

**T.C**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği**  
**Şef Dr. Gülşen Bican**

**HİPERTANSİF VE NORMOTANSİF  
HASTALARDA ETOMİDATIN HEMODİNAMİK  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Hayrettin DAŞKAYA**

**İSTANBUL 2010**

**T.C**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği**  
**Şef Dr. Gülşen Bican**

**HİPERTANSİF VE NORMOTANSİF HASTALARDA**  
**ETOMİDATIN HEMODİNAMİK ETKİLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Hayrettin DAŞKAYA**

**Tez Danışmanı: Uz. Dr. Sinan Uzman**

**İSTANBUL 2010**

## ÖNSÖZ

*Eğitimim boyunca, yetişmemde emeği geçen I. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği şefi Dr. Gülşen Bican'a,*

*Tez danışmanlığı yapan, iş hayatım ve mesai dışındaki yaşantımda da destek ve ilgisini eksik etmeyen Uzm. Dr. Sinan Uzman'a,*

*Kliniğimizin tüm uzmanlarına,*

*İhtisasını tamamlayıp gitmiş ve halen kliniğimizde olan tüm asistan arkadaşlarıma,*

*II. Anestezi ve Reanimasyon Klinik Şefi Ecder Özenç'e,*

*I. ve II. Anestezi ve Reanimasyon Kliniklerinde birlikte çalıştığım tüm hekim, hemşire ve anestezi teknisyeni arkadaşlarıma;*

*Ameliyathanede mesai ortaklığı yaptığım tüm çalışanlarına;*

*Beni yetiştirip bu günlere getiren anne ve babama,*

*Bana her zaman destek olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli eşime, kendilerine çokça oyun zamanı borçlu olduğum sevgili kızlarım Fatıma Zehra ve Ebrar'a*

***Teşekkürü bir borç bilirim***

***Dr. Hayrettin DAŞKAYA***

# İÇİNDEKİLER

➤	<i>ABSTRACT</i>	<u>1</u>
➤	<i>ÖZET</i>	<u>2</u>
➤	<i>GİRİŞ</i>	<u>3</u>
➤	<i>GENEL BİLGİLER</i>	<u>4</u>
➤	<i>GEREÇ VE YÖNTEM</i>	<u>29</u>
➤	<i>BULGULAR</i>	<u>31</u>
➤	<i>TARTIŞMA</i>	<u>38</u>
➤	<i>SONUÇ</i>	<u>41</u>
➤	<i>KAYNAKLAR</i>	<u>42</u>

## **ABSTRACT**

**Aim:** We aimed to compare hypertensive and normotensive patients on haemodynamic effects of etomidate induction

**Materials and Methods:** After ethical committee approval and patient informed consent 40 ASA I-II consecutive patients scheduled for various elective surgery under general anesthesia were enrolled in this prospective randomized study. Patients were randomly assigned to 2 groups: Group H (Hypertensive patients) and Group N (Normotensive patients). Patients were premedicated with fentanyl and midazolam before the induction of anesthesia. Anesthesia was induced with etomidate 0.3 mg/kg and rocuronium 0.6 mg/kg. Oral endotracheal intubation was carried out on the patients after two minutes. Arterial pressures and heart rates were measured at this time points: control, before the intubation and 1, 3, 5 minutes after the intubation. An anesthesiologist, blinded to group allocation, recorded the myoclonic movements and haemodynamic parameters.

**Main Results:** Haemodynamic parameters were significantly higher in hypertensive patients at all time points but they were between the acceptable clinical range.

**Conclusion:** There were no haemodynamic instability neither hypertensive nor normotensive patients with etomidate during induction of anesthesia.

## ÖZET

**Amaç:** Etomidat indüksiyonunun hipertansif ve normotansif hastalarda hemodinamik etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Etik komite onayı ve hastaların yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra genel anestezi altında çeşitli elektif cerrahi girişim uygulanacak olan 40 ardışık ASA I-II hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı: Grup H (Hipertansif hastalar), Grup N (Normotansif hastalar). Hastalar anestezi indüksiyonundan önce fentanil ve midazolam ile premedike edildi. Anestezi indüksiyonu etomidat 0.3 mg/kg and rokuornyum 0.6 mg/kg ile yapıldı. Arteriyal basınçlar ve kalp hızı şu zamanlarda ölçüldü: kontrol, entübasyon öncesi ve entübasyondan 1, 3, 5 dakika sonra. Grup ayırımından habersiz bir anesteziist tarafından miyoklonik hareketler ve hemodinamik parametreler kaydedildi.

**Ana Sonuçlar:** Hemodinamik parametreler tüm dönemlerde hipertansif hastalarda daha yüksekti fakat kabul edilebilir klinik sınırlar içindeydi.

**Sonuç:** Ne hipertansif ne de normotansif hastalarda anestezi indüksiyonunda etomidatla hemodinamik instabilite yoktu.

# GİRİŞ

Yüksek kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden birisidir. Hipertansiyon toplumda oldukça sık rastlanılan bir hastalıktır ve myokard infarktüsü, inme, konjestif kalp yetmezliği, son-dönem böbrek hastalığı ve periferik vasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun farmakolojik tedavisinin inme, koroner kalp hastalığı ve renal yetmezliği de içeren kardiyovasküler hastalık riskinin azalttığı gösterilmiştir <sup>(1)</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada hipertansiyon prevalansının % 24 olduğu (43 milyon hasta) ve hipertansiyon prevalansının yaşla birlikte artarak 60'lı yaşlarda % 50'nin üzerine çıktığı bildirilmektedir <sup>(1)</sup>. Ülkemizde ise hipertansiyon prevalansının erişkin erkeklerde % 38, erişkin kadınlarda % 46 olduğu gösterilmiştir. Buna göre, ülkemizde halen 5.2 milyon erkek ile 6.6 milyon kadında hipertansiyonun var olduğu tahmin edilmektedir <sup>(2)</sup>.

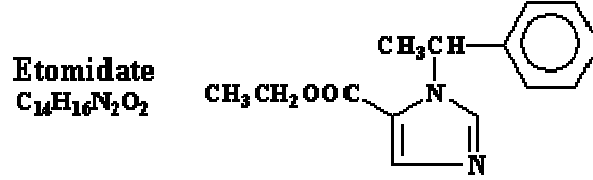
Hipertansiyon perioperatif kardiyak morbiditenin önemli bir belirleyicisidir. Hastanın ameliyat öncesindeki kan basıncı düzeyinin kontrol altında olması, intraoperatif dönemde kan basıncı dalgalanmalarının engellenmesi istenmeyen kardiyak olayların gelişmesi riskini azaltmaktadır. Bu nedenle hastanın preoperatif dönemde kan basıncının regüle olmasının sağlanması ve intraoperatif ve postoperatif dönemde kan basıncı dalgalanmalarına neden olabilecek; anksiyete, stres cevap ve ağrı gibi olayların engellenmesi büyük önem taşımaktadır <sup>(3)</sup>.

Etomidat, hızlı etki başlangıcına sahip, düşük kardiyovasküler ve respiratuar yan etkileri olan, minimal histamin salınımına yol açan popüler bir indüksiyon ajanıdır <sup>(4,5)</sup>. Histamin salınımına yol açmadığından dolayı, diğer indüksiyon ajanlarına göre daha iyi hemodinamik stabilite sağlar <sup>(6-8)</sup>. Anestezi indüksiyonu sırasında hemodinamik flüktüasyonların dikkatli bir şekilde azaltılması kardiyak iskemi, inme ve kardiyak aritmi gibi perioperatif komplikasyonların azalmasını sağlayacaktır <sup>(9)</sup>.

Biz çalışmamızda normotansif hastalarla, antihipertansif ilaç tedavisiyle kontrol altında olan hipertansif hastalarda anestezi indüksiyonu sırasında etomidatın hemodinamik etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

# GENEL BİLGİLER

## I. ETOMİDAT



Şekil 1. Etomidatın kimyasal yapısı <sup>(10)</sup>

Etomidat 1964'te sentezlenmiş <sup>11</sup> ve klinik kullanıma <sup>12</sup> 1972'de girmiştir. En önemli özellikleri hemodinamik stabilite, minimal solunum depresyonu, serebral koruma ve tek doz veya sürekli infüzyon sonrası hızlı derlenmeye olanak sağlayan farmakokinetiğidir. Ayrıca, etomidatın hayvanlarda tiyopentalden daha geniş bir güvenlik aralığı vardır. Hayvanlarda etomidatta median efektif doz / median letal doz [ED<sub>50</sub> / LD<sub>50</sub>] oranı 26,4 iken tiyopentalde 4,6 dır <sup>13</sup>. Bu yararlı özellikleri etomidatın anestezi indüksiyonunda, anestezinin idamesinde ve yoğun bakım hastalarının uzun süreli sedasyonunda yaygın olarak kullanımını sağlar. Ancak bazı raporlar etomidatın gerek tek doz gerekse infüzyon sonrası steroid sentezinde geçici inhibisyona yol açabileceğini bildirmektedirler <sup>14-15</sup>. Bu etki diğer küçük dezavantajlarla (enjeksiyon sırasında ağrı, süperfisyel tromboflebit, myoklonus ve göreceli olarak daha yüksek bulantı ve kusma) birlikte düşünüldüğünde birçok makalede etomidatın modern anestezi pratiğinde kullanımının sorgulamasına neden olmaktadır <sup>16-17</sup>. Bazı yayınlardan sonra ilacın kullanımının önemli ölçüde azalmasına rağmen, indüksiyon dozunda ya da minik doz infüzyonundan sonra önemli adrenal supresyonu tanımlayan yeni yayınların yokluğu ve ilacın yararlı fizyolojik profilinin ortaya çıkarılmasından sonra kullanımı yaygınlaşmıştır.

### A.Fizikokimyasal Özellikleri

Etomidat bir imidazol derivativesidir. Kimyasal yapısı R-(+)-fentiletil-1H-imidazol-5 karboksilat sülfat'tır <sup>18</sup>(Şekil-2) <sup>19</sup>. Etomidat 2 izomer olarak bulunur.Yalnızca (+) izomeri hipnotik olarak aktiftir. Moleküler ağırlığı 342,36 kd.'dur <sup>20</sup>. Etomidat suda çözünmez ve nötral bir solüsyonda stabil değildir. Bu yüzden etomidat solventle

formülize edilebilmiştir <sup>21</sup>. USA'da PH 6.9'da osmolalitesi 4640 mOsm/Lt olarak 2mg/ml propilen glikol (%35 volümde) solusyonu kullanılmıştır. Avrupa'da yan etkilerini azaltıcı bir formülasyon olan lipid emülsiyonu piyasaya sürülmüştür <sup>22</sup>. Şu an ülkemizde de lipid emülsiyonlu formu kullanılmaktadır. Tiyopentalden farklı olarak nöromusküler blokerler, vazoaaktif droglar ya da lidokain gibi sık kullanılan anestezi ajanlarıyla karışığında presipitasyona neden olmaz <sup>23</sup>.

### **B. Metabolizma İndüksiyon ve Anestezinin İdamesi**

Etomidat karaciğerde primer olarak ester hidroliziyle ana metaboliti olan karboksilik asit türevine dönüştürülerek ya da N-Dealkilasyonla metabolize edilir. Ana metaboliti inaktiftir. İlacın yalnızca %2 si değişmeden idrarla atılırken metabolize edilen kalan kısmın %85'i böbreklerden, %13'ü de safrayla atılır <sup>24</sup>.

Etomidat hem anestezi indüksiyonunda hem de idamesinde kullanılmaktadır. İndüksiyon dozu 0,2-0,6 mg/kg dır <sup>25,26,27,28</sup>. Opioid, benzodiazepin ya da barbitürat premedikasyonu ile indüksiyon dozu azaltılabilir. 0,3 mg/kg'lık rutin indüksiyon dozu sonrası anestezi başlangıcı hızlıdır (bir kol beyin dolaşım zamanı) ve tiyopental ya da metoheksital ile elde edilene eşittir <sup>12,21,26</sup>. Tek indüksiyon dozundan sonraki anestezi süresi dozla doğru orantılıdır. Her bir 0,1 mg/kg'lık doz yaklaşık olarak 100 saniye şuur kaybı sağlar <sup>56</sup>. Etomidatın bolus ya da infüzyon şeklinde tekrarlanan dozları hipnoz süresini uzatır. Multipl dozlarından ya da infüzyonundan sonraki derlenme genellikle hızlıdır <sup>12,24,28-32</sup>.

Fentanilin küçük dozlarının eklenmesi kısa süreli operasyonlar için gerekli etomidat dozunu azaltır ve daha erken uyanmaya imkan sağlar. Çocuklarda 6,5 mg/kg dozunda rektal uygulamayla indüksiyon sağlanabilir ve hipnoz 4 dakika içinde gelişir. Bu dozda etomidat hemodinamiyi değiştirmez ve geri dönüş de hızlıdır <sup>33</sup>. Anestezinin hipnotik komponentinin sürdürülmesinde, idamede etomidatın kullanılmasına ilişkin çeşitli infüzyon şemaları tasarlanmıştır. İnfüzyon rejimlerinin tümü hipnoz için gerekli olan 300-500 ng/ml'lik plazma düzeyini tutturmayı amaçlar. İki ve üç kademeli infüzyonların her ikisi birden başarıyla kullanılmıştır. Bu rejimler şunlardır:

a) Başlangıçtaki 10 dakikalık 100mg/kg/dk hızlı infüzyonu takiben 10mg/kg/dk sürekli infüzyonu.

b) 3 dakika 100mg/kg/dk infüzyon sonrası 27 dakika 20mg/kg/dk infüzyonu ve sonrasında 10mg/kg/dk sürekli infüzyon. Bu uygulama şekilleriyle şuur kaybı 100-120 saniyede ortaya çıkar.

İnfüzyon genellikle istenen uyanma zamanından 10 dakika önce sonlandırılır<sup>34</sup>.

### **C.Farmakokinetik**

Etomidatın kinetikleri en iyi açık 3 kompartman modeliyle açıklanabilir. Başlangıç dağılım yarı ömrü 2.7 dakika, redistribisyon yarı ömrü 29 dakika ve eliminasyon yarı ömrü 2.9-5.3 saattir.  $0,5 \pm 0,9$  hepatic ekstraksiyon oranıyla birlikte etomidatın hepatic klirensi yüksektir (18-25 ml/kg/dk). Bu yüzden hepatic kan akımını etkileyen droglar etomidatın eliminasyon yarı ömrünü değiştirir. Etomidat bolusunun etkinliğinin ortadan kalkmasında ana mekanizma redistribüsyon olduğundan hepatic disfonksiyon hipnotik etkinin geri dönüşümünü önemli ölçüde etkilemez. Kararlı durumda dağılım hacmi 2,5-4,5 L/kg'dır<sup>34,35</sup>.

Proteine bağlanma oranı %75'tir. Serum proteinlerinin miktarını değiştiren hepatic ya da renal hastalıklar gibi patolojik durumlarda proteine bağlanmamış fraksiyonun miktarı artar ve verilen tek etomidat dozu farmakodinamik etkilerde artışa neden olabilir<sup>36</sup>. Domuzlarda oluşturulmuş bir hemorajik şok modelinde MAP=50 mmHg iken etomidatın farmakokinetik ya da farmakodinamik etkilerinin değişmediği görülmüştür<sup>37</sup>. Diğer i.v. anesteziklerle aynı modelde etomidatla görülene zıt bir şekilde çarpıcı değişiklikler meydana gelmiştir.

Sirozlu hastalarda dağılım hacmi iki katına çıkmıştır fakat klirens normaldir. Sonuç eliminasyon yarı ömrünün normalin iki katı olmasıdır<sup>38</sup>. Net sonuç başlangıç distribisyon yarı ömrü ve klinik etkilerin değişmemesidir. Etomidatın dağılım hacmi ve klirensi yaşla birlikte azalır<sup>39</sup>. Göreceli olarak kısa eliminasyon yarı ömrü ve hızlı klirensi etomidatı, tek doz, tekralayan dozlar ve sürekli infüzyon şeklinde kullanım için uygun bir ajan yapar.

### **D.Farmakokinetik**

#### ***Santral sinir sistemi etkileri***

Etomidatın SSS'ne primer etkisi hipnozdur ve 0,3 mg/kg induksiyon dozundan sonra bir kol beyin dolaşım zamanında oluşur. Analjezik etkinliği yoktur. Anestezi idamesi için gerekli plazma düzeyi ortalama 300-500ng/ml, sedasyon için 150-300ng/ml dir. Uyanma dozu 150-250 ng/ml dir<sup>34-40</sup>. Etomidatın hangi yolla hipnoz oluşturduğu anlaşılamamıştır ancak GABA adrenerjik sistem üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Etkisi GABA antagonistleriyle antagonize edilebilir. Hipnotik etkisinde b2 ve b3 subünitleri GABA<sub>A</sub> a1 subünitinden daha önemli gibi görünmektedir<sup>41</sup>. 0,2-0,3 mg/kg etomidat ortalama arter basıncını (MAP) değiştirmeksizin serebral kan

akımında (*CBF*) %34 serebral oksijen tüketim hızında (*CMRO<sub>2</sub>*) %45 azalmaya neden olur. Böylece serebral perfüzyon basıncı değişmez ya da artırılır ve serebral O<sub>2</sub> sunum-tüketimine net etkisi yararlı yöndedir<sup>42</sup>. EEG de burst supresyon yapan etkin dozlarda verildiğinde intrakranial basıncı (ICP) artmış olan hastalarda ICP'yi %50'ye kadar azaltır. ICP hemen hemen normal değerlere kadar azalır. ICP'deki düşüş entübasyon sonrası dönemde de devam eder. Etomidatın ICP üzerindeki etkilerinin devamı için yüksek infüzyon hızlarında (*60mg/kg/dk*) verilmesi gereklidir. Tiyopental gibi diğer nöroprotektif ajanlardan farklı olarak ICP'deki düşme ve burst supresyonun devamı MAP'daki azalmayla ilişkili değildir. Çünkü etomidat uygulanmasından sonra serebrovasküler reaktivite hala devam etmektedir. Etomidatla birlikte hiperventilasyon uygulanması ICP'de teorik olarak daha fazla düşüş sağlar. Hayvanlarda akut iskemik kortikal hasardan sonra beyin hasarını azaltmıştır. Yapılan bir hayvan deneyinde etomidatın nöroprotektif kalitesinin tiyopentale eşit ve isoflurandan yüksek olduğunu bildirilmiş olsa da, etomidatın nöroprotektif kalitesi hakkında bir fikir birliği yoktur<sup>28,43</sup>. Beyin sapı gibi daha derin yapılar etomidatın iskemik korumasından etkilenmiyor olabilir<sup>44</sup>. 0,3 mg/kg lık bir doz intraoküler basıncı %30-60 düşürür. Tek doz uygulanımından sonraki intraoküler basınç azalması 5 dakikada sonlanırken , 20mg/kg/dk lık infüzyonuyla basınç azalması sürdürülebilir<sup>45,46</sup>.

Etomidat EEG de barbitüratlarla aynı değişikliklere neden olur. Başlangıçta keskin burst ile birlikte a dalga amplitüdünde bir artma vardır. Sonrasında ise periodik burst supresyonunun ortaya çıkışından önce, keskin olmaya başlayan delta dalga aktivasyonu ile birlikte delta-teta dalgaları ortaya çıkar. EEG cevabı açısından tiyopentalle arasındaki en önemli fark indüksiyonun başlangıç fazında b dalgalarının olmamasıdır. Etomidat grand mal nöbetlerle ilişkilidir ve epileptojenik fokuslarda artmış EEG aktivitesi oluşturduğu gösterilmiştir. Bu özelliği cerrahi ablasyondan önce intraoperatif olarak nöbet fokusunun belirlenmesinde yararlı bulunmuştur. Etomidat ayrıca miyoklonik hareketlerin sıklığını artırır. Miyoklonusun nöbet benzeri EEG aktivitesiyle ilgili olduğu düşünülmemektedir. Premedikasyon uygulanmamış hastalarda etomidat verilmesi hastaların %22 sinde EEG aktivitesinde artışla sonuçlanırken bu artış tiyopental verilmiş olanlarda %17 dir. Miyoklonik hareketlerin ya beyin sapı ya da derin serebral yapılardan kaynaklandığına inanılmaktadır<sup>12,47,48</sup>.

Etomidatın somatosensorial uyarılmış potansiyeller üzerine etkisi inhalasyon anestezikleri ile oluşana benzerdir. Etomidat da aynı şekilde latentlikte doza bağımlı artış

ve erken kortikal komponentlerin amplitüdünde azalma oluşturur. Kortikal somatosensoriyel uyarılmış potansiyellere üst ekstremitenin latentliği ve amplitüdü 0,4 mg/kg etomidattan sonra pozitif olarak etkilenir. Etomidat teorik olarak anestezi indüksiyonundan sonraki hızlı pozisyon verme sürecindeki nörolojik defisiti gizleyebilir. Etomidat uygulanmasından sonra beyin sapı uyarılmış cevapları değişmez. Transkranyal stimülasyon uygulanmasında uyarılmış motor cevaplar monitörize edildiğinde amplitüd depresyonunun az olması nedeniyle etomidat propofole göre üstün olabilir<sup>49,50</sup>.

### ***Solunum sistemi etkileri***

Etomidatın solunum üzerine etkileri minimaldir. Ne reaktif havayolu hastalığı olanlarda ne de olmayanlarda histamin salınımını indüklemeyiz. Etomidat CO<sub>2</sub>'e solunum cevabını baskılar. Ancak metohexitalin eşit dozuyla karşılaştırıldığında etomidatla ventilasyonun kontrolü daha iyidir. Aynı şekilde metohexitalin eş dozuyla karşılaştırıldığında etomidatla, oklüzyon basıncına cevap daha az deprese olur. Etomidatla indükleyen, bazen PaO<sub>2</sub>'yi değiştirmeyip PaCO<sub>2</sub>'de hafif bir artışla (%15) sonuçlanan bir apne periyodunun takip ettiği bir hiperventilasyon oluşturur. Apne insidansı premedikasyonla değişir. Etomidatla anestezi indüksiyonu sırasında hıçkırık ve öksürük görülebilir ve insidansı metohexitalle aynıdır<sup>21,30,51,52</sup>.

Laboratuvar modellerine göre kontrakte olmuş trakeal halkaların gevşemesinde etomidatın propofol kadar etkin olduğu düşünülmektedir. Ancak muskarinik agonistlerle oluşturulan trakeal halka kontraksiyonunu önlemede propofolden daha az etkindir<sup>53</sup>. Etomidat reseptör aktivasyonu ile oluşan endotelial Ca<sup>+2</sup> geçişini inhibe ederek NO ve EDHF ile ilişkili komponentleri inhibe eder. Bu da asetilkolin ve bradikininin pulmoner arter vazorelaksan etkisini azaltır. Pulmoner vasküler tonus üzerine olan bu etkiler ketamin ve propofolle elde edilenle aynıdır<sup>54</sup>.

### ***Kardiyovasküler sistem etkileri***

Kardiyovasküler sisteme olan minimal etkisi etomidatı diğer hızlı etkili indüksiyon ajanlarından ayırır. Nonkardiyak cerrahi uygulanacak kardiyak hastalara etomidatın 0,3 mg/kg indüksiyon dozunun uygulanmasıyla kalp hızı, ortalama arteriel basınç, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı, santral venöz basınç, atım volümü, kardiyak indeks ve pulmoner ve sistemik vasküler rezistansta hemen hemen hiç değişiklik oluşmaz. Normal indüksiyon dozunun %50 fazlası olan 0,45 mg/kg uygulanmasında ise kardiyovasküler parametrelerde minimal değişiklik oluşur. İskemik kalp hastalığı ya da kapak hastalığı olanlarda 0,3 mg/kg indüksiyon dozuyla

kardiyovasküler parametrelerde minimal değişiklik oluşturur. Mitral ya da aortik kapak hastalığı olanlarda, kalp kapak hastalığı olmayanlara göre ortalama arteriel basınçta yaklaşık %20 azalma meydana gelir. Yetmezlikli ve yetmezliği olmayan kalplerden elde edilmiş izole miyokard kası stripleri etomidatın doza bağımlı bir negatif inotropik etki oluşturduğunu göstermiştir. Bu etki  $\beta$  adrenerejik timülasyonlageri döndürülebilir. Klinik terapötik konsantrasyonlarıyla negatif inotropik etkinliğinin minimal olduğu ve klinik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür<sup>55,56</sup>.

18 mg etomidat indüksiyonu ve 2,4 mg/dk infüzyonundan sonra miyokardiyal kan akımında ve O<sub>2</sub> tüketiminde %50 azalma oluşurken, koroner sinüs kanı O<sub>2</sub> saturasyonunda %20'den %30'a kadar bir artış meydana gelir. Böylece miyokardiyal O<sub>2</sub> sunum-tüketim oranında değişiklik olmaz. QT intervaline etkisi minimaldir<sup>57,58</sup>.

Etomidatla görülen hemodinamik stabilite bir ölçüde sempatik sinir sistemi ve baroreseptör fonksiyonu üzerine etkisinin olmamasına bağlıdır. Ama analjezik etkinliği olmadığından laringoskopi ve entübasyona sempatik cevabı tamamen ortadan kaldırmaz. İndüksiyon ve entübasyon süresince hemodinamik değişiklikleri en aza indirmek amacıyla genellikle fentanil (1,5-5 mg/kg) etomidatla kombine edilir<sup>26,59</sup>.

30 hastanın alındığı küçük bir çalışmada vasküler işlemler uygulanması sırasında etomidat alanlar tiyopentalle karşılaştırıldığında etomidat alanlarda trombosit fonksiyonlarında azalma (*kanama zamanında uzama, ADP ve kollejenle indüklenen trombosit agregasyonunda azalma*) ve kan kaybında artma olduğu saptanmıştır<sup>60</sup>.

### ***Endokrin etkiler***

Etomidatın endokrin etkilerine olan ilgi Ledingham ve öğrencileri tarafından 1983 de yayımlanan bir makaleye dayanmaktadır. Bu makale 5 gün ya da daha fazla mekanik ventilasyon uygulanmış yoğun bakım hastalarında etomidatın sedatif ajan olarak uzun süreli infüzyonuyla ilgiliydi. Bu araştırmacılar mekanik olarak ventile edilen multitravma hastalarındaki mortalite oranının 1981-1982 arasında aynı şekilde tedavi edilen 1979-1980 arasındaki hastalardan daha yüksek olduğuna dikkat çekmişlerdir. Daha önceki hastalara sedasyon amacıyla morfin ve benzodiazepin uygulanırken 1981-1982 arasındaki hastalara sedasyon amacıyla primer olarak etomidat uygulanmıştır. Artmış mortalite nedeninin uzun süreli etomidat infüzyonuna sekonder olarak gelişen adrenokortikal supresyona bağlı olduğu kabul edilmiştir. Başka bir yoğun bakımda etomidat uygulanan aynı hastalarda mortalite riski artmamıştır. Bu hastaların travma protokolünün bir parçası olarak yüksek doz steroid aldığı görülmüştür. Bu bulgular

adrenokortikal supresyon hipotezini doğrulamada yardımcı olmuştur<sup>15,61</sup>.

Etomidatla ortaya çıkan bu spesifik endokrin etkiler 11-deoksikortizolü, kortizole çeviren 11- $\beta$  hidroksilaz enziminde doza bağımlı reversibl inhibisyona ve 17- $\alpha$ -hidroksilaz üzerindeki relatif olarak daha düşük etkiye bağlıdır. Bu etkiler 11-deoksikortizol ve 17- hidroksiprogesteron gibi kortizol prekürsörlerinde ACTH daki kadar yüksek bir artışla sonuçlanır. 11-b-hidroksilaz ve daha az oranda 17-a-hidroksilazdaki blokajın etomidat bağlayan sitokrom P450'nin serbest imidazol radikaline bağlı olduğu ortaya çıkmıştır. Bu blokaj insanda steroid sentezi için gerekli olan askorbik asid resentezinin de inhibisyonuna neden olur. Sitokrom P450'ye bağımlı 11-b-hidroksilaz enziminde blokaj, ayrıca minerolokortikoid üretiminde azalma ve ara ürünlerde (11-deoksikortikosteron) artışla sonuçlanır. Etomidat uygulanmasından sonra vitamin C desteği yapılması kortizol düzeylerini normale çevirir. Tek doz uygulanmasından sonra adrenokortikal supresif etkisinin minimum olduğunun gösterilmesiyle etomidatın anestezi indüksiyonundaki kullanımını arttırmıştır. Geniş olmayan prospektif çalışmaların toplanmış olmasına rağmen yalnızca birkaç küçük çalışma indüksiyon dozundan sonra ortaya çıkan adrenokortikal supresyonun kesin biçimini anlamaya olanak sağlamıştır<sup>16,17,18,62,63</sup>.

Minör periferik cerrahi uygulanan sağlıklı hastalarda etomidatla plazma kortizol düzeylerinin indüsiyon öncesi düzeylerine göre operasyon sonrası 1 saate kadar hafifçe azaldığı gösterilmiştir. Ortalama kortizol düzeylerinin çok azı normal sınırların altına düşmüştür. Etomidatın inhibe ettiği 11-b-hidroksilazın substratı olan 11-deoksikortikosteron, tiyopental kontrol grubuyla karşılaştırıldığında etomidatla çok yüksek düzeylere çıkmıştır. Başka bir çalışmada ortopedik hastalara etomidat indüksiyonu ve sonrasında infüzyonu (*ortalama 68 mg*) uygulandığında adrenokortikal supresyon postoperatif 6. saate kadar gözlenmiş ve operasyon sonrası 20 saatte normale dönmüştür. Postoperatif kortizol düzeyleri etomidat alan hastalarda midazolam indüksiyonu uygulanan hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada etomidatla ortalama kortizol düzeyleri postoperatif tüm zamanlarda normal sınırlarda kalmıştır. Etomidatın indüksiyon dozları değerlendirildiğinde diğer çalışmalar da benzer sonuçlar ortaya koymuştur<sup>65</sup>. Kısa süreli adrenokortikal supresyona bağlı yan etkiler rapor edilmemiştir<sup>16,64,65</sup>.

Klinik sekel olmaksızın adrenokortikal supresyon saptanan prospektif etomidat çalışmalarının hiçbirisi yeterli güvenilirlikte bulunmamıştır. Nedeni bu çalışmaların yüksek

stresli prosedürlerde yapılmamış olmasıdır. Bu tür girişimlerde major strese cevap olarak ortaya çıkan yüksek kortizol düzeyleri oluşması beklenen bir cevaptır ve etomidatın ACTH'ya blokaj etkisi zararlı olabilir. 1993 te yüksek stresli prosedürlerde etomidat indüksiyonunun retrospektif ve küçük bir analizi olan bir çalışma yayımlanmıştır. Adrenokortikal fonksiyonun belirtileri ve indüksiyon dozunda etomidat alan hastalardaki perioperatif prognoz ,tiyopental alan kontrol gurubuyla karşılaştırılmıştır. Perioperatif yara enfeksiyonu,sepsis, diğer farklı enfeksiyonlar, miyokard infarktüsü, hipotansiyon sıklığıyla perioperatif vazopressör ve inotropik desteğe ihtiyaç ve postoperatif dönemde sodyum düzeyleri sürekli olarak değerlendirilmiştir. Yüksek stresli prosedürlerde, etomidat alan hastalarla diğer indüksiyon ajanlarının uygulandığı hastalar arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. 1994'te koroner arter bypass cerrahisi süresince ve sonrasında kortizol düzeyleri etomidat/fentanil ile TİVA uygulanan (ortalama etomidat dozu  $87\pm 3$ mg) hastalarla midazolam/fentanil ile TİVA uygulanmış olan hastalar arasında karşılaştırılmıştır. İndüksiyondan sonraki 1 saat dışında kortizol düzeyleri etomidat gurubunda midazolam gurubuna eşit ya da fazlaydı. Bir bulgu göstermekteydi ki ; etomidatın göreceli olarak yüksek dozlarına rağmen yüksek stresli cerrahiye vücudun yeterlilik kapasitesi hala mevcuttu. Bu çalışma ayrıca etomidatın majör cerrahide kullanımının güvenli olduğunu göstermiştir<sup>66</sup>.

Özetle şu 3 nedenle etomidat indüksiyonundan sonraki geçici adrenokortikal supresyon klinik olarak anlamlı değildir:

1)Milyonlarca kullanımına rağmen etomidat indüksiyonuna bağlı herhangi bir negatif klinik etki saptanmamıştır.

2)Etomidat indüksiyonundan sonra kortizol düzeylerinin çok azı genellikle düşük ya da normal sınırlarda kalır ve adrenokortikal supresyon görece olarak kısa süreli bir olgudur.

3)Yüksek stresli cerrahi etomidatla oluşan adrenokortikal supresyona neden olabilir

10

### ***Diğer etkiler***

Etomidat, stabil hemodinami ve minimal respiratuar depresyon oluşturmaya rağmen indüksiyonda kullanıldığında bulantı, kusma, enjeksiyon sırasında ağrı, miyoklonik hareketler ve hıçkırık gibi birçok yan etkiye neden olabilir. Etomidatla %30-40 gibi yüksek oranlarda bulantı ve kusma görülürken metohexital ve tiyopentalle %10-20 gibi

bir sıklık bildirilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda fark olmadığı gösterilmiştir. Lipit emülsiyonu içindeki etomidatın postoperatif bulantı oranı propofole eşittir <sup>67</sup>. Etomidata fentanil eklenmesi bulantı ve kusma sıklığını daha da arttırır. Etomidat anestezisinin en önemli dezavantajı bulantı ve kusmadır. Bulantı ve kusma eğilimi olan hastalarda etomidat kullanımından kaçınılmalıdır <sup>29,30,31</sup>. Etomidat enjekte edilen vende, enjeksiyondan 48-72 saat sonrasına kadar süperfisyal tromboflebit gelişebilir. 21 gauge gibi dar bir i.v. kanül kullanılarak etomidat tek başına uygulandığında %20 gibi yüksek bir oranda tromboflebit görülebilir. İntraarteriel enjeksiyonu

lokal ya da vasküler bir hasara neden olmaz. Enjeksiyon sırasında ağrı oluşumu propofole eşit sıklıkta görülür ve enjeksiyonundan önce lidokain uygulanmasıyla önlenabilir. 20-40 mg gibi minik bir lidokain dozu yeterlidir. Ağrı oluşumu daha büyük bir venin kullanımıyla da önlenir. Narkotiklerle birlikte benzodiazepin premedikasyonu da daha az başarılı ama etkili bir yöntemdir. Enjeksiyon sırasında ağrı sıklığı %0-50 arasında değişir. Etomidatın lipid emülsiyonu enjeksiyon sırasında daha az ağrı, tromboflebit ve histamin deşarjına neden olur <sup>12,68,69,70</sup>.

Myoklonus ve hıçkırık sıklığı da % 0-70 arasında değişir. Ancak myoklonus sıklığı narkotik ya da benzodiazepin premedikasyonu ile azaltılabilir. Myoklonusu azaltmada hızlı ve yavaş enjeksiyon teknikleri savunulmaktadır <sup>28,32</sup>.

Etomidat nondepolarizan nöromuskuler blokerlerin etkisini potansiyalize eder. Hepatik fonksiyonu değiştirmez. İn vitro olarak d-aminolevilünikasid sentetaz enzimini inhibe edebilmesine rağmen porfirili hastalara uygulandığında akut porfiriya atağını indüklediği görülmüştür. Bir etomidat taşıyıcısı olan propilenglikolün de negatif etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. Bazı raporlar propilenglikolün küçük düzeyde hemolize neden olduğunu bildirmektedirler. Aynı zamanda yüksek doz uzamış etomidat infüzyonunun hiperosmolar bir durum oluşturarak propilenglikol toksisitesine neden olduğu bildirilmiştir <sup>21, 71-72</sup>.

### **E.Kullanım Alanları**

Etomidat; kardiyovasküler hastalıklar, reaktif hava yolu hastalıkları, intrakranial hipertansiyon ya da sınırlı yan etkinin istendiği diğer durumlarda kullanımı en uygun olan i.v. ajandır. Hızlı etkili indüksiyon ajanları içinde hemodinamik stabilite açısından etomidat tektir. Etomidat birçok çalışmada sınırlı kardiyovasküler fonksiyonu olan, koroner arter bypass cerrahisi ya da kapak cerrahisi uygulanan hastalarda indüksiyon ajanı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca perkutanöz transluminal koroner anjioplasti uygulanan

hastalarda genel anestezi indüksiyonunda ve benzer diğer durumlarda kullanılmaktadır. Kardiyovasküler cerrahide özellikle de aortik anevrizma cerrahisinde mükemmel bir indüksiyon anesteziğidir. Fentanil ile birlikte uygulandığında 0,6mg/kg'a kadar titrasyonu kan basıncı ve kalp hızını önemli ölçüde etkilemez. Koroner arter hastalığı da olan bu hastalarda bu uygulama şekli entübasyona cevabı azaltırken koroner perfüzyon basıncı korunmuştur. Ayrıca anevrizma üstündeki gereksiz stresten kaçınılmış olur. Kardiyotorasik prosedürlerde özellikle de kalp ve akciğer transplantasyonunda hızlı indüksiyon gerekliliği ve hemodinamik stabilite oluşturması etomidatı indüksiyonda seçilecek ajan yapmıştır. Koroner kalp hastalığı ve reaktif hava yolu hastalığının birlikte bulunduğu hastalarda etomidatın indüksiyon dozları histamin salınımına neden olmaz ve koroner perfüzyon basıncı ve hemodinamide kısıtlama olmaksızın entübasyon için gerekli anestezi düzeyi sağlamak amacıyla 0,6mg/kg gibi yüksek dozlara kadar titre edilebilir. Bir raporda her ne kadar miyoklonusun EKG'de parazitlere yol açarak değerlendirmede güçlükler yol açtığı bildirilmiş olsa da hızlı etkinlik, hızlı derlenme, hemodinamik olarak kısıtlı hastalarda stabil kan basıncı sağlama, spontan solunumu etkilememesi, etomidatı kardiyoversiyonda uygun bir seçenek haline getirmektedir. İnsanlarda etomidatın nöroprotektif etkisinin kesin delilinin olmamasına rağmen hayvan deneylerinden elde edilen bilgiler ve büyük anevrizma kliplenmesi gibi nörocerrahi girişimlerinde başarılı kullanımına ilişkin anektodal raporlar nörocerrahi anestesinin indüksiyonunda etomidatın iyi bir seçim olduğunu düşündürmektedir. Artmış ICP'yi azaltma kapasitesinden dolayı serebral ya da koroner perfüzyon basıncının idamesinin önemli olduğu durumlarda etomidat seçilebilir. Sınırlı volüm düzeyi olan travma hastalarında etomidat indüksiyonu yararlıdır. Ketaminle görülen indirekt sempatomimetik etkiye yol açmadığı gibi, postoperatif deliryumun ayırıcı tanısında yer alan direkt miyokardial depresyon ve konfüzyona da yol açmaz. Konfüzyon özellikle travmanın alkol ya da ilaç kullanımı ya da her ikisine de bağlı olduğu durumlarda önemlidir<sup>53,74</sup>.

Etomidat infüzyonu boyunca hemodinamik düzey ve spontan solunum iyi kontrol edilir. İnfüzyon tekniğinde injeksiyonda ağrı, miyoklonus ve tromboflebit daha az görülür. Avrupa'da infüzyonda kullanılan konsantre edilmiş formu ABD'de bulunmamaktadır. Etomidat kısa süreli sedasyon uygulanacak hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda (*kardiyoversiyon uygulanacak miyokard infarktüsü ya da anstabil anjina atağı geçirmiş ve minör cerrahi girişim için sedasyon gereken hastalar ,yoğun bakımda acil entübasyon gerektiren hastalar*) yararlıdır. Ayrıca etomidat

retrobulber blok işlemi sırasında kısa süreli anestezi oluşturmada ve elektrokonvülsif terapi gibi spontan solunumun korunmasının ve hızlı geri dönüşün istendiği durumlarda kullanılmaktadır. Elektrokonvülsif tedavi amacıyla kullanıldığında diğer ajanlara göre daha fazla nöbet oluşturabilir<sup>59,75,76</sup>.

Başlangıçtaki popülaritesine rağmen kortikosteroid ve minerolokortikoid üretiminde inhibisyon ve artmış morbidite riski nedeniyle yoğun bakım hastalarının uzun süreli sedasyonunda kontrendikedir<sup>61</sup>

## II. HİPERTANSİYON

Arteriyel kan basıncının ( AKB ) normal sınırlar üzerine çıkmasına “sistemik arteriyel hipertansiyon “ veya kısacası “ hipertansiyon “( HT ) adı verilir. Hipertansif hastalarda sistolik kan basıncı ( SKB ), diastolik kan basıncı ( DKB ) veya her ikisi birden yükselmiş olabilir. Sık görülen durum hem SKB hem de DKB'nın birlikte yükselmesidir. Hipertansiyon AKB'nın sürekli olarak yüksek oluşu diye tarif edilir. AKB da heyecan, korku, egzersiz vb. durumlar nedeniyle oluşabilecek geçici yükselmeler hipertansiyon olarak kabul edilmez<sup>77-78</sup>.

AKB'nın normal kabul edilen sınırları günümüzde halen zaman zaman tartışma konusu olmaktadır. Bunun nedeni AKB'nın yaşa, ölçülen ortama ve şahsın o andaki durumuna göre değişmesidir. 1999-WHO/ISH (Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti) ve 1997-JNC-VI'da (ABD Birleşik Ulusal Komite 6. Toplantı kararları) kararlarında: 18 yaş veyukarısındaki insanlarda ideal (optimal) kan basıncının 120/80 mm Hg'nin altında olması gerektiği bildirilmiştir<sup>79-80</sup>.HO/ISH 18 yaş üzeri erişkinlerde AKB'nın 140/90 mm Hg'nin üzerine çıkmasını,JNC-VI ise 130/85 mm Hg'nin üstündeki değerleri hipertansiyon olarak kabul etmektedir<sup>79-80</sup>.

Erişkin yaş grupları için AKB'nin yüksekliğine göre yapılan hipertansiyon tanımları Tablo1 ve Tablo 2'de verilmektedir. Hipertansiyon konusunda değişik öneriler olmasına rağmen bu iki tanım dünyada en yaygın kabul edilebilirliğe sahiptir.

JNC-VII (2003) ise son yıllarda yeniden gözden geçirilerek kan basıncının Sınıflandırıldığı yeni sınıflamadır. Bu JNC-VII sınıflamasında JNC-VI da yer alan normal ve yüksek normal grup prehipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca evre 3 evre 2 ile birleştirilmektedir<sup>80</sup>. Yüksek kan basıncının tespit ve tedavi etmenin amacı, kardiyovasküler hastalığı ve ilişkili olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

Kardiyovasküler hastalık için risk sadece kan basıncı ile değil, aynı zamanda hedef organ tutulumu ve risk faktörlerinin varlığı ve yokluğu ile de ilgilidir. Bu nedenle HT sınıflandırılırken ortalama kan basıncı düzeylerine ek olarak hedef organ tutulumu ve risk faktörleri de değerlendirilmelidir. Yüksek-Normal kan basıncı ile 1. , 2. ve 3. evrede hipertansiyonu olan hastalar A, B ve C risk gruplarına göre değerlendirilmektedir. Risk grubu A'da kan basıncı ne düzeyde olursa olsun, klinik olarak kardiyovasküler hastalık, hedef organ hasarı ve diğer risk faktörleri yoktur. Risk grubu B'de, hastalarda klinik olarak kardiyovasküler hastalık ve hedef organ hasarı olmamakla birlikte, diyabet dışında 1 veya daha fazla risk faktörü bulunur. Risk grubu C'de ise hastalarda klinik kardiyovasküler hastalık ve hedef organ tutulumu mevcuttur<sup>81</sup>. Kan basınç düzeyi ve risk grupları ile yapılan sınıflandırma doğrudan tedavi yaklaşımı ve prognozun belirlenmesi ile bağlantılıdır<sup>81</sup>.

**Tablo1:** WHO/Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin 18 yaş üzerindeki erişkinlerde AKB yüksekliğine göre HT tanımı<sup>80</sup>.

SINIFLAMA	SİSTOLİK	DİYASTOLİK
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	120-129	80-84
YÜKSEK NORMAL	130-139	85-89
EVRE1 HT (HAFİF)	140-159	90-99
EVRE2 HT (ORTA)	160-179	100-109
EVRE3 HT (ŞİDDETLİ)	≥180	≥110
İZOLE SİSTOLİK HT	≥140	<90

**Tablo 2.** 1997 yılında ABD BirleCik Ulusal Komitenin (JNC) 6. raporunda, erişkinler için kabul edilen HT tanımı ve sınıflandırılması<sup>77</sup>.

	<b>SKB(mm Hg)</b>	<b>DKB(mm Hg)</b>
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	<130	<85
YÜKSEK-NORMAL	130-139	85-89
EVRE1 (HAFİF HT)	140-159	90-99
EVRE2 (ORTA HT)	160-169	100-109
EVRE3 (AĞIR HT)	180-209	110-119
EVRE4 (ÇOK AĞIR HT)	≥210	≥120

**Tablo 3.** Kan basıncı yüksekliği ile ilişkili olarak risk grupları<sup>81</sup>.

Kan basıncını derecesi (mm Hg)	<b>Risk grubu A,</b> Risk Faktörleri Yok HOH/KKH Yok	<b>Risk grubu B</b> diyabet hariç en az bir risk faktörü var HOH/KKH Yok	<b>Risk grubu C,</b> HOH/KKH ve / veya var (diğer risk faktörleri var veya yok)
Yüksek- Normal (130-139/85-89)	Non-Farmokolojik tedavi	Non-Farmokolojik tedavi	İlaç tedavisi (c)
Evre1 (140-159/90-99)	Non- farmokolojik Tedavi(12 aya kadar)	Non-farmokolojik tedavi(6 aya kadar)	İlaç tedavisi
Evre2 ve 3 (>160/>100)	İlaç tedavisi	İlaç tedavisi	İlaç tedavisi

(c):Kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği veya diyabeti olanlar.  
HOH: Hedef organ hasarı, KKH: Klinik kardiyovasküler hastalık

Kültürel tecrid içinde yaşayan çok az sayıda insan haricinde, hipertansiyon tüm toplumlarda sık görülür ve yaygındır. Amazon nehri havzasında yaşayanlar gibi bir avuç “hipertansiyonsuz” birkaç toplumda, erişkin hayatta yaşlanma ile kan basıncı yükselmez. Geri kalan tüm populasyonlarda, aralarında önemli sıklık farkları bulunmakla birlikte, yağlanmayla paralel biçimde hipertansiyon oldukça sık rastlanır. 20 yaşın altında bireylerde hipertansiyon daha seyrek görülür. Genç bireylerde saptanan hipertansiyon genellikle bir nedene sekonder olarak gelişen hipertansiyondur<sup>(77,78,82,83)</sup>.

Hipertansiyon görülme sıklığı, toplumlar arasında farklılıklar sergilemektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Pasifik Havzasında hipertansiyon sıklığı arasındaki farklar azdır. Bu populasyonlarda hipertansiyon prevalansı 25 yaşını izleyen 5 dekad süresince %15 ile %30 arasında değişir. Afrika'nın kırsal kesimi, Hindistan ve Güney Çin dahil Asya'nın birçok bölgesinde bu prevalans % 7 -15 civarındadır. ABD zencileri, Slav halkları ve Filipinler'de de hipertansiyon prevalansı oldukça yüksektir<sup>84</sup>. Türkler de bu yüksek prevalanslı toplumlar arasında girmektedir. Gerek zenci ırkta gerek beyaz ırkta HT prevalansının değişkenliğinin en güçlü etkenleri beden kitle indeksleri ve Na ile K alımıdır. Ülkemizin bir iki büyük şehrinde daha önce yapılan tarama dikkate alınmazsa, kan basıncının dağılımı ve HT prevalansı konusunda tüm erişkinlerimiz için geçerli sayılabilecek sonuçlar ilk defa rastgele örneklem yöntemi uygulanan, TERHARF çalışması ile sağlanmıştır. 1990'da 59 yerleşim biriminde başlatılan ve 2 kan basınç ölçümünün ortalamasının alındığı bu çalışmada<sup>85</sup>, 1995<sup>86</sup>ve 1998 yıllarında aynı kohort izlenmiş ve böylece halkımızda kan basıncı dağılımının zaman içerisindeki seyrine ilişkin bilgi edinilmiştir. Ayrıca, sistolik ve diyastolik basınçla bazı diğer risk faktörlerinin ve de koroner kalp hastalığı morbiditesinin bağıntıları incelenmiştir<sup>87</sup>.

Ülkemizde HT sıklığını belirlemeye yönelik çalışma sayısı az olmakla birlikte yapılan çalışmalarda 1995 yılında Mahley ve arkadaşları: "Turkish Heart Study" çalışmasında hipertansiyon prevalansını erkeklerde %17, kadınlarda %26 olarak belirlemişlerdir<sup>87</sup>. 1999 yılında Sönmez ve arkadaşları hipertansiyon prevalansını erkek ve kadınlarda sırasıyla %26 ve %34 olarak tespit etmişlerdir<sup>87</sup>. Bu çalışmada toplam 34 milyon tahmin edilen 20 yaş ve üzerindeki Türk erişkinlerden -5 milyon erkek ve 6 milyon kadın olmak üzere -11 milyon hipertansiyonlu sayılmaktadır<sup>87</sup>. Prevalans 30-39 yaş grubunda %19 dolaylarında iken, 50-59 yaş grubunda erkeklerin yarıdan biraz azı, kadınların yarıdan fazlası hipertansiyonludur. 60 yaşını aşkın bireylerimizde ise, hipertansiyon her 3 kişinin 2'sinde rastlanmaktadır.

Cinsiyet, kan basıncını değişik toplumlarda farklı etkilemektedir. ABD’de her türlü etnik grupta erkekler kadınlara göre, sistolik 6-7 mm Hg, diyastolik 3-5 mm Hg daha yüksek kan basıncına sahiptir. Diyastolik HT sıklığı da tüm yaşlarda, erkeklerde fazladır. Oysa erkeklerde daha sık bulunan sistolik HT’ a, 60 yaşından itibaren kadınlarda daha sık rastlandığı bildirilmiştir<sup>88</sup>. Kadınlarda kan basıncının menopoza bağlı olarak artışının nedeni iyi bilinmemekteyse de, östrojen eksilmesine, pitüiter hormonun aşırı çalışmasına, şişmanlamaya veya yaşlı kadınların tuza daha duyarlı olmasına bağlanmaktadır.

Halkımızda, cinsiyet kan basıncını farklı etkilemektedir. 30-39 yaş grubuna kadar erkekler ile kadınların kan basınçları farklı değil iken, 40 yaşından itibaren kadınlar erkeklerden daha yüksek sistolik ve diyastolik basınç edinirler. (Bu yükseklik erkeklerden 4,5/1,5 mm Hg daha yüksektir ve HT prevalansı da erkeklerde yüksektir)<sup>87</sup>. Türk kadınında kan basıncının erkeklerdekinden ve Amerikalı kadınlardan daha yüksek oluşuna ilişkin gözlem, kadınlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin gereğinden fazla olduğunu açıklayabilecek bir olgudur<sup>89</sup>.

HT üzerinde yoğunlaşan araştırmalar sonucunda hastalığın tanı ve tedavisinde ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, son yıllarda HT görülme sıklığında belirgin bir artış saptanmaktadır. Bu durum çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi sağlık hizmetlerinin gelişmesi ve yaygın olarak sunulmasıyla daha çok HT’ lu bireyin tanımlanabiliyor olmasından da kaynaklanabilir<sup>77,85,90,91</sup>.

### **Hipertansiyon sınıflaması:**

Bütün hipertansiyon olgularının %90’dan fazlasını nedeni bilinmeyen (esansiyel, primer, idyopatik) hipertansiyon oluşturmaktadır. Geriye kalan %10’nun sebebi bilinmekte ve sekonder hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Hipertansiyon sınıflaması WHO ve JNC’nin kabul ettiği en son şekliyle aşağıdaki gibidir<sup>77,78,85</sup>.

### **Esansiyel hipertansiyon’un patogenezi:**

Arteriyel kan basıncının normal düzeylerde sürdürülebilmesi için organizmada birçok karmaşık fizyolojik mekanizma rol oynar. Normal şartlarda bu mekanizmalarda oluşan bir bozukluk ya da tıkanmanın, telafi edici mekanizmaların varlığı sebebiyle kan basıncı üzerindeki etkisi önemsiz derecededir. Böylece baskılayıcı bir sistemin aşırı aktivitesi, karşılığında buna karşı çalışan bir başka sistemin aktivitesini tetikleyeceğinden hipertansiyon hemen ortaya çıkmaz. Ancak kan basıncının düzenlenmesinde temel rol oynayan belli başlı sistemlerin birçokundaki organizasyon

bozuklukları nedeniyle dengelerin bozulması ve bu durumun normal fizyolojik onarıcı mekanizmalarla düzeltilmemesi sonucu hipertansiyon gelişir<sup>90,91,92,93</sup>.

Esansiyel HT, henüz tam olarak açıklanamamış nedenlerle, kan basıncının normal değerlerden yüksek olması durumudur ve en sık görülen HT türüdür. Esansiyel HT'un etiopatogenizi, henüz kesin olarak bilinmemekte ve bu konuda yoğun çalışmalar yapılmakla birlikte çok sayıda faktörün rol oynadığı düşünülmektedir<sup>82</sup>.

**Tablo 4.** Hipertansiyon'un Sınıflaması<sup>77,78,85</sup>

<p><b>1-SİSTOLİK VE DİYASTOLİK HT:</b></p> <p>A-Esansiyel, primer yada idiyopatik B-Sekonder (nedeni bilinen)</p> <p><b>Renal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Renal parankin hastalıklar</li> <li><input type="checkbox"/> Akut Glomerulonefrit</li> <li><input type="checkbox"/> Kronik Piyelonefrit</li> <li><input type="checkbox"/> Polikistik renal hastalık</li> <li><input type="checkbox"/> Diyabetik nefropati</li> <li><input type="checkbox"/> Hidronefroz</li> </ul> <p><b>Renovasküler hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Renal arter stenozu</li> <li><input type="checkbox"/> İntrarenal vaskülit</li> </ul> <p><b>Renin oluşturan tümörler</b></p> <p><b>Primer sodyum retansiyonu</b> (Liddle sendromu, Gordon sendromu)</p> <p><b>Endokrin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Akromegali</li> <li><input type="checkbox"/> Hipotiroidizm</li> <li><input type="checkbox"/> Hipertiroidizm</li> <li><input type="checkbox"/> Hiperkalsemi(Hiperparatiroidizm)</li> </ul> <p><b>Adrenal Bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Kortikal <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cushing sendromu</li> <li>-Primer aldosteronizm</li> <li>-Konjenital adrenal hiperplazi</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Medüller <ul style="list-style-type: none"> <li>-Feokromositoma</li> <li>-Ekstraadrenal kromaffin tümörleri</li> <li>-Karsinoid sendrom</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Eksojen Hormon Kullanımı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Estrojen</li> <li>-Glukokortikoidler</li> <li>-Mineralokortikoidler</li> <li>-Sempatomimetikler</li> <li>-Eritropoetin</li> </ul>	<p>Tiramin içeren yiyecekler ve MAO inhibitörleri.</p> <p><b>Aort koarktasyon</b></p> <p><b>Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon</b></p> <p><b>Nörolojik Hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Kafa içi basınç artışı</li> <li><input type="checkbox"/> Uyku-apne sendromu</li> <li><input type="checkbox"/> Kuadripleji</li> <li><input type="checkbox"/> Akut Porfiriya</li> <li><input type="checkbox"/> Familial distonoma</li> <li><input type="checkbox"/> Kurşun zehirlenmesi</li> <li><input type="checkbox"/> Guillain-Barre sendromu</li> </ul> <p><b>Akut stres</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Psikojenik hiperventilasyon</li> <li><input type="checkbox"/> Yanıklar</li> <li><input type="checkbox"/> Hipoglisemi</li> <li><input type="checkbox"/> Alkolü Bırakma</li> <li><input type="checkbox"/> Orak Hücre Hastalığı krizi</li> <li><input type="checkbox"/> Yeniden canlandırma sonrası</li> <li><input type="checkbox"/> Ameliyat sonrası</li> </ul> <p><b>Damar içi hacim artışı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Alkol</li> <li><input type="checkbox"/> Nikotin</li> <li><input type="checkbox"/> Siklosporin,tacrolimus</li> <li><input type="checkbox"/> Diğer ajanlar</li> </ul> <p><b>2-SİSTOLİK HİPERTANSİYON</b></p> <p><b>Artmış kalp atımı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Aort yetmezliği</li> <li><input type="checkbox"/> A-V fistül,patent ductus</li> <li><input type="checkbox"/> Tirotoksikoz</li> <li><input type="checkbox"/> Kemiğin Paget hastalığı</li> <li><input type="checkbox"/> Beriberi</li> </ul> <p><b>Aortun sertliği</b></p>
--	---

Bu faktörlerden en önemlilerinden biri de genetikdir. Esansiyel HT ailevi özellik gösterir ve yapılan çalışmalarda, anne ve babası hipertansif olan çocuklarda HT gelişimi olasılığının yüksek olduğu saptanmıştır. Epidemiyolojik araştırmalarda, genetik ve çevresel faktörlerin esansiyel HT oluşumunda önemli oranlarda rol oynadıkları gösterilmiştir. HT ile ilişkili birden fazla gen olduğu bildirilmiştir<sup>91,93,94,95</sup>.

HT en temel düzeyde ya kalp debisi, yada periferik direncin artmasıyla ilişkilidir. Kan basıncı: (kalp debisi × periferik direnç) şeklinde ifade edilebildiğinden, HT’da kalp debisi ile periferik direnç arasındaki denge çok önemlidir. Esansiyel HT patogenizinde rol oynadığı ileri sürülen mekanizmalar Tablo 5’te gösterilmiştir<sup>77,79,85,86,91,92,93,96</sup> (Tablo 5).

Fibrinolitik sistem anomalileri endotel işlevi bozukluğu ile seyreder ve endotel işlev bozukluğu da Esansiyel HT nedenlerinden birisidir. Endotel damar tonüsü, kan basıncı, kan akımı ve pıhtılaşma sistemi üzerinde etkili olan ve yaklaşık 1800 gr ağırlığında vucüttaki en büyük endokrin organdır. Endotel fonksiyon bozukluğunda, salınan vazodilatatör ve vazokonstrüktör faktörlerle arasındaki denge değişmiştir. Esansiyel HT’da endotele bağlı vazodilatasyon cevabının bozulması ve vazokonstrüktörlere olan hassasiyetin artması periferik damar direncini artırabilmektedir. HT’nin daha başlangıç aşamasında, endotel hücresi işlev bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca zedelenmiş bölgede lipit birikimi de HT varlığında daha belirgindir<sup>97</sup>.

HT damar duvarında ve kalpte yeniden şekillenmeye yol açar. Miyokard hipertrofisi ve damar düz kas hücrelerinde artışı izlenir. Bu artış, damar direncini dolayısıyla endotel hasarını artırır. Vasküler intimadaki kas hücrelerinin çoğalması, angiotensin 2 ve endotelin artması, endotel işlev bozukluğu ise nitrik oksit salınımında azalmaya neden olur. Bütün bunların sonucunda vazokonstrüksiyon ve büyüme faktörlerinin etkisi ortaya çıkarak aterogenez için oldukça uygun bir ortam sağlayarak bu sürecin devamını sağlar<sup>98</sup>.

HT’nin başlattığı ve Koroner Arter Hastalığı’nın (KAH) esasını da oluşturan ateroskleroz, arterlerin supintimal tabakasında lipitler, kompleks karbonhidratlar, bazı fibroz yapılar ile kalsiyum gibi maddelerin lokal birikimiyle oluşan değişiklikleri içeren patolojik bir tablodur. Bütün bu süreç içerisinde bazı sistemik hemostatik faktörlerin de hipertansiyon gelişiminde önemli bir yere sahip olabilecekleri ileri sürülmektedir. Esansiyel HT, prokoagulan duruma yol açan koagülasyon/fibrinolitik sistem anomalileri

ile birlikte<sup>99</sup>.

Bu arada özellikle KAH gelişiminde etki eden hemostatik faktörler içinden en iyi bilineni fibrinojendir ve bugün bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında plazma PAI-1 düzeyin yüksek olması, koroner kalp hastalığı bulunan hastaların hemostatik sistemlerdeki başlıca bozukluktur ve belirli risk faktörleriyle çok sayıda ilişki saptanmıştır. Damar duvarındaki aterosklerotik lezyonlarda da yine PAI-1 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>100</sup>.

**Tablo 5.** Esansiyel HT Patogenezinde Rol Alan Mekanizmalar

<input type="checkbox"/> Genetik Faktörler
<input type="checkbox"/> Ekstraselüler sıvı ve sodyum metabolizması
- Aşırı sodyum alımı
- Renal sodyum tutulumu
- Antidiüretik hormon (ADH)
<input type="checkbox"/> Dolaşım ve kardiyak atımdaki patolojik değişiklikler
<input type="checkbox"/> Renin – Angiotensin sistemi
<input type="checkbox"/> Periferik direnç
<input type="checkbox"/> Hücre zarı değişiklikleri
<input type="checkbox"/> Endotel işlevlerinin bozulması
<input type="checkbox"/> Obezite
<input type="checkbox"/> Sempatik aktivite
<input type="checkbox"/> İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
<input type="checkbox"/> Serbest radikaller
<input type="checkbox"/> Olası diğer mekanizmalar

### III. HİPERTANSİF HASTALARDA ANESTEZİ UYGULAMASI

Dünyada bir milyon hipertansiyon hastası olduğu rapor edilmiştir. Hipertansiyon prevalansı yaşla artmaktadır ve altmış yaş üstü her iki kişiden birisinde kan basıncı yüksektir. Operasyon amacıyla yatırılan hastalarda hipertansiyon sıklığı % 25 olarak saptanmıştır ve cerrahi hastalarında görülen en sık perioperatif hastalık kabul edilmektedir. Genel anestezi altında elektif operasyon geçiren hastalarda kardiyovasküler nedenlerle görülen morbidite ve mortalitenin en önemli risk faktörü hipertansiyondur <sup>101-103</sup>.

Çok merkezli ve 17.201 olguyu kapsayan bir çalışmada, hipertansiyonun perioperatif morbidite ve mortalitenin belirleyicisi olduğu ve riskin yüksek olmasının özellikle hipertansiyon kaynaklı son organ hasarına bağlı olduğu bildirilmektedir <sup>104-105</sup>. Kanın damar duvarına yaptığı basıncın normal değerlerin üzerine çıkmasına hipertansiyon denir. Hipertansiyon; 18 yaş üzerindeki olgularda ilk değerlendirmeden sonra iki veya daha fazla vizitte iki ya da daha fazla ölçümün ortalamasında sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması olarak tanımlanır. Sistolik kan basıncı  $\geq 210$  mmHg ya da diyastolik kan basıncı  $\geq 120$  mmHg ise, özellikle semptomlar varsa tek ölçüm yeterlidir <sup>102</sup>.

Yedinci Ulusal Yüksek Kan Basıncını Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komite Ortak Toplantısı (Seventh Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII) raporuna göre sistolik arteriyel kan basıncının 120-139 mmHg ve diyastolik arteriyel basıncın 80-89 mmHg üzerindeki değerlerine sahip olgular pre-hipertansif olarak tanımlanmıştır. Yine, JNC-VII raporuna göre kardiyovasküler riskin 115/ 75 mmHg değerinde başladığı ve her 10–20 mmHg yükselmeye riskin ikiye katlandığı ortaya konmuştur (Tablo 6 ). Akut hastalığı olmayan ve antihipertansif ilaç kullanmayan hastalar için kullanılan sınıflandırmadır. Eğer sistolik ve diyastolik kan basınçları değerleri iki ayrı sınıflandırma içindeyse yüksek olan kategori seçilmelidir <sup>106</sup>.

#### **Preoperatif değerlendirme ve risk faktörleri:**

Anestezistlerin preoperatif değerlendirmesinde amaçlarından biri yandaş hastalıkların durumu ve perioperatif yönetimin planlamasıdır. Hipertansiyon özellikle yaşlı hasta grubundaki cerrahi hastalarda en sık görülen yandaş hastalıktır <sup>106</sup>. Preoperatif anamnezde hipertansiyonun şiddeti ve süresi, uygulanan ilaç tedavisi ve hipertansif komplikasyonların varlığı sorgulanmalıdır. Koroner arter hastalığı, konjestif

kalp yetmezliği,bozulmuş serebral perfuzyon ya da ren al ve periferik vaskuler hastalık semptomları araştırılmalıdır. Sorular göğus ağrısı, egzersiz tolerans, özellikle geceleri olan nefes darlığı,ödem, postur al baş dönmesi, sen kop, görme kaybı ve kladikasyo ile ilişkili olmalıdır <sup>107</sup>.

**Tablo 6.** Erişkinlerde kan basıncı sınıflandırılması.

EVRE	Sistolik	Diyastolik
Normal	<120mm Hg	<80 mm Hg
Prehipertansiyon	120-139 mm Hg	80-89 mm Hg
Evre I Hipertansiyon	140-159 mm Hg	90-99 mm Hg
Evre II Hipertansiyon	≥160 mm Hg	≥100 mm Hg

Antihipertansif olarak diuretikler, vazodilatatorler, β blokerler, renin anjiotensin inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri olmak üzere çok çeşitli ve farklı gruptan ilaç tek başına veya birlikte kullanılmaktadır. Ameliyat öncesinde bu ilaçların kullanıldığı dozda devam edilmesi gerekir <sup>108</sup>.

Sınırdaki hipertansif hastalar normotansif hastalar gibi kabul edilebilirler. Ancak uzun süredir hipertansiyonu olanlar ile arteriyel kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda serebral kan akımına ait oto-regulasyon mekanizması bozulabilir. Dolayısıyla bu tip hastalarda ortalama arter basıncının (OAB) normal sınırının üstünde tutulması gerekebilir. Ayrıca uzun süreli hipertansiyon problemi olan hastalarda, koroner arter hastalığı ve myokard hipertrofisi gibi organ rahatsızlıklarının gelişmiş olma olasılığı daha yüksektir. Hipertansiyonun özellikle taşikardi ile birlikte olduğu durumlarda miyokardial iskemi ve ventrikuler disfonksiyon gelişebilir ya da var olan iskemi daha da kötüleşebilir <sup>107,109</sup>.

Anestezi uygulamasında tekrarlanan soru elektif cerrahi planlanan hastalarda kabul edilen preoperatif hipertansiyonun derecesidir. Kesin kurallar olmamakla birlikte, diyastolik arter basıncının 120 mmHg'nin üzerinde olduğu tedavi edilmemiş şiddetli hipertansiyonu olan hastada elektif cerrahi yapılmamalıdır. Kan basıncının stabil ve

diyastolik arter basıncının 110 mm Hg veya daha düşük olduğu, komplike olmayan, hafif veya orta derecede hipertansiyonlu kişiler anesteziyi iyi tolere ederler ve cerrahiye ertelemeye gerek yoktur. Sürekli olarak diyastolik arter basıncı 110 mmHg 'dan daha yüksek olan hastalarda cerrahi işlemler, özellikle organ hasarı varsa kan basıncının kontrolü için birkaç gün ertelenmelidir <sup>107,108,110</sup>.

Fizik muayene ve laboratuvar: Oftalmoskopi hipertansif hastalarda belki de en faydalı muayenedir, fakat ne yazık ki genellikle yapılmaz. Retinal damar yapısında görülen değişiklikler genellikle arteriosklerozis ve diğer organlardaki hipertansif hasarın ilerlemesi ve şiddeti ile paralellik gösterir. S4 kalp sesi sol ventrikul hipertrofisi olan hastalarda sıktır. Pulmoner raller, S3 kalp sesi ya da karotis ufurumu gibi diğer fiziksel bulgular geç bulgulardır. Kan basıncı hem sırtüstü yatarken hem de ayakta durur pozisyonda ölçülmelidir. Ortostatik değişiklikler volum açığı, aşırı vazodilatasyon ya da sempatotik ilaç tedavisinden dolayı olabilir. Preoperatif sıvı verme bu hastalarda anestezi induksiyonundan sonraki ciddi hipotansiyonu onleyebilir. Asemptomatik karotis ufurumları genellikle hemodinamik olarak anlamsız oldukları halde, koroner dolaşımı etkileyebilecek aterosklerotik vasküler hastalığı yansıtır <sup>107</sup>.

EKG sıklıkla normaldir, fakat uzun süreli hipertansiyon anamnezi olan hastalarda genellikle iskemi, iletim anomalileri, eski enfarktüs veya sol ventrikul hipertrofisi ile ilgili belirtiler görülür. Normal bir EKG koroner arter hastalığının ya da sol ventrikul hipertrofisinin olmadığını göstermez. Posteroanteriyör akciğer grafisinde genellikle dikkat çekici değildir fakat bot şeklinde kalp görüntüsü sol ventrikul hipertrofisini akla getirir. Pulmoner vasküler konjesyon görülebilir. Benzer şekilde akciğer grafisinde normal kalp boyutları mutlak şekilde ventrikuler hipertrofi olmadığını göstermez. Ekokardiyografi sol ventrikul hipertrofisi için daha duyarlı bir testtir ve kalp yetmezliği semptomları olan hastada ventrikuler sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için kullanılabilir <sup>107</sup>.

Renal fonksiyonlar en iyi serum kreatinin ve kan ure nitrojen düzeylerinin ölçümü ile değerlendirilir. Diüretik ya da digoksin alan ya da renal bozukluğu olanlarda serum elektrolit düzeyleri belirlenmelidir. Hafif ve orta derecede hipokalemi, diüretik alan hastalarda sık görülür (3 -3.5mEq/L) fakat genellikle sonucu olumsuz yönde etkilemez. Potasyum replasmanı sadece semptomatik ya da digoksin alan hastalarda yapılmalıdır. Hipomagnezemi de sık bulunur ve perioperatif aritmilerin önemli bir sebebi olabilir. Potasyum tutucu diüretik ya da ACE inhibitörü alanlarda özellikle bozulmuş renal

fonksiyonla birlikteyse hiperkalemiye rastlanabilir <sup>107</sup>.

### **Anestezi İndüksiyonu ve endotrakeal entübasyon :**

Anestezi induksiyonu ve endotrakeal entübasyon hipertansif hastalar için hemodinamik olarak kararsızlık periyodudur <sup>110</sup>. Preoperatif kan basıncı kontrol düzeylerinden bağımsız olarak hipertansiyonlu birçok hasta anestezi induksiyonuna belirgin hipotansif yanıt gösterir ve bunu entübasyona karşı oluşan abartılmış hipertansif yanıt takip eder <sup>107,110</sup>. İndüksiyona hipotansif yanıt, anestezik ve antihipertansif ajanların dolaşımı baskılayan etkilerine bağlıdır. Antihipertansif ajanlar ve genel anesteziklerin bir çoğu vazodilatör ve/veya kardiyak depressan etki gösterirler. Ek olarak çoğu hipertansif hastada zaten volüm açığı vardır. Sempatolitik ajanlar sempatik tonusu azaltarak ve vagal aktiviteyi arttırarak normal koruyucu dolaşım refleksi de azaltırlar <sup>108</sup>.

Translaringeal entübasyon ile larinks ve trakeadaki reseptörler uyarılır, bunun sonucu olarak da sempatik aminler salgılanır. Oluşan sempatik uyarılma ile taşikardi ve kan basıncında artış oluşur. Normotansif hastalarda bu kan basıncı artışı 20-25 mmHg iken hipertansif hastalarda bu artış daha fazladır <sup>107,108,111</sup>.

Hipotansiyon, anestezik ajanların ve antihipertansif ajanların dolaşımı bozucu etkilerinin birbiri üzerine eklenmesine bağlıdır. Yao ve arkadaşları, hipertansif hastaların induksiyondan önce en az 200 mL Ringer laktat solüsyonu verilmesini önermektedir (35). Prensip olarak tüm anestezik ajan ve yöntemler hipertansiyonlu hastalarda uygulanabilir. Bunun tek istisnası ketamindir; sempatik sistemi uyarıcı özelliğinden ve hipertansiyonu arttırabileceğinden dolayı elektif uygulamalarda kullanılmaz <sup>109</sup>.

Hipertansif hastalarda, genel anestezinin erken evrelerinde kan basıncı dalgalanmalarının çok daha belirgin olduğu bilinmektedir <sup>113</sup>. Diğer bir önemli nokta ise tüm hipertansif hastaların arter kan basıncı iyi kontrol altında olsun ya da olmasın, entübasyona yanıt olarak benzer düzeyde kan basıncı yükselmesi göstermeleridir <sup>114</sup>. Entübasyona ve laringoskopiye bağlı gelişen hiperdinamik kardiyovasküler yanıt sağlıklı kişilerde herhangi bir problem oluşturmazken; semptomatik aort ya da serebral anevrizması, anstabil koroner sendromu veya intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda yaşamı tehdit edebilecek potansiyele sahiptir <sup>106,110,115</sup>.

Laringoskopiye bağlı gelişen hipertansiyon ve taşikardinin baskılanmasına yönelik çeşitli teknik ve ilaçlar aşağıda gösterilmiştir: <sup>105,107,112</sup>

1-Potent bir inhalasyon anesteziği ile anestezinin derinleştirilmesi: Yao bu uygulamayı vazodilatasyon ve kardiyak depresyona bağlı yüksek hipotansiyon insidansı nedeniyle önermemektedir.

2-Bolus doz opioid uygulanması,

3-Entubasyondan 2 dak önce intravenöz veya intratrakeal 1 mg/kg lidokain,

4-β- adrenerjik blokaj: Esmolol 0.3-1.5 mg/kg; propranolol 1-5 mg/kg; labetalol 10-50 mg,

5-Nitroprusside 1-2 µg/kg,

6-Diltiazem 0.1-0.2 mg/kg,

7-Verapamil 0,1 mg/kg,

8-Topikal hava yolu anestezisi,

9-Klonidin premedikasyonu.

Entubasyon sırasında ve sonrasında taşikardi veya hipertansiyon ile sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonunda azalma olur. Bu durum koroner arter hastalarında belirgindir <sup>112,113</sup>.

### **İntraoperatif hipertansiyonda yaklaşım:**

Hipertansif hastalarda genel anesteziye kardiyovasküler yanıt, normotansif hastalardan belirgin olarak farklıdır. Anestezi induksiyonundan hemen sonra gelişen sistolik ve diyastolik arter basıncı farkı hipertansif hastalarda çok daha büyüktür <sup>107</sup>. Kan basıncı ameliyat öncesi kontrol altına alınmış olsa da, bu hastalarda ameliyat sırasında % 25 oranında hipotansiyon veya hipertansiyon gelişebilmektedir. Anesteziklerin veya diğer ilaçların etkisi ile gelişen vazodilatasyon, kan basıncı normal olan kişilerdekinden daha fazla hipotansiyona yol açabilir <sup>107,110</sup>. Anestezi idamesinde inhalasyon anestezikleri, yüksek doz opioidler, TİVA kullanılabileceği gibi dengeli anestezi tekniği de tercih edilebilir <sup>116</sup>.

Öncelikle anestezi derinliğinden emin olunmalıdır. Daha sonra hipoksemi ve hiperkapni gibi düzeltilbilir sebepler antihipertansif tedavi başlanmadan önce ekarte edilmelidir. Buna rağmen hipertansiyon söz konusu ise intravenöz yolla uygulanabilen antihipertansif ajanlar kullanılabilir <sup>107,108,112,116</sup>.

Antihipertansif seçiminde dikkat edilmesi gerekenler:

-Hipertansiyonun şiddeti

-Aciliyeti

-Hipertansiyonun etiyojisi

-Sol ventrikulün fonksiyon durumu

-Kalp hızı

-Pulmoner hastalık mevcudiyetidir <sup>117</sup>.

### **Postoperatif Hipertansiyonda Yaklaşım <sup>117</sup>**

Ameliyat sonunda hastanın kan basıncının preoperatif değerlere göre % 20'den fazla yüksek olması veya o yaş limitlerine göre yüksek olmasına postoperatif hipertansiyon denilmektedir. Genellikle major abdominal cerrahi, vasküler cerrahi gibi büyük cerrahi girişimlerden sonra veya pozitif basınçlı ventilasyon sonrasında gözlenmektedir.

#### Nedenleri:

1. Anormal renal perfuzyon sonucu renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu
2. Katekolamin duyarlılığının artması
3. Hipervolemi
4. Hiperkarbi
5. Hipotermiye refleks yanıt
6. Mesane distansiyonu
7. Endotrakeal tupe reaksiyon
8. Postoperatif sıvı mobilizasyonu
9. Antihipertansif medikasyonun kesilmesi
10. Ağrı
11. Anksiyete
12. Hipoksemi
13. Pozitif basınçlı ventilasyonun kesilmesi.

#### Postoperatif hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonlar ise:

1. Miyokardiyal iskemi
2. Konjestif kalp yetmezliği
3. Akut myokard enfarktusu
4. Serebrovasküler iskemi
5. Cerrahi alan ve bölgelerde hematoma gelişimi
6. Suture hatlarının açılması

Tedavisi:

Öncelikle ventilasyonun yeterli olup olmadığı kontrol edilmelidir. Çünkü hipoksemi ve/veya hiperkarbi yaşamı tehdit edebilen hipertansiyon nedenlerindedir.

*Yapılması gerekenler :*

1. Oksijenizasyon sağlanmalıdır.
2. Perfüzyon basıncı 70 mmHg civarında tutulmalıdır.
3. Diüretiklerle volüm yükü azaltılmalıdır.
4. İyi bir ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Epidural analjezi, stellat blokaj, PCA, morfin...
5. Hasta oral almaya başlayıncaya kadar intravenöz antihipertansif ajanlara devam edilmelidir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, hastane etik kurul onayı ve hastaların yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra, genel anestezi altında çeşitli elektif cerrahi girişim planlanan ASA I - II fizyolojik skor grubuna dahil toplam 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak planlandı.

Tedavi edilmemiş veya kontrol altında olmayan hipertansiyonu olan hastalar, bazal kan basıncı 100 / 50 ile 160 / 110 sınırları dışında olan, unstabil koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği olan hastalar, diabetes mellitus, feokromasitoma, surrenal korteks yetmezliği veya başka bir endokrin anomalisi olan ideal vücut ağırlığının % 30' undan fazla olan ve güç entübasyon ihtimali olan hastalarla, etomidata karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlar hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar, tedavi altında hipertansiyonu olan hastalar (Grup H, n=20) ve normotansif hastalar (Grup N, n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra, Dräger Infinity Delta ile, EKG, noninvaziv kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu monitörizasyonu gerçekleştirildi. 5 dakikalık bir stabilizasyon döneminden sonra, hastaların sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB) ve kalp atım hızı (KAH) parametreleri ölçülerek bazal değerler olarak kaydedildi.

Anestezi induksiyondan 3 dakika önce tüm hastalara midazolam 1-1,5 mg ve fentanil 1 µg/kg premedikasyon amacı ile intravenöz olarak verildi. Anestezi induksiyonu için 0,3 mg/kg etomidat 20 saniye içinde verildikten sonra 0,6 mg/kg rokuronyum ile kas gevşemesi sağlanarak, 2 dakika sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyona kadar % 50 oranında O<sub>2</sub> içeren O<sub>2</sub> - hava karışımıyla ile maske ventilasyon uygulandı. Endotrakeal entübasyon uygulandıktan sonra % 2 konsantrasyonda sevofluran, % 50-50 oranında 4 lt/dak. akım hızında O<sub>2</sub>-hava karışımı içinde verilerek anestezi idamesi sağlandı.

Hemodinamik parametreler (SAB, DAB, OAB, KAH), hastalar operasyon odasına alındıktan sonra (kontrol), etomidat inkeksiyonundan önce, entünasyondan hemen önce ve entübasyondan sonra 1, 3, 5, 10, 20, 30, 40 ve 50. dakikalarda ölçülerek kaydedildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında

normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Tekrarlayan lümlerde Varyans Analizi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde ise Post-Hoc Bonferroni test uygulandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher’s Exact Ki-Kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

**Tablo 1.** Grupların ASA fizyolojik skor ve cinsiyet dağılımı

CINSİYET	Grup H		Grup N		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Erkek	8	40,0	8	40,0	
Kadın	12	60,0	12	60,0	-
<b>ASA</b>					
I	4	20,0	17	85,0	
II	<b>16</b>	<b>80,0</b>	3	15,0	0,000***

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Hipertansif grupta, ASA skoru 2 olan olgu sayısı normotansif gruba göre anlamlı derecede fazlaydı ( $p<0.001$ ).

**Tablo 2.** Grupların demografik verileri.

	Grup H		Grup N		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	<b>55,00</b>	<b>11,77</b>	41,84	12,16	<b>,001***</b>
KILO	73,15	10,45	72,25	14,95	,827
BOY	165,50	8,79	167,65	8,97	,449
BKI	26,88	4,66	25,72	5,20	,461

Gruplar arasında boy, kilo ve BKİ değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Hipertansif gruptaki hastaların yaş ortalaması, normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.001$ )

**Tablo 3.** Grupların ortalama sistolik arter basıncı değerleri.

SAB	Grup H		Grup N		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kontrol	162,40	14,29	130,50	12,03	,000***
Etomidat öncesi	152,50	13,15	126,75	9,91	,000***
OTE öncesi	145,85	13,82	127,35	10,76	,000***
1.dk	174,75	25,80	146,00	24,51	,001***
3.dk	155,20	24,55	114,60	16,82	,000***
5.dk	148,00	22,54	107,85	13,02	,000***
10.dk	139,80	22,01	108,25	15,37	,000***
20.dk	143,65	25,02	123,50	16,74	,005**
30.dk	152,78	28,20	128,05	17,80	,002**
40.dk	139,12	19,38	132,53	16,25	,291
50.dk	137,55	16,10	130,56	11,97	,207

Gruplar arasında 40. ve 50.dk sistolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ )

Hipertansif grubun başlangıç-30 dk sistolik arter basıncı değerleri normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksekti (\*\* $p<0.01$ ; \*\*\*  $p<0.001$ )

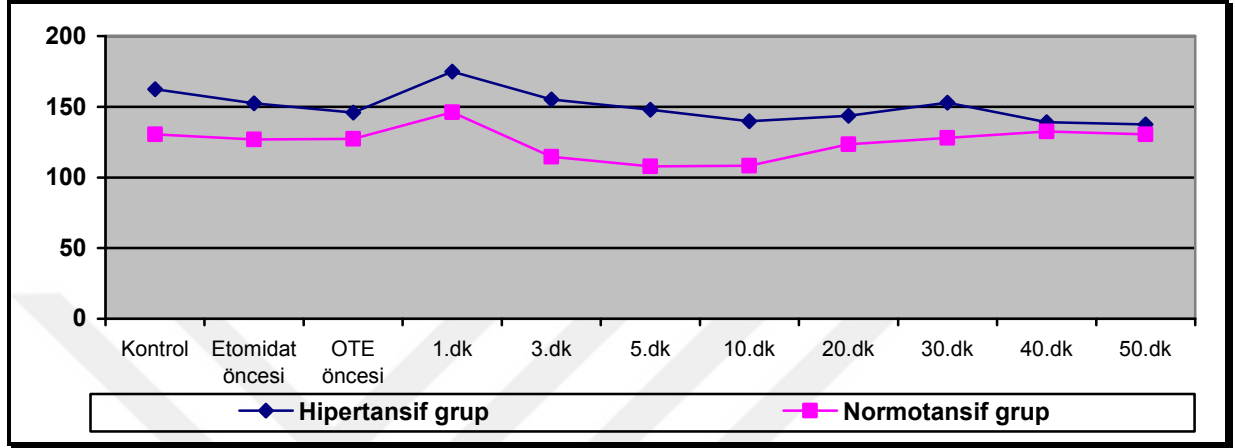
**Tablo 4.** Grupların ortalama SAB değerlerinin kontrol değerlerine göre karşılaştırılması

SAB	Hipertansif grup	Normotansif grup
Etomidat öncesi	,000***	,125
OTE öncesi	,001***	,333
KONTROL		
1.dk	,080	,011*
3.dk	,250	,001***
5.dk	,020*	,000***
10.dk	,001***	,000***
20.dk	,023*	,126
30.dk	,279	,611
40.dk	,002**	,919
50.dk	,013*	,853

Hipertansif grupta; etomidat öncesi, OTE öncesi, 5., 10., 20., 40. ve 50.dk sistolik arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştü (\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ ; \*\*\* $p<0.001$ )

Normotansif grupta; 3, 5. ve 10.dk sistolik arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştü (\*\*p<0.001)

1.dk sistolik arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yükselmişti (\*p<0.01).



Şekil 1. Grupların ölçüm dönemlerine göre SAB değerleri.

Tablo 5. Grupların ortalama diastolik arter basıncı değerleri.

DAB	Grup H		Grup N		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kontrol	94,10	10,54	79,05	9,17	,000***
Etomidat öncesi	88,70	8,02	74,45	8,85	,000***
OTE öncesi	84,85	10,83	74,85	10,65	,005**
1.dk	109,20	17,58	98,65	15,20	,049*
3.dk	95,55	14,05	75,45	10,68	,000***
5.dk	96,10	16,85	71,80	10,71	,000***
10.dk	91,80	15,40	75,80	16,42	,003**
20.dk	94,10	14,27	78,45	9,62	,000***
30.dk	100,94	18,88	86,30	15,82	,013*
40.dk	88,76	16,20	91,88	15,18	,574
50.dk	92,18	11,29	87,07	10,45	,253

Hipertansif grupta 40 ve 50. dakikadaki değerler hariç tüm dönemlerde ortalama diastolik arter basıncı değerleri normotansif gruba göre anlamlı ölçüde daha yüksekti (\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001)

**Tablo 6.** Grupların ortalama DAB değerlerinin kontrol değerlerine göre karşılaştırılması

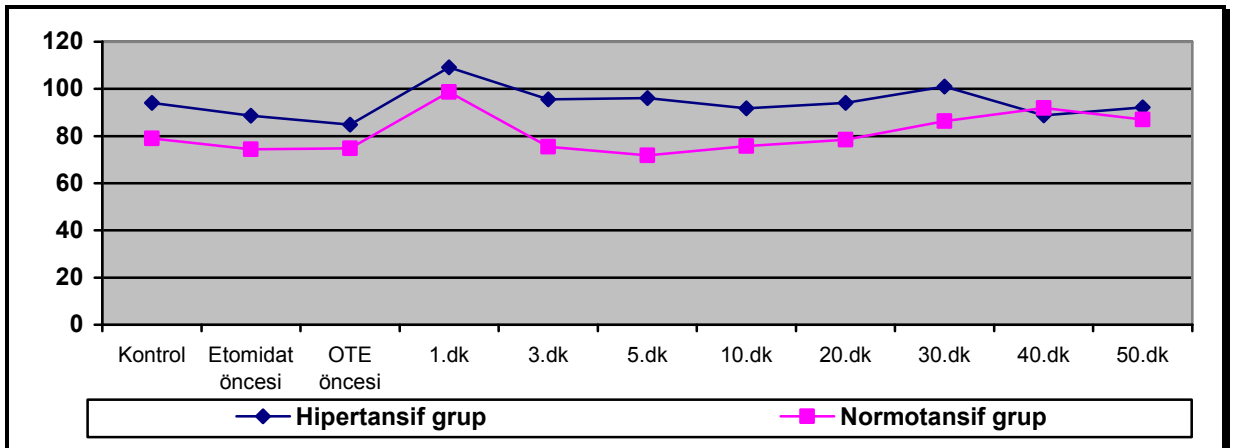
	DAB	Grup H	Grup N
KONTROL	Etomidat öncesi	,000***	,004**
	OTE öncesi	,001***	,100
	1.dk	,002**	,000***
	3.dk	,679	,121
	5.dk	,603	,016*
	10.dk	,515	,438
	20.dk	1,000	,801
	30.dk	,132	,034*
	40.dk	,175	,005**
	50.dk	,524	,009**

Hipertansif grupta; etomidat öncesi ve OTE öncesi diastolik arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştü (\*\*p<0.001)

1.dakika diastolik arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yükselti (\*p<0.01).

Normotansif grupta; etomidat öncesi 5. ve 10 ve 50.dakikalar arasınd diastolik arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlam derecede düşmüştür (\*\*p<0.001)

1.dakika diastolik arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yükselmiştir (\*\*p<0.001)



**Şekil 2.** Grupların ölçüm dönemlerine göre DAB değerleri.

**Tablo 7.** Grupların ortalama arter basıncı değerleri.

OAB	Grup H		Grup N		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kontrol	126,95	14,01	102,85	11,72	,000***
Etomidat öncesi	116,25	11,50	93,95	11,01	,000***
OTE öncesi	112,15	11,15	93,45	12,50	,000***
1.dk	138,00	20,49	116,95	19,41	,002**
3.dk	121,45	18,86	92,85	13,85	,000***
5.dk	117,25	20,39	89,30	10,60	,000***
10.dk	107,25	29,35	89,05	10,85	,013*
20.dk	113,75	18,81	97,60	12,03	,003**
30.dk	123,67	23,87	104,85	16,59	,007**
40.dk	110,00	16,24	109,81	15,35	,973
50.dk	110,55	11,52	105,93	13,04	,365

Gruplar arasında 40. ve 50.dk ortalama arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ )

Hipertansif grubun başlangıç-30 dk ortalama arter basıncı değerleri normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksekti (\* $p<0.05$ ; \*\*  $p<0.01$ ; \*\*\*  $p<0.001$ ).

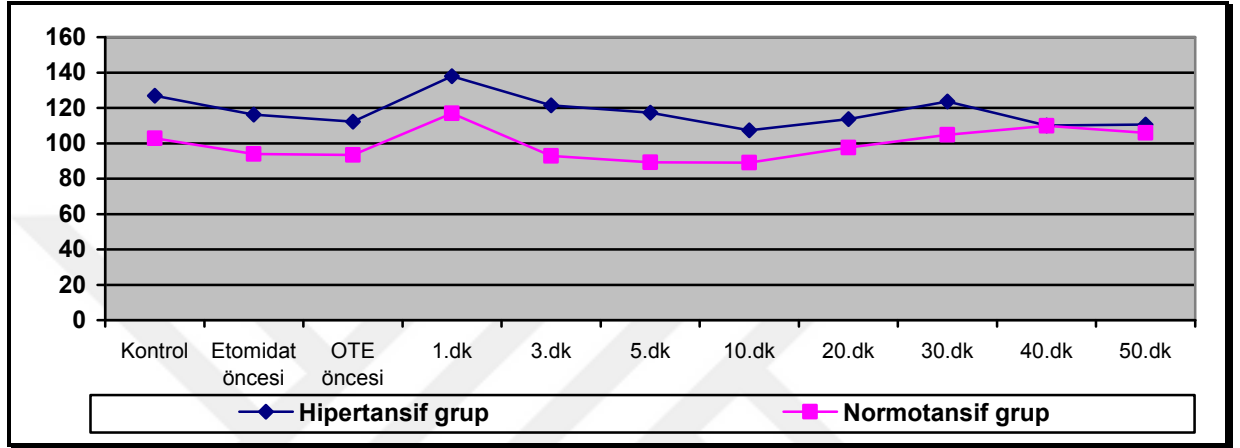
**Tablo 8.** Grupların ortalama arter basıncı değerlerinin kontrol değerlerine göre karşılaştırılması.

OAB	Grup N	Grup N
Etomidat öncesi	,000***	,000***
OTE öncesi	,001***	,014*
1.dk	,066	,002**
KONTROL 3.dk	,331	,007**
5.dk	,089	,000***
10.dk	,020*	,003**
20.dk	,043*	,169
30.dk	,893	,644
40.dk	,003**	,111
50.dk	,023*	,115

Hipertansif grupta; etomidat öncesi, OTE öncesi 10., 20., 40., ve 50.dk ortalama arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür (\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ ; \*\*\* $p<0.001$ ).

Normotansif grupta; etomidat öncesi OTE öncesi, 3., 5. ve 10.dk ortalama arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlam derecede düşmüştür (\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001).

1.dk ortalama arter basıncı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yükselmiştir (\*\*p<0.01)



Şekil 3. Grupların ölçüm dönemlerine göre OAB değerleri.

Tablo 9. Grupların ortalama kalp atım hızı değerleri.

KTA	Hipertansif grup		Normotansif grup		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kontrol	84,00	16,91	83,35	12,18	,890
Etomidat öncesi	82,20	14,34	84,55	11,76	,574
OTE öncesi	76,70	20,04	78,40	14,51	,760
1.dk	89,65	21,41	88,05	16,09	,791
3.dk	84,65	18,73	81,60	14,48	,568
5.dk	87,60	19,22	81,15	12,51	,216
10.dk	81,85	17,00	76,85	11,49	,283
20.dk	<b>84,10</b>	<b>15,65</b>	73,75	13,23	<b>,030*</b>
30.dk	84,67	12,60	78,45	13,40	,151
40.dk	83,00	13,34	83,88	12,46	,847
50.dk	81,82	11,82	81,79	12,55	,995

Hipertansif grubun 20.dk kalp atım hızı değerleri normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksektir (\*p<0.05)

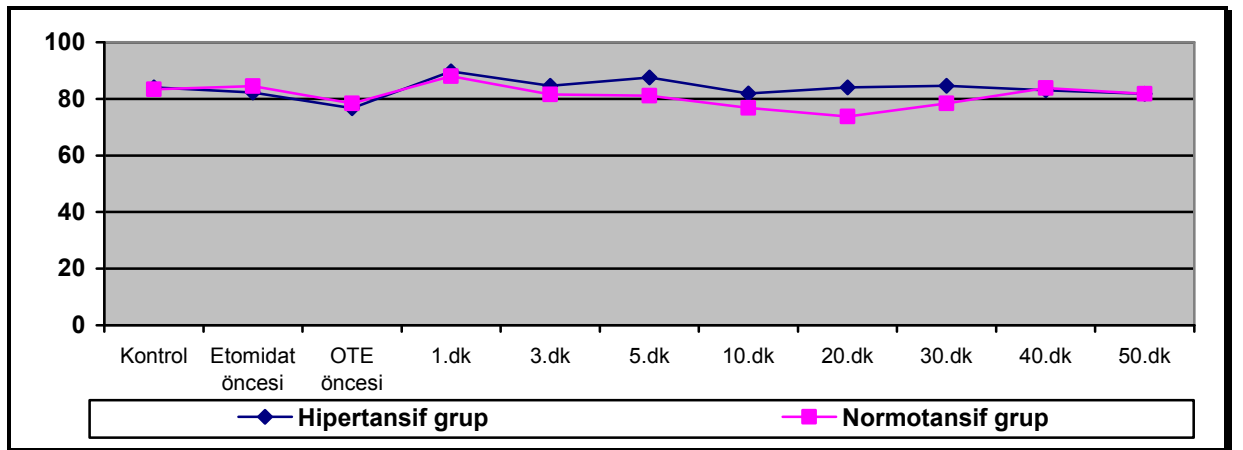
Gruplar arasında diğer dönemlerde kalp tepe atım değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10.** Grupların ortalama kalp atım hızı değerlerinin kontrol değerlerine göre karşılaştırılması.

	KTA	Hipertansif grup	Normotansif grup
KONTROL	Etomidat öncesi	,430	,648
	OTE öncesi	<b>,014*</b>	,096
	1.dk	,132	,153
	3.dk	,870	,612
	5.dk	,373	,462
	10.dk	,556	<b>,047*</b>
	20.dk	,976	<b>,008**</b>
	30.dk	,975	,231
	40.dk	,667	,834
	50.dk	,271	,429

Hipertansif grupta; OTE öncesi kalp atım hızı değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştü (\*\* $p<0.05$ )

Normotansif grupta; 10. ve 20.dk KTA değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür (\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ ).



**Şekil 4.** Grupların ölçüm dönemlerine göre kalp atım hızı değerleri.

## TARTIŞMA

Yüksek prevalans oranı, ortalama insan ömründeki artış ve tanı metodlarındaki ve cerrahi tekniklerindeki ilerlemeler, cerrahi uygulanacak hastalarda hipertansiyonu oldukça yaygın görülen bir sorun haline getirmiştir ve anestezi hastalarının hipertansiyona olan ilgilerini artırmıştır<sup>9</sup>. Hipertansiyon en sık rastlanılan kardiyovasküler sistem hastalığıdır. Tüm dünyada yaklaşık 1 milyar insanı etkilediği tahmin edilmektedir<sup>118</sup>.

Türkiye’de 1990 yılında sistolik arter basıncı 140 mmHg ve/veya diastolik arter basıncı 90 mmHg’nin üzerinde bulunanlar erişkin nüfusun yaklaşık olarak üçte birini oluşturduğu tahmin edilmekteydi<sup>119</sup>.

Onat<sup>2</sup>’ın yaptığı kohort çalışmada antihipertansif ilaç kullanan ya da KB >140 ve/veya 90 mmHg olanların prevalansı erkeklerde %38, kadınlarda % 46 bulunmuştur. Buna göre, ülkemizde halen 5.2 milyon erkek ile 6.6 milyon kadında hipertansiyonun varlığı tahmin edilmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, etomidatla anestezi induksiyonundan sonraki 30 dakika boyunca, hipertansif hastalardaki ortalama arteriyel kan basıncı değerlerinin, normotansif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu göstermekteydi (Tablo 3,5 ve 7). Bazal kan basıncı değerlerinin hipertansif hastalarda daha yüksek olması bu farklılığın muhtemel nedenlerinden birisi olabilir. Sistolik arter basıncının kontrol değerleri hipertansif ve normotansif grupta sırasıyla  $162,4 \pm 14,29$  mmHg ve  $130,5 \pm 12,03$  mmHg idi. Onat’ın<sup>2</sup> yaptığı çalışmadan elde edilen sonuçlar göstermiştir ki, antihipertansif ilaç alanlardan %58’inde tansiyonun tam kontrol altına alındığı (kan basıncı <140 ve/veya <90 mmHg), %24’ünde hafif hipertansiyon (kan basıncı 140- 159 ve/veya 90-94 mmHg) düzeyine düşürüldüğü veya tutulabildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda her ne kadar preanestezik muayene sırasında yapılan ölçümlerde hastaların arteriyel kan basınçları 160/90 mmHg’nin altında bulunsada operasyon odasındaki ölçümlerde bu değerlerin üstünde bulunmuştur.

Elektif elektriksel kardiyoversiyon uygulanan hastalarda propofol ve etomidatın hemodinamik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 1 µ/kg fentanil ve 0.15 mg/kg etomidat uygulanan hastalarda hem induksiyon hem de kardiyoversiyon sonrasında hemodinamik stabilitenin sağlandığı bildirilmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar etomidat sonrası ve kardiyoversiyon sonrasında sistolik kan basıncındaki düşüşün kontrol değerlerine göre % 5’i geçmeye önemsiz derecelerde olduğunu gösteriyordu<sup>120</sup>.

Singh <sup>121</sup> ve ark.'nın kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastalar üzerinde farklı indüksiyon ajanların hemodinamik etkilerini araştırdıkları bir çalışmamalarında ise, 0.2 mg/kg etomidatla anestezi indüksiyonu sonrasında, ortalama arter basıncı, stroke volüm indeks ve kardiyak indeks değerlerinde önemli düşüşler olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmadan etomidatla indüksiyondan 3 dakika sonra ortalama arter basıncının  $102.3 \pm 7.1$  mmHg'den  $75.3 \pm 10.7$  mmHg'ye (yaklaşık %25), kardiyak indeksin ise  $3.6 \pm 0.9$  lt/dak/m<sup>2</sup>'den  $2.2 \pm 0.4$  lt/dak/m<sup>2</sup>'ye düştüğü sonuçları elde edilmiştir. Ayrıca etomidatla sistemik vasküler dirençte ve santral venöz basınçta artış olduğu da görülmüştür. Hemodinamik parametrelerdeki bu düşüşlerin etomidat öncesinde uygulanan 4 µ/kg dozunda fentanile bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise etomidatla indüksiyondan sonra normotansif grupta sistolik ve diastolik kan basınçlarında meydana gelen düşüşler önemsiz düzeyde iken, hipertansif grupta her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da, klinik olarak önemli düzeyde değildi. Kontrol değerlere göre ortalama % 10'dan fazla düşüş meydana gelmemişti. Normotansif grupta bu düşüşler ortalama sadece 3-5 mmHg civarındaydı. Sing <sup>121</sup>'in çalışmasından farklı olarak fentanil dozumuz daha düşük ( 4 µ/kg'a karşı 1 µ/kg) ve hastalarımıza nonkardiyak cerrahi uygulanıyor olmasının bu farklılığın nedeni olduğunu düşündük.

Zhang <sup>122</sup> ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, etomidatla birlikte 1 µ/kg fentanil uyguladıkları hasta grubunda indüksiyon sonrasında sistolik ve diastolik arter basınçlarında sadece 4 mmHg'lik düşüş olduğunu bildirmektedirler. Ancak buna karşın endotrakeal entübasyon sırasında ve entübasyondan 1 dakikak sonra ölçülen kan basınçlarında % 25'e varan önemli artışlar olduğunu görmüşlerdir. Ancak bu artışlar klinik olarak kabul edilebilir sınırlar içinde kalmıştır. Ortalama sistolik arter basıncının bazal ve entübasyon sırasındaki değerleri sırasıyla  $124 \pm 10$  mmHg ve  $153 \pm 13$  mmHg iken, bu değerler ortalama diastolik arter basınçları için sırasıyla  $74 \pm 12$  mmHg ve  $89 \pm 13$  mmHg idi.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hem normotansif hem de hipertansif grupta entübasyondan 1 dakika sonra meydana gelen artışlar 3 dakika içinde kontrol değerlerinin altına düşmüştü. Artışlar klinik olarak kabul edilebilir sınırlar içindeydiler (Tablo 3-10).

Etomidatla anestezi indüksiyonunun en sık görülen yan etkisi miyoklonustur. Premedikasyon uygulanmayan hastaların % 50-80'inde doza bağlı olarak miyoklonus

görülmektedir<sup>123</sup>. Etomidata bağlı myoklonus sıklığı doza ve ilacın veriliş hızına bağlı olarak değişir<sup>123,124</sup>. Doenicke<sup>123</sup> ve ark. 36 volenter üzerinde yaptıkları çalışmalarında 0.025 mg/kg, 0.050 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.100 mg/kg, 0.200 mg/kg ve 0.300 mg/kg dozlarında etomidat uyguladıklarında 0.3 mg/kg dozunda etomidat verilenlerde myoklonus sıklığını % 80 olarak bulurken, düşük dozlarda myoklonusa rastlamamışlardır.

Miyoklonusun önlenmesi için fentanil ve midazolam ile premedikasyon sık olarak kullanılan bir uygulamadır. Fentanil ile premedikasyon etomidata bağlı myoklonus sıklığını doza bağımlı olarak azaltmakla birlikte apne riskini de artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada 0.3 mg/kg etomidatla anestezi indüksiyonundan 5 dak. önce 500 µg fentanil ile premedikasyon uygulanan hastaların hiçbirinde myoklonusa gözlenmezken, tümünde apne geliştiği; 100 µg fentanil uygulandığında ise solunum depresyonunun daha az, myoklonus sıklığının ise % 33 olduğu bildirilmektedir<sup>125</sup>.

Etomidatla anestezi indüksiyondan 90 sn önce 0.015 mg.kg<sup>-1</sup> midazolam ile premedikasyonun miyoklonus görülme sıklığını önemli ölçüde azalttığı, hastaların sadece % 10'unda miyoklonus meydana geldiği bildirilmiştir<sup>126</sup>.

Çalışmamızda, hastalarımızın hiçbirisinde miyoklonus gözlemedik. Etomidatla anestezi indüksiyonundan önce uyguladığımız fentanil ve midazolam kombinasyonunun ve etomidat injeksiyonunu takiben nöromüsküler bloker ajanın hemen uygulanmasının bunun nedenleri olduğunu düşünüyoruz.

## SONUÇ

Etomidatla anestezi indüksiyonu sonrasında hipertansif hastalarda arteriyel kan basınçları normotansiflere göre daha yüksek seyretse de, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, etomidatla anestezi indüksiyonunun hipertansif hastalarda güvenle uygulanabileceğini, hemodinamik olarak instabiliteye yol açmadığı sonucuna vardık.



## KAYNAKLAR

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995 Mar;25(3):305-13.
2. Onat A. Toplumuzuda kan basıncı ve hipertansiyon. TEKHARF çalışması 2009. [www.tekharf.org/2009.html](http://www.tekharf.org/2009.html), Bölüm 6.
3. Kanbak M, Üzümcügül F. Hipertansiyon ve anestezi. 2010 ;1(3):34-42.
4. Schneider RE. Sedatives and induction agents. In: Walls RM, editor. *Manual of emergency airway management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 129-34.
5. Bergen JM, Smith DC. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *J Emerg Med* 1997;15:221-30.
6. Smith CE. Rapid-sequence intubation in adults: indications and concerns. *Clin Pulm Med* 2001;8:147-65.
7. Shields RE. A comprehensive review of sedative and analgesic agents. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1997;9:281-8.
8. Giese JL, Stanley TH. Etomidate: a new intravenous anesthetic induction agent. *Pharmacotherapy* 1983;3:251-8.
9. da Silva Neto WV, Azevedo GS, Coelho FO, Netto EM, Ladeia AM. Evaluation of hemodynamic variations during anesthetic induction in treated hypertensive patients. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008 Jul-Aug;58(4):330-41. English, Portuguese.
10. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Nonopioid Anesthetics Chapter 10. " Miller RD (ed) *Miller's Anesthesia*, sixth edition, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, p: 350-355".
11. Godefroi EF, Janssen PA, Vandereycken CA, et al: DL-1-(1-arylalkyl)imidazol-5- carboxylate esters: A novel type of hypnotic agents. *J Med Chem*. 8: 220-223, 1965.
12. Doenicke A: Etomidate, a new intravenous hypnotic. *Acta Anaesthesiol Belg*. 25: 307-315, 1974.
13. Janssen P, Niemegeers J, Schellekens K: Etomidate, R-(+)-ethyl-1-(alpha-

methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate(R 16659): A potent, short- acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats.*Arzneimittelforschung*. 21: 1234-1243, 1971.

14.Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ: Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress.*Anesthesiology*.61: 652-656, 1984.

15.Ledingham IM,Watt I: Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients.*Lancet*.1: 1270, 1983.

16.Wagner RL, White PF: Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients.*Anesthesiology*.61: 647-651, 1984.

17.Longnecker DE, Stres free: To be or not to be?*Anesthesiology*.61: 643-644, 1984.

18.Owen H, Spence AA: Etomidate.*Br J Anaesth*.56: 555-557, 1984.

19.Etomidate.*Lancet*.2: 24-25, 1983.

20.Corssen G, Reves C, Stanley T: Etomidate.In Corssen G,Reves J, Stanley T (eds): Intravenous Anesthesia and Analgesia.Philadelphia,Lea & Febiger, 1988, p 285.

21.Nimmo W, Miller M:Pharmacology of etomidate.In Brown B (ed): New Pharmacologic Vistas in Anesthesia.Philadelphia, FA Davis, 1983, p 83.

22.Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE, et al:A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylen glycol.*Anesth Analg*

79: 933-939,1994.

23.Hadzija BW, Lubarsky DA: Compatibility of etomidate, thiopental sodium and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia.*Am J Health Syst Pharm*. 52: 997-999., 1995.

24.Fragen RJ, Caldwell N,:Comparison of a new formulation of etomidate with thiopental- side effects and awakening times.*Anaesthesiology*.50: 242-244, 1979.

25.Carli F, Stribley GC, Clark MM: Etomidate infusion in thoracic anaesthesia .*Anaesthesia*.38: 784-788,1983.

26.Natua J, Stanley TH, de Lang S, et al: Anaesthetic induction with alfentanil: Comparison with thiopental, midazolam and etomidate.*Can J Anaesth*.30: 53-66, 1983.

27.Dundee J, Zacharias M: Etomidate. In Dundee J (ed): Current Topics in Anaesthesia, Series I. London, Arnold, 1979, p 46.

28.Famewo CE, Odugbesan CO:Further experience with etomidate.*Can Anaesth Soc J*.25: 130-132, 1978.

29. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, et al: Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth Analg*.64: 871-876, 1985.
30. Craig J, Cooper GM, Sear JW: Recovery from day case anaesthesia. Comparison between methohexitone, Althesin and etomidate. *Br J Anaesthesia*.54: 447-451, 1982.
31. Wells JK: Comparison of ICI 35868, etomidate and methohexitone for day-case anaesthesia. *Br J Anaesth*.57: 732-735, 1985.
32. Zacharias M, Dundee JW, Clarke RS, Hegarty JE: Effect of preanaesthetic medication on etomidate. *Br J Anaesth*.51: 127-133, 1979.
33. Linton DM, Thornington RE: Etomidate as a rectal induction agent. Part II: A clinical study in children. *S Afr Med J*.64: 309-310, 1983.
34. Fragen RJ, Avram MJ, Henthorn TK, Caldwell NJ: A pharmacokinetically designed etomidate infusion regimen for hypnosis. *Anesthesia Analgesia*. 62: 654-660, 1983.
35. Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ: Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*.49: 274-277, 1978.
36. Meuldermans WE, Heykants JJ: The plasma protein binding and distribution of etomidate in dog, rat and human blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther*.221: 150-162, 1976.
37. Johnson KB, Egan TD, Layman J, et al: The influence of hemorrhagic shock on etomidate: A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesth Analg*.96: 1360-1368, 2003.
38. Van Beem H, Manger FW, Van Boxtel C, Van Bentem N: Etomidate anaesthesia in patients with cirrhosis of the liver: Pharmacokinetic data. *Anaesthesia*. 38 (suppl) :61-62, 1983.
39. Arden JR, Holley FO, Stanski DR: Increased sensitivity to etomidate in the elderly: Initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology*.65: 19-27, 1986.
40. Doenicke A, Loffler B, Kugler J, et al: Plasma concentration and E.E.G. after various regimens of etomidate. *Br J Anaesth*.54: 393-400, 1982.
41. Blednow YA, Jung S, Alva H, et al: Deletion of the alpha 1 or beta 2 subunit of GABAA receptors reduces actions of alcohol and other drugs. *J Pharmacol Exp*

*Ther.*304: 30-36, 2003.

42.Cold GE, Eskesen V, Eriksen H, et al: CBF and CMRO<sub>2</sub> during continuous etomidate infusion supplemented with N<sub>2</sub>O and fentanyl in patients with supratentorial cerebral tumour. A dose-response study.*Acta Anaesthesiol Scand.*29: 490-494, 1985.

43.Sano T, Patel PM, Drummond JC, Cole DJ: A comparison of the cerebral protective effects of etomidate, thiopental and isoflurane in a model of forebrain ischemia in the rat.*Anesth Analg.*76:990-997, 1993.

44.Drummond JC, Cole DJ, Patel PM, Reynolds LW: Focal cerebral ischemia during anesthesia with etomidate, isoflurane or thiopental: A comparison of the extent of cerebral injury.*Neurosurgery.*37: 742-748, discussion 748-749, 1995.

45.Guo J, White JA, Batjer HH,: Limited protective effects of etomidate during brainstem ischemia in dogs.*J Neurosurg.*82: 278-283,1995.

46.Thomson MF, Brock-Utne JG,Bean P, et al: Anesthesia and intraocular pressure: A comparative of total intravenous anesthesia using etomidate with conventional inhalation anaesthesia.*Anaesthesia.*37: 758-761, 1982.

47.Gohoneim MM, Yamada T: Etomidate: A clinical and electroencephalographic comparison with thiopental.*Anesth Analg.*56: 479-485, 1977.

48.Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H, et al: Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy.*Anesth Analg.*65: 1004-1006, 1986.

49.Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, et al: Effect of etomidate on the auditory evoked response in man.*Br J Anaesth.*57: 554-561, 1985.

50.Kalkman CJ, Drummond JC, Ribberink AA, et al: Effects of propofol, etomidate, midazolam, and fentanyl on motor evoked responses to transcranial electrical or magnetic stimulation in humans.*Anesthesiology.*76: 502-509, 1992.

51.Guldager H, Sondergaard J, Jensen FM, Cold G: Basophil histamine release in asthma patients after invitro provocation with Althesin and etomidate.*Acta Anaesthesiol Scan*

29: 352-353, 1985.

52.Morgan M, Lumley J, Whitwam JG: Respiratory effects of etomidate.*Br J Anaesth.*49: 233-236, 1977.

53.Ouedraogo N, Marthan R, Roux E: The effects of propofol and propofol on airway contractility in chronically hypoxic rats.*Anesth Analg.*96: 1035-1041, 2003.

54.Ogawa K, Tanaka S, Murray PA: Inhibitory effects of etomidate and ketamine

on endothelium-dependent relaxation in canine pulmonary artery. *Anesthesiology*.94: 668-667, 2001.

55. Lindeburg T, Spotoft H, Bredgaard Sorensen M, Skovsted P: Cardipvascular effects of etomidate used for induction and in combination with fentanyl-pancuronium for maintenance of anaesthesia in patients with valvular heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand*.26: 205-208, 1982.

56. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, Moravec CS: The effects of etomidate on the contractility of failing and nonfailing human heart muscle. *Anesth Analg*.91:68-75, 2000.

57. Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, et al: Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. A comparison with etomidate. *Anaesthesia*.43 (Suppl): 25-31, 1988.

58. Lischke V, Wilke HJ, Probst S, et al: Prolongation of the QT- interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand*.38: 144-148, 1994.

59. De Bruijn NP, Hlatky MA, Jacobs JR, et al: General anaesthesia during percutaneous transluminary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: Results of a randomized controlled clinical trial. *Anesth Analg*.68: 201-207, 1989.

60. Gries A, Weis S, Herr A, et al: Etomidate and thiopental inhibit platelet function in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*.45: 449-457, 2001.

61. Ledingham I, Finlay W, Watt I: Etomidate and adrenocortical function (letter). *Lancet*.2: 1434, 1983.

62. Lamberts SW, Bons EG, Bruining HA, De Jong FH: Differential effects of the imidazole derivatives etomidate, ketoconazole and miconazole and of metyrapone on the secretion of cortisol and its precursors by human adrenocortical cells. *J Pharmacol Exp Ther*.240: 259- 264, 1987.

63. Boidin MP: Steroid response to ACTH and to ascorbinic acid during infusion of etomidate for general surgery. *Acta Anaesthesiol Belg*.36: 15-22, 1985.

64. Duthie DJ, Fraser R, Nimmo WS: Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth*.57: 156-159, 1985.

65. Crozier TA, Beck D, Schlaeger M, et al: Endocrinological changes following

etomidate, midazolam or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology*.66: 628-635, 1987.

66. Crozier TA, Schlaeger M, Wuttke W, Kettler D: TIVA with etomidate-fentanyl versus midazolam-fentanyl. The perioperative stress of coronary surgery overcomes the inhibition of cortisol synthesis caused by etomidate-fentanyl anaesthesia (in German). *Anaesthesist*.43: 605-613, 1994.

67. St Pierre M, Dunkel M, Rutherford A, Hering W: Does etomidate increase postoperative nausea? A double-blind controlled comparison of etomidate in lipid emulsion with propofol for balanced anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*.17: 634-641, 2000.

68. Korttila K, Aromaa U: Venous complications after intravenous injection of diazepam, flunitrazepam, thiopentone, and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand*.24: 227-230, 1980.

69. Galloway PA, Nicoll JM, Leiman BC: Pain reduction with etomidate injection. *Anaesthesia*.37: 352-353, 1982.

70. Doenicke AW, Roizen MF, Hoerneck R, et al: Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *Br J Anaesth*.83: 464-466, 1999

71. Olkkola KT, Tammisto T.: Quantitation of the interaction of rocuronium bromide with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopental and isoflurane using closed-loop feedback control of infusion of rocuronium. *Eur J Anaesthesiol Suppl*.9: 99-100, 1994.

72. Famewo CE: Induction of anaesthesia with etomidate in a patient with acute intermittent porphyria. *Can Anaesth Soc J*.32: 171-173, 1985.

73. Van de Wiele B, Rubinstein E, Peacock W, Martin N: Propylene glycol toxicity caused by prolonged infusion of etomidate. *J Neurosurg Anesthesiol*.7: 259-262, 1995.

74. Batjer HH, Frankfurt AI, Purdy PD, et al: Use of etomidate, temporary arterial occlusion and intraoperative angiography in surgical treatment of large and giant cerebral aneurysms. *J Neurosurg*.68: 234-240, 1988.

75. Lees NW, Glasser J, McGroarty FJ, Miller BM: Etomidate and fentanyl for maintenance of anaesthesia. *Br J Anaesth*.53: 959-961, 1981.

76. Avramov MN, Husain MM, White PF: The comparative effects of methohexital, propofol and etomidate for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg*.81: 596-602, 1995.

77. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure(JNC VI). NIH Publication No. 98-4080, 1997

78. Summary of 1993 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for The Management of Mild Hypertension Subcommittee of WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. BMJ. 1993; 307: 1541-1546

79. Guidelines Cominitte. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hipertension. L.J. Hipertens 2003; 21: 1011-1053

80. Chob Bakris GL, Black HR , Cushman WC, Gren La. Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Openial SO. Wright JT.Roccela EJ and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Commettee The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA, 2003; 289, 2560-2572

81. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Klavuzu; ( Guidelines Subcommitte of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83

82. Izzard AS, Heagerty AM. Hypertension and the vasculature: arterioles and the myogenic response.J Hypertens 1995;13: 1-4

83. Gorlin R. Hypertension and ischemic heart disease: the challenge of the 1990s. Am Heart J 1991; 121: 658-663. Arch Dis Child 1997; 77:11-16.

84. Cooper RS : Geographic patterns of hypertension : a global perspective. Izzojl , Black HR (eds) : Hypertension Primer : The Essentials of high blood pressure (nded). Am Heart Assn , Dallas TX, 1999 p 224-5.

85. 100. Onat A. Şenocak M, Örnek E ve ark: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Taraması; 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 1991; 19: 169-77

86. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V ve ark; Türk erişkinlerinde kan basıncında

yeni eğilimler; TERHARF çalışması 1990-1995 verilerin analizi; Türk Kardiyoloji Derneği Arş: 1996; 24: 73-81

**87.** Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark: Erişkinlerde kan basıncı; 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile bazı etkenlerle ilişkisi: Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 1999; 27: 136-43

**88.** Galhoun DA, Oparil S: Gender and blood pressure. Izzo JL, Black HR ( eds ): Hypertension Primer ; The essentials of high blood pressure ( 2 nd ed).AM Heard Assn, Dallas TX, 1999p 229-32

**89.**Onat A, Dursuno\_lu D, Sansoy V: Relatively high coronary death and evert rates in Turkish women; Relation to three major risk factor in five-year, 69-77 follow-up of cohort. Int J. Cardiol 1997; 61

**90.**Gorlin R. Hypertension and ischemic heart disease: the challenge of the 1990s. Am Heart J 1991; 121: 658-663. Arch Dis Child 1997; 77:11-16.

**91.** Januszewicz W, Chodakowska J.Pathogenesis of essential hypertensionpresent views. Pol J Pharmacol 1996; 48:61-65

**92.** Hunt SC, Cook NR, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS, Walker WG, Whelton PK, Williams RR. Angiotensinogen genotype,sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension: trial of hypertension prevention, phase II. Hypertension 1998; 32: 393-401.

**93.** Swales JD. Manual of Hypertension. 1. ed. Blackwell Science Ltd, Oxford, 1995; p: 24-78

**94.** Chan JY, Chen WC, Lee HY, Chan SH. Elevated Fos expression in the nucleus tractus solitarii is associated with reduced baroreflex response in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1998; 32:939-944.

**95.** Kerr S, Brosnan J, McIntyre M, Reid JL,Dominiczak AF, Hamilton CA. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: Role of the endothelium 1999; 33: 1353-1358.

96. Sulbaran T, Silva E, Calmon G, Vegas A. Epidemiologic aspects of arterial hypertension in Maracaibo, Venezuela. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 6-9 57.
97. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factor and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88: 1973-1978
98. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70: 3H-9H
99. Ridker PM. An epidemiological assessment of thrombotic risk factor for cardiovascular disease. *Current Opin Lipidol* 1992; 3: 285-290
100. Ridker PM. An epidemiological assessment of thrombotic risk factor for cardiovascular disease. *Current Opin Lipidol* 1992; 3: 285-290
101. Chobonian AV, Bakris GI, Black HR. The seventh report National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
102. Kaplan MN, Weber AM, Karpuz H, cev. Ed. Hipertansiyona genel bakış. Hipertansiyon esasları el kitabı. İstanbul: Avrupa yayıncılık, 2003: 1-4.
103. Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Sear JW, Foex P. Risk factors for Cardiovascular death after elective surgery under general anesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 80: 14-9.
104. Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK, Goldsmit Ch. Multicenter Study of General Anesthesia III: Predictors of Severe Perioperative Adverse Outcomes. *Anesthesiology* 1992; 76: 3-15.
105. Murray MJ. Perioperative hypertension: elavation and management In: Schwartz AJ (ed.). Refresher course in anaesthesiology XXVIII. Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins pres. 1998: 125-35.
106. Hawell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, Hypertensive Heart disease and Perioperative Cardiac Risk. *Br J Anaesth* 2004; 92(4): 570-83.
107. Morgan GE, Mikhail MS. Anaesthesia for patients with cardiovascular disease. *Clinical Anesthesiology*, 4th Ed. Appleton & Lange press, Stamford: 2002; 389- 95.

- 108.** Esener Z. Kardiyovaskuler sistem ve anestezi. Klinik Anestezi. İstanbul : Logos Yayıncılık. 1997: 289-90.
- 109.** Spiegel TV, Hering R, Hoeft A. Anaesthesie bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen (Abstract). Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1999; 34: 549-74.
- 110.** Spahn DR , Priebe HJ. Preoperative Hypertension: remain wary ? Br J Anaesth 2004; 60: 461-63.
- 111.** Low JM, Harvey JT, Prys-Roberts C, Dognino J. Studies of Anaesthesia in Relation to Hypertension. Br J Anaesth 1986; 58: 417-77.
- 112.** Yao FSY. Hypertension. In: Yao FSY (ed.) Yao& Artusio's Anaesthesiology. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 316-33.
- 113.** Kim HS, Kim CS, Yum MK. Abnormal Cardiac Autonomic Activity and Complexity in Newly Diagnosed and Untreated Hypertensive Patients after General Anaesthesia. Clinical Exp. Hypertens 1999; 21: 1357-72.
- 114.** Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foex P. Studies of Anaesthesia in Relation to Hypertension II: Haemodynamic Consequences of Induction and Endotracheal Intubation. Br J Anaesth 1998; 80: 106-22.
- 115.** Priebe HJ. The Aged Cardiovascular Risk Patient. Br J Anaesth 2000; 85: 763- 78.
- 116.** Miller ED, Leisher LA. Antihypertensive therapy. In: Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN. Cardiac Anaesthesia. Philadelphia. WB Saunders Company. 1999: 161-75.72
- 117.** Akgun G, Bozkırlı F. İntraoperatif ve Postoperatif Hipertansiyon. XXXIV Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi. Kongre Ozet Kitabı. Kuşadası. 2000: 90-9.
- 118.** Joint National Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health, 2003.
- 119.** Onat A, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y, Şurdum-Avcı G, Karaaslan Y, Taşkın V, Tabak F, Öz Ö, Özcan R: Türkiye'de eriflkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. Türk Kardiyol Dern Arş. 1991;19:169-77.

**120.** Siedy J, Knapik P, Saucha W, Gross M. Comparison of propofol and etomidate anaesthesia for elective electrical cardioversion. *Kardiol Pol.* 2010 Nov;68(11):1249-55.

**121.** Singh R, Choudhury M, Kapoor PM, Kiran U. A randomized trial of anesthetic induction agents in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Ann Card Anaesth.* 2010 Sep-Dec;13(3):217-23.

**122.** Zhang GH, Sun L. Peri-intubation hemodynamic changes during low dose fentanyl, remifentanyl and sufentanyl combined with etomidate for anesthetic induction. *Chin Med J (Engl).* 2009 Oct 5;122(19):2330-4.

**123.** Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, Kroll H, Foss J, Ostwald P. *Anesthesiology.* Reducing myoclonus after etomidate. 1999 Jan;90(1):113-9.

**124.** Do SH, Han SH, Park SH, Kim JH, Hwang JY, Son IS, Kim MS. The effect of injection rate on etomidate-induced myoclonus. *Korean J Anesthesiol.* 2008;55(3):305-307.

**125.** Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, *et al:* Fentanyl pretreatment modifies anaesthetic induction with etomidate. *Anaesth Intensive Care* 1988; 16: 171 – 176.

**126.** Hüter L, Schreiber T, Gugel M, Schwarzkopf K. Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: a prospective, randomized study in patients undergoing elective cardioversion. *Anesth Analg.* 2007 Nov;105(5):1298-302.