksiyona uygun kılar. Rokuroyum 0.1 mg kg⁻¹ süksinilkolin verilmesinden önce prekürarizasyon için hızlı (90 sn) ve etkili (fasikülasyonlarda ve postoperatif miyaljide azalma) bir ajan olduğu saptanmıştır. Hafif bir vagolitik etki ile kalp hızını %10-20 artırır. Allerjik potansiyeli yönünden mevcut gevşeticilerin ortasında yer alır^{(48,}

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu onayı (2004/237) alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Mayıs 2004 ile Kasım 2004 tarihleri arasında yapıldı. Elektif septorinoplasti operasyonu planlanan, ASA I grubunda 40 erişkin olgu çalışmaya dahil edildi.

18-40 yaş arası, kadın veya erkek, iletişim kurma becerisi olan, araştırmaya katılmayı kabul eden Karotid arter stenozu, geçirilmiş iskemik inme, vasküler spazmın eşlik ettiği subaraknoid hemoraji, beyin/kord perfüzyonunu bozan intrakranial veya spinal basınç artışı, tedavi edilmemiş hipertansiyon, kladikasyonun olduğu periferik damar hastalıkları, sabit kardiyak debi (örn: aort stenozu veya kardiyomiyopati), iskemik kalp hastalığı (angina veya geçirilmiş enfarktüs), renal bozukluk, hipovolemi, gebelik, glokom, nörolojik, kardiyak, solunumsal ya da metabolik hastalığı, karaciğer ve böbrek rahatsızlığı, malign hipertermi hikayesi olanlar, herhangi bir kanama diyatezi öyküsü, son oniki saat içinde narkotik veya pıhtılaşma sistemini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımı hikayesi (örn: NSAI) olanlar, alkol-madde bağımlılığı öyküsü olanlar, kullanılan ilaçlara karşı hipersensitivitesi olanlar, anemi ($Hb < 10 \text{ g dl}^{-1}$), dakikada kalp hızı < 60 atım, atriyoventriküler blok, hasta sinus sendromu, konjestif kalp yetmezliği, bronkospazm, astım olanlar, bilinen β blokör intoleransı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

40 erişkin olgu, rastgele iki gruba ayrıldı; Grup RP: Remifentanil-Propofol ile oluşturulan hipotansif anestezi grubu (OAB 55-65 mmHg, SAB < 80 mmHg), Grup RP-E: Remifentanil-Propofol Esmolol ile oluşturulan hipotansif anestezi grubu (OAB 55-65 mmHg, SAB < 80 mmHg).

Bütün preoperatif kan basıncı değerleri manual sfingomanometre ile ölçüldü. Üç ayrı zaman diliminde yapılan bu ölçümlerin ortalaması alındı. Bu ortalama değer hastanın “normal” preoperatif değeri olarak kabul edildi.

Tüm olgular ameliyat öncesi 6-8 saat süre ile aç bırakıldı ve 2 mg iv midazolam verilerek premedikasyon uygulandı. Olguların tümüne operasyon öncesi el sırtından 18-20 G intravenöz kanül yerleştirildi, 5ml kg⁻¹ serum fizyolojik 30 dk süre ile iv yolla verildi.

Monitörizasyon

Ameliyat odasına alındıktan sonra hemodinamik izlem için elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), non-invaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonları (SPO₂) (Odam Physiogard SM 786, 1995 France). Hipnoz derinliği SNAP indeks skoru ile (Nicolet Biomedical, VIASYS Healthcare, Madison) ile monitorize edildi. Bu amaçla fronto temporal yerleştirilen elektrodlar kullanıldı.

Anestezi

Anestezi indüksiyonunda her iki gruba da, propofol enjeksiyonu sırasındaki ağrıyı gidermek amacıyla lidokain hidroklorür (Aritmal %2) 0.5 mg kg⁻¹ iv uygulandıktan sonra, sözel uyaranlara yanıt kayboluncaya ve 50±10 arası SNAP indeks değeri elde edilinceye kadar propofol 2-2.5 mg kg⁻¹ iv verildi. Endotrakeal entübasyon ve kas gevşemesini sağlamak amacıyla 0.6 mg kg⁻¹ dozunda rokuronyum iv uygulandı. Grup RP'e 1 µg kg⁻¹ bolus remifentanil 30 sn de iv verildikten hemen sonra 0.1-0.5 µg kg⁻¹dk⁻¹ remifentanil infüzyonuna başlandı. Grup RP- E'ye 500 µg kg⁻¹ iv esmolol yükleme dozu 30 sn de verildikten sonra 100-300 µg kg⁻¹ dk⁻¹ dan esmolol infüzyonu ve beraberinde 0.1-0.5 µg

$\text{kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ remifentanil infüzyonuna başlandı. Her iki grupta da hastalar 4 L dk^{-1} %50/50 oranında O_2 /hava karışımı ile tidal volüm $6\text{-}8 \text{ ml kg}^{-1}$, solunum sayısı $10\text{-}12$ soluk dk^{-1} olacak şekilde kontrollü yapay solunum uygulandı. Her iki grupta da entübasyonu takiben tüp orta hatta alınarak tespit edildi. Özofagus ve glottik alanlara kan birikimini önlemek, postoperatif kusmayı engellemek ve aynı zamanda buradaki kanama miktarını tespit etmek amacıyla ağız ve posterior farenkse tüpün iki yanında olacak şekilde iki adet tampon yerleştirildi. Olgular 30° baş yukarı pozisyona alındı. NICO sensörü endotrakeal tüp ile solunum sistemi arasındaki Y parçasına yerleştirildi. Her iki gruptaki olgulara, uygun saha temizliği ve örtülmesini takiben cerrah tarafından $10 \text{ ml } 1/200\ 000$ adrenalin içeren %2 lidokain hidroklorür (Jetokain Ampul® - Adeka) ile infiltrasyon anestezisi uygulandı ve 10 dakika beklendikten sonra operasyona başlandı.

İdamede, Grup RP'de propofol ($10\text{-}4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ sa}^{-1}$) ve remifentanil ($0.1\text{-}0.5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$) infüzyonları OAB $55\text{-}65 \text{ mmHg}$ olacak şekilde ayarlandı. Grup RP-E'de ise propofol ($10\text{-}4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ sa}^{-1}$) ve remifentanil ($0.1\text{-}0.5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$) infüzyonları SNAP indeks skoru 50 ± 10 arasında tutulacak şekilde belirlendi. Remifentanil, propofol ve esmolol infüzyonları için infüzyon pompaları (IVAC 780, San Diego, CA) kullanıldı.

Kaydedilen parametreler ve kayıt zamanları

İndüksiyondan sonra 3.dk.da, entübasyon sonrası 3., 6., 10. dk.larda, cerrahi alana lokal anestezi infiltrasyonundan sonra 3., 6., 10. dklarda, cerrahi insizyonundan itibaren 3., 6., 10. dklarda, ve takiben operasyon bitinceye kadar 15. dk. aralarla, ilaç kesiminden sonraki 3.,6.,10. dk larda; SAB, DAB, OAB, CO, CI, ETCO_2 , SNAP indeks skoru değerleri kaydedildi. Ekstübasyondan sonra 3., 6., 10. dk.larda, ve takiben ilk bir saat 15 dk ara ile SAB, DAB, OAB, SNAP indeks skoru değerleri kaydedildi. Her 15 dakikada bir cerrahi alan

aynı cerrah tarafından kanama açısından Ortalama kategori skalası (Average category scale) değerlendirildi⁽¹⁾.

Tablo XII. Ortalama kategori skalası

0=Hiç kanama yok.
1=Hafif kanama: aspirasyona gerek yok.
2=Hafif kanama: Kanama ameliyat alanını etkilemeyecek şekilde, arasıra aspirasyona gerek var.
3=Hafif kanama: Sık aspirasyon gereksinimi var, aspirasyondan birkaç saniye sonra kanama ameliyat alanını tekrar etkiliyor.
4=Orta derecede kanama: Sık aspirasyona gerek var. Aspirasyondan hemen sonra kanama ameliyat alanını tekrar etkiliyor.
5=Ağır kanama: Sürekli aspirasyona gerek var, aspirasyondan daha hızlı olarak kanama ameliyat sahasını etkiliyor.

Son cerrahi sütürle beraber her iki grupta da propofol infüzyonu, ek olarak Grup RP-E' de ise esmolol infüzyonu kesildi. Burun alçısı tamamlanıncaya kadar her iki grupta da remifentanil infüzyonuna $0.05-0.1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ devam edildi. Burun alçısı tamamlandıktan sonra infüzyon durduruldu. Hasta manuel olarak %50/ 50 oranında O_2 /hava karışımı 4 L dk^{-1} taze gaz akımı ile spontan solunumu geri dönünceye kadar solutuldu. Spontan solunum geri döndüğünden kas gevşetici etkisini antagonize etmek amacıyla, atropin 0.015 mg kg^{-1} , neostigmin 0.05 mg kg^{-1} iv uygulandı.

İnsizyondan son sütüre kadar geçen süre “cerrahi sonlanma zamanı” olarak, indüksiyonda propofolün bolus uygulanmaya başlanması ile propofolün kesildiği burun alçısının tamamlanması arasında geçen süre “anestezi süresi” olarak kaydedildi. Hastanın

ekstübe olma zamanı, spontan olarak gözlerini açtığı zaman, sözel uyarılarla gözlerini açtığı zaman ve kullanılan remifentanil, esmolol, propofol, rokuronyum miktarları kaydedildi.

İntraoperatif kanama miktarını tespit etmek amacıyla, aspiratörde biriken kan miktarına, gazlı bezlerdeki kan miktarının eklenmesi ile hesaplandı. Aspiratördeki kan miktarını belirlemek için bütün operasyonlardan önce aspiratör boşaltılarak operasyonun sonunda aspiratörde biriken toplam sıvı miktarı saptandı. Toplam sıvı miktarından, cerrahi sırasında yıkama amacıyla kullanılan sıvı miktarı çıkarılarak aspiratördeki kan miktarı hesaplandı. Gazlı bezlerdeki kan miktarını tespit etmek için ise tüm kanlı gazlı bezler 2000 ml serum fizyolojik içeren bir kaptan toplandı. Operasyon sonunda biriken gazlı bezlere cerrahi alanı örtmekte kullanılan kompresler de eklendi. Bütün bu materyal iyice yıkanarak üzerlerine bulaşmış kanın temizlenmesi sağlandı. Daha sonra, oluşan yıkama sıvısının hematokrit değerleri belirlenerek Tablo XIII'deki formül kullanılarak gazlı bezlerdeki kan miktarı hesaplandı.

Tablo XIII. Kanama miktarı hesaplama formülü⁽⁴⁹⁾

Kan kaybı (ml)	: $V \times (Htc_{yıkama} / Htc_{hasta})$
$Htc_{yıkama}$	: Yıkama sıvısının hemotokrit konsantrasyonu (gr ml ⁻¹)
Htc_{hasta}	: Hastanın hemotokrit konsantrasyonu (gr 100 ml ⁻¹)
V	: Yıkama sıvısının hacmi (ml)

Peroperatif ve postoperatif dönemde; bradikardi (KAH<50 atım dk⁻¹) durumunda atropin 0.5 mg iv yolla verildi, hipotansiyon (OAB<55 mmHg) meydana geldiğinde ise remifentanil, esmolol dozu azaltıldı ya da infüzyon sonlandırıldı, sıvı verilerek, efedrin uygulanarak tedavi edildi. Postoperatif bulantı kusma yakınması olduğunda, metoklopramid 0.15 mg kg⁻¹ iv yolla uygulandı.

Hastalara operasyondan sonra VAS ile ağrılarının şiddetini değerlendirmeleri öğretildi. VAS değerlendirmesinde hastaların ağrılarına 0'dan 10'a kadar puan vermeleri istendi. Alt ve üst sınırlar sırasıyla: 0= Hiç ağrı yok, 10= Çok şiddetli ağrı olarak tanımlandı. $VAS \geq 4$ ise im 1 mg kg^{-1} petidin (Aldolan®-Liba) intramüsküler uygulandı. Derlenme, Aldrete derlenme skoru (Tablo XIV) ile değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda elde edilen toplam skorun 10 olması optimum, 8-9 olması güvenli, ≤ 7 olması ise düşük ya da tehlikeli kabul edildi.

Tablo XIV. Aldrete derlenme skorlaması⁽⁴⁾

Parametre	Bulgular	Puan
Ekstremitte hareketleri	4 ekstremitmeyi komut veya kendi isteğiyle hareket ettirmesi	2
	2 ekstremitmeyi komut veya kendi isteğiyle hareket ettirmesi	1
	Ekstremitede hareket olmaması	0
Solunum	Derin nefes alabilme ve rahatlıkla öksürebilme	2
	Dispne veya sınırlı solunum	1
	Apne	0
Sistolik kan basıncı	Preanestezik düzeyin +/- 20%'si	2
	Preanestezik düzeyin +/- 20- 50%'si	1
	Preanestezik düzeyin +/- 50%'si	0
Bilinç düzeyi	Tam uyanık	2
	Sesle uyandırılabilir	1
	Sözlü uyarana yanıt yok	0
Cilt rengi	Pembe	2
	Soluk- sarı	1
	Siyanotik	0

Aldrete skoru 9 ve üzerinde olan, yan etki gözlenmeyen olgular servise gönderildi. Postoperatif 24. saatte hastanın ağrı kontrolünden memnuniyeti, operasyonla ilgili herhangi bir şey hatırlayıp hatırlamadıkları sorgulandı. Bir daha genel anestezi alacak olurlarsa aynı yöntemi tercih edip etmeyecekleri sorularak hasta memnuniyeti 0: yetersiz, 1: vasat, 2: iyi, 3: çok iyi, 4: mükemmel olarak değerlendirildi.

İntravenöz maliyet hesaplanmasında kullanılan formüllerle remifentanil, esmolol, propofolün maliyet hesaplaması yapılarak çalışmamızdaki her iki grubun maliyet analizi yapıldı.

Tablo XV. İntravenöz anestezi ilaç maliyet hesap formülü (Örnek: Propofol maliyet hesaplanması)⁽⁷¹⁾.

$$M_1 \times P / T = C_1 + M_2 \times P / T = C_2$$

$$C_1 + C_2 = C_3$$

P = Propofol ml maliyeti

M₁ = Total kullanılan propofol ml'si

M₂ = İnfüzyon pompasında kalan miktar

T = Total zaman (sa)

Maliyet analizine oksijen maliyeti, hemşire, teknisyen, cerrah tarafından kullanılan malzemeler, tekrar kullanılmayan malzemeler (anestezi devresi, kanül, pulse oksimetre probalar, infüzyon devreleri, tüpler) dahil edilmedi. Toplam maliyet hesaplanırken anestezi indüksiyonu, idamesi, derlenme sırasında ve sonrasında kullanılan ilaç ve infüzyon seti maliyetleri dahil edildi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerdendirmeleri SPSS for Windows 11.5 paket programı ile yapılmıştır. Değerdendirmelerde, bireylere ait özelliklerin gruplar arası karşılaştırmalarında *Student's t* testi ve *Khi-Kare* testi, hemodinamik parametrelerin grup-içi karşılaştırmalarında *Paired t* testi, gruplar arası karşılaştırmalarda *Student's t* testi, VAS değerdendindeki değışimler için grup-içi karşılaştırmalarda *Wilcoxon* testi, gruplar arası karşılaştırmalarda *Mann-Whitney U* testi kullanılmıştır. Hemodinamik parametrelerin zamana bağılı değışimlerinde gruplar arası farklılık olup olmadığı tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile araştırılmıştır. Ayrıca iki grup arası maliyet değerdendlerinin karşılaştırmaları *Student's t* testi, anestezi süresince ortaya çıkan semptomların karşılaştırmaları *Fisher-Exact* testi ile yapılmıştır.

Elde edilen sonuçlar, ölçümle belirtilen değışkenler için ortalama (ort), standart sapma (SS), sayılabilir veriler ise frekans ve yüzde değerdendler şeklinde özetlenerek verilmiştir. İstatistiksel değerdendirmelerde en küçük anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 40 olgunun, demografik özellikleri (yaş, boy, ağırlık, cinsiyet), operasyon ve anestezi süreleri, kontrollü hipotansiyona ulaşma süresi, kontrollü hipotansiyon süresi ve sigara kullanma sıklığı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo XVI).

Tablo XVI. Olguların gruplara göre demografik özellikleri, operasyon ve anestezi süreleri, kontrollü hipotansiyona ulaşma süresi, kontrollü hipotansiyon süresi [(Ort.± SS)min-maks] ve sigara kullanma sıklığı (%)

	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
Yaş (yıl)	28.90±7.31 (18-43)	29.50±8.25 (19-48)
Ağırlık (kg)	59.85±7.31 (49-72)	62.50±6.58 (55-70)
Boy (cm)	164.00±7.61 (150-178)	164.05±8.03 (150-173)
Cinsiyet (E/K)	3/17	3/17
Anestezi süresi (dk)	86.70±7.42 (75-100)	84.05±8.44 (65-95)
Operasyon süresi (dk)	59.45± 9.98 (45-83)	60.50± 8.64 (54-105)
Kontrollü hipotansiyona ulaşma süresi (dk)	7.35± 3.51 (3-13)	6.25± 4.15 (3-16)
Kontrollü hipotansiyon süresi (dk)	68.85±12.18 (43- 87)	66.5± 12.76 (45-106)
Sigara içme oranı (%)	%35	%30

*: p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma)

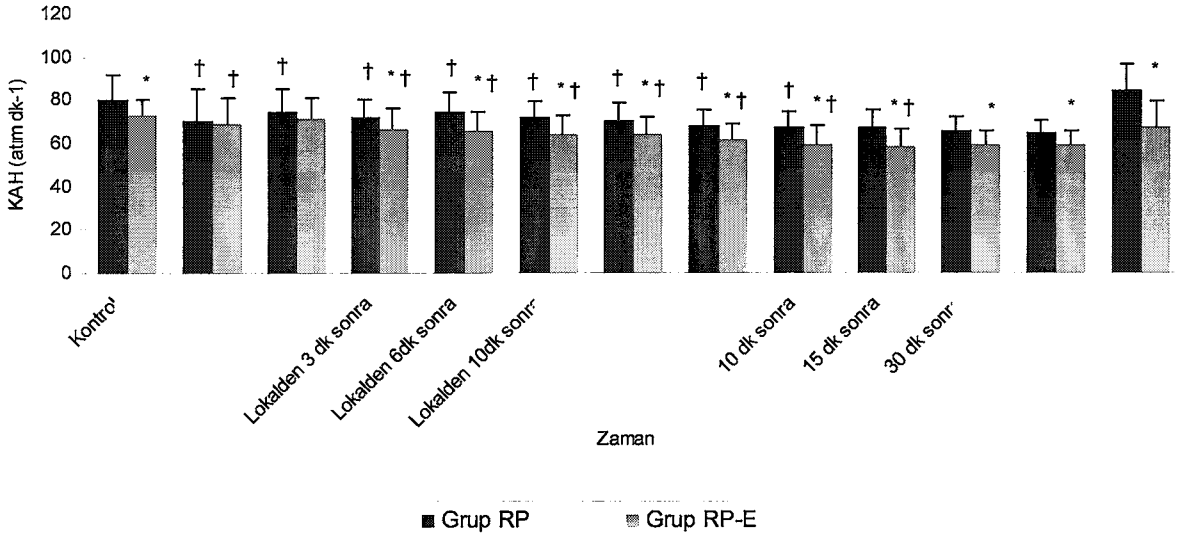
KAH

Olgular KAH açısından karşılaştırıldıklarında iki grup arasında; kontrol, lokal 3. dk, lokal 6. dk, lokal 10. dk, insizyon 3.dk, 6.dk., 10.dk, 15.dk, 30.dk ve 45. dakikalarda ve ekstübasyondan 1 dk sonra anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Grup RP-E’de, kontrol KAH Grup RP’de olduğundan daha düşük olmakla birlikte klinik olarak normal sınırlar içinde idi. Operasyon süresince ve sonrasında (lokal 3 dk, lokal 6.dk, lokal 10.dk, insizyon 3.dk, 6.dk, 10.dk, 15.dk, 30.dk ve 45inci dakikalarda ve ekstübasyondan 1 dakika sonra) KAH düşük olarak bulundu ($p<0.05$). Grup içi değerlendirmelerde; Grup RP’de her ölçüm değeri kontrol ile karşılaştırıldığında, ekstübasyondan 1 dk sonraki KAH değeri dışındaki tüm ölçüm zamanlarında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Grup RP-E’de entübasyondan 3 dk sonraki KAH dışında tüm ölçüm zamanlarında anlamlı farklılıklar saptandı (Şekil 1) ($p<0.05$). Derlenme odasına alındıktan sonraki ölçüm zamanlarında KAH açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. KAH’nda bazı ölçüm zamanlarında anlamlı farklılık saptanmasıyla birlikte klinik olarak normal kabul edilen değerlerde seyretmiştir.

Tablo XVII. Olguların KAH (atım dk⁻¹) değerleri [(Ort.± SS) min-maks]

Kalp atım hızı (atım dk ⁻¹)	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
Kontrol	80.15±11.30 (59-97)	73.15±7.01 * (59-101)
İndüksiyon	70.46±14.49 † (49-100)	68.90±12.16 † (58-96)
Entübasyondan 3 dk sonra	74.25±11.07 † (59-97)	70.95±10.03 (52-90)
Lokalden 3 dk sonra	72.15±7.96 † (58-93)	66.60±9.44 * † (52-85)
Lokalden 6 dk sonra	74.70±8.90 † (65-98)	65.55±9.21 * † (62-87)
Lokalden 10 dk sonra	72.45±6.92 † (64-90)	63.65±8.93 * † (50-83)
İnsizyon 3 dk	70.80±8.03 † (64-101)	63.65±8.26 * † (50-80)
İnsizyon 6 dk	67.85±7.31 † (61-91)	61.80±7.37 * † (52-78)
10 dk sonra	67.55±7.26 † (54-75)	59.55±8.64 * † (52-78)
15 dk sonra	67.30±8.48 (55-91)	58.7±7.87 * † (51-72)
30 dk sonra	65.65±6.58 (52-81)	58.80±7.28* (52-74)
45 dk sonra	64.60±5.83 (55-80)	58.95±6.337* (52-68)
Ekstübasyondan 1dk sonra	84.50±11.8 (74-102)	67.6±11.7* (57-117)

*: p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma), †: p<0.05 (Kontrolle göre grup içi karşılaştırma)



*: $p < 0.05$ (Gruplar arası karşılaştırma), †: $p < 0.05$ (Kontrolle göre grup içi karşılaştırma)

Şekil 1. Olguların KAH (atım dk^{-1}) değerleri (Ort.± SS)

SAB

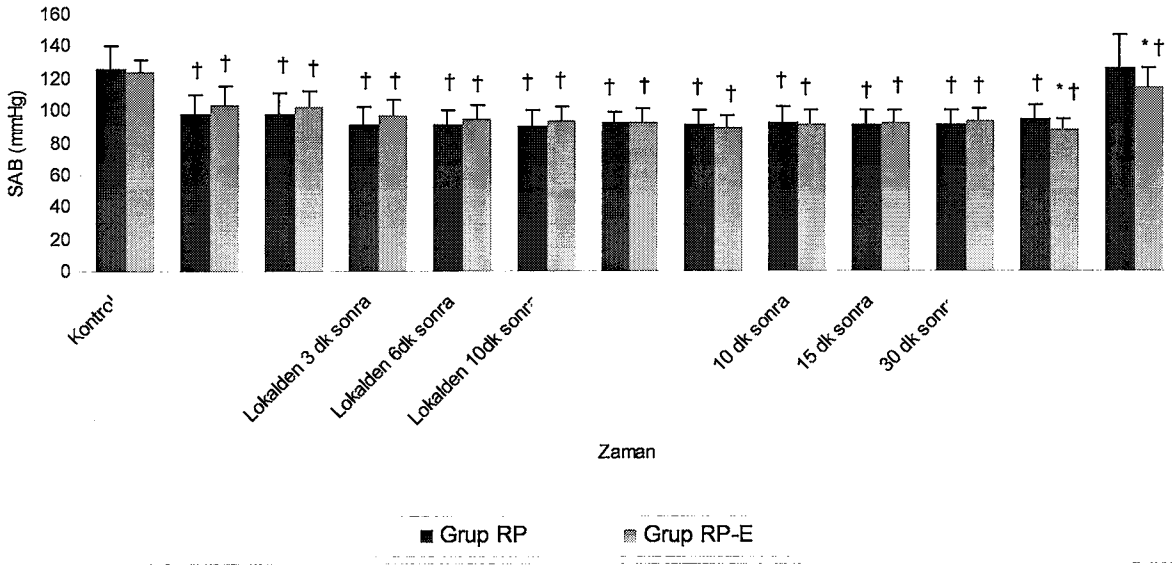
SAB değerleri incelendiğinde, operasyonun 45. dk'sında (grup RP 94.95 ± 8.41 , grup RP-E 88.70 ± 6.90) ve ekstübasyon sırasında (grup RP 126.75 ± 20.30 , grup RP-E 114.50 ± 11.78) iki grup arasında anlamlı fark saptandı (Tablo XVIII) ($p < 0.05$).

Grup RP için grup içi karşılaştırmada, kontrol SAB değeri ile diğer tüm ölçüm zamanları arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Grup RP de entübasyon sırasındaki SAB değeri ile lokal uygulamasından 3 dk sonraki SAB değeri arasında ve operasyonun 45nci dakikası ile ekstübasyon sırasındaki SAB arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Grup RP-E'de kontrol SAB ile ekstübasyon zamanı hariç diğer tüm zamanlar arasında anlamlı fark bulundu (Şekil 2) ($p < 0.05$). SAB değerleri bazı ölçüm zamanlarında anlamlı farklılık göstermiş olmasına rağmen klinik olarak normal kabul edilen değerlerde seyretmiştir. Derlenme odasına alındıktan sonraki ölçüm zamanlarında SAB açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Tablo XVIII. Grupların SAB (mmHg) değerleri [(Ort.± SS) min-maks]

SAB (mmHg)	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
Kontrol	126.40±14.05 (101-136)	124.20±11.07 (120-143)
İndüksiyon	98.10±11.96 † (76-117)	103.0±19.07 † (71-116)
Entübasyondan 3 dk sonra	98.45± 12.78 † (84-116)	102.5±11.31† (79-129)
Lokalden 3 dk sonra	91.35±11.12 † (81-127)	97.2±11.38 † (81-111)
Lokalden 6 dk sonra	90.95±9.56 † (73-108)	94.25±8.42 † (79-108)
Lokalden 10 dk sonra	90.35±9.83 † (71-116)	93.80±7.90 † (75-114)
İnsizyon 3 dk	92.05±6.97 † (80-103)	92.85±8.49 † (78-108)
İnsizyon 6 dk	91.45±8.82 † (83-121)	89.35±6.57 † (76-100)
10 dk sonra	92.20±9.83 † (83-126)	91.15±10.74 † (76-126)
15 dk sonra	91.50±8.12 † (79-108)	92.10±8.36 † (75-108)
30 dk sonra	91.90±8.12 † (81-112)	93.90±7.93 † (82-106)
45 dk sonra	94.95±8.41 † (83-112)	88.70±6.90 * † (82-106)
Ekstübasyondan 1 dk sonra	126.75±20.30 (98-168)	114.50±11.78 * † (93-132)

*: p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma), †: p<0.05 (Kontrole göre grup içi karşılaştırma)



*: $p<0.05$ (Gruplar arası karşılaştırma), †: $p<0.05$ (Kontrolle göre grup içi karşılaştırma)

Şekil 2. Grupların SAB (mmHg) değerleri (Ort.± SS)

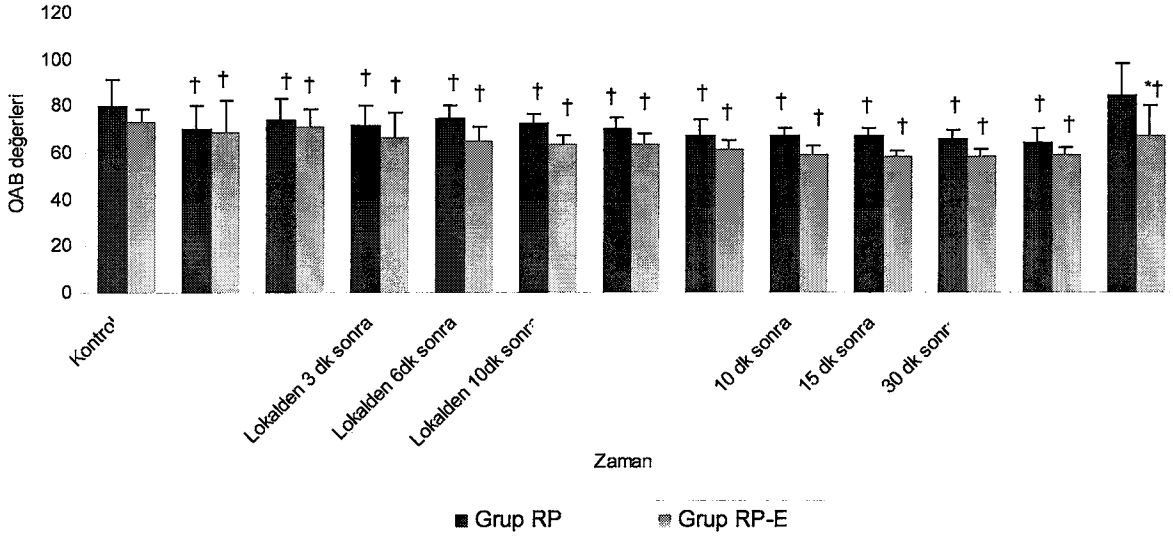
OAB

OAB değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, sadece ekstübasyondan bir dk sonraki OAB değerlerinde anlamlı fark saptandı (Tablo XIX) ($p<0.05$). ekstübasyondan bir dk sonraki OAB, Grup RP'de 88.00 ± 13.81 , Grup RP-E'de 79.45 ± 12.58 mmHg olarak bulundu. Grup RP'de ve Grup RP-E'de kontrol OAB ile tüm ölçüm zamanları arasında anlamlı fark bulundu (Şekil 3) ($p<0.05$). Derlenme odasına alındıktan sonraki ölçüm zamanlarında OAB açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Tablo XIX. OAB değerleri (mmHg) [(Ort.± SS) min-maks]

	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
Kontrol	86.75±11.00 (72-107)	88.95±5.69 (80-101)
İndüksiyon	71.90±9.43 † (65-90)	72.50±13.67 † (59-102)
Entübasyondan 3 dk sonra	70.55± 9.36 † (60-86)	70.45±7.44 † (62-94)
Lokalden 3 dk sonra	65.55±7.75 † (57-73)	69.15±10.75 † (56-96)
Lokalden 6 dk sonra	64.15±5.29 † (59-77)	65.80±5.93 † (59-81)
Lokalden 10 dk sonra	62.20±4.20 † (54-70)	63.95±4.12 † (56-71)
İnsizyon 3 dk	64.20±4.26 † (56-72)	63.10±4.58 † (52-73)
İnsizyon 6 dk	62.90±6.31 † (55-85)	62.05±3.18 † (55-65)
10 dk sonra	62.05±2.58 † (55-67)	61.75±3.16 † (57-69)
15 dk sonra	62.60±3.378 † (56-70)	62.35±2.26 † (59-65)
30 dk sonra	61.70±4.43 † (55-68)	62.70±2.55 † (54-67)
45 dk sonra	64.25±5.88 † (60-88)	61.60±3.42 † (59-66)
Ekstübasyondan 1 dk sonra	88.00±13.81 (59-118)	79.45±12.58 * † (69-93)

*: p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma), †: p<0.05 (Kontrole göre grup içi karşılaştırma)



*: $p < 0.05$ (Gruplar arası karşılaştırma), †: $p < 0.05$ (Kontrole göre grup içi karşılaştırma)

Şekil 3. OAB değerleri (mmHg) (Ort.± SS)

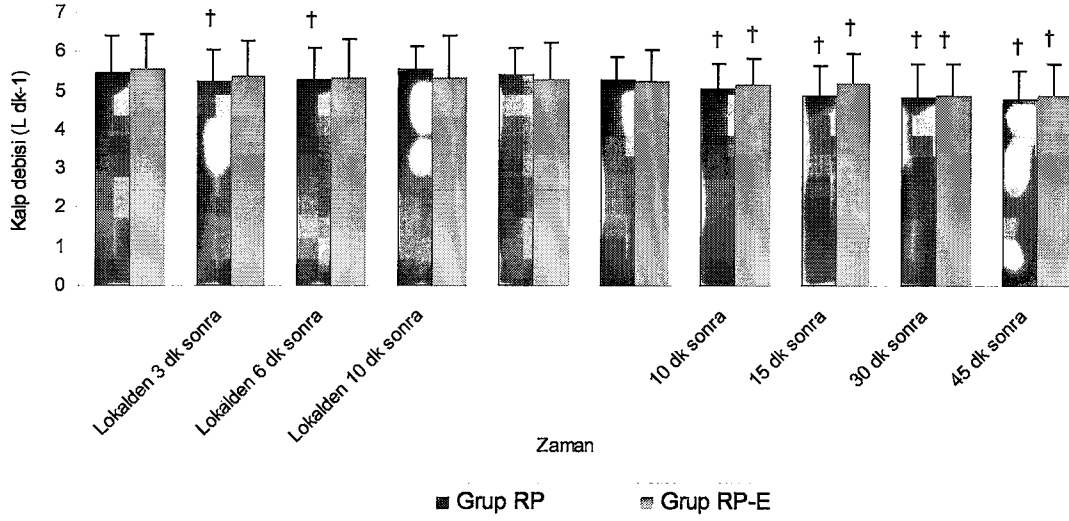
Kalp debisi (CO)

Kalp debisi incelendiğinde, tüm ölçüm zamanlarında gruplar aranda anlamlı fark saptanmadı. Grup RP’de grup içi karşılaştırmada, entübasyondan 3 dk sonraki kalp debisine göre, lokal anestezi yapıldıktan sonraki 3. ve 6. dk’larda, insizyon sonrası 10., 15., 30., ve 45. dk’lar arasında anlamlı fark tespit edildi (Tablo XX) ($p < 0.05$). Grup RP-E’de entübasyon sonrası kalp debisi değerine göre yapılan grup içi karşılaştırmada; insizyondan sonraki 10., 15., 30., 45. dk’lardaki kalp debisi değerlerinin anlamlı olarak farklı olduğu saptandı (Şekil 4) ($p < 0.05$). Ancak her iki grupta da tüm değerler klinik olarak normal aralık ($4-8 \text{ L dk}^{-1}$) içinde kaldı.

Tablo XX. Kalp debisi (CO) değerleri (L dk⁻¹) [(Ort.± SS) min-maks]

	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
Entübasyondan 3 dk sonra	5.48±0.93 (3.8-7.0)	5.55±0.92 (3.8-7.6)
Lokalden 3 dk sonra	5.23±0.85 † (3.7-6.7)	5.37± 0.92 (4.1-7.7)
Lokalden 6 dk sonra	5.28± 0.81 † (4.0-6.6)	5.32± 1.02 (3.8-8.0)
Lokalden 10 dk sonra	5.55±0.61 (4-7)	5.34±1.07 (4-8)
İnsizyon 3 dk	5.44±0.65 (4.2-6.4)	5.31±0.94 (4.2-7.5)
İnsizyon 6 dk	5.30±0.60 (4.0-6.3)	5.27±0.78 (3.5-6.8)
10 dk sonra	5.05±0.66 † (4.3-6.2)	5.17±0.68 † (4.0-6.7)
15 dk sonra	4.89±0.75 † (4.2-5.7)	5.20±0.77 † (4.0-7.6)
30 dk sonra	4.86±0.82 † (4.0-6.2)	4.89±0.81 † (4.0-6.9)
45 dk sonra	4.78±0.73 † (3.8-5.9)	4.89±0.79 † (3.6-6.6)

*: p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma), † : p<0.05 (Kontrole göre grup içi karşılaştırma)



*: $p < 0.05$ (Gruplar arası karşılaştırma), † : $p < 0.05$ (Kontrole göre grup içi karşılaştırma)

Şekil 4. Kalp debisi (CO) değerleri ($L dk^{-1}$) (Ort.± SS)

Kardiyak indeks değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında tüm ölçüm zamanlarında anlamlı fark saptanmadı.

Grup RP'de entübasyonu takiben 3. dk'da elde edilen kardiyak indeks değeri ile lokal anesteziyi takiben 3.ve 6. dk.lar, insizyon sonrası 15., 30., 60. dakikalar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Lokal anesteziyi takiben 6. ile 10. dakikalar arasında kardiyak indeks değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.05$). Entübasyon sonrası 3. dk kardiyak indeks değeri ile insizyonu takiben 15., 30. ve 45.dk'lar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Bazı ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiş olsa da kardiyak indeks normal kabul edilen değerler içinde kalmıştır.

Kullanılan ilaç miktarları

İndüksiyonda hedeflenen 50 ± 10 SNAP indeksini sağlamak için kullanılan propofol miktarları, Grup RP ve Grup RP-E'de (sırasıyla 129 ± 14.6 mg, 128 ± 15.76 mg) benzerdi.

Anestezi idamesinde kullanılan rokuronyum miktarları açısından iki grup arasında fark bulunamadı. Ancak toplam kullanılan remifentanil miktarı Grup RP'le göre Grup RP-E'de anlamlı olarak daha az bulundu (sırasıyla 2120.5 ± 13.051 , 890.0 ± 269.3 μcg) (TabloXXI) ($p < 0.001$).

Tablo XXI. Tüketilen ilaç miktarı (ort $\pm$ SS) [(Ort. $\pm$ SS) min-maks]

	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
İndüksiyonda propofol (mg)	129.50 ± 14.68 (110-160)	128.00 ± 15.76 (100-160)
Total propofol (mg)	666.60 ± 131.50 (450-990)	634.5 ± 126.5 (440-840)
İndüksiyonda rokuronyum (mg)	36.5 ± 5.15 (30-40)	39.00 ± 4.47 (30-50)
Total rokuronyum (mg)	46.5 ± 7.62 (40-60)	47.00 ± 7.327 (30-60)
Total remifentanil (μcg)	2120.5 ± 13.051 (1200-2900)	890.0 ± 269.3 *

*: $p < 0.05$ (Gruplar arası karşılaştırma)

Kanama miktarı

Cerrahi için optimal koşullar olarak cerrah tarafından kanama değerlendirme skorlaması < 4 kabul edilmektedir. Kanama miktarı bakımından iki grup arasında anlamlı fark olmaması ile birlikte cerrah tarafından değerlendirilen kanama skorlaması grup RP-E'de anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo XXII).

Tablo XXII. Kanama miktarı (ml) ve ortalama kategori skalası (0-5) (ort $\pm$ SS) [(Ort. $\pm$ SS) min-maks]

	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
Kanama miktarı (ml)	112 $\pm$ 86.45 (33-265)	73.6 $\pm$ 44.3 (20-176)
Ortalama kategori skalası (0-5)	3.60 $\pm$ 0.94 (2-5)	2.80 $\pm$ 0.95 * (2-4)

*: p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma)

Ekstübasyondan sonra VAS $\geq$ 4 olma zamanı, Grup RP'de 17.35 $\pm$ 20.3 dk iken Grup RP-E'de 47.5 $\pm$ 34.8 dk olarak bulundu. Olgular ekstübasyon zamanı, sözel uyarana cevap, spontan göz açma, isim, yer, gün söyleme, Aldrete $\geq$ 9 olma zamanı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXIII) .

Tablo XXIII. Erken postoperatif dönemde derlenme özellikleri (ort $\pm$ SS) [(Ort. $\pm$ SS) min-maks]

	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
Ekstübasyon zamanı (dk)	3.70 $\pm$ 1.92 (2-10)	4.65 $\pm$ 1.84 (2-8)
Sözel uyarana yanıt zamanı (dk)	4.30 $\pm$ 2.81 (2-14)	5.00 $\pm$ 2.10 (2-8)
Spontan göz açma zamanı (dk)	4.45 $\pm$ 2.62 (2-13)	5.05 $\pm$ 2.03 (2-8)
İsim söyleme zamanı (dk)	4.80 $\pm$ 3.00 (2-15)	6.00 $\pm$ 2.07 (2-9)
Yer söyleme zamanı (dk)	4.90 $\pm$ 3.070 (2-15)	6.19 $\pm$ 2.13 (2-9)
Gün söyleme zamanı (dk)	4.95 $\pm$ 3.03 (2-9)	6.15 $\pm$ 2.13 (2-15)
Aldrete $\geq$ 9 zamanı (dk)	7.35 $\pm$ 3.4 (2-13)	8.45 $\pm$ 2.98 (2-13)

*: p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma)

Derlenme odasına alındıktan sonraki KAH, 1. dk, 5.dk, 10.dk ve 30.dk larda anlamlı olarak grup RP-E’de daha düşük bulundu. Her iki grup arasında; SAB, DAB, OAB, SNAP indeks açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Derlenme odasına alındıktan sonraki takiplerimiz sırasında iki grup arasında SPO₂ değeri 60. dk.da istatistiksel anlamlılık göstermişse de, postoperatif 60 dk.lık takibimiz sırasında her iki gruba ait SPO₂ değerleri klinik olarak normal değerlerdir (Tablo XXIV).



Tablo XXIV. Erken postoperatif dönemde SAB (mmHg), DAB (mmHg), OAB (mmHg), KAH (atım dk-l), SPO₂ (%), SNAP indeks (sayı) değerleri [(Ort.± SS) min-maks]

Zaman	Grup RP (n=20)					Grup RP-E (n=20)				
	SAB	DAB	OAB	KAH	SpO ₂	SAB	DAB	OAB	KAH	SpO ₂
1. dk	115.5±8.9 (98-143)	64.5±9.0 (49-84)	84.2±7.3 (67-100)	73.7±10 (59-95)	98.3±0.5 (97-99)	113.1±17.6 (81-148)	59.5±11.4 (38-74)	80.2±13.0 (62-103)	63.6±12.8 * (48-78)	98.2±0.7 (97-99)
5. dk	118.0±13.4 (95-158)	70.2±12.2 (47-100)	86.6±11.8 (62-112)	73.0±12.8 (57-117)	98.3±0.8 (96-99)	108.3±17.7 (76-134)	60.6±12.2 * (43-86)	79.0±13.9 (55-100)	62.7±7.2 (46-75)	98.3±0.7 (97-99)
10. dk	118.9±16.4 (96-168)	65.7±11.4 (47-91)	84.1±12.0 (61-110)	70.2±8.3 (56-86)	98.7±0.5 (97-99)	112.0±16.4 (79-135)	64.7±16.5 (39-100)	79.7±16.1 (56-112)	64.6±5.5 * (55-75)	98.8±0.5 (97-99)
15. dk	115.7±10.9 (92-136)	63.7±12.0 (45-86)	82.3±10.8 (64-105)	69.9±7.2 (58-87)	98.8±0.3 (98-99)	116.9±8.5 (98-136)	66.4±12.1 (42-91)	83.5±11.7 (61-107)	66.2±5.3 (55-78)	98.8±0.6 (98-100)
30. dk	110.1±24.8 (110-1129)	63.7±11.0 (44-87)	82.3±9.5 (66-101)	70.0±8.9 (60-93)	98.8±0.3 (98-99)	117.7±11.2 (96-143)	64.9±12.1 (33-84)	84.5±12.4 (59-108)	65.1±4.3 * (55-74)	98.9±0.2 (98-100)
60. dk	115.4±7.8 (102-128)	68.3±12.7 (47-100)	84.1±13.9 (51-112)	68.5±6.9 (60-82)	98.9±0.3 (98-99)	117.4±11.5 (93-139)	65.9±9.6 (39-78)	82.6±10.7 (60-96)	65.6±5.52 (55-79)	99.1±0.3 * (99-100)

*: p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma)

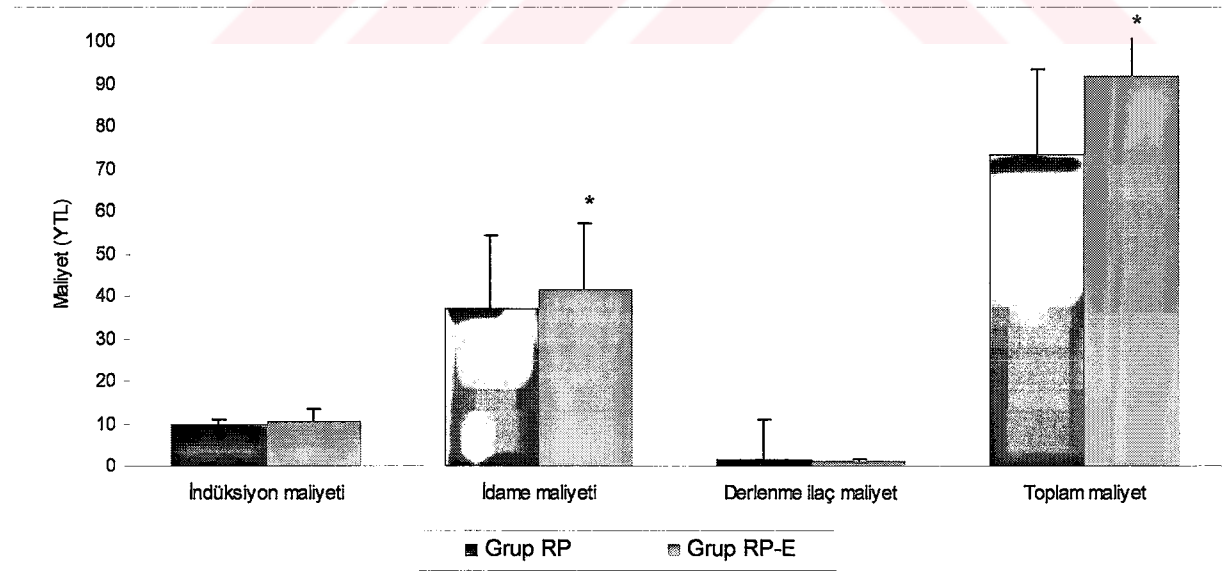
Maliyet değeriendirilmesi

Maliyet açısından her iki grup karşılaştırıldığında grup RP-E'de idame sırasında ve total maliyet anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (Tablo XXV) (Şekil 5) ($p<0.05$).

Tablo XXV. İlaç maliyet analizi (YTL) [(Ort.± SS) min-maks]

	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
İndüksiyon maliyeti	9.75±1.19 (7.50-12.00)	10.47±3.07 (7.80-14.00)
İdame maliyeti	37.07±17.11 (24.00-48.00)	41.58±15.45 * (24.00-50.00)
Derlenme ilaç maliyet	1.56±9.51 (1.74-0.24)	1.42±0.14 (1.80-0.22)
Toplam maliyet	73.38±20.21 (58.00-85.00)	91.88±19.05 * (84.00-115.00)

*: $p<0.05$ (Gruplar arası karşılaştırma)



*: $p<0.05$ (Gruplar arası karşılaştırma)

Şekil 5. İlaç maliyet değeriendirilmesi (YTL) (Ort.± SS)

Komplikasyonlar

Komplikasyonlar açısından olgular karşılaştırıldığında her iki grupta da indüksiyon sırasındaki bradikardi, alerjik reaksiyon, kas rijiditesi idame sırasında bradikardi, hipotansiyon, ekstübasyon sonrası, hipotansiyon, bradikardi, solunum sıkıntısı, alerjik reaksiyon, ajitasyon, bulantı kusma, gastrik irritasyon açısından anlamlı fark bulunamadı. Ancak titreme açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Titreme görülme oranı Grup RP’de %35 iken grup RP-E’de %5 bulundu (Tablo XXVI). GrupRP’de olmak üzere sadece bir hastada operasyon sırasında “farkında olma–awareness” durumu saptandı.

Tablo XXVI. Anestezi indüksiyonu idamesi ve derlenme döneminde gözlenen anestezi komplikasyonları (%).

	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
İndüksiyonda		
Bradikardi	15	10
Allerjik reaksiyon	10	10
Kas rijiditesi	10	5
İdamede		
Bradikardi	0	15
Hipotansiyon	5	5
Derlenme		
Hipotansiyon	5	25
Bradikardi	5	15
Solunum sıkıntısı	20	0
Allerjik reaksiyon	15	0
Ajitasyon	10	0
Bulantı/kusma	15	20
Titreme	35	5 *
Gastrik irritasyon	10	10

*: $p<0.05$ (Gruplar arası karşılaştırma)

Hasta memnuniyeti açısından her iki grup arasında fark bulunmadı (Tablo XXVII.).

Tablo XXVII. Cerrah ve hasta memnuniyeti (0-10) (Ort.± SS)

	Grup RP (n=20)	Grup RP-E (n=20)
Cerrah memnuniyeti	7.251±.4 (5-10)	8.60±1.93 * (5-10)
Hasta memnuniyeti	8.80±1.47 (5-10)	8.85±1.87 (5-10)

*: p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma)

TARTIŞMA

Septorinoplasti operasyonlarında cerrahi işlemin en uygun koşullarda gerçekleştirilebilmesi için etkin hemostaz sağlanması oldukça önemlidir. Kontrollü hipotansiyon uygulamanın amacı, cerrahi alandaki kanamayı azaltarak cerraha daha iyi operasyon koşulları sağlamak, kan kaybını ve buna bağlı olarak kan transfüzyonu gereksinimini azaltmaktır⁽³⁾. Kanama, operasyon bölgesinde damarların kesilmesine bağlı olup bu kanama hemodinamik değişkenlerden sadece ortalama arter basıncı ile değil, venöz basınç ve kapiller kan akımı ile de ilişkilidir⁽⁷⁾. Hipotansiyon, endojen katekolaminlerin salınımına ve sempatik tonusda artışa neden olur. Operasyon sırasındaki kanama miktarını kanama anomalileri, trombosit fonksiyon bozukluğu gibi ek faktör de etkilemektedir. Çalışmamızda ASA-I risk grubunda ek hastalığı olmayan sağlıklı erişkinleri tercih ettiğimiz için bulgularımız üzerinde bu ek faktörlerin etkisi söz konusu değildir.

Kontrollü hipotansif anestezi elde edebilmek için çeşitli yöntemler ve değişik farmakolojik gruptan ilaçlar kullanılmaktadır^(1, 3, 6, 7, 11, 14, 16, 19, 40, 66, 81, 95). Esmolol, etkisinin hızla başlayıp, hızla ortadan kalkması ve kolay titre edilebilir olması nedeniyle günümüze kadar kontrollü hipotansiyon uygulamak amacıyla kullanılmıştır. Özellikle orta kulak cerrahisi, endoskopik sinus cerrahisi, spinal cerrahi, timpanoplasti, rinoplasti gibi cerrahi türlerinde esmolol ile başarılı hipotansif anestezi uygulamaları gerçekleştirilmiş bulunmaktadır^(1, 6, 7, 51, 68). Kontrollü hipotansiyon sağlanması amacıyla μ -opioid reseptör agonisti olan remifentanil de klinik uygulamada aynı amaçla yer almış bulunmaktadır^(15, 16, 20). Remifentanil hidroklorid, yeni ultra-kısa etkili μ -opioid reseptör agonistidir. Diğer opioidlerle karşılaştırıldığında fentanil ya da alfentanile göre remifentanil, stres oluşturan cerrahi olaylar sırasında daha iyi intraoperatif hemodinamik stabilite sağlamaktadır^(15, 33, 67). Ancak

remifentanil ve propofol kombinasyonu ile oluşturulan total intravenöz anestezinin hipotansiyon ve bradikardiyi indükleyebildiği de ileri sürülmektedir^(38. 72). Sonuç olarak propofol ve remifentanil ile sağlanan total intravenöz anestezi orta düzeyde hipotansiyon oluşturarak operasyon sahasının görüş kalitesini artırırken istenen cerrahi koşulları sağlayabilmektedir⁽³⁸⁾. Total intravenöz anestezi sırasında remifentanilin oluşturduğu hipotansif etki nedeniyle, propofol-remifentanil kombinasyonu ile kontrollü hipotansiyon sağlanabilmekte ve sürdürülebilmektedir⁽¹⁶⁾. Bu hedeflenen hipotansiyona hızlı ulaşılması klinik anlamda önemli olabilir. Çalışmamızda, hedeflenen OAB değeri olan 55-65 mmHg düzeyine ulaşma zamanı hem esmolol hem de remifentanil grubunda benzer bulunmuştur (Grup RP'de 7.35 dk, Grup RP-E'de 6.25 dk).

Remifentanil, timpanoplasti sırasında ek potent hipotansif ajana gerek kalmadan, esmolol ya da nitroprussid kadar kansız cerrahi alan sağlamada yeterince etkili bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Diğer taraftan farklı bir çalışmada Blau ve ark⁽⁶⁾, ortognatik cerrahi sırasında kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla esmolol ile nitroprussidi karşılaştırdıklarında, esmolol ile esmolol-nitroprussid kombinasyonu uygulandığında, kardiyovasküler ve katekolamin yanıtların benzer olduğunu, ancak esmolol grubunda kan kaybının daha az, cerrahi sahanın daha kuru olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda ise kanama miktarları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı herhangi bir fark saptanmamakla birlikte esmolol kullanılan grupta kanama miktarının azaldığı gözlemlendi. Bunun sonucu olarak, cerrah tarafından yapılan “kanama skorlaması değerlendirmesinde” esmolol kullanılan gruptaki olgularda daha kuru cerrahi saha sağlandığı sonucuna varıldı.

Esmolol gibi kardiyoselektif β adrenerjik antagonistlerle oluşturulan hipotansiyon, müköz membran arteriyollerinde sempatik tonusda artış ile sonuçlanmaktadır^(1 5, 7, 20). Hipotansiyon, endojen katekolaminlerin salınımına ve sempatik tonusun artışına neden olur.

Esmolol'un indüklediği hipotansiyon, yüksek dozlarda miyokard yetmezliği oluşturma riski dışında, nitroprussidin oluşturduğu hipotansiyondan daha güvenli ve daha etkili bulunmuştur^(6, 63, 64). Özellikle ekzojen katekolamin ya da diğer vazokonstriktörlerin uygulanmadığı diğer cerrahi prosedürlerde esmolol ile daha iyi cerrahi koşulların sağlanabileceği ileri sürülmüştür⁽⁷⁾. Ahmed ve ark., orta kulak cerrahisi sırasında esmolol'un indüklediği hipotansiyonla optimal cerrahi koşullar elde edilirken, prostoglandin E₁ ile oluşturulan hipotansiyonla aynı ortalama arter basıncına rağmen iyi cerrahi koşullar sağlanamadığını belirtmektedirler⁽¹⁾. Endoskopik sinus cerrahisi operasyonlarında normotansif gruba göre hipotansif grupta operasyon sırasında kanama daha az olduğu bulunmuştur. Hipotansif grupta operasyon alanında görüşün daha iyi olduğu ve daha iyi koşullar sağlandığı gözlenmiştir. Endoskopik sinus cerrahisi sırasında kaptopril ve nitrogliserin ile oluşturulan kontrollü hipotansiyon anlamlı olarak intraoperatif hemorajiyi azaltmakta ve cerrahi alanın görüşünü iyileştirmektedir⁽¹¹⁾. Jacobi ve Böhm, endoskopik sinus cerrahisi geçirecek olan olgularda N₂O destekli propofol-fentanil kombinasyonu ile uygulanan iv anestezinin, sodyum nitroprussid ile oluşturulan orta düzeyde kontrollü hipotansiyona benzer iyi cerrahi koşulları sağladığını saptamışlardır⁽⁴⁰⁾.

Ortognotik cerrahi sırasında hipotansif genel anestezi uygulandığında, normotansif anesteziye göre kan kaybını azaltarak kuru cerrahi alan sağladığını, operasyon zamanını kısalttığını saptanmıştır⁽⁹⁷⁾. Badaway ve ark., rinoplasti operasyonlarında kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla esmolol ile magnezyum sülfatı karşılaştırmışlar optimal cerrahi koşullar her ikisi ile de sağlanmıştır⁽⁵⁾. Eberhart ve ark., endoskopik sinus cerrahisi vakalarında kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla propofol-remifentanil ile iv anestezi izofluran-alfentanilden daha iyi cerrahi koşullar sağlandığını belirtmektedirler⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda olgularda preoperatif infiltrasyon anestezisi sırasında eksojen katekolamin kullanılmıştır. Bu amaçla 10 ml, 1/200 000 adrenalin içeren %2 lidokain HCl ile infiltrasyon anestezisi uygulanmıştır. Adrenalin uygulanmasına rağmen çalışmamızdaki her iki grupta da kan basınçları ve KAH açısından herhangi bir artış görülmemiştir. Bunun nedeni, adrenaline hemodinamik yanıtın kullanılan anesteziikler tarafından sınırlandırılması ya da adrenalinin kendisinin vazokonstriksiyon yaparak kendi absorpsiyonunu azaltması olabilir. Navarro ve ark. genel anestezi altında uygulanan adrenalinin KAH ve KB'nda artmaya neden olabileceğini, ancak bu artışın adrenalin dozu ile korele olmadığını belirtmişlerdir⁽⁶¹⁾. Esmololün indüklediği hipotansiyonla eksojen katekolamin ya da diğer vasokonstriktörlerin uygulanmadığı diğer cerrahi prosedürlerde esmolol ile daha iyi cerrahi koşullar sağlanabilir⁽⁷⁾.

Johansen ve ark., propofol-N₂O-morfin anestezi sırasında olguların %50 sinde insizyona yanıt olarak görülen hareketi önleyen propofol konsantrasyonunun esmolol infüzyonu olan grupta %26 azaldığını, morfin premedikasyonu uygulanmış hastalarda cilt insizyonuna yanıtı önlemek için gerekli olan propofol miktarının esmolol ile azaltılabildiğini göstermişlerdir⁽⁴⁴⁾. Orme ve ark. ise, sadece esmololün opioid olmadan propofol kan konsantrasyonuna etkilerini araştırmışlar ve sonuçta esmolol'ün propofol üzerine etkisinin olmadığını bulmuşlar⁽⁶³⁾. Esmolol'ün propofol konsantrasyonunu azaltabilmesi için opioid ile etkileşmesi gerektiğini saptamışlardır. Diğer taraftan ratlarda yapılan çalışmalarda ise remifentanil ile esmolol arasında farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim olmadığı gösterilmiştir^(34, 35). Galinski ve ark. esmolol'ün tiyopental dozunu azaltıcı etkisinin olmadığını, kirpik refleksinin kaybolması için klonidin, alfentanil, esmolol için aynı miktarda tiyopentale gerek olduğunu belirtmişlerdir⁽²⁷⁾. Esmolol'ün, opioid varlığında izofluran MAC'ı azalttığı da gösterilmiştir⁽⁴³⁾. Esmolol'ün, BIS eşliğinde propofol-alfentanil anestezisi sırasında anesteziyi

derinleştirdiği gösterilmiş^(28, 42). İndüksiyon öncesi uygulanan esmolol'ün insizyona yanıtı önlemede propofol dozunu düşürmek için esmolol'ün opioid ile etkileşmesi gerekmektedir. Sonuç olarak bu çalışmalarda da belirtildiği gibi, esmololün farklı ilaçlarla farklı koşullarda anestezi ilaç gereksimini azaltıcı etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, bu etkinin uygulanan ilaç kombinasyonu içinde opioid gruptan bir ilacın da var olması ile daha belirgin olarak ortaya çıktığı görülmektedir.

Çalışmamızda ise tüketilen ilaç miktarları iki grup arasında değerlendirildiğinde, indüksiyon sırasında ve toplam kullanılan propofol miktarı açısından fark saptanmamakla birlikte kullanılan toplam remifentanil miktarı farklı bulundu. Esmolol kullanılması ile kullanılan toplam remifentanil miktarı 2120 µg'dan 890 µg'a düşürülebildi. Hipotansif etkinin esmolol ile sağlanması durumunda, remifentanil tüketiminin önemli miktarda azaltılabildiği gözlemlendi. Ancak anestezi indüksiyonu, idamesi ve derlenme döneminde gözlenen anestezi komplikasyonları bakımından titreme hariç, iki grup arasında önemli farklılık saptanmadı.

Genel anestezi sırasındaki hiperdinamik yanıtların tedavisinde inspire edilen volatil anesteziğin konsantrasyonunun artırılması ya da opioid analjezik uygulanması genellikle uygulanmakta olan rutin bir anestezi yaklaşımıdır. Sempatolitik ilaçlar ise bu konuda opioid analjeziklerin alternatifi olabilmektedirler⁽⁹¹⁾. Propofol-remifentanil ilaç kombinasyonu diğer hipnotik opioid kombinasyonlarından çok daha iyi olarak trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı baskılamaktadır⁽⁹³⁾. Esmolol, laringoskopi ve trakeal entübasyona olan adrenerjik yanıtı doza bağlı olarak etkili bir şekilde dengeler. Zararlı stimulusa kardiyovasküler yanıtı azaltır. Laringoskopinin ve trakeal entübasyonun indüklediği hemodinamik değişiklikleri önlemede esmolol için en etkili dozun 500 µg kg⁻¹dk⁻¹'lık 4 dakika süren yükleme dozu infüzyonundan sonra 200-300 µg kg⁻¹dk⁻¹ sürekli infüzyon dozu olduğu saptanmıştır⁽²⁴⁾. Genel anestezi indüksiyonu sırasında yardımcı ilaç olarak kullanılan, alfentanil, esmolol ya da klonidinin

etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, endotrakeal entübasyonun indüklediği OAB'ndaki artışı bloke edememiş, esmolol ise alfentanil ve klonidinden daha iyi hemodinamik stabilite sağlamıştır⁽²⁷⁾.

Esmolol, katekolaminlerin beta adrenerjik etkisi ve sempatik stimülasyonun kalp üzerine etkisini bloke eder. Çalışmamıza ait veriler esmolol'ün negatif kronotropik etkisini desteklemektedir. Esmolol grubunda KAH ortalama kontrol değeri olan 73 atım dk^{-1} 'den indüksiyon döneminde 68 atım dk^{-1} 'e düşmektedir. Badawy ve ark'nın çalışmasında, esmolol KAH'da 76.1 atım dk^{-1} den 63.4 atım dk^{-1} düştüğü gözlenmiştir ve bu düşüş esmololün negatif kronotropik etkisini ile açıklanmıştır⁽⁵⁾. Ornstein⁽⁶⁴⁾, esmolol ile oluşturulan hipotansif anestezi sırasında KAH'nın %14 kadar azaldığının gözlemlemiştir. Gibson⁽³⁰⁾, esmolol ile KAH'da belirgin azalma olduğunu (78.9 atım dk^{-1} den 66.4 atım dk^{-1}) saptamıştır. Ahmed ve ark, esmolol ile oluşturdukları kontrollü hipotansiyon sırasında KH'nda anlamlı düşme olduğunu (81 atım dk^{-1} dan 65 atım dk^{-1} ya) gözlemişlerdir ve bu düşüşü esmolol'ün negatif kronotrop etkisine bağlamış⁽¹⁾. Ornstein ve ark. da esmolol ile uyguladıkları hipotansif anestezi sırasında kalp hızındaki düşüşün %14 oranında olduğunu belirtmektedirler⁽⁶⁴⁾. Esmolol'ün indüklediği hipotansiyon sırasında KH'nda düşüşe neden olması, refleks taşikardiye yol açan diğer hipotansif ilaçlara karşı daha üstün olmasına neden olmaktadır.

Taşikardi, hem miyokardiyal oksijen tüketimini artırmakta aynı zamanda diyastolik dolumu azaltmaktadır ve etkili koroner akımı sağlamak için gerekli zamanın azalmasına yol açmaktadır. Bu dual etki ile kalbde, KB yüksekliğinden daha fazla strese yol açılmaktadır⁽²¹⁾. İntravenöz aralıklı bolus dozlarla verilen propanolol ve labetololden esmolol daha kısa yarı ömre sahip olması nedeniyle infüzyonla KH ve KB daha sık takip ederek titre edilebilmesini sağlamaktadır. Ek olarak kısa yarı ömüre sahip olması yan etkiler oluştuğunda çabuk geri dönmesini sağlar. Entübasyon sonrası KH esmolol grubunda %29.6, plasebo grubunda %9.3

azalmıştır⁽¹³⁾. Esmolol'un, kulak mikrocerrahisi sırasında kontrollü hipotansiyon sırasında operasyon koşullarını iyileştiren, güvenli nontoksik ajan olduğu gösterilmiştir. β blokör esmolol'un hipotansif anestezi sağlamada, taşikardiye yol açan sodyum nitroprussid ve nitrogliserine göre daha belirgin avantajları olduğu gözlenmiştir⁽⁶⁸⁾. Nörolojik cerrahi sonrası hipertansiyonun kontrolünde de esmolol daha etkili bulunmuştur⁽³⁰⁾.

Ayrıca esmolol'un negatif inotropik etkisi nedeniyle kalp debisi, kardiyak indeks ve atım volümünde azalma meydana gelir. Biz çalışmamızda esmolol grubunda KAH'da anlamlı düşüş saptamamıza rağmen, kalp debisinin karşılaştırılabileceği kontrol değeri teknik olarak elde edilemediği için, bu düşüş kalp debisindeki değişikliklere yansımamıştır. Kalp debisi ölçümlerinin entübasyon sonrasında devrede CO₂ varlığında mümkün olabilmesi ve bu ölçümlerin her 3 dakikada bir kez gerçekleşebilmesi NICO monitörünün teknik dezavantajlarıdır. Bu üç dakikalık süredeki kalp debisinde meydana gelen değişiklikler gözden kaçabilmektedir. Kontrollü hipotansif anestezide amacın sistemik hipotansiyon sırasında kalp debisini korumaya çalışmak olduğu unutulmamalıdır⁽¹⁾.

Diğer taraftan, koroner arter bypass greft cerrahisi geçirecek hastalarda NICO, termodilüsyon ve direkt aortik kan akımını ölçen yöntemler ile karşılaştırılmıştır. Bu noninvaziv yöntemin, invaziv kalp debisi ölçüm yöntemlerine iyi bir alternatif olduğu sonucuna varılmıştır⁽⁸⁾. Aynı zamanda, Van Heerden ve ark. 12 kardiyak cerrahi geçirecek hastada kalp debisi ölçümü yaparak NICO ve standard termodilüsyon yöntemini karşılaştırdıklarında, bu iki ölçüm yöntemi arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir⁽⁸⁸⁾.

Esmolol ile indüklenen hipotansiyon β antagonistik aktivite sonucu kalp debisi ve negatif kronotropik etki ile ilişkilidir. Esmolol uygulanmasından 3-6 dakika sonra kalp debisinde düşme oluşabildiği ileri sürülmektedir. Kalp debisindeki düşüş doza bağımlı olarak

100-200 mg' da ve sürekli infüzyon sırasında oluşur⁽²³⁾. Çalışmamızdaki esmolol grubundaki olgularda kalp debisinin başlangıçta değil, insizyondan 10 dakika sonra düşmeye başlaması, indüksiyonda verilen yükleme dozunun 100-200 mg'dan çok daha düşük (0.5 mg kg^{-1}) olması ve esmolol uygulamasının sürekli infüzyonla sürdürülmüş olması ile açıklanabilir.

Anestezi sonrası derlenmenin hızlı olması ve bilincin çabuk kazanılması, uygulanan anestezi yöntemlerinin istenilen özellikleridir. Üst solunum yollarını ilgilendiren cerrahi girişimler sonrası derlenme, hasta güvenliği bakımından diğer girişimlere göre çok daha fazla önem taşır. Özellikle septorinoplasti operasyonu sırasında hastaların burunlarında tampon olması nedeniyle postoperatif hava yolu problemleri olabilir. Erken derlenme döneminde görülebilecek laringospazm, aspirasyon, yetersiz hava yolu açıklığı ve spontan solunum yetersizliği gibi olaylar engellenmeli veya en aza indirilebilmelidir. Çalışmamızda RP grubunda, ekstübasyon, spontan ve sözel uyarılarla göz açma ve oryantasyon zamanı RP-E grubundan daha kısa olmakla beraber iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da arzu edilen hızlı derlenme sağlanabilmiştir.

POBK insidansı %30-70 arasında değişen geniş aralıkta değişkenlik göstermektedir. Tedaviye gerek duyulan POBK sıklığının, remifentanil-propofol grubunda, remifentanil-desfluran, remifentanil-sevofluran ve alfentanil-izofluran- N_2O gruplarında olduğundan daha düşük bulunmuştur. Günübirlik olgularda, alfentanile alternatif olarak propofol ile total intravenöz anestezi sırasında $0.25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ infüzyon dozunda remifentanil kullanıldığında, operasyon sırasındaki hemodinamik yanıtları önlemede daha etkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda operasyon sonrası bulantı kusma, psikomotor yetmezlik gibi yan etkilerin daha az meydana geldiği gözlenmiştir⁽⁶⁷⁾. Günübirlik jinekolojik laparoskopi cerrahisi geçirecek desfluran anestezisi kullanan hastalarda, esmolol ile remifentanil karşılaştırılmış, esmolol ile

daha az POBK, daha hızlı taburculuğa hazır olma, daha hızlı normal aktiviteye dönüş sağlanmıştır⁽¹²⁾. Çalışmamızda ise POBK sıklığı gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Remifentanil kullanımına bağlı titreme insidansı %5-7 arasında değişmektedir⁽⁷²⁾. Genel anestezi sonrası görülme sıklığı %5-65 arasında geniş bir aralıkta değişmektedir. Çalışmamızda da Grup R-P'de %35, Grup RPE'de %5 anlamlı olarak farklı bulundu. Remifentanil kullanılan anestezi sonrasında, postoperatif analjezi amacıyla değişik uygulamalar yapılmaktadır. Postoperatif analjezi, her operasyonda önemli olmakla birlikte; operasyon sırasında remifentanil kullanılan olgularda, remifentanilin etkisinin kısa olması nedeniyle özellikle ön plana çıkmakta ve alternatif postoperatif analjezi protokolleri önerilmektedir. Abdominal cerrahi geçiren, remifentanil bazlı anestezi uygulanan hastalara, operasyon sırasında morfin (0.15 ya da $0.25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ iv}$) ya da fentanil 0.15 mg uygulanması ağrıyı kontrolde yeterli olmaktadır. Propofol ve remifentanil ile genel anestezi alan abdominal ya da toraks cerrahisi geçiren olgulara operasyonun ardından düşük doz devamlı ($0.05- 0.1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$) remifentanil uygulaması ile postoperatif analjezi sağlanabilir⁽⁹⁾. Günübürlük cerrahi sonrası, anesteziden hızlı uyanma, postoperatif opioid analjezik gereksiniminin az olması eve taburculuğu hızlandırır. Çalışmamızda postoperatif analjezi sağlamak için petidin uygulanmıştır. Esmolol grubunda postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanını remifentanil grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulduk. Esmolol ile kombinasyonlarda postoperatif opioid analjezik gereksiniminin daha az olduğu hatta beta adrenerjik blokörlerin analjezik özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir⁽¹³⁾.

Aldrete skorlamasına göre derlenme süresini her iki grupta da 10 dakikanın altında (Grup RP ve RP-E'de sırasıyla 7.35 ve 8.4 dk) elde ettik. Esmolol ile remifentanil karşılaştırıldığında derlenme döneminde fark bulunmamış⁽¹²⁾. Biz de her iki grupta da benzer şekilde hızlı derlenme elde edebildik.

Operasyon sırasındaki anestezi maliyeti, tercih edilen anestezi yöntem ve ilaçlar ile doğrudan ilişkilidir. İnhalasyon anesteziğin maliyeti düşük akımlı taze gaz akımı kullanılarak düşürülebilmektedir. İntravenöz anestezi uygulamalarında ise kullanılan infüzyon setlerinin maliyeti artırması, aynı zamanda artık ilaç miktarının fazlalığından dolayı operasyon sırasındaki ilaç maliyeti artmaktadır. Bununla birlikte, propofol-remifentanil ile oluşturulan TİVA yöntemlerinde operasyon sırasındaki maliyet yüksek gibi görünmesine karşın, hızlı ve sorunsuz derlenme ile hemşire bakımını azaltması, hastanede kalış süresini kısaltması, uyanmanın ve derlenmenin kısaltılması ile ameliyathanelerin ve postanestetik bakım ünitelerinin daha verimli olarak kullanılabilmesini sağlaması, hastaneden taburculuğu hızlandırması ve hastaların günlük aktivitelerine hızlı dönebilmelerini sağlaması gibi hesaba genellikle maliyet hesaplamalarına katılmayan “indirekt maliyeti” düşürerek avantaj sağlamaktadır. Loop ve ark.ları remifentanil-bazlı anestezi yönteminin, alfentanil, izofluran ve N₂O kullanılarak yapılan geleneksel yöntemden daha pahalı olduğunu bulmuşlardır⁽⁵³⁾. Epple ve ark.ları propofol-remifentanil ile TİVA’yi, izofluran-fentanil anestezisinden daha pahalı bulmakla beraber daha iyi derlenme profili ile “toplam maliyetin” düştüğünü ve hasta memnuniyetinin daha fazla olduğunu gözlemişlerdir⁽²²⁾. Çalışmamızda da sadece ilaç tüketimi üzerinden yapılan kısmi maliyet hesaplamasına göre esmolol kullanılan grupta maliyetin yüksek olduğu bulundu. Ancak, total maliyet hesaplamalarında farklı sonuçlar elde edilebilme olasılığı olabilir.

SONUÇ

Anestezi derinliği kontrol altında tutularak, propofol-remifentanil ile oluşturulan total intravenöz anestezi ile “kontrollü hipotansif anestezi” uygulanan septorinoplasti olgularında, hipotansif koşulların esmolol ile sağlanması durumunda hemodinamik koşullar üzerinde önemli bir etki meydana gelmemektedir. Esmolol kullanılması ile anestezik ilaç gereksiniminin azaltılabilmesine karşın maliyet artmaktadır. Kullanılan remifentanil miktarının değişmesi erken derlenme dönemi üzerinde önemli bir etki göstermemekte, her iki uygulamada da benzer şekilde derlenme hızla sağlanmaktadır. Anestezi derinliğinin monitörize edildiği propofol-remifentanil ile kontrollü hipotansif anestezi uygulamalarına, hipotansiyon elde etmek için esmolol eklenmesi ile önemli bir avantaj sağlanamamaktadır.

ÖZET

Çalışmada propofol-remifentanil ile oluşturulan hipotansif anesteziye eklenen esmolol'ün kardiyak debi, hemodinamik parametreler ve anesteziik ilaç gereksinimi üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonra septorinoplasti operasyonu planlanan ASA I risk grubundaki 40 erişkin olgu, gerekli bilgi verilip yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Remifentanil-propofol ile oluşturulan hipotansif anestezi grubu (Grup RP) ve Remifentanil-propofol ve esmolol ile oluşturulan hipotansif anestezi grubu (Grup RP-E) olmak üzere olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Her iki grupta da OAB 55-65 mmHg, SAB<80 mmHg olması hedeflendi. Anestezi indüksiyonunda her iki gruba da, propofol 2-2.5 mg kg⁻¹ iv verildi. 0.6 mg kg⁻¹ roküronyum ile kas gevşekliği sağlandı. İndüksiyonda grup RP'e 1 µg kg⁻¹ bolus remifentanil 30 sn de iv verildi. Grup RP-E'ye 500 µg kg⁻¹ iv esmolol yükleme dozu 30 sn de verildikten sonra 100-300 µg kg⁻¹ dk⁻¹ dan esmolol infüzyonu uygulandı. İndüksiyondan hemen sonra her iki grupta da 0.1-0.5 µg kg⁻¹ dk⁻¹ remifentanil infüzyonuna başlandı, 4 L dk⁻¹ %50/50 O₂/hava uygulandı. Adrenalin içeren %2 lidokain hidroklorür ile infiltrasyon anestezisinden sonra operasyona başlandı. İdamede, Grup RP'de propofol (10-4 mg kg⁻¹ sa⁻¹) ve remifentanil (0.1-0.5 µg kg⁻¹ dk⁻¹) infüzyonları OAB 55-65 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Grup RP-E'de ise propofol (10-4 mg kg⁻¹ sa⁻¹) ve remifentanil (0.1-0.5 µg kg⁻¹ dk⁻¹) infüzyonları SNAP indeks skoru 50±10 arasında tutulacak şekilde belirlendi. Hedef OAB 55-65 mmHg olacak şekilde 100-300 µg kg⁻¹ dk⁻¹ dan esmolol infüzyonu uygulandı. Peroperatif hemodinamik değişkenler, SNAP değerleri, derlenme süreleri, VAS skorları ve yan etkiler kaydedildi. Grup RP-E'de intraoperatif KAH, Grup RP'ye göre daha düşük bulunmakla beraber iki grup arasında OAB

ve kardiyak debi açısından fark saptanmadı. Derlenme zamanları açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Toplam kullanılan remifentanil miktarı Grup RP'le göre Grup RP-E'de daha düşük bulundu. Grup RP'de titreme anlamlı olarak Grup RP-E'den daha fazla bulundu. Her iki grupta da postoperatif bulantı kusma yüzdesi düşük bulundu. Ekstübasyondan sonra VAS $\geq$ 4 olma zamanı Grup RP-E'de anlamlı olarak daha uzun saptandı. Hasta memnuniyeti açısından her iki grup arasında fark bulunmadı. Cerrah memnuniyeti ise Grup RP-E de daha yüksek bulundu.

Sonuçta, TİVA uygulamalarına esmolol eklenmesi ile, opioid gereksinimi azaltılarak, kalp debisini düşürmeden stabil hemodinami sağlayarak, kontrollü hipotansif anestezi elde edildi. Bu uygulama kullanılan remifentanil miktarını azaltmakla birlikte, maliyeti yükseltmesi nedeniyle kontrollü hipotansif anestezi uygulaması için önemli bir avantaj sağlamamaktadır.

SUMMARY

The aim of this study is to evaluate the effect of using esmolol with propofol remifentanyl induced hypotensive anesthesia on cardiac output, hemodynamic parameters and anesthetic drug needs. After taking the permission of ethical committee, septorhinoplasty operation planned 40 adults were involved in the study. They had ASA I risk group and before they had been involved to the study, confirmation for the study was signed. 40 adult patients were divided into two randomised groups. The groups were like the following; remifentanyl-propofol induced hypotensive anesthesia group (Group RP) and remifentanyl-propofol esmolol induced hypotensive anesthesia group (Group RP-E). Mean arterial pressure was aimed to be at 55-65 mmHg and systolic arterial pressure was aimed to be below 80 mmHg. Propofol 2-2.5 mg kg⁻¹ iv was given for anesthesia induction to both groups. 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium was applied for myorelaxation. At group RP 1 µg kg⁻¹ bolus remifentanyl was applied for 30 seconds intravenously. After application of 500 µg kg⁻¹ iv esmolol at 30 seconds to Group RP-E, 100-300 µg kg⁻¹ min⁻¹ esmolol infusion was applied. 0.1-0.5 µg kg⁻¹ min⁻¹ remifentanyl infusion was begun after induction for both groups and 4 L dk⁻¹ 50/50 % O₂/air was given. Operation had begun after 2 % lidocain hydrochlorur with adrenalin infiltration anesthesia. For anesthesia maintenance at Grup RP propofol (10-4 mg kg⁻¹ hour⁻¹) and remifentanyl (0.1-0.5 µg kg⁻¹ min⁻¹) infusions were prepared for mean arterial pressure 55-65 mmHg. For group RP-E, propofol (10-4 mg kg⁻¹ hour⁻¹) and remifentanyl (0.1-0.5 µg kg⁻¹ min⁻¹) infusions were arranged to keep SNAP index score at 50±10. 100-300 µg kg⁻¹ min⁻¹ esmolol infusion was applied to keep mean arterial pressure at 55-65 mmHg. Peroperative

hemodynamic parameters, SNAP index, recovery times, VAS scores and side effects were observed.

As at Group RP-E there is an decrease in intraoperative heart rate than Group RP, there was no difference between two groups at MAP and CO. There was no difference between recovery times between two groups. Total amount of remifentanil usage was much less at group RP-E than group RP-E. At group RP shivering was seen more than group RP-E significantly. PONV percent was low at both groups. After extubation VAS $\geq$ 4 time was longer at group RP-E. There was no difference between two groups for patient satisfaction. Satisfaction of surgeons was more at group RP-E.

As conclusion at TIVA by applying esmolol, opioid usage was lowered, stable hemodynamics without decrease in cardiac output and controlled hypotensive anesthesia was gained. This application makes a decrease in remifentanil amount, but on the other hand because of its high cost there is not a significant advantage for controlled hypotensive anesthesia

KAYNAKLAR

1. Ahmed HM, Mohamed AA, Abo-Zaid EH M: Efficacy of controlled hypotension during microsurgery of the middle ear: Comparative study between esmolol and prostoglandin- E₁. Eg J. Anaesth 19: 25-31, 2003.
2. Aitkenhead A: İntravenöz anaesthetic agents: Text Book of Anesthesia. Dördüncü baskı. Aitkenhead A, Rowbotham D, Smith G (ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2001, S: 169-181.
3. Aken H, Miller, E: Deliberate Hypotension. Miller's anesthesia. Beşinci baskı. 1470-90. Miller R (ed) Churchill Livingstone, New York 2000, S: 1470-90.
4. Aldrete J, Kroulik D: A postanesthetic recovery score. Anesth Analg 49: 924-34, 1970.
5. Badawy A, Mawgood A, Abdallah I, Ayad AE, Naser W: Haemodynamic and metabolic effects of controlled hypotension during rhinoplasty: Comparative study between esmolol and magnesium sulphate. Eg J. Anaesth 19: 453- 60, 2003.
6. Blau W, Kafer E, Anderson J: Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during ortognatic surgery. Anesth Analg 75: 172-8, 1992.
7. Boezart A, Merwe J, Coetzee A: Comparison of sodium nitroprusside and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. Can J Anesth, 42: 373-6, 1995.
8. Botero M, Lobato E: Advances in noninvasive cardiac output monitoring: An update. J Cardiothorac Vasc Anesth 15: 631-9, 2001.
9. Calderon E, Pernia A: A comparison of two constanat dose continous infusions of remifentanil for postoperative pain. Anesth Analg, 92: 75-77, 2001.
10. Cheng R, Hau H, Sun Y: The interaction of the neuromuscular effects between mivacurium and esmolol in rats. Acta Anaesth Sinica 33: 97-100, 1995.
11. Cincikas D, Ivaskevicius J: Application of controlled arterial hypotension in endoscopic rhinosurgery. Medicina 39: 852-859, 2003.
12. Coloma: The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. Anesth Analg 92: 352-7, 2001.
13. Davidson E, Doursout M, Szmuk P, Chelly J: Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats. Can J Anesth 48: 59-64, 2001.

14. Degoute C, Dubreil C, Ray M: Effects of posture, hypotension and locally applied vasoconstriction on the middle ear microcirculation in anesthetized humans. *European J Appl Physiol Occup Physiol* 69: 414-20, 1994
15. Degoute C, Ray M: Gueugniaud P, Dubreuil C: Remifentanil induces consistent and sustained controlled hypotension in children during middle ear surgery. *Can J Anesth* 50: 270-6, 2003.
16. Degoute C, Ray M, Manchon M, Dubreuil C, Banssillon V: Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. *Can J Anesth* 48: 20-7, 2001.
17. Dinardo J: Monitörizasyon: Kalp Cerrahisinde Anestezi. İkinci baskı. A Dönmez(ed) Appleton-Lange 2002, S: 37-80.
18. Dodds C: Hypotensive Anesthesia: Text book of Anesthesia. Dördüncü baskı. Aitkenhead A, Rowbotham D, Smith G (eds) Churchill Livingstone, New York C 2001, S: 682-87.
19. Dolman R, Bentley K, Head T, English M: The effect of hypotensive anesthesia on blood loss and operative time during Lefort I osteotomies. *Oral Maxillofac Surg* 58: 834-839, 2000.
20. Eberhart L, Folz BJ, Wulf H, Geldner G: Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 113: 1369-1373, 2003.
21. Ebert T, Bernstein J, Stowe D, Roering D: Attenuation of hemodynamic responses to rapid sequence induction and intubation in healthy patients with a single bolus of esmolol. *J Clin Anesth* 2 :243-252, 1990.
22. Eppe J, Kubitz H, Schmidt H, Motsch J, Böttger BW, Martin BE: Comparative analysis of costs of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil vs. balanced anaesthesia with isoflurane and fentanyl. *European J Anesth.* 1994, 2001: 20-28, 2001.
23. Ezri T, Szmuk P, Warters D, Gebhard R, Pivalizza E, Katz J: Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol-the role of cardiac output. *Acta Anaesth. Scand* 47: 1067-72, 2003.
24. Fiueredo E, Garcia-Fuentes E: Assessment of the efficacy on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 1011-22, 2001.

25. Fukuda K: Intravenous opioid anesthetics. Miller's Anaesthesia. Altıncı baskı. Miller R (ed) Churchill Livingstone, New York 2005, S: 379-437.
26. Fukusaki M: Catecolamin and renin-angiotensin response during controlled hypotension induced by prostaglandin E₁ combined with hemodilution during isofluran anesthesia. J Clin Anesth 9: 321-327, 1997.
27. Galinski S, Bermejo S, Mansilla R, Pol O, Puig M: Comparative assessment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anesthesia. Eur J Anesth 21: 476-82, 2004.
28. Gan T, Gloss P, Windsor A, Poyne F, Rosow C: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 87: 808-15, 1997.
29. Gemma M, Tommasino C, Cozzi S, Narcisi S, Mortini P, Losa M, Soldarini A: Remifentanil provides hemodynamic stability and faster awakening time in transsphenoidal surgery. Anesth Analg 94:163-8, 2002.
30. Gibson B, Black S, Maass L: Esmolol for the control of hypertension after neurologic surgery. Clin Pharmacol Ther 44: 650- 3, 1988.
31. Glass P, Gan T, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesth Analg 89: 7-14, 1999.
32. Guignard B, Menigoux C, Dupont X, Fletcher D: The effect of remifentanil and the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. Anesth Analg 90:161-7, 2000.
33. Guy J, Hindman B, Baker K: Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. Anesthesiology 86: 514-24, 1997.
34. Haidar S, Moreton E, Liang Z, Hoke J, Muir K, Eddington N: The pharmacokinetics and electroencephalogram response of remifentanil alone and in combination with esmolol in the rat. Pharmaceutical Research 14: 1817-23, 1997.
35. Haidar S, Moreton J, Liang Z, Hoke J, Muir K, Eddington N: Evaluating a possible pharmacokinetic interaction between remifentanil and esmolol in the rat. J Pharmaceutical Sciences 86: 1278-82, 1997.
36. Haryadi D, Orr J, Kck K, Mcjames S: Partial CO₂ rebreathing indirect fick technique for non-invasive measurement of cardiac output. J Clin Monit 16: 361-74, 2000.
37. Hett D, Jonas M: Non-invasive cardiac output monitoring. Curr Anaesth Crit Care 14: 187-91, 2003.

38. Hogue C, Bowdle T, O'leary C: A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 83: 279-85, 1996.
39. Hybarger S, Sloan T: Snap index with light anesthesia and >MAC during surgery. *Can J Anaesth* 40: 40, 2003.
40. Jacobi K, Böhm B: Moderate controlled hypotension with sodium nitroprusside does not improve surgical conditions or decrease blood loss in endoscopic sinus surgery. *J Clin Anesth* 12: 202-207, 2000.
41. Jaffe M: Partial CO₂ rebreathing cardiac output-operating principles of the NICO system. *J Clin Monit* 15: 387-401, 1999.
42. Johansen J: Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 93:1526-31, 2001.
43. Johansen J, Schneider G, Windsor A: Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesth Analg* 87: 671-6, 1998.
44. Johansen J, Schneider G, Windsor A: Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol/ nitrous oxide/ morphine anesthesia. *Anesthesiology* 86: 364-71, 1997.
45. Kayhan Z: Kontrollü hipotansiyon: Klinik anestezi: üçüncü baskı. Logos, İstanbul 2004, S. 496-50.
46. Kayhan Z: İntravenöz anestezikler. Klinik anestezi: üçüncü baskı. Logos, İstanbul 2004, S.99
47. Kayhan Z: Otonom sinir sistemi ve anestezi. Klinik anestezi: üçüncü baskı. Logos, İstanbul 2004, S.181-190.
48. Kayhan Z: Sinir -kas iletimi ve kas gevşeticiler. Klinik anestezi: üçüncü baskı. Logos, İstanbul 2004, S.151-180.
49. Kayhan Z: İzlem, ölçüm, kayıt ve değerlendirme yöntemleri. Klinik anestezi: üçüncü baskı. Logos, İstanbul 2004, S.37-64.
50. Lichtenbelt B, Mertens M, Vuyk J: Strategies to optimise propofol-opioid anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 43: 577- 593, 2004.
51. Lim Y, Kim C, Bahk J, Ham B, Do S: Clinical trial of esmolol-induced controlled hypotension with or without acute normovolemic hemodilution in spinal surgery. *Acta Anaesth Scand* 47: 74-78, 2003.

52. Litman R, Zerngast B: Cardiac arrest after esmolol administration: a review of acute beta bloker toxicity. *J Am Osteopath Assoc* 96: 616-8, 1996.
53. Loop T, Priebe HJ: Prospective, randomized cost analysis of anesthesia with remifentanil combined with propofol, desflurane or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 1251-6, 2002.
54. Loop T, Priebe H: Recovery after anesthesia with remifentanil combined with propofol, desflurane, or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Anesth Analg* 91: 123-9, 2000.
55. Mark J, Slaughter T: Cardiovascular monitoring: Miller's anesthesia. Altıncı baskı. Miller E(ed) Churchill livingstone, Philadelphia 2005, S. 1265-1346.
56. Morgan G, Mikhail M, Murray M: Adrenergic agonists&antagonists. *Clinical anesthesiology* Üçüncü baskı. Lange, USA 2002, S. 212-223.
57. Morgan G, Mikhail M, Murray M: Cardiovascular Physiology& Anesthesia *Clinical anesthesiology* Üçüncü baskı. Lange, USA 2002, S. 366-370.
58. Morgan G, Mikhail M, Murray M: Nonvolatile Anesthetic Agents. *Clinical anesthesiology* Üçüncü baskı. Lange, USA 2002, S.151-161.
- 59.. Moss J, Glick D: The autonomic nervous system: Miller's anaesthesia. Altıncı baskı. Miller E (ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, S: 617-675.
60. Murthy V, Patel K, Elangovan R: Cardiovascular and neuromuscular effects of esmolol during induction of anesthesia. *J Clin Pharmacol* 26:351-7, 1986.
61. Navarro R, Weiskopf R, Moore M, Lockhart S, Eger E, Koblin D, Lu G, Wilson C: Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 80: 545-9, 1994.
62. Odenstedt H, Stenqvist S, Lundin S: Clinical evaluation of a partial CO₂ rebreathing technique for cardiac output monitoring in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:152-9, 2002.
63. Orme R, Leslie K, Umranikar A, Ugoni A: Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 93:112-6, 2002.
64. Ornstein E, Matteo R, Weinstein J, Schwartz, A: A controlled trial of esmolol for the induction of deliberate hypotension. *J Clin Anesth* 1: 31-5, 1988.
65. Pamley C, Pousman R: Non invasive cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 15: 675-80, 2002.

66. Patel S, Spenser C: Remifentanil. *Drugs* 52: 417-27, 1996.
67. Philip B, Scruderi P, Chung PE: Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 84: 515-21, 1997.
68. Pilli G, Güzeldemir M, Bayhan N: Esmolol for hypotensive anesthesia in middle ear surgery. *Acta Anaesth. Belg* 47: 85-91, 1996.
69. Preckel M, Viart C, Leftheriotis G, Dubreil C: Autoregulation of human inner ear blood flow during middle ear surgery with propofol or isoflurane during controlled hypotension. *Anesth Analgesia* 87: 1002-8, 1998.
70. Reves J, Glass P, Lubarsky D, Mcevoy M: Intravenous Nonopioid anesthetics. *Miller's anesthesia. Altıncı baskı. Miller R(ed) Churchill Livingstone, Philadelphia* 2005, S. 315-378.
71. Rosenberg M: Cost comparasion: a desflurane versus a propofol-based general anesthetic technique. *Anesth Analg* 79: 852-5, 1994.
72. Rosow C: An overview of remifentanil. *Anesth Analg* 89: S1-3, 1999.
73. Savarese J: Neuromuscular blocking agents. *Clinical anesthesiology. Dördüncü baskı. Morgan G (ed) Lange, New york* 2002, 178-90.
74. Schmidt G, Bischoff P, Standl T, Lankenau G, Hellsten A: SNAP index and bispectral index during different states of propofol-remifentanil anesthesia. *Anaesthesia* 60: 228-234, 2005.
75. Schmidt G, Standl T, Lankenau G, Hellsten A, Hipp C, Bischoff, P: Snap index and bispectral index während Narkoseeinleitung Schmerzther. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 39:286-291, 2004.
76. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H: A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesthesia* 52: 307-17, 1997.
77. Sigll J, Chamoun N: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 10: 392-404, 1994.
78. Smith I, White P, Nathanson M: Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81: 1005-43, 1994.
79. www.snapheld.com
80. Stanski R, Shafer S: Measuring depth of Anesthesia. *Miller's Anesthesia. Altıncı baskı. Miller R(ed) Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, S.1127-9.*

81. Strachan A, Edwards N: Randomized placebo controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation. *Br J Anaesth* 84: 489-90, 2000.
82. Sun L, Schwarzenberger J: Cardiac Physiology. *Miller's Anesthesia*. Altıncı baskı. Miller R (ed) Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, S.723-41.
83. Testa L, Tobias J: Pharmacologic drugs for controlled hypotension. *J. Clin. Anesth* 7: 326-337, 1995.
84. Thompson J: Drugs acting on the cardiovascular and autonomic nervous systems. *Textbook of Anaesthesia*. Dördüncü baskı. Aitkenhead A, Rowbotham D, Smith G (eds) Churchill Livingstone, Philadelphia, 2001, S. 65-100.
85. Thompson J, Rowbotham D: Remifentanyl-an opioid for 21st century. *British J Anesth* 76: 341-3, 1996.
86. Turlapaty P, Laddu A, Murthy S, Singh B, Lee R: Esmolol a titrable short-acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. *Am Heart J* 114: 866-885, 1987.
87. Valanne J: Recovery and discharge of patients after long propofol infusion vs isoflurane anesthesia for ambulatory surgery. *Acta Anesth Scand* 36: 530-3, 1992.
88. Van Heerden PV, Baker S, Lim SI, Weidman C, Bulsara M: Clinical evaluation of the non-invasive cardiac output (NICO) monitor in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care* 28: 427-30, 2000.
89. Vuyk J, Mertens M, Olofsen, E: Propofol anesthesia and rational opioid selection: Determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 87:1549-1562, 1997.
90. Waxman K, Bongard F: Yoğun Bakım Monitorizasyonu. *Current Yoğun bakım ve tedavi*. İkinci baskı. Bongard F, Sue D. Güneş kitabevi, Ankara 2004, S.204-226.
91. White P, Wang B, Tang J, Wender R, Naruse R, Sloninsky A: The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 97:1633-8, 2003.
92. Wiest D: Esmolol. *Clin Pharmacokinet* 28: 190-202, 1995.
93. Wilhelm W, Biedler A, Huppert A: Comparison of the effects of remifentanyl or fentanyl on anesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate. *Eur J Anesth* 19: 350-6, 2002.

94. Willman K, Spingman S, Rusy D, Daily E: A preliminary evaluation of a new derived EEG index monitor in anesthetized patients. *J Clin Monit* 17: 345-50, 2002.
95. Wong C, Fragen R, Fitzgerald P, McCarthy R: The Association between propofol-induced loss of consciousness and the SNAP[™] Index. *Anesth Analg* 100: 141-8, 2005.
96. Wuesten R, Van Aken H, Glass P, Buerkle H: Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanil-versus alfentanil based total intravenous anesthesia in patients undergoing ear-nose-throat surgery. *Anesthesiology* 94: 211-17, 2001.
97. Yu CN, Chow TK, Kwan AS, Wong SI, Fung SC: Intra-operative blood loss and operating time in orthognatic surgery using induced hypotensive general anaesthesia: prospective study. *Hong Kong Med J* 6: 307-11, 2000.





T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU

Tarih	Sayı	Konu
30.04.2004	237	Etik Kurul Kararı Hk.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Lale Karabıyık'ın sorumluluğunda yürütülmekte olan "Propofol-remifentanil ile oluşturulan kontrollü hipotansif anesteziye eklenen esmolol'ün kardiyak debi, hemodinamik parametreler ve anesteziik ilaç gereksinimi üzerine etkileri" başlıklı Faz IV çalışması, Etik Kurulumuzca incelenmiş ve uygun bulunmuştur.

Prof.Dr.M.Ah BUMİN
BAŞKAN

Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL
ÜYE

Prof.Dr.Ertan Tatlıcıoğlu
ÜYE

Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU
ÜYE

Prof.Dr.Ayşe DURSUN
ÜYE

Prof.Dr.Nazan GÜNEL
ÜYE (Katılmadı)

Prof.Dr.Fatma AKAR
ÜYE

Doç.Dr.Canan ULUOĞLU
ÜYE