

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
Klinik Şefi Doç. Dr. Nurten BAKAN**

**ESMOLOL VE DEKSMEDETOMİDİN İLE
GERÇEKLEŞTİRİLEN KONTROLLÜ HİPOTANSİF
ANESTEZİDE OPTİMUM KOŞULLARI SAĞLAMAK
ÜZERE KLİNİK ETKİLERİNİN VE MALİYETİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEL ABİDİN ERBESLER

İSTANBUL-2012

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
Klinik Şefi Doç. Dr. Nurten BAKAN**

**ESMOLOL VE DEKSMEDETOMİDİN İLE
GERÇEKLEŞTİRİLEN KONTROLLÜ HİPOTANSİF
ANESTEZİDE OPTİMUM KOŞULLARI SAĞLAMAK
ÜZERE KLİNİK ETKİLERİNİN VE MALİYETİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nurten BAKAN

DR. ZEYNEL ABİDİN ERBESLER

İSTANBUL-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, bilgi, beceri ve tecrübesi ile beni yönlendiren, bundan sonraki meslek yaşamımda da değerli fikir ve tecrübelerinden yararlanıp destek bulacağım, asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Sayın Doç. Dr. Nurten BAKAN'a

Eğitim süresince ve tezimin her aşamasında hoşgörüsü ile bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen başasistanımız Uz. Dr. Gülşah KARAÖREN'e

Her konuda bana destek olan, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm anestezi uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, yoğun bakım ekibine, hemşire arkadaşlarıma, ameliyathane ve reanimasyon servisinin tüm personeline teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ve her durumda yanımda olan, sevgi ve şefkatlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili aileme; varlıklarından destek aldığım biricik eşim Gülden ve oğlum Ahmet Rüzgar Erbesler'e sevgilerimi sunarım.

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla
Zeynel Abidin ERBESLER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMA LİSTESİ	iii
RESİM LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET (TÜRKÇE).....	vii
ÖZET (İNGİLİZCE).....	ix
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR	26
TARTIŞMA	43
SONUÇ	50
KAYNAKLAR.....	51

KISALTMA LİSTESİ

dk, min*	: Dakika (Minute)
st, hr*	: Saat (Hour)
ml	: Mililitre
µg	: Mikrogram
kg	: Kilogram
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
OAB, MAP*	: Ortalama Arter Basıncı (Mean Arterial Pressure)
KAH, HR*	: Kardiyak Atım Hızı (Heart Rate)
MAC	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
EKG, ECG*	: Elektrokardiyografi (Electrocardiography)
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromyelografi
BİS	: Bispektral indeks
pO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
pCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
N₂O	: Azot Protoksit
IPPV	: Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PEEP	: Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı
SNP	: Sodyum Nitropurssid
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ATP	: Adenozin Trifosfat
FESS	: Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
FDA	: Yiyecek ve İlaç Yönetimi
SR	: Supresyon Oranı
CP	: Serebral Palsi
EBS, OA*	: Etki Başlangıç Süresi (Onset of Action)
KES, DCA*	: Klinik Etki Süresi (Duration of Clinic Action)
Dİ, RI*	: Derlenme İndeksi (Recovery Index)

*(İngilizce kısaltması)

RESİM LİSTESİ

Resim 1	: BİS Elektrodu	9
Resim 2	: Burst Supresyon	12
Resim 3	: BİS Monitörü Ekranı.....	12



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1	: α_2 Agonistik Etkiye Sahip İlaçlar.....	20
Tablo 2	: Genel Özelliklerin Gruplara Göre Değerlendirmesi.....	26
Tablo 3	: Nöromusküler Bloker Etki Süreleri.....	27
Tablo 4	: Toplam Esmolol / Deksmetomidin, Benzer Hemodinamiyi Sağlayan Eşdeğer İlaç Dozu.....	28
Tablo 5	: Toplam Roküronyum ve Uygulanan Ek Fentanil.....	29
Tablo 6	: Gruplara Göre Kanama Değerlendirmesi.....	29
Tablo 7	: OAB Değerlendirmesi.....	30
Tablo 8	: KAH Değerlendirmesi.....	31
Tablo 9	: SpO ₂ Değerlendirmesi.....	33
Tablo 10	: ETCO ₂ Değerlendirmesi.....	34
Tablo 11	: BIS Değerlendirmesi.....	36
Tablo 12	: Cerrah Memnuniyeti Değerlendirmesi.....	37
Tablo 13	: Maliyet Değerlendirme.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1	: KES düzeyleri dağılımı.....	27
Şekil 2	: Dİ düzeyleri dağılımı.....	28
Şekil 3	: OAB düzeyleri dağılımı.....	30
Şekil 4	: KAH düzeyleri dağılımı.....	32
Şekil 5	: SpO2 düzeyleri dağılımı.....	33
Şekil 6	: ETCO2 düzeyleri dağılımı.....	35
Şekil 7	: BIS düzeyleri dağılımı.....	36
Şekil 8	: Maliyet düzeyleri dağılımı.....	38

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda orta kulak cerrahisi geçirecek hastalarda kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla bir beta blokör olan esmolol ile bir α_2 agonist olan dexmedetomidin kullanılması klinik ve maliyet üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Genel anestezi altında, 18-65 yaş arası ASA 1-2 fizik durumunda timpanoplasti veya mastoidektomi operasyonu planlanan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Olgulara eşit olarak iki gruba ayrıldı. Tüm olgulara operasyon odasında standart olarak EKG, non-invazif arteriel basınç monitörizasyonu ile ortalama arter basıncı(OAB), kalp atım hızı(KAH), periferik oksijen saturasyonu(SpO₂), bispektral indeks(BİS) ve nöromusküler monitörizasyon (TOF GUARD-SX) uygulandı. Grup E (Esmolol, n=25): Esmolol indüksiyon öncesi 0,5 mg.kg⁻¹ 1 dakikada infüzyon, sonrasında OAB:55-65 mmHg ve BIS 40-50 olacak şekilde titre edilerek 10-200 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ doz aralığında verildi. Grup D (dexmedetomidine n=25) indüksiyon öncesinde 0,5 µg.kg⁻¹.10 dakika sonrasında OAB:55-65 mmHg ve BIS 40-50 olacak şekilde 0,2-0,7 µg.kg⁻¹.st⁻¹ titre edilerek verildi. Tüm olgulara, indüksiyonda 2 mg.kg⁻¹ propofol, 1 µg.kg⁻¹ remifentanil, 0,6 mg.kg⁻¹ rokuronyum uygulandı. İdamesinde her iki grubada 0.25 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ remifentanil infüzyonu yapıldı. Anestezi idamesinde %50 O₂, %50 hava karışımında 1 MAC sevofluran olacak şekilde sevofluran kullanıldı ve end tidal CO₂ 35-40 arasında olacak şekilde ventilasyon sağlandı. İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyonu takiben 1. ve 5. dakika 10.dakika 15.dakika ve takiben operasyon bitimine kadar 15 dk aralıklarla OAB, KAH, SpO₂, BİS, EtCO₂ kaydedildi. Gerekteğinde ek fentanil 1 µg.kg⁻¹ (çalışma ilaçlarıyla kontrol altına alınamayan OAB veya KAH yüksekliği) yapıldı. İki grubun nöromusküler blokaj üzerine etkileri ((**etki başlangıç süresi (EBS)**; rokuronyum uygulamasından maksimum bloğa kadar geçen süre, **klinik etki süresi(KES)**; T1'in maksimum bloktan %25'e geri dönme zamanı, **derlenme indeksi (Dİ)**; T1'in %25'ten %75'e geri dönme zamanı)) olarak kaydedildi. T1>%25 olduğunda antagonizasyon (0,01 mg.kg⁻¹ atropin ve 0,03 mg.kg⁻¹ neostigmin) yapıldı. TOF > %90, spontan solunumu yeterli ve BİS>80 olan hastalar ekstübe edildi. Tüketilen rokuronyum miktarı, fentanil uygulanan hasta sayıları kaydedildi. Anestezi süresi (indüksiyon başlangıcı ile ekstübasyona kadar geçen süre) ile cerrahi süre kaydedildi. Vaka süresince

kullanılan toplam dexmedetomidin ve esmolol dozu (ml.st^{-1}) kaydedildi ve eşdeğer ilaç dozları hesaplanarak maliyet karşılaştırılması yapıldı. Vaka boyunca yapılan ortalama infüzyon dozu (mg.kg^{-1}) (kullanılan toplam doz.anestezi süresi $^{-1}$) hesaplandı.

Bulgular: Olguların demografik verileri benzerdi. Her iki grubunda EBS benzer olmasına rağmen, KES ve Dİ, Grup D’de anlamlı derecede yüksekti. Gruplara göre kanama skorları ve ek fentanil ihtiyacı açısından fark yoktu. KAH 75. ve 120. dakikalar dışında (Grup E’de anlamlı yüksek) benzerdi. EtCO₂’in Grup D’deki indüksiyon sonrası yükseklik dışında, EtCO₂ ve SpO₂ her iki grupta benzerdi. BIS değerleri her iki grupta da hedef OAB’ını sağlamak üzere titre edilse de, Grup D’de 5., 30., 45., 60., 75., 90., 105., 120. ve 135. dakikalarda anlamlı yüksekti ($p<0.05$) Cerrah memnuniyeti açısından iki grup arasında fark yoktu. Maliyet değerlendirmesinde ise Grup E anlamlı düzeyde yüksekti.

Sonuç: Orta kulak cerrahisinde kontrollü hipotansiyon sağlamak üzere kullandığımız desmedetomidin ve esmolol ile ilgili olarak; her iki ajanında uygun olduğunu, ancak, deksmedetomidin ile nöromüsküler blok süresinde uzama ve daha derin anestezi düzeyleri saptanırken, esmolol ile maliyetin daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Esmolol, deksmedetomidin, kontrollü hipotansiyon, orta kulak cerrahisi.

ABSTRACT

Objective: It was aimed to compare the effects of using esmolol, a β blocker, and dexmedetomidine, an α -2-agonist, for controlled hypotension in patients undergoing middle ear surgery on patient's clinic and cost.

Material and method: Fifty patients with ASA I-II (age range: 18-65), who were scheduled to tympanoplasty and mastoidectomy, were enrolled to study and classified into 2 similar groups. Standard ECG, mean arterial pressure (MAP) with non-invasive arterial pressure, heart rate (HR), peripheral oxygen saturation (SpO₂), Bispectral index (BIS) and neuromuscular monitoring (TOF GUARD-SX) were applied to all patients at operating room. In group E (Esmolol; n=25), 0.5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ esmolol was infused over 1 minute before induction and titrated at a range of 10-200 μ g.kg⁻¹.min⁻¹ to maintain MAP between 55 and 65 mmHg after induction. In group D (dexmedetomidine; n=25), 0.5 μ g.kg⁻¹ dexmedetomidine was infused over 10 minutes before induction; then titrated at a range of 0.2-0.7 μ g.kg⁻¹.hr⁻¹ to maintain MAP between 55 and 65 mmHg after induction. Induction was achieved by using 2 mg.kg⁻¹ propofol, 1 μ g.kg⁻¹ remifentanyl and 0.6 mg.kg⁻¹ rocuronium in all cases. In both groups, 0.25 μ g.kg⁻¹.min⁻¹ remifentanyl infusion was used for maintenance. Anesthesia was maintained by 1 MAC sevoflurane in 50% O₂ + 50% air mixture as BIS being 40 to 50 and ventilation was performed as end tidal CO₂ being in a range of 35-40 mmHg. MAP, HR, SpO₂, BIS and EtCO₂ were recorded before induction, after induction and at minutes 1, 5, 10, 15 and; thereafter, at every 15 minutes after intubation. When needed (uncontrolled increase in MAP and HR by study drugs), additional fentanyl (1 μ g.kg⁻¹) and atropine were given. Effects on neuromuscular blockage were recorded in both groups, including onset of action (OA; time from administration of rocuronium to maximum block), duration of clinic action (DCA; time to conversion from maximum block to 25% for T₁), recovery index (RI; time to conversion from 25% to 75% for T₁). When T₁>25%, 0.01 mg.kg⁻¹ atropine and 0.03 mg.kg⁻¹ neostigmine were administrated to antagonize; and patients with TOF>90%, adequate spontaneous respiration and BIS>80 were extubated. Amount of rocuronium consumption, total doses and numbers of fentanyl administration were recorded. Operative time was recorded by including anesthesia time. Total amount of

dexmedetomidine and esmolol doses were recorded during operation and cost estimation was performed by using equivalent drug doses. Mean infusion dose (mg.kg^{-1} [total consumption/anesthesia time]) was calculated.

Findings: Demographic characteristics were similar across cases. Although OA was similar in both groups, DCA and RI were significantly higher in group D. No significant difference was present in bleeding scores between groups. Although BIS values were titrated to maintain MAP at target values, it was significantly higher at minutes 5, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 and 135 in group D ($p<0.05$). There was no significant difference between groups in term of surgeon satisfaction. Cost was significantly higher in group E.

Conclusion: In the assessment of dexmedetomidine and esmolol used to achieve controlled hypotension during middle ear surgery, it was concluded that both agents were feasible. However, a prolongation in neuromuscular block time and deeper anesthesia levels were found with dexmedetomidine, while higher costs were observed with esmolol.

Keywords: Esmolol, dexmedetomidine, controlled hypotension, middle ear surgery .

1. GİRİŞ

Kontrollü hipotansif anestezi arteriyel kan basıncının bilinçli ve reversibl olarak normal değerinin %50 oranında altına veya ortalama kan basıncının 50–65 mmHg ya düşürülmesine ve bu düzeyde sürdürülmesi işlemine denilir (1).

Kontrollü hipotansiyon, kan kaybını azaltıp cerraha iyi bir görüş alanı sağlamak amacıyla ortopedide, beyin cerrahisinde, orta kulak ve burun cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadır (2). Kontrollü hipotansiyon için volatil anestezikler, sempatik antagonistler, sodyum nitroprussid, nitrogliserin, hidralazin, trimetafan, adenozin, fenoldopam, α_2 agonistler gibi çeşitli hipotansif ajanlar kullanılabilir (3). Orta kulak cerrahisinde normotansiyon değerleri bile (mikroskopik cerrahi yapılacağı ve sahanın küçüklüğü göz önüne alınırsa) kanlanmayı artırıp anatomik görüntüyü bozabilir. Bu nedenle kanamanın olmaması ve cerrahi sahanın kansız olması için düşük tansiyon değerleri hedeflenmektedir (2).

Hipotansif ajanlar; hipotansif anestezi uygulamalarında kullanıldıkları gibi hemodinamik kontrol amaçlı da kullanılmaktadır. Anestezi indüksiyonunu izleyen laringoskopi , endotrakeal entübasyon ve ekstübasyon sırasında sıklıkla sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak geçici hipertansiyon, taşikardi ve aritmilerle karakterize kardiovasküler yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler sağlıklı bireylerde tolere edilebilir olmasına karşın hipertansif, koroner arter hastalığı olan ve kardiyak yetmezlikli hastalarda ciddi ve tehlikeli sonuçlar doğurabilmektedir (4).

Orta kulak cerrahisinde operasyon sırasında ve sonrasında özellikle ekstübasyon öncesi, ekstübasyon esnasında ve ekstübasyondan hemen sonra yükselebilen tansiyon değerleri mikro kanamalara ve cerrahinin kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir (2).

Çalışmamızda, orta kulak cerrahisi vakalarında selektif bir beta blokör olan esmolol ile bir alfa 2 agonist olan deksmedetomidinin, kontrollü hipotansif anestezide, klinik etkileri ile, her iki ilacın maliyete olan etkilerinin benzer hemodinamik şartları sağlayan eşdeğer dozlarının hesaplanarak karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

1. KONTROLLÜ HİPOTANSİYF ANESTEZİ

Kontrollü hipotansiyonun yararları ilk defa 1917 de Cushing tarafından vurgulanmış olup, ilk uygulama 1948’de spinal anestezi ile elde edilen sempatik blokaj şeklinde tariflenmiştir. Bu yöntem ile azaltılan kanama; cerrahi görüşün iyileştirilmesini, cerrahi işlemin daha kolay, daha isabetli ve başarılı yapılmasını sağlar. Kanama kontrolü için gereken cerrahi manüplasyonlar azaldığı için dokulara uygulanan travma azalır, işlem süresi kısalmış olur.

Kontrollü hipotansiyon bunun dışında şiddetli hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyonun kontrolünde, vücut ısısının düşürülmesinde kullanılır.

Kan kaybındaki azalma konusunda kesin bir oran verilmesi güç de olsa kontrollü hipotansiyon uygulaması ile kan kaybının %50’ye varan oranda azaltılabileceği düşünülmektedir (1).

2. HİPOTANSİYONUN ORGAN KAN AKIMI ve FONKSİYONLARINA ETKİLERİ

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

Normalde serebral kan akımı, organizma tarafından Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)ın 60–130 mmHg değerleri arasında otoregüle edilir. Kan basıncındaki değişiklikler serebral kan akımına etki eder. Kan akımı azalmasına paralel enerji maddelerinde azalma, glikolitik maddelerde artma olur. OAB’ı 50 mmHg’nin altına düşerse serebral kan akımı yeterli oksijen taşıyamayarak serebral hipoksiye neden olabilir.

KARDİYOYASKULER SİSTEM

Kontrollü hipotansiyon sırasında koroner kan akımı iyi regule edilir ve iskemi nadirdir. Ancak diyastolik arteriyel basınç (DAB) düşüklüğü özellikle taşikardi ile beraber ise veya koroner arter hastalığı varsa iskemi gelişebilir. OAB'nın normal değerlerinin altına düşmesi sonucunda katekolamin salınımı artar, renin anjiotensin aldersteron sistemi aktive edilir. Bu mekanizma ile kan basıncı normale getirilmeye çalışılır. Kontrollü hipotansiyon sonrasında dolaşıma katılan katekolaminlerin etkisi ile taşikardi ve rebound hipertansiyon meydana gelebilir. Bu durum özellikle genç hastalarda görülür. Taşikardinin kontrolü için β blokerler, rebound hipertansiyonun kontrolü için de yine β bloker veya anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI) önerilmektedir.

SOLUNUM SİSTEMİ

Kardiyak output korunduğu sürece fizyolojik ölü boşluk artmaz. Ancak pozisyon ve/veya yüksek havayolu basıncı etkisi ile kardiyak outputta düşme olduğunda ölü boşluk ve şant artarak pCO_2 yükselmesi, pO_2 düşmesi olabilmektedir. Bu nedenle solunumun kontrol edilmesi gerekmektedir.

BÖBREKLER

Renal arteriollerin istirahat tonusu zaten düşük olduğu için hipotansif ilaçlarla belirgin bir genişleme olmaz ve böbrek kan akımı korunur. Hipotansiyon sonrasında gelişen böbrek yetmezliği şiddetli refleks arterioler spazma bağlı olup daha çok hipovolemik hipotansiyona bağlı olarak ortaya çıkar. Sistolik Arteriyel Basıncın (SAB) 50–75 mmHg'nin altına düşmesine neden olan kontrollü hipotansiyon, glomeruler filtrasyonu azaltır, atılımı böbrekler yolu ile olan ilaçların etki süresinde uzamaya neden olur.

KARACİĞER

Hipotansiyon çok şiddetli olmadığı takdirde karaciğer kan akımı iyi korunur ve fonksiyonlarında önemli bir değişiklik olmaz.

3. KONTROLLÜ HİPOTANSİYONDA YÖNTEMLER

Kontrollü hipotansiyonda temel amaç kardiyak outputun ve/veya sistemik vasküler direncin azaltılmasıdır. Bu genellikle fizyolojik ve farmakolojik yollardan sağlanmaktadır. Dolaşan kan volümünün azaltılması yöntemi artık kullanılmamaktadır.

3.1 FİZYOLOJİK YÖNTEMLER

Sıklıkla ilaçlarla birlikte, ilaçların etkisine katkıda bulunmak için kullanılırlar.

a) Kontrollü Solunum: Normal koşullarda venöz dönüşün önemli kısmı intratorasik basıncın negatif olduğu inspiryum sırasında gerçekleşir. IPPV sırasında ise basınç pozitif olup, venöz dönüş güçleşir. Kan basıncı normal olan bir kişide bu etki refleks venöz vazokonstriksiyon ve baroreseptör yolu ile gelişen taşikardi ile kompanse edilir ve kardiyak output fazla etkilenmez. Ancak β bloker veya gangliyon bloke edici ilaçlar valsalva yanıtını önleyerek kan basıncının düşmesine neden olurlar. Bu şekilde bu ilaçlarla kullanılan IPPV efektif bir hipotansiyona katkıda bulunur ve bu ilaçların dozunun azaltılmasına olanak verir. PEEP eklenmesi venöz dönüşü daha da azaltacaktır. Hiperventilasyon ile sağlanan hipokapni de vazokonstriktif etkisi ile kanamayı azaltabilir ancak bu aşırı olduğunda özellikle baş yukarı pozisyonda serebral perfüzyonu bozabilir.

b) Pozisyon: Cerrahi girişim yerinin kalp seviyesinin üzerine kaldırılması ile o bölgenin kan akımı azaltılabilir. Kalp düzeyinin üzerindeki her 2,5 cm'lik yükseklik kan basıncında 2 mmHg düşmeye neden olur. Kan basıncının koldan izlendiği durumlarda serebral perfüzyon için yeterli kan basıncı belirlenirken bu durum dikkate alınmalıdır.

3.2 FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

Bu yöntemler santral sinir sisteminden başlamak üzere değişik düzeylerdeki etkileri ile temelde sempatik blokajla etkili olurlar.

3.2.1.1 İnhalasyon Anestezikleri: Direkt arterioller vazodilatasyon ve vazomotor merkezlerin depresyonu ile hipotansiyon yaparlar. Halotan, Enfluran ve İzofluran tek başına veya gangliyon bloke edici ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Özellikle İzofluran direkt miyokardiyal depresyon yapıcı etkisi olmaması, periferik vazodilatatör etkisinin kolaylıkla düzeltilebilmesi, Halotan ve Enfluran'dan farklı olarak intrakranial basıncı

arttırmaması nedeni ile tercih edilmektedir. Desfluran kan basıncında azalmaya yol açar buna karşın kardiyak output sabit kalır (6).

3.2.1.2 Ganglion Blokajı: Trimetafan ve Pentolinium sempatik gangliyon blokajı ile rezistans ve kapasitans damarlarını genişletirler. Ancak parasempatik ganglionları da etkilerler. Bu etkilerinin en önemli sonucu midriazis ve taşikardidir.

3.2.1.3 Direkt Etkili Yöntemler

3.2.1.3.1 Sodyum Nitroprussid (SNP): Arteriyollerin düz kaslarını, hücrenin sülfhidril grubu ile etkileşerek ve kalsiyumun hücre içine girişini ve hücre içindeki aktivasyonunu inhibe ederek gevşetir. Bu yolla hem prekapiller rezistans, hem de postkapiller kapasitans damarları genişleterek periferik direnci ve venöz dönüşü azaltır; kan basıncını düşürür. Etkisinin hızla başlayıp hızla ortadan kalkması ve kolay kontrol edilebilmesi nedeni ile en çok kullanılan hipotansif ilaçtır.

50 mg'lık kuru preparat halinde bulunur. %5 dextroz içinde %0.01'lik solüsyon (100µg/ml) halinde hazırlanır. Solüsyon hemen kullanımdan önce hazırlanmalı, ışığa duyarlı olduğundan şişe ışık geçirmeyecek şekilde alüminyum veya karbon kağıt ile sarılmalıdır. Dört saatten uzun süre ile kullanılmamalı ve bekletilmemelidir. SNP solüsyonu içine ve serum hattına başka bir ilaç enjekte edilmemelidir. Solüsyonun mavi renk alması SNP'nin parçalandığını gösterir.

İnfüzyona 1µg/kg/dak hızda başlanır ve kan basıncı istenen doza indiğinde infüzyon hızı hastanın yanıtına göre düzenlenir. Kan basıncı 30 sn içinde düşmeye başlar, 1–2 dakika içinde istenen düzeye iner ve infüzyon kesildikten 2-4 dakika sonra düzelir. SNP infüzyonu, direkt kan basıncı ölçümü ile titre edilebilir.

Non enzimatik yolla eritrosit ve plazmada nitrik ve hidrosiyamik aside yıkılır. Hidrosiyamik asit de karaciğerde tiyosulfat ile birleşerek tiosiyanata dönüşür ve idrar ile atılır. Aşırı dozaj serbest siyanid açığa çıkarır. Az miktarda siyanid de B12 vitamini ile birleşir.

Sakıncaları:

Siyanid ve Tiosiyonat İntoksikasyonu: Direkt siyanid etkisi ile metabolik asidoz, toksisite ve ölüme yol açabilmekte, plazma vitamin B12 düzeyini düşürmektedir. Vitamin düzeyi herhangi bir nedenle düşük olanlarda sorun olabilir. Kandaki kritik siyanid düzeyi

0,3 mg/ml olup, toksik düzey ancak 2,5 saat süre ile 1mg/kg'dan fazla veya 24 saatte 0,5mg/kg/saat'den fazla SNP verildiğinde görülür. 4 ila 10 mg/kg doz fataldir. Kobalamin, B12, sülfür eksikliği ve anemisi olanlarda toksisite daha kolay gelişir. Sıklıkla SNP'ye yanıt vermeyen olgularda dozun arttırılması sonucu gelişir. Siyanidin tiosiyana dönüşüm hızı sülfhidril grubu taşıyan sodyum tiosulfat verilerek arttırılabilir. SNP infüzyonundan önce intravenöz olarak 75mg/kg sodyum tiosulfat verilmesi siyanid düzeyini düşürür. Metabolik ürün olan tiosiyanat böbreklerden atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğunda düzey yükselir ve SSS semptomları ortaya çıkabilir.

Toksisite belirtileri, titreme, dispne, kusma, konvülsiyon, rijidite ve nefeste badem kokusu şeklindedir.

SNP'ye dirençli olgular (tolerans, taşıflaksi): Bazı hastalarda başlangıçtan itibaren nitratlara karşı bir direnç vardır, bazılarında da kronik kullanım sonunda taşıflaksi ve tolerans gelişmektedir. Bunun mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte plazma renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu, katekolamin ve vazopressin düzeylerinin artması nöroendokrin ve adaptasyon, plazma volümü artışı, guanilil siklaz desensitizasyonu, nitrik okside dönüşümde azalma süperoksit anyon üretimi Endotelin-1 miktarında artma gibi nedenler ileri sürülmektedir. Hastalara 1 gün önce veya hipotansiyon üresince propranolol veya önceden kaptopril verilmesinin SNP gereksinimini azaltması ve taşıflaksiyi önlemesi bu görüşü desteklemektedir.

Rebound Hipertansiyon: SNP infüzyonu aniden kesildiğinde, plazma renin düzeyinde SNP etkisi ile gelişen artma kan basıncını kontrol değerine çıkarabilir. İnfüzyonun yavaş olarak sonlandırılması ve preoperatif β bloker verilmesi, renin düzeyi normale ininceye kadar hipertansiyonu önleyebilir.

Koagülasyon Bozukluğu: Trombosit aggregasyonunun inhibisyonu ile gelişir ve genişlemiş damarlardan kanamayı arttırabilir.

Vazodilatasyon: İntrakranial volüm artar. Bu durum intrakranial kompliansın düşük olduğu hastalarda intrakranial basıncı arttırabilir. Hiperventilasyon, steroid ve sedatifler kompliansta artış sağlayabilir.

Aritmi ve taşikardi, pulmoner şantlarda artma ve anti-tiroid etkisi gibi sakıncaları vardır.

SNP, yukarıda toksisiteyi arttırdığı belirtilen durumlarda veya hipotiroidide kullanılmamalıdır.

3.2.1.4 Nitrogliserin: Damar düz kasına direk etkisi ile başlıca kapasitans venleri genişletir. Rezistans damarları üzerine etkisi daha azdır bu nedenle sistolik basıncı daha çok düşürür. Diyastolik basıncın fazla düşmemesi koroner ve serebral perfüzyonun korunmasını sağlar bu nedenle koroner by-pass cerrahisinden sonra gelişen hipertansiyonun kontrolünde SNP'ye tercih edilir. Ancak intrakranial basıncı arttırıcı etkisi SNP'den daha fazladır. Nitrogliserin birçok mekanizma ile miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltır ve miyokardiyal oksijen sunumunu artırır (7). Sudaki %5 lik çözeltisi %0,01 (0,1 mg/ml) oranında dekstroz ile sulandırılır. Etkisi daha yavaş ve zayıftır. Kan basıncı infüzyon kesildikten 10- 20 dakika sonra normale döner. Rebound hipertansiyon görülmez. Işıktan etkilenmez, toksik metaboliti yoktur.

3.3 DİĞER YÖNTEMLER

Yukarıda değinilen yöntemler dışında sempatik blokaj ile hem arterioller hem venöz tonusu azaltan spinal ve epidural anestezi (bu yolla sağlanan hipotansiyonun kontrolü güçtür), adenosin ve ATP (direk arterioller etki), prostaglandin E1, fentolamin, droperidol (başlıca β -blokajı), verapamil, nifedipin ve diltiazem (Ca kanal blokajı), tetradoksin (Na kanal blokajı) ve ketanserin (serotonin antagonisti) hipotansiyon amacı ile az da olsa kullanılmaktadır.

4. KONTROLLÜ HIPOTANSİYONUN UYGULAMA YERLERİ

- a) Nöroanestezide; anevrizma, arteriovenöz malformasyon ve tümör cerrahisi, laminektomi girişimleri.
- b) Plastik cerrahide; rekonstrüktif baş- boyun cerrahisi, rinoplasti, mikrovasküler cerrahi.
- c) KBB de; orta kulak cerrahisi, rinoplasti, FESS, larenjektomi, paratidektomi girişimleri.
- d) Periferik vasküler cerrahide; aort koarktasyonu.
- e) Ortopedide; kalça protezi, skolyoz cerrahisi.

- f) Genel cerrahide; hepatobiliyer, pankreatik, aortik ve kolorektal girişimler.
- g) Kardiyak cerrahide; koroner arter by-pass cerrahisinden sonra ortaya çıkan, anastomoz hatlarını zorlayan ve iskemiye neden olan sistemik hipertansiyonun ve pulmoner ödeme neden olabilen pulmoner hipertansiyonun kontrolünde.
- h) Feokromasitoma cerrahisi sırasında aşırı kan basıncı yükselmelerinin önlenmesinde
- i) Uygun kan bulunmasında güçlük olan ve/veya transfüzyon istemeyen hastalardaki girişimlerde.

Kontrollü hipotansiyon uygulamalarında yapılması planlanan cerrahi girişimin özelliğine göre hipotansiyonun derecesi belirlenmelidir. İzlemde özellikle kan basıncının fazla düşürülmesi planlanan hastalarda invaziv arteriyel monitörizasyon yapılmalıdır. Premedikasyonda atropinden kaçınılmalı, indüksiyonda taşikardi yapıcı kas gevşetici ilaçlar kullanılmamalıdır.

Kontrollü hipotansiyondan kaçınmamız gereken hastalıklar arasında ciddi kardiyak hastalık, miyokardiyal iskemi, akciğer, böbrek ve karaciğerin parankimal hastalıkları, santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları, addison hastalığı, gebelik, kontrol edilmemiş hipertansiyon, hipovolemi, anemi sayılabilir.

Kontrollü hipotansiyon sırasında gelişen, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve fizyolojik ölü boşluk artışı, kronik solunum sistemi hastalığı olanlarda gaz değişimini önemli ölçüde bozabilir.

5. KONTROLLÜ HİPOTANSİYONUN KOMPLİKASYONLARI

Komplikasyonlar hipotansiyonun süresi ve derecesi ile artar. Genellikle 1–1,5 saati geçmeyen, 80mmHg altına düşmeyen hipotansiyon iyi tolere edilir. Ancak hipotansiyonun aşırı olduğu durumlarda serebral ve miyokardiyal kan akımının azalması ile kalıcı iskemik hasar gelişebilir. Kan basıncı ve EKG'nin yakından izlenmesi, sistolik kan basıncının, diyastolik kan basıncının peroperatif değerinin altına düşürülmemesine dikkat edilmesi ile iskemik hasar önlenabilir.

Bazen de, istenen düzeyde hipotansiyon elde edilemez ve daha fazla ilaç verilerek, bu ilaçların yan ve toksik etkileri ile karşılaşılır. Klinik dozlarda belli bir ilaç ile istenen etki sağlanamıyorsa, dozu daha fazla arttırmak yerine başka bir ilaç ile kombine etmek daha doğru olacaktır.

Nadiren reaksiyoner kanama, uzamış kanama, görme bulanıklığı, renal bozukluk, tromboembolik fenomen, kardiyak arrest ve ölüm oluşabilir (1).

BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

BİSPEKTRAL İNDEKSİN GELİŞİMİ

BİS 1985 Yılından beri ASPECT TIBBİ SİSTEMLERİ tarafından geliştirilen kompleks, özel bir EEG parametresidir (8-11). BİS; EEG sinyalinin bileşenleri arasında akut faz etkileşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir (12,13).

Alın ve temporal bölgeye yerleştirilen elektrodu dışında cilt altı iğne elektrotları ile de çalışıp EEG sinyallerini algılar (Resim 1) (10,11).



Resim 1. BİS elektrodu

0 (isoelektrik EEG) -100 (tamamen uyanık) arası bir değer verir.

BİS degerleri ve klinik durum

- 81 - 100 - Uyanıklık Senkronize yüksek frekans aktivitesi
- 61 - 80 - Uyanıklık alt sınırı Senkronize normal frekans aktivitesi
- 41 - 60 - Hafif hipnotik düzey Normal düşük frekans aktivitesi
- 1- 40 - Derin hipnotik düzey EEG’de bir miktar baskılanma
- 0 - İzoelektrik EEG

Beta (13-30 Hz) - uyanık, çalışan(BİS 80-100)

Alpha (8-13Hz) - uyanık, gevşemiş(BİS 60-80)

Teta (4-8Hz) - uykulu, uyuşuk(BİS 40-60)

Delta (<4Hz) - derin uykulu, iskemi (BİS 20-40)

İzoelektrik hat - beyin ölümü(BİS 0): lineer

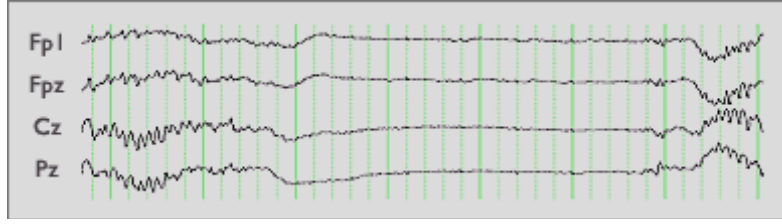
BİS monitörü esas olarak anestezi derinliğini ölçmek için geliştirilmiştir. “Food and Drug Administration” (FDA) 1996 yılında, beyinde anestezi etkinin bir göstergesi olarak elektroensefalogram (EEG) parametrelerini ölçüt alan yeni bir monitöre onay vermiştir (12-15). Ancak günümüzde anestezi dışında yoğun bakım ünitelerinde ağırlıklı olmak üzere akut beyin hasarlı ve kardiyak arrest olgularının resüsitasyon sonrası bilinç durumunun takibinde de kullanılabilmektedir (16-19). Yine son zamanlarda beyin ölümünün tanısında da kullanılmasına yönelik çalışmalar vardır (20).

Bispektral Elektroensefalografik Sinyal Analizi

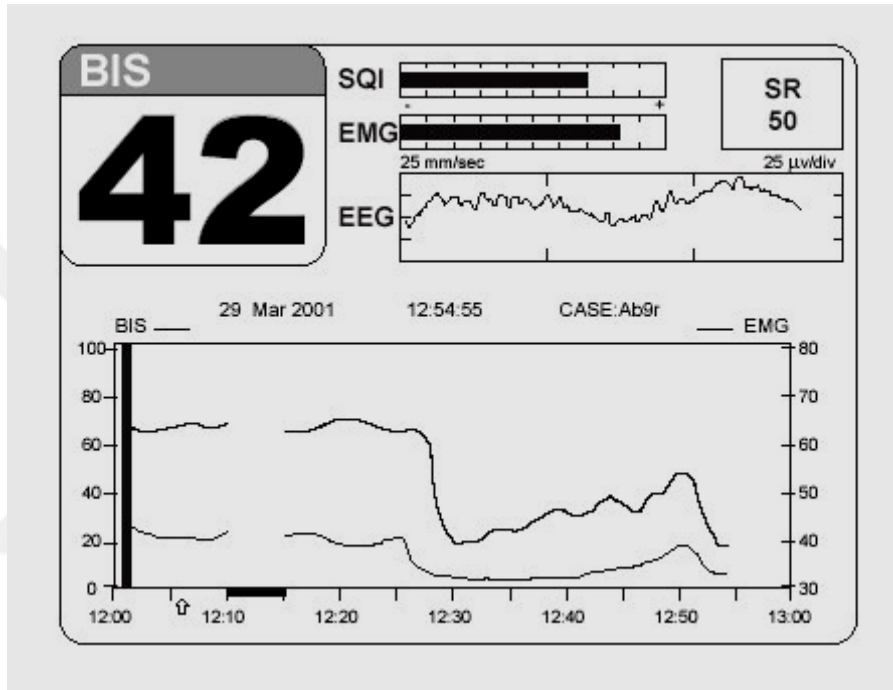
BİS EEG sinyal analizi Rampil (21) Sigl ve Chamoun (15) tarafından araştırılmıştır. O güne dek çoğu EEG sinyal analizi, EEG sinyalinin belirli bir zaman dilimindeki frekansını inceleyen bir tür spektral analiz şeklinde olmuştur. Frekans analizi EEG sinyalini “Fourier” analizine göre bir dizi dalga işaretine indirgemıştır. Her dalga işaretinde amplitüd, frekans ve faz açısı tanımlıdır. Amplitüd her bir tepe-taban geriliminin yarısıdır, frekans bir saniyedeki dalga sayısıdır, faz açısı ise dalga işaretinin başlangıcının birim zamana göre konumunu tanımlamaktadır. “Fourier” analizinin

çıktısında EEG dalgasını oluşturan dalga işaretlerinin frekans, amplitüd ve fazları birleştirilerek histogramda tek bir dalga gösterilir. Dolayısıyla, patlama baskılanma gibi, birim zaman içinde ani olarak değişen dalgaların analizi sorunlu olur. Geleneksel spektral analiz faz verisini dikakate almaz ve frekansların korele olmadığını (lineer olduğunu) varsayar. Tam tersi, BİS analizi frekansların uyumlu olabileceğini varsayar ve faz verisini frekans bantlarındaki biyokoherens adı verilen eşleşme için kaynak olarak kullanır. EEG 14 fazlarının birbiriyle ilişkileri hakkında henüz çok şey bilinmemektedir. Fakat genel kanı uyanık beyinde birbirinden bağımsız pek çok sinyal üretiminin olduğu ve bunların birbiriyle senkronizasyonunun az olduğu yönündedir. Beyin uykuya daldıkça aktif sinyal üreteçlerinin sayısı da azalacak ve oluşan EEG'deki sinyal kaynakları daha fazla eşleşme (biyokoherens) gösterecektir. Ek olarak BİS analizi, bilindik spektral analiz ile olduğundan daha fazla gürültü baskılama sağlayan özellikler içerir (21). Dolayısıyla BİS analizi yakalanan EEG sinyalinden bilindik spektral analizin yakalayabildiği frekans ve amplitüd bilgisinin ötesinde çok daha fazla bilgi eldesini sağlayabilmektedir. BİS'in 0-100 arası değerini belirleyen ve belli ağırlıklarla hesaplamaya katılan 3 tanımlayıcı faktör vardır:

Göreceli Beta Oranı (Relative Beta Ratio): Bu EEG spektral güç logunda siklik gözlemine dayanır (bir başka deyişle o dakika kaydedilen EEG içinde tüm dalgaların sıklığına dayanarak bir grafik yapıldığında, 30 ila 47 Hz arasında gözlenen dalgaların gücünün 11-20 Hz arasında gözlenen dalgaların gücüne oranıdır: $P30-47 \text{ Hz} / P11-20 \text{ Hz}$) (Bu faktör özellikle yüzeyel hipnotik durumlarda faydalıdır.) **Synch-FastSlow:** Bu bispektral güç dalga logunda 0.5-47 Hz arası dalgaların 40-47 Hz arası dalgalara oranıdır ($B0.5-47 \text{ Hz} / B40-47 \text{ Hz}$), delta, teta ve beta dalgalarının sırayla 1.5-3.5 Hz, 3.5-7.5 Hz ve 12.5-30 Hz arasındır. **Burst-Suppression:** İzoelektrik sessizliğin yaşandığı zaman göstergesidir. (Burst suppression denmesinin nedeni EEG de bir anlamda patlamalar gözlenen hızlı ve yavaş dalgaların periyodik düzeninde aniden izoelektrik hattın gözlenmesidir, patlamalar baskılanmıştır) (Resim 2) (10,19,22).



Resim 2. Burst Supresyon



Resim 3: BIS monitörü ekranı

BIS monitörü; Sinyal kalite indeksi, baskılanma oran (SR; supression ratio), elektromyografi (EMG) aktivitesi, EEG dalga şekli hakkında bilgi verir. (Resim 3). SR önceki 63 saniyelik periyot boyunca EEG'nin voltaj kriterleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir. İzoelektrik EEG sinyali $SR=100$ 'dür. İzoelektrik sinyali olmadığında $SR=0$ olarak görüntülenmektedir. Elektromiyografik güç BIS yükselişlerinde EMG etkisini gösterir. Örneğin 40-50 desibel üstünde olması BIS'te ciddi etkileşime sebep olabilir.(10)

BİS ENDEKSİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Beyindeki anestezi konsantrasyonu
- Analjezi seviyesi
- Cerrahi stimülasyon
- Nörolojik hastalık, ensefalopati, serebral iskemi
- Hipotermi
- Genetik olarak belirlenmiş düşük voltaj durumları
- Sedasyonun cinsi (Ketamin kullanıldığında EEG aktive olup BİS yüksek olabilir.)
- Aminofilin ve katekolaminler BİS'i yükseltirken, ses ve ısı etkisi tartışmalıdır.
- BİS indeksinin elektromiyogramdan (EMG) etkilendiği bildirilmiştir.
- Kas gevşetici verilmesi BİS indeksini ve EMG aktivitesini belirgin düşürür.

Anestetik Ajanların Paradoksal Etkileri

- N₂O Kesilmesi: Paradoksal BİS azalması (Delta ve teta dalgaları artar)
- Ketamin : Paradoksal BİS artışı (Beta artarken, delta dalgaları azalır)
- Isofluran: Paradoksal BİS artışı (Alfa ve Beta dalgaları artar)
- Halothan: Yüksek BİS (Değişik Kortikal Etki)

Elektrikli Aletlerin BİS ile Etkileşimi

- Atrial Pace: BİS artışı (Elektrik interferans)
- Isıtıcı Battaniye: BİS artışı (Hava titreşimi)
- Endoskopik shaver: BİS artışı (Shaver osilasyonları)
- Elektromagnetik sistem: BİS artışı (Elektromagnetik interferans)

Değişik Klinik Durumlarda BİS

- Hipoglisemi: BİS azalması (Delta ve teta artar, alfa dalgaları azalır)
- Kardiyak arrest : BİS azalması (Serebral perfüzyon azalır)

- Hipovolemi: BİS azalması (Serebral perfüzyon azalır)
- Hipotermi: BİS azalması (Anestetik ajanların etkisinin artışı)

Anormal EEG Paternleri Nedeniyle BİS' in Etkilenmesi

- Postiktal dönem: Düşük BİS (Delta dalgaları artar)
- Alzheimer : Düşük BİS (Beta dalgaları azalır)
- CP (Cerebral Palsi): Düşük BİS (Anormal mental fonksiyon)
- Hipotermi
- Genetik olarak belirlenmiş düşük voltaj durumları (Düşük voltajlı EEG)
- Ağır beyin hasarı Düşük BİS (Nörolojik hasar)
- Beyin ölümü BİS=0 (izoelektrik hat)
- Sedasyonun cinsi (Ketamin kullanıldığında EEG aktive olup BİS yüksek olabilir)
- Aminofilin ve katekolaminler BİS'i yükseltirken, ses ve ısı etkisi tartışmalıdır.
- BİS indeksinin eletromiyogramdan (EMG) etkilendiği bildirilmiştir.

BİS indeksinin EMG'den bu denli etkilenmesi yanlış değerlendirmeye yol açabilir (23).

EMG ve Kas Gevşeticilerin Etkisi

- Kas gevşetici verilmesi BİS indeksini ve EMG aktivitesini belirgin düşürür.
- Nondepolarizan Kas Gevşeticiler : BİS azalır (EMG artefaktı ortadan kalkar)
- Süksinilkolin: BİS azalır (Artefakt)
- Neostigmin ile antagonizasyon: BİS artar (aferent uyarı artışı)

Sedatif İlaçların BİS Üzerine Etkisi

Değişik sedatif ilaçların (benzodiyazepin veya opioid) BİS üzerine etkisi farklı olabilmektedir. Anestezide hipnotik ilaçlar kullanıldığında BİS, cerrahi insizyona olan hareketle yüksek korelasyon gösterirken, opioidler eklendiğinde bu ilişkinin bozulduğu

gösterilmiştir. Aynı şekilde propofol anestezisine alfentanilin eklenmesi bazal BİS değerlerine etki göstermezken, ağırlı uyaranla olan BİS yükselişini baskılayabilmektedir. Yüksek doz alfentanil ile BİS indeksinde minimal düşüş gözlenirken remifentanil ile BİS indeksinde doza bağımlı bir düşüş saptanmıştır (10,24).

FARMAKOLOJİ

Laringoskopi, endotrakeal entubasyon ve ekstubasyona yanıt olarak gelişen kardiyovasküler değişikliklerin tedavisi için değişik ilaçlar ve teknikler uygulanabilmektedir. Bu tedavi için kullanılması gereken ideal ilacın etkisinin hızlı başlaması, güvenilir olması ve amaca uyan bir etki süresine sahip olması gerekmektedir (25).

Kontrollü hipotansiyon için volatil anestezikler, sempatik antagonistler, β -adrenoreseptör antagonistleri, kalsiyum kanal antagonistleri, opioidler, direk etkili vazodilatatörler, sodyum nitroprusid, nitrogliserin (gliserin nitrat), hidralazin, trimetafan, adenozin, fenoldopam, α_2 agonistler gibi çeşitli hipotansif ajanlar kullanılabilir (3).

Bazı durumlarda, hipotansiyon ve bradikardi gibi hemodinamik etkiler bir yan etki gibi düşünülmesine rağmen, kontrollü hipotansiyon gibi özel durumlarda düşük kan basıncı arzu edilen bir durum olabilir.

Kontrollü hipotansiyon amacıyla en sık kullanılan ajan olan sodyum nitroprusid (SNP) , endoskopik sinüs cerrahisinde vazodilatasyon ile mukozal kapillerlerden kan akımını artırarak cerrahi sırasında mukozal kanamada artışa neden olmaktadır (26,27). Bu ajanın ayrıca taşiflaksi, siyanid toksisitesi, refleks taşikardi, hipoksik pulmoner vazokonstruksiyona bağlı azalmış arteriel O₂ basıncı (28) ve rebound hipertansiyon oluşturma gibi yan etkileri de vardır (3). Potensi yüksek olduğu için kan basıncını çok fazla düşürebilir.

Nitrogliserin teorik olarak etkili sayılsa da potensinin düşük olması nedeniyle pratik uygulamada pek kullanılmaz.

Trimetafan, gangliyon blokajı ile hipotansiyon yapar. Kardiyak output ve serebral kan akımında düşmeye neden olur derin ve uzun hipotansiyon gereken durumlarda EKG de iskemik değişikliklere neden olabilir (29).

Labetolol α - β blokerdir. İnhalasyon ajanları ile birlikte kullanıldığında derin hipotansiyona neden olabilir, bradikardi ve miyokardiyal depresyon yapabilir. Ayrıca derlenme süresi çok uzundur.

Adenozin ise potent bir vazodilatatör ajandır. Derin hipotansiyona neden olur. Kardiyak output artar, serebral kan akımı artar ancak atrioventriküler düğümde depresyon yapıcı etkisi olduğu için kalp bloğuna yol açabilir. Ayrıca renal kan akımında azalmaya neden olur ve idrar çıkışını kontrollü hipotansiyon süresince azaltabilir (29).

İzofluran ile anestezi uygulanan hastalarda ılımlı dozlarda esmolol hipotansif anestezi için güvenli ve uygun bir ajandır. Refleks taşikardi veya anlamlı rebound hipertansiyon gözlenmemiştir. OAB vaka boyunca, başlangıç değerlerine göre %30 oranında düşük olarak izlenmiştir (30).

Opioidler entubasyona ve ekstubasyona bağlı hemodinamik değişiklikleri azaltmak amacıyla en sık kullanılan ilaçlardır. Ancak opioidler bazı hastalarda solunum depresyonuna sebep olabilirler ve derin hipotansiyona yol açabilirler.

Günümüzde daha az yan etkisi bulunan kısa etkili β blokerler ve α_2 agonistler bu amaçla opioidlerin yerini almış bulunmaktadır (4).

ESMOLOL

Klasik β blokerler uzun yarı ömürleri nedeniyle perioperatif süreçte pek tercih edilmemektedirler.

Esmolol kardiyoselektif, çok kısa etki süreli ($t_{1/2}$ eliminasyon zamanı yaklaşık 8 dakika) bir β adrenerjik blokerdir. Kan basıncını ve daha belirgin olmak üzere kalp hızını düşürür. Hızlı ve kolay titre edilebilir bir kan basınç kontrolü sağlar (31). β adrejenik reseptörlere olan nisbi yüksek affinitesi sayesinde, bronkospazm hikayesi olan hastalarda gayet iyi tolere edilir. Bozuk kardiyak kontraktileteye sahip ve özellikle yüksek dolum basıncına sahip hastalar için ideal değildir. Esmolol günümüzde sık kullanılan sodyum nitroprussid ve nitrogliserine göre taşikardi oluşturmaması ve cerrahi alan kanlanmasını azaltması yönünden avantajları olan bir ajandır (32,33). Esmololün intraoperatif anestezik ajan ihtiyacını azalttığı da belirtilmektedir (34).

Esmolol fenoksipropanolamin çekirdeği içeren C₁₆H₂₆NO₄'ün ampirik formülasyonudur. Moleküler ağırlığı 331,8 Kd dur. Yapısal olarak metaprolola benzer ancak bir ester bağı farkı ile kardiyoselektivite ve hızlı deaktivasyon özelliğine sahip olmuştur. pKa 9,5 olup suda ve alkolde çözünabilir (35).

Tedavi edici dozlarda anlamlı intrinsik sempatomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Esmololün beta blokajının derecesi kandaki düzeyleri ile orantılıdır.

Esmolol beta blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur. Faz 4 depolarizasyonu azaltır, böylece otomatisiteyi baskılar, A-V iletiyi uzatır, sinüs siklusu süresinde artış sağlar ve sinüs düğümünün geri dönüş süresini arttırır. Normal sinus ritmi ve atrial uyarı sırasında A-H aralığında (atrium ile his demeti arasındaki ileti hızı) uzama ve antegrad wenkebach siklus süresinde artış sağlar.

Esmolol, ester bağlarının eritrosit sitoplazmasındaki esterazlar tarafından (plazma kolinesterazları ya da eritrosit membranındaki asetilkolinesterazları tarafından değil) hidrolizi ile hızla metabolize olur. Metabolizması hepatic ya da renal kan akımından etkilenmez.

Esmololün total vücut klirensi 285 ml/dak. dağılım yarı ömrü yaklaşık iki dakika ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık sekiz dakikadır. 50–300 µg/kg/dak dozlarında kararlı durum kan düzeylerine beş dakika içinde ulaşılır. Esmololün kandaki kararlı durum düzeyleri bu doz aralığında ender olarak artar ve eliminasyon kinetiği bu doz aralığında dozdan bağımsızdır. Kandaki kararlı durum düzeyleri infüzyon süresince korunur ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır. Bu özelliği hasta yanıtına göre titre edilebilme olanağı sağlar. Bolus uygulanmasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dakikada başlar (36).

Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın %2'si idrarla değişmeden hızla atılır. Esmololün metabolizasyonu sonucu serbest asit ve metanol oluşur. Asit metaboliti Esmolol aktivitesinin 1/1500 'üne sahiptir, ancak kandaki düzeyleri beta blokaj etkisi göstermez. Renal yetmezlikte kan düzeyleri artabilir ancak toksik etki beklenmez.

Esmolol insan plazma proteinlerine (Albumin) %50 oranında, asit metaboliti ise %10 oranında bağlanır. Anestezik ajanlar esmololün kardiyak depresan etkilerini arttırır. Katekolamin tüketen ilaçlar (Rezerpin) ile birlikte verildiğinde additif etki oluşturabilir.

Laringotrakeal entübasyona bağlı meydana gelen hipertansiyon ve kalp atım hızı artması serebrovasküler patolojisi olan hastalarda (kafa içi yer kaplayan oluşum, anevrizma, a-v malformasyon vb.) intraserebral kanamaya yol açabilir. Esmolol'un laringotrakeal entübasyonda kullanılması bu tür komplikasyonları azaltır (37). Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik arter basıncının idamesi çok önemlidir.

Esmolol diastolik arter basıncını sistolik arter basıncına göre, kan basıncını kalp hızına göre daha az düşürerek sistemik kan basıncını ve kalp atım hızını kontrol altına almaktadır (38,39).

Operatif kanama damarların kesilmesi sonucunda oluşmaktadır. Eğer kesilen damar arteriel ise OAB ile kapiller ise kapiller yataktaki kan akımı ile venöz ise venöz dönüş ve venöz tonus ile alakalı olarak kanamaya neden olmaktadır.

Esmololün anestezide kullanımı (preoperatif, peroperatif veya postoperatif dönemde);

- 1) Anksiyeteye bağlı semptomların tedavisinde premedikasyon amaçlı
- 2) Antihipertansif
- 3) Antiaritmik
- 4) İskemik kalp hastalıkları tedavisinde
- 5) Hipertrofik kardiyomiyopatide preoperatif pulmoner arter akışını ve arteriyel oksijen saturasyonunu düzeltmek amacıyla
- 6) Kafa travmaları ya da subaraknoid kanarnalarda artan sempatik aktiviteyi azaltmak amacıyla kullanılır.

Dozaj ve Uygulama

Esmolol bolus ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Bolus dozu:

0, 5–3 mg.kg⁻¹'dir.

İnfüzyon dozu: 300–500 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ yükleme dozu sonrası 50–200 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ infüzyondur.

Yan Etkiler

Beta bloker kullanımına bağılı yan etkiler esmolol kullanımında da görölür.

1) Bronkokonstrüksiyon: Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri inhibe etmektedir ancak yüksek dozlarda esas olarak bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar.

2) Hipotansiyon: Doza bağımlı olarak meydana gelir ve dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi sonrası 30 dakika içinde normale döner.

3) Bradikardi: Bolus dozlarında oluşabilen bir yan etkidir.

4) Konjestif Kalp Yetmezliği

5) Santral Sinir Sistemi bulguları: Baş dönmesi, uyuklama, konfüzyon, baş ağrısı, ajitasyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

6) Gastrointestinal sistem bulguları: Bulantı, kusma, çok azında dispepsi, konstipasyon ve ağızda kuruluk gibi yan etkiler görölabilir.

7) Deri: Uygulama yerinde enflamasyon ve sertleşme ile ilişkili yerel reaksiyonlar, çok az miktarda ödem, eritem, deri renginin değişmesi, infüzyon bölgesinde yanma hissi, tromboflebit (ajanın uygun dilüsyonu 5 mg/ml ile engellenebilir) gibi lokal yan etkiler görölmüştür.

Kontrendikasyonları

1)Ciddi bradikardi (<50 atım/dak)

2)A- V kalp bloğu

3)Kardiyojenik şok

4)Belirgin kalp yetmezliği (38)

DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif bir α_2 adrenoreseptör agonistidir. Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında α_1 ve α_2 reseptörler bulunmaktadır ve α_2 reseptörler tüm vücutta yerleşmişlerdir (SSS, damar düz kası gibi efektif organlar ve özellikle sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilen dokular). Yapılan radyoligand bağlama çalışmalarında α_2 adrenoreseptörlerin α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} ve α_{2D} sub tipleri olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1 : α_2 agonist etkiye sahip ilaçlar

İlaç Adı	T1/2 (saat)	α_2 / α_1	Agonist
Klonidin	9	200	Parsiyel
Mivazerol	4	400	Pür
Deksmedetomidin	2	1600	Pür

α_2 agonist bir ajan olan deksmedetomidine, sempatik sinir uçlarındaki α_2 adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu ile noradrenalin salınımını engeller.

Bu etki ile santral sinir sisteminde sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncında ve kalp hızında azalmaya neden olurken aynı zamanda sedasyon ve anksiyoliz de oluşturur (40). Endotrakeal entübasyon ve cerrahi strese yanıtta hemodinamik stabiliteyi, anestezi ve opioid ihtiyacında azalmayı, sedasyon, anksiyoliz ve analjeziyi sağlar. Sempatik tonusun azalması ve periferik noradrenalin salınımını azalması ile α_2 agonistler çoğu cerrahi işlemde kritik dönemlerdeki hipertansif yanıtları azaltırlar. Spinal kordtaki α_2 reseptörlere olan etki ile de analjezi sağlanır. SSS'deki çoğu adrenoreseptörlerin noradrenerjik yollar ile beyin sapında özellikle de beyinde predominant noradrenerjik nükleus olan lokus seruleus'da yüksek reseptör dansitesi vardır.

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeri olan deksmedetomidinin moleküler ağırlığı 236,7 ve moleküler formülü $C_{13}H_{18}N_2HCL$ 'dir (40). pKA' 7,1, pH'ı 4,5–7 arasında olan deksmedetomidine berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Yaklaşık

6 dk.'lık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı; ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Radyoaktif işaretlenmiş dozunun %95'i idrarla ve %4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Major atılım metabolitleri glukoronoidlerdir. Deksmetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Deksmetomidinin invitro olarak CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiştir, fakat bu inhibisyonun klinik önemi tam olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir (41).

Deksmetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak post-sinaptik α_2 adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve inhibitör pertusis toksisine duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak potasyum kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. α_2 selektivitesi düşük ve orta derecedeki dozların yavaş verilmesiyle görülmektedir.

Deksmetomidin genellikle mekanik ventilasyondaki erişkin hastalarda sedasyon amacıyla kullanılan bir ajandır. Çok merkezli bir çalışmada (295 olgu) , yoğun bakım ünitesinde koroner arter bypass cerrahisi sonrasında sedasyon sağlamaları açısından deksmedetomidin ve propofol karşılaştırılmıştır. Sternum kapatılırken 1 $\mu\text{g/kg}$ deksmedetomidin uygulanmış, ardından Ramsey Sedasyon Skalası asiste ventilasyon sırasında ≥ 3 veya ekstübasyon sırasında ≥ 2 olacak şekilde infüzyona (0,2 – 0,7 $\mu\text{g/kg}$) devam edilmiştir. Ortalama sedasyon düzeyleri, ventilatörden ayrılma döneminde ve ekstübasyon sırasında benzer iken deksmedetomidin grubunda ventilatörde kalma süresi daha kısa saptanmıştır. Morfin kullanımı deksmedetomidin grubunda daha az olmuştur (%28–69). Ventriküler taşikardi deksmedetomidin ile sedatize olgularda gözlenmezken, propofol verilen olgularda %5 oranında ortaya çıkmıştır. Bu olgularda beta bloker, antiemetik, diüretik ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç gereksinimi de az olmuştur (42).

Deksmetomidin analjezi oluşturan, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilecek bir ajan gibi görülmektedir. α_2 adrenerjik agonistlerin opioid analjezisini potansiyalize ettikleri gösterilmiştir. Uzun süredir klinik kullanımda bulunan klonidin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır. İmidazolin sınıfından bir α_2 adrenerjik agonist olmakla beraber bir miktar α_1 agonist özelliği de vardır. Çok selektif α_2 agonist olan deksmedetomidinin analjezik etkisi çoğu çalışmada araştırılmıştır. α_2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını %10–15

oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adrenoseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Deksmetomidinin analjezik koruyucu etkisi pre-emptif anajezik etki veya rezidüel aditif etki ile açıklanabilir.

Bizde bu çalışmada, KBB kliniği tarafından ameliyathanemizde yapılacak orta kulak cerrahisinde bir beta blokör olan esmolol ile bir alfa 2 agonist olan dexmedetomidinin, kontrollü hipotansif amaçlı; hedef tansiyon ve operasyon koşullarının sağlanmasında uygulama koşulları ve maliyet açısından karşılaştırılmasını amaçladık.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurul ve hastaların onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Genel anestezi altında 18-65 yaş arası ASA 1-2 risk grubu timpanoplasti veya mastoidektomi operasyonu planlanan 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri; kararsız koroner arter hastalığı, 2-3. derece kalp bloğu, sinüs bradikardisi, obezite, iyi kontrol edilmeyen astım, nöromusküler hastalık öyküsü, madde bağımlılığı olan, verilecek ilaçlara allerjisi olan, antihipertansif ve antikoagülan ilaç kullanımı olan, gebelik laktasyon durumu olan, karaciğer ve böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalar.

Tüm olgulara operasyon odasında standart olarak EKG (Drager Infinity Delta), non-invazif arteriel basınç monitörizasyonu ile ortalama arter basıncı(OAB), kalp atım hızı(KAH), periferik oksijen satürasyonu(SpO₂), bispektral indeks(BİS) (Infinity® BISx® SmartPod®) ve nöromusküler monitörizasyon (TOF GUARD-SX®) uygulandı. Periferik ven kanülasyonu sonrası premedikasyonu (0.03 mg.kg⁻¹ midazolam (Dormicum®) (İV)) takiben, ilk saatte 10 ml.kg⁻¹ ve takip eden saatlerde 5 ml.kg⁻¹.st⁻¹ olacak şekilde %0.9 NaCl infüzyonuna başlandı.

Grup E(Esmolol, n=25) (Brevibloc® ; Baxter Healthcare Corporation, Marion, North California, USA) indüksiyon öncesi 0,5 mg.kg⁻¹ 1 dakikada infüzyon, sonrasında infüzyon hızı OAB:55-65 mmHg ve BİS 40-50 olacak şekilde titre edilerek verildi. Grup D(dexmedetomidine n=25) (Precedex®, Abbott Laboratuvarı, North Chicago USA) indüksiyon öncesinde 0,5 µg.kg⁻¹ 10 dakika sonrasında infüzyon hızı OAB:55-65 mmHg ve BİS 40-50 olacak şekilde titre edildi. Vaka süresince kullanılan toplam dexmedetomidine ve esmolol dozu (ml) kaydedildi. Benzer hemodinamiyi sağlayan eşdeğer ilaç dozları hesaplandı (µg.kg⁻¹.dk⁻¹). Olgulara 2 dakikalık preoksijenasyonu takiben, indüksiyonda 2 mg.kg⁻¹ propofol (Fresenius Kabi %2, Germany), 1 µg.kg⁻¹ remifentanil (ultiva®), 0,6 mg.kg⁻¹ roküronyum uygulandı. İdamesinde her iki grubada 0.25 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ remifentanil infüzyonu yapıldı. BİS değeri 60'ın altına düştükten ve TOF=0 değeri sonrası endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Kas gevşemesi idamesi TOF monitörizasyonuna göre TOF %25 görüldüğünde 0,15 mg.kg⁻¹ roküronyum ile

sağlandı. EtCO₂ 35-40 aralığında olacak şekilde %50 O₂, %50 hava karışımında 1 MAC sevofluran kullanıldı. Operasyon sonunda T1 %25 olduğunda antidot (atropin 10 µg.kg⁻¹ ve neostigmin 40 µg.kg⁻¹) uygulandı. Spontan solunumu yeterli ve BİS>80 olan hastalar ekstübe edildi.

Devam eden hipertansiyon ve taşikardi (bazal değer %20 üzerinde OAB ve KAH) durumunda 1 µg.kg⁻¹ fentanil ek doz uygulanması planlandı. İlaç infüzyonları operasyon bitimine 10 dakika kala yarı doza indirilerek operasyon bitiminde kapatıldı.

Olguların OAB değerinin 50 mmHg'nin altında olması; hipotansiyon, KAH 'ın 45 atım.dk⁻¹ altında olması bradikardi olarak kabul edildi ve tedavisinde efedrin(5 mg), atropin (0,5mg) uygulanması planlandı.

Olguların kontrol altına alınamayan hemodinamik durum, intraoperatif anaflaksi durumu ve ciddi kanama durumlarında çalışmadan çıkarılması planlandı.

İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyonu takiben 1., 5., 10., 15.dakika ve takiben operasyon bitimine kadar 15 dk aralıklarla OAB, KAH, SpO₂, BİS, EtCO₂ kaydedildi. İki grubun nöromusküler blokaj üzerine etkileri; etki başlangıç süresi (EBS), roküronyum uygulamasından maksimum bloğa kadar geçen süre, klinik etki süresi(KES):T1'in maksimum bloktan %25'e geri dönme zamanı, derlenme indeksi (Dİ): T1'in %25'ten %75'e geri dönme zamanı olarak kaydedildi.

Operasyon boyunca kanama cerrahi ekip tarafından Fromme'nin 5 puanlı skalası ile değerlendirildi.(5)

- 0: kanama yok,ideal cerrahi saha
- 1: az miktarda kanama var, aspirasyon gerekmiyor
- 2: az miktarda kanama var, nadiren aspirasyon gerekiyor
- 3: anlamlı kanama, sık aspirasyon gerekiyor, aspirasyona 5 saniye ara verildiğinde cerrahi saha bozuluyor
- 4: diffüz kanama, sürekli aspirasyon gerekiyor
- 5: abondan kanama, sürekli aspirasyonla dahi cerrahi saha bozuluyor ve çalışmak mümkün olmuyor,

Anestezi süresi (indüksiyon başlangıcı ile ekstübasyona kadar geçen süre) ile

cerrahi süre kaydedildi. Esmolol ve deksmedetomidin kullanımının toplam maliyet üzerine etkisine bakıldı. Brevibloc Premiks® 10 mg.ml⁻¹ 250 ml infüzyon solüsyon. İlaç fiyatı 264.08 TL (ancak ilacın resmi geri ödemesi 138.89 TL).

Precedex® 100µg 1 ml (2 ml) flakon. İlaç fiyatı, 50 ml %0,9 serum fizyolojik ile sulandırılmış 200 µg flakon 40,498 TL. Tüketilen roküronyum miktarı, fentanil uygulanan hasta sayısı kaydedildi.

Cerrah memnuniyeti;

1) çok iyi

2) iyi

3) orta

4) kötü

olarak değerlendirildi. Oluşacak komplikasyonlar açısından hastalar takip edildi.

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 deviasyon) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyin değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Eylül-2010 Mayıs-2011 tarihlerinde 25'i Grup E, 25'i de Grup D olmak üzere toplam 50 olgu ile yapıldı. Olguların 26'sı (%52) erkek, 24'ü (%48) kadın ve yaşları 18 ile 56 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $33,46 \pm 11,30$ yılı. Çalışma dışı bırakılan olgumuz olmadı.

Gruplara göre hasta yaş ve ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Gruplara göre anestezi süreleri ve cerrahi süreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Genel Özelliklerin Gruplara Göre Değerlendirmesi (Ort±SD)

	Grup E	Grup D	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	31,72±10,26	35,20±12,20	0,281
Ağırlık (kg)	71,52±10,21	71,92±15,64	0,915
Anestezi süresi (dk)	110,64±35,53	112,32±40,46	0,258
(min-max)	(59 dk-185 dk)	(60 dk-185 dk)	
Cerrahi süre (dk)	96,68±33,98	99,40±39,66	0,796
(min-max)	(50 dk-170 dk)	(50 dk-170 dk)	
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	15 (%60)	11(%44)	0,877
Erkek	10 (%40)	14 (%56)	

Student t test

Gruplara göre EBS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3) (Şekil 1).

Grup D'nin KES düzeylerinin Grup E'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$) (Tablo 3) (Şekil 1).

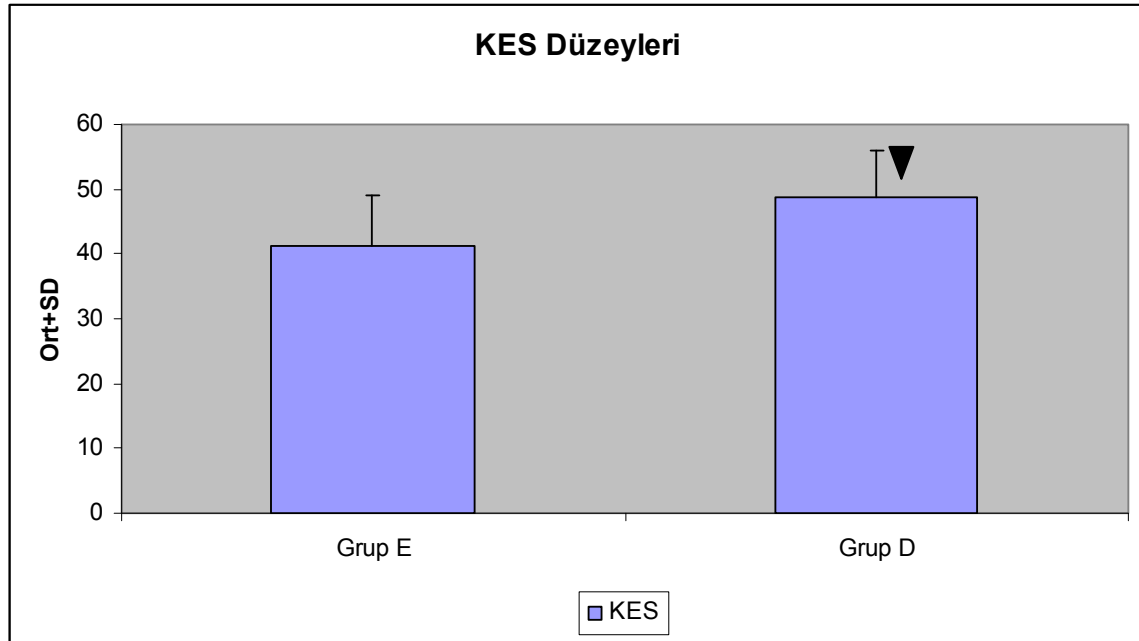
Tablo 3: Nöromüsküler Bloker Etki Süreleri (Ort±SD)

	Grup E	Grup D	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
EBS (sn)	118,36±18,56	120,60±32,51	0,766
KES (dk)	41,12±7,89	48,64±7,20	0,001*
Dİ (dk)	6,64±1,25	8,50±3,81	0,028**

Student t test

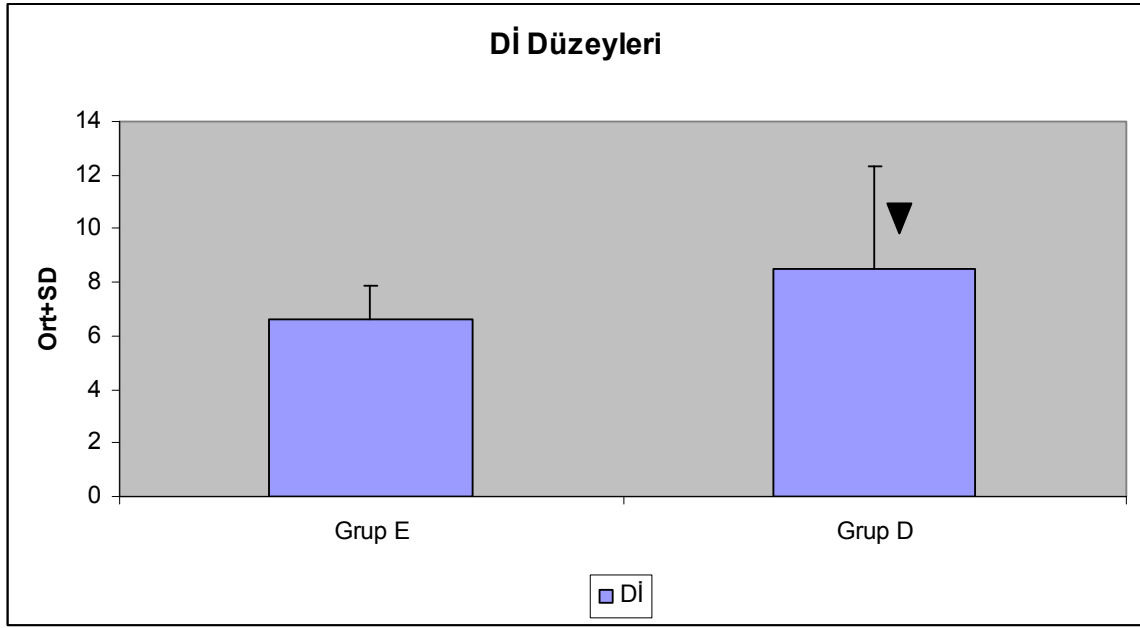
* $p<0,01$ iki grup karşılaştırıldığında

** $p<0,05$ iki grup karşılaştırıldığında



Şekil 1: KES düzeyleri dağılımı (▼ $p<0,01$ iki grup karşılaştırıldığında)

Grup D'nin Dİ düzeylerinin de Grup E'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 3) (Şekil 2).



Şekil 2: Dİ düzeyleri dağılımı (▼ p<0,05 iki grup karşılaştırıldığında)

Kullanılan toplam esmolol ve deksmedetomidin miktarları ve benzer hemodinamiyi sağlayan eşdeğer ilaç dozları Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4: Toplam Esmolol/Deksmedetomidin, Benzer Hemodinamiyi Sağlayan Eşdeğer İlaç Dozu (Ort±SD)

	Grup E	Grup D
	ORT±SD	ORT±SD
Toplam E/D (ml)	80,34±57,75	25,73±8,33
Eşdeğer ilaç dozu	91,95±43,62	0,39±0,21
	(µg.kg ⁻¹ .dk ⁻¹)	(µg.kg ⁻¹ .st ⁻¹)

Toplam Rokuronyum dozları açısından gruplara göre anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 5).

Ek fentanil ihtiyacı olan hasta sayıları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Ek fentanil ihtiyacı Grup E'de 2 olguda (77,50±3,53), Grup D de ise 5 olguda (74,00±25,10) oldu (Tablo 5) (p>0,05).

Tablo 5: Toplam Roküronyum ve Uygulanan Ek Fentanil (Ort±SD)

	<i>Grup E</i> <i>n=25</i>	<i>Grup D</i> <i>n=25</i>	<i>p</i>
Toplam			
Roküronyum(mg)	57,36±12,06	53,80±11,03	0,282
	n (%)	n (%)	
Ek fentanil	2 (%8)	5 (%20)	0,417
<i>Student t test • Fisher's Exact Test</i>			

Gruplara göre kanama skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplara Göre Kanama Değerlendirmesi

<i>Kanama</i>	<i>Grup E</i> <i>n (%)</i>	<i>Grup D</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>
Yok	15 (%60)	14 (%56)	
Hafif	7 (%28)	8 (%32)	
Orta	3 (%12)	3 (%12)	0,951
Şiddetli	0	0	

Ki-Kare test ($p>0,05$ iki grup karşılaştırıldığında)

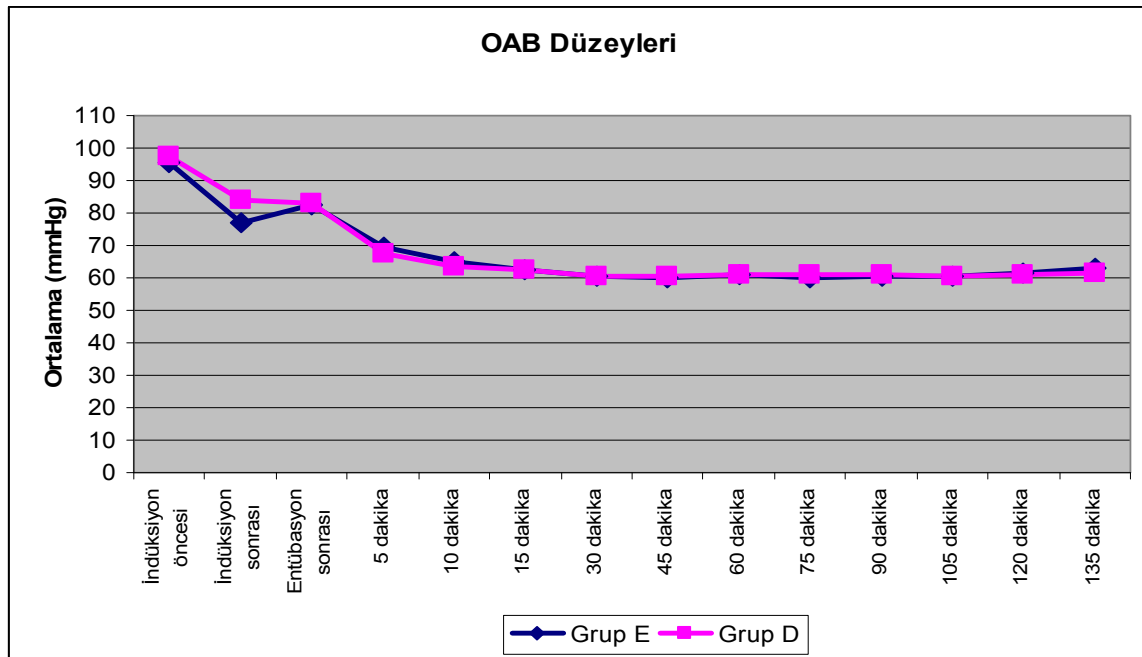
İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 30. dakika, 45. dakika, 60. dakika, 75. dakika, 90. dakika, 105. dakika, 120. dakika ve 135. dakika OAB düzeyleri gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 7) (Şekil 3).

Tablo 7: OAB Değerlendirmesi (mmHg) (Ort±SD)

OAB	Grup E	Grup D	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
İndüksiyon öncesi	95,64±8,98	97,48±12,14	0,545
İndüksiyon sonrası	77,20±12,76	83,92±14,48	0,088
Entübasyon sonrası	82,48±15,25	82,84±12,59	0,928
5 dakika	69,52±8,96	67,28±6,76	0,324
10 dakika	65,16±5,05	63,40±4,20	0,187
15 dakika	62,48±4,37	62,56±3,40	0,943
30 dakika	60,60±3,27	60,68±3,33	0,932
45 dakika	59,92±3,73	60,33±3,44	0,689
60 dakika	61,04±6,64	61,18±3,18	0,929
75 dakika	59,76±2,82	60,94±3,13	0,223
90 dakika	60,58±3,40	61,07±3,99	0,705
105 dakika	60,50±3,42	60,64±3,35	0,924
120 dakika	61,44±3,77	60,80±3,01	0,685
135 dakika	63,17±2,13	61,57±3,73	0,377

Student t test

p>0,05 iki grup karşılaştırıldığında



Şekil 3: OAB düzeyleri dağılımı

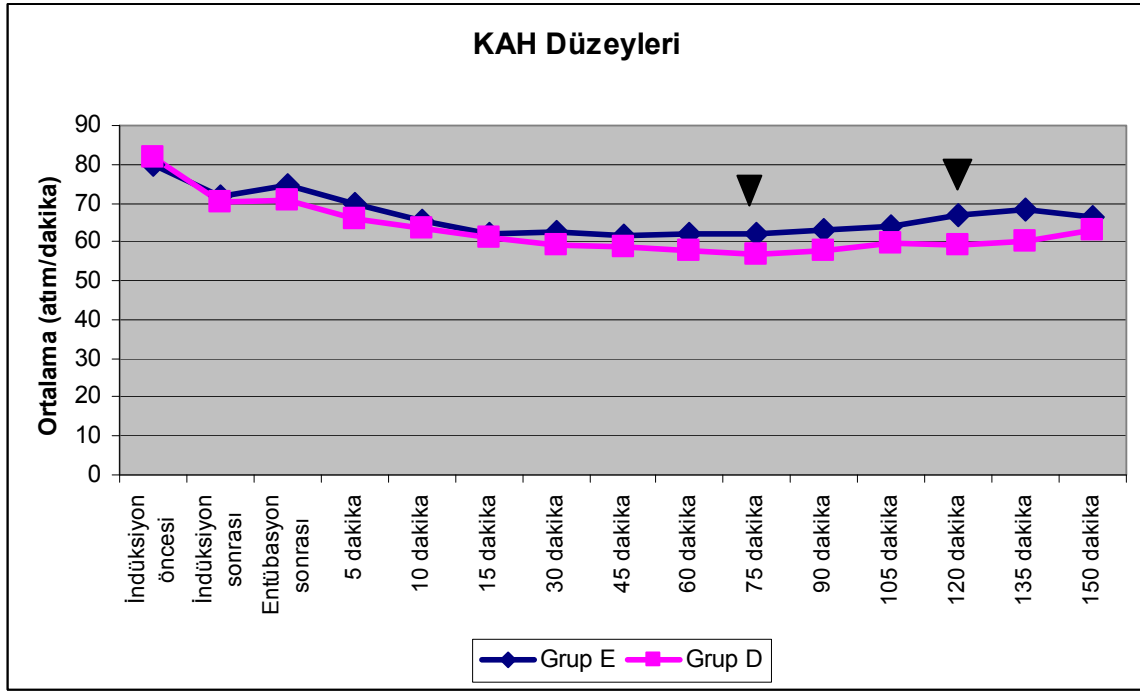
KAH; İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 30. dakika, 45. dakika, 60. dakika, 90. dakika, 105. dakika ve 135. dakikada gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte iken ($p>0,05$); Grup E’de 75. dakika ve 120. dakikalarda Grup D’den anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 8) (Şekil 4).

Tablo 8: KAH Değerlendirmesi (atım.dk⁻¹) (Ort±SD)

KAH	Grup E	Grup D	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
İndüksiyon öncesi	79,84±8,90	81,64±12,63	0,563
İndüksiyon sonrası	71,80±9,51	70,48±10,51	0,644
Entübasyon sonrası	74,80±12,04	70,88±9,04	0,200
5 dakika	69,68±13,14	65,96±8,79	0,245
10 dakika	65,44±9,92	63,52±7,80	0,451
15 dakika	62,04±8,61	61,00±7,68	0,654
30 dakika	62,36±7,91	59,12±7,17	0,136
45 dakika	61,84±8,04	58,92±7,50	0,195
60 dakika	62,25±9,05	57,68±6,56	0,058
75 dakika	61,95±7,80	56,94±6,21	0,035*
90 dakika	63,11±8,39	57,93±6,48	0,064
105 dakika	63,83±8,80	59,91±6,37	0,238
120 dakika	67,00±7,71	59,30±6,46	0,030*
135 dakika	68,17±7,41	60,17±6,52	0,080
150 dakika	66,50±9,39	62,83±7,25	0,504

Student t test

** $p<0,05$ iki grup karşılaştırıldığında*



Şekil 4: KAH düzeyleri dağılımı (▼ $p < 0,05$ iki grup karşılaştırıldığında)

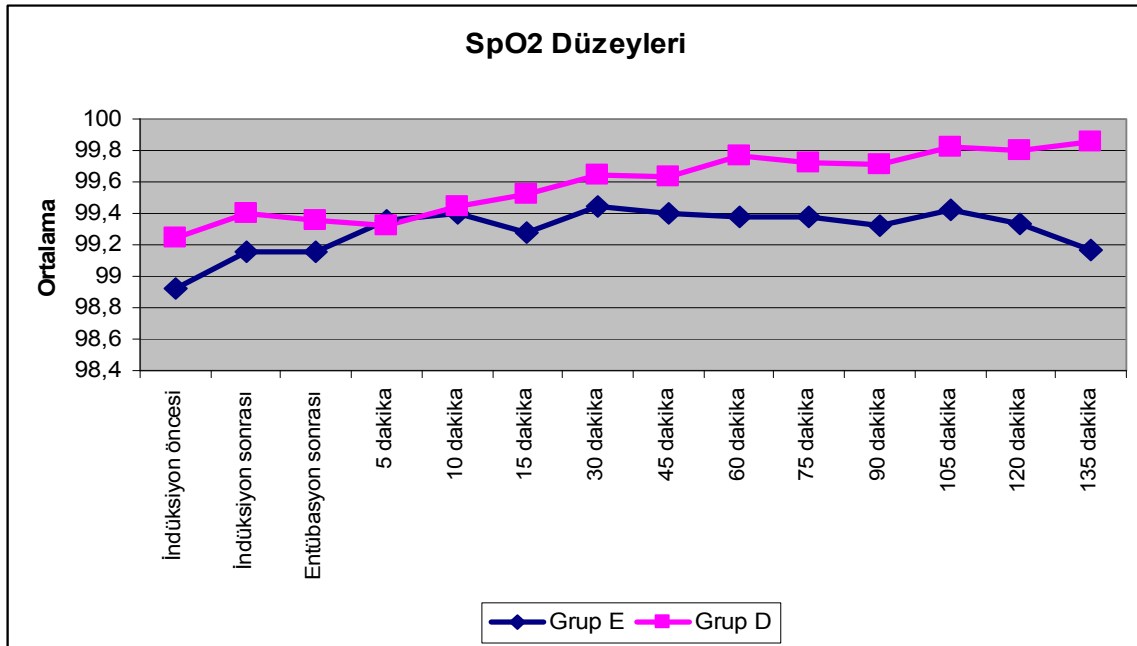
SpO₂ İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 30. dakika, 45. dakika, 60. dakika, 75. dakika, 90. dakika, 105. dakika, 120. dakika ve 135. dakikalarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p > 0,05$) (Tablo 9) (Şekil 5).

Tablo 9: SpO₂ Değerlendirmesi (%) (Ort±SD)

SpO ₂	Grup E	Grup D	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
İndüksiyon öncesi	98,92±0,70	99,24±0,66	0,104
İndüksiyon sonrası	99,16±0,62	99,40±0,64	0,188
Entübasyon sonrası	99,16±0,74	99,36±0,56	0,292
5 dakika	99,36±0,63	99,32±0,55	0,814
10 dakika	99,40±0,57	99,44±0,50	0,796
15 dakika	99,28±0,67	99,52±0,51	0,164
30 dakika	99,44±0,58	99,64±0,49	0,195
45 dakika	99,40±0,64	99,63±0,49	0,179
60 dakika	99,38±0,71	99,77±0,42	0,026
75 dakika	99,38±0,74	99,72±0,46	0,099
90 dakika	99,32±0,74	99,71±0,46	0,090
105 dakika	99,42±0,79	99,82±0,40	0,147
120 dakika	99,33±0,70	99,80±0,42	0,095
135 dakika	99,17±1,16	99,86±0,37	0,166

Student t test

p>0,05 iki grup karşılaştırıldığında



Şekil 5: SpO₂ düzeyleri dağılımı

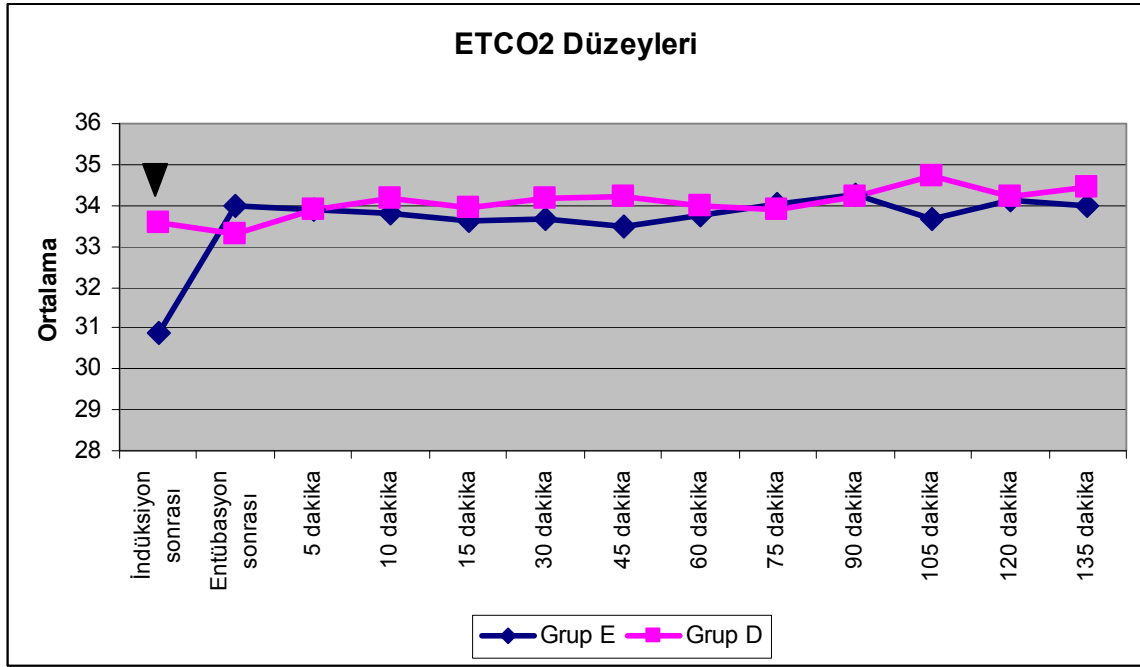
EtCO₂ düzeyleri Grup D’de indüksiyon sonrası Grup E’den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekken ($p<0,01$); Entübasyon sonrası, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 30. dakika, 45. dakika, 60. dakika, 75. dakika, 90. dakika, 105. dakika, 120. dakika ve 135. dakikalarda gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 10) (Şekil 6).

Tablo 10: EtCO₂ Değerlendirmesi

EtCO ₂	Grup E	Grup D	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
İndüksiyon sonrası	30,88±1,81	33,56±3,29	0,001**
Entübasyon sonrası	34,00±1,65	33,32±2,01	0,199
5 dakika	33,88±1,36	33,88±2,12	1,000
10 dakika	33,80±1,19	34,16±1,70	0,390
15 dakika	33,64±1,91	33,96±1,59	0,523
30 dakika	33,68±1,81	34,16±2,03	0,384
45 dakika	33,48±2,04	34,21±1,95	0,209
60 dakika	33,75±2,30	34,00±1,48	0,662
75 dakika	34,05±2,03	33,89±1,74	0,797
90 dakika	34,26±1,69	34,21±1,36	0,930
105 dakika	33,67±1,87	34,73±1,61	0,163
120 dakika	34,11±1,45	34,20±1,31	0,890
135 dakika	34,00±2,19	34,43±1,39	0,677

Student t test

**** $p<0,01$ iki grup karşılaştırıldığında**



Şekil 6: EtCO₂ düzeyleri dağılımı (▼ p<0,01 iki grup karşılaştırıldığında)

BİS düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; 5. dakika, 30. dakika, 45. dakika, 60. dakika, 75. dakika ve 90. dakikada Grup E’de Grup D’den ($p<0,01$) anlamlı yüksekken; 105. dakika, 120. dakika ve 135. dakikalarda ($p<0,05$) yüksekti, indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, 10. dakika ve 15. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 11) (Şekil 7).

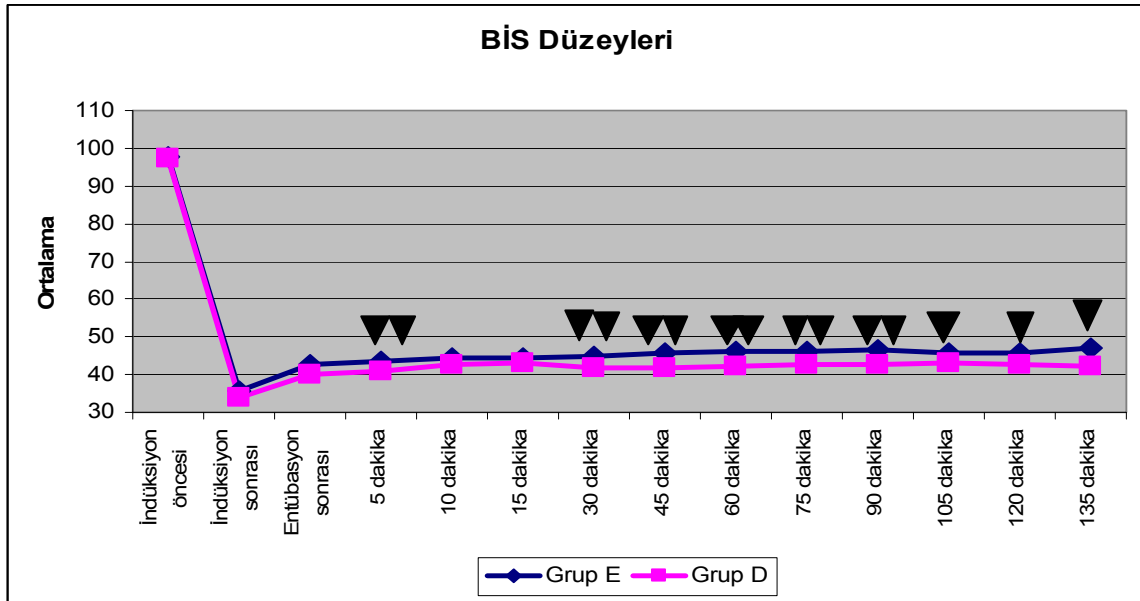
Tablo 11: BİS Değerlendirmesi (Ort±SD)

BİS	Grup E	Grup D	p
	Ort±SD	Ort±SD	
İndüksiyon öncesi	97,72±0,84	97,12±1,36	0,067
İndüksiyon sonrası	35,80±4,64	33,96±6,73	0,266
Entübasyon sonrası	42,84±6,61	40,24±4,78	0,118
5 dakika	43,76±3,14	41,12±3,56	0,008**
10 dakika	44,56±3,04	42,76±3,62	0,063
15 dakika	44,48±2,50	43,16±3,62	0,141
30 dakika	44,84±2,46	41,96±3,23	0,001**
45 dakika	45,68±2,26	41,96±3,70	0,001**
60 dakika	46,25±4,07	42,23±3,61	0,001**
75 dakika	46,33±2,35	42,61±3,43	0,001**
90 dakika	46,47±2,52	42,50±3,45	0,001**
105 dakika	45,75±3,01	43,27±2,79	0,048*
120 dakika	45,78±3,15	42,50±3,30	0,042*
135 dakika	47,00±3,52	42,43±2,69	0,023*

Student t test

*p<0,05 iki grup karşılaştırıldığında

**p<0,01 iki grup karşılaştırıldığında



Şekil 7: BİS düzeyleri dağılımı (▼ p<0,05 iki grup karşılaştırıldığında (▼ ▼ p<0,01 iki grup karşılaştırıldığında)

Gruplara göre cerrah memnuniyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Cerrah Memnuniyeti Değerlendirmesi

Cerrah	Grup E	Grup D	<i>p</i>
Memnuniyeti	n (%)	n (%)	
Çok iyi	20 (%80)	18 (%72)	0,451
İyi	2 (%8)	5 (%20)	
Orta	3 (%12)	2 (%8)	
Kötü	0	0	

Ki-Kare test

Grup E'nin maliyet değeri Grup D'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu ($p<0,01$) (Tablo 13) (Şekil 8).

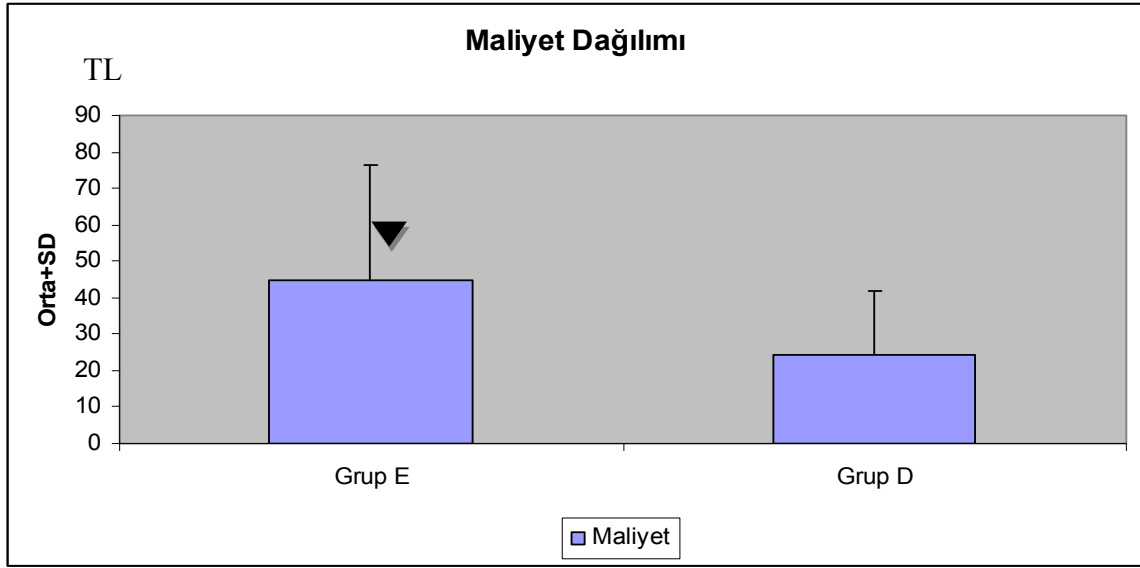
Tablo 13: Eşdeğer Hemodinamik Etkiyi Sağlamak İçin Gereken Ortalama İlaç Maliyetinin Karşılaştırılması (Ort±SD)

	Grup E	Grup D	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Maliyet (TL)	44,63±31,96	24,51±17,36	0,009**

Student t test

**** $p<0,01$**

iki grup karşılaştırıldığında



Şekil 8: Maliyet düzeyleri dağılımı (▼ $p < 0,01$ iki grup karşılaştırıldığında)

İntraoperatif hiçbir hastada hipotansiyon, bradikardi, direçli hipertansiyon ile karşılaşılmadı. Ameliyat sonrasında da ciddi bir komplikasyon gözlenmedi.

5. TARTIŞMA

Günümüzde orta kulak cerrahisi sıklıkla mikro cerrahi ile yapılmaktadır. Kanama kontrolünün sağlanması, mikroskop altında çalışma gerektiren girişimlerden biri olan orta kulak cerrahisi için çok önemlidir. Küçük düzeydeki kanamalar bile ameliyat sahasında çalışmayı zorlaştırabileceğinden, kansız bir cerrahi alan elde etmek gerekmektedir. Bu amaçla anesteziistler kontrollü hipotansif anestezi yöntemini uygulamaktadırlar (43).

Ökten ve ark. (44) kan kaybının azaltılması ve mikrocerrahi uygulamasının kolaylaştırılması için gerekli koşulların kontrollü hipotansiyon ile sağlanabileceğini belirtmişlerdir.

Rodrigo ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada da çene ve yüz cerrahisinde homolog kan transfüzyonunu en çok azaltan durumun hipotansif anestezi tekniği olduğu ve alternatif metodlar üretilene kadar bu tekniğin gerekli olduğu vurgulanmıştır.

Kayhan (46); kan transfüzyonu gereksiniminin azaltılması konusundaki makalesinde, kontrollü hipotansiyon uygulamasının cerrahi sahada kanamayı azaltıp cerrahin görüşünü iyileştirerek, işlemin daha isabetli, kolay ve daha kısa sürede yapılmasını sağladığı ve bununla birlikte kan kaybını azalttığı yönünde fikir bildirmiştir. Yine aynı makaleye göre kanama kontrolü sağlamak amacıyla yapılan manipulasyonların azalması ile, dokularda oluşabilen mikro-travmalarında azaldığı ve işlem süresinin kısaldığı vurgulanmıştır.

1970'li yıllarda sistolik arteriyel kan basıncının 50 mmHg'ya kadar düşürülmesinin sağlıklı kişilerde iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Sodyum nitroprussid, nitrogliserin gibi vazodilatörler, propranolol, esmolol gibi beta adrenerjik antagonistler; labetolol gibi alfa ve beta adrenerjik antagonistler ve inhalasyon anestezikleri gibi çeşitli ilaçlar kontrollü hipotansiyon oluşturmayı kolaylaştırmak amacıyla kullanılmıştır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda; inhalasyon anestezikleri kullanımında postoperatif derlenme gecikmesi, vazodilatör ilaçların kullanılmasında oluşabilen taşiflaksi ve sodyum nitroprussid kullanımında görülebilen olası siyanid toksisitesi gibi bazı dezavantajlar olabileceği gösterilmiştir (47, 48).

Özetle benzer birçok çalışmada vurgulandığı gibi kontrollü hipotansiyonun; kan kaybını azatma, cerrahi görüşün iyileşmesi, manüplasyonun azalmasıyla dokularda oluşan mikro travmanın azalması ve işlem süresinin kısılması gibi yararları bulunmaktadır. Çalışmamızda; orta kulak cerrahisinde, şu anki literatür bilgileri ışığında en çok denenen ilaçlardan kısa etkili kardiyoselektif beta bloker esmolol ile kısa etkili α_2 reseptör agonisti deksmedetomidinin klinik ve maliyet üzerine etkilerini karşılaştırmak amaçlandı.

H.Ayoğlu ve ark. (49) genel anestezi altında septoplasti ve timpanoplasti operasyonu uygulanacak hastalarda yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin kanamayı azaltıcı etkisini araştırmışlardır. Septoplasti operasyonunda deksmedetomidin kullandıkları grubun kontrol grubuna göre daha az kanama skoruna ve daha düşük fentanil kullanımına sahip olduğunu görmüşlerdir. Timpanoplasti operasyonlarında ise deksmedetomidin kullanılan ($0,7\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{saat}^{-1}$) grupta kontrol grubuna göre daha az fentanil kullanımı gerçekleşirken kanamadaki azalmanın çok belirgin olmadığını, bu bulgulardan hareketle deksmedetomidinin hipotansif anestezide kullanıldığında, septoplasti vakalarında; kanamayı ve analjezi ihtiyacını azalttığını, timpanoplasti vakalarında ise analjezik ihtiyacı azalttığını, ancak kanamayı azaltmada etkin olmadığını bildirmişlerdir.

Durmuş ve ark.'nın (50) çalışmasında orta kulak cerrahisi ve septorinoplasti planlanan hastalarda deksmedetomidin kullanılarak, cerrahi saha kanlanması ve kanama miktarı değerlendirilmiştir. Çalışmaya 40 hasta dahil edilmiş ve incelenen olgular randomize olarak deksmedetomidin ($1\mu\text{g.kg}^{-1}.10\text{ dk bolus uygulaması ardından }0,5\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{saat}^{-1}$ infüzyon) uygulanan ve plasebo olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma sonunda deksmedetomidinin daha az kanama ve daha iyi cerrahi şartları sağladığı gözlenmiştir. Yine deksmedetomidin grubunda daha az izofluran ve fentanil ihtiyacı olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda; deksmedetomidin ve esmololün kanama, cerrah memnuniyeti ve ek analjezik tüketimi üzerine etkileri benzerdi, kanama kontrolü sağlandı, hiçbir hastada anlamlı bir kanama olmadı.

Potent ve selektif α_2 agonist olan deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonunu azaltarak kalp hızı ve kan basıncında düşmeye neden olur. Bu etkileri endotrakeal entübasyon ve laringoskopi gibi cerrahi stres ile ortaya çıkan katekolamin artışı ve kardiyovasküler yanıtı baskılamakta kullanılır (51).

Grant ve ark. (52) çalışmalarında, deksmedetomidin ile yaptıkları uyanık fiberoptik entübasyonda, kalp hızı ve kan basınçlarında ölçülen bazal değerlerin %15'den fazla oynama olmadığını belirtmişlerdir.

Erdil F. ve ark. (53) yaptıkları bir çalışmada septoplasti operasyonlarında epinefrin içeren lokal anesteziğin sebep olduğu hemodinamik yanıtı deksmedetomidin ve midazolamın etkilerini araştırmışlardır. Deksmetomidin kullanılan grubun midazolam grubuna göre daha stabil bir hemodinamik seyir gösterdiği ve lokal anesteziğin infiltrasyonu sırasında ve sonrasında da hemodinamik yanıtı daha iyi baskılandığını bildirmişlerdir.

Tobias ve ark. (54) 14 yaşındaki bir olgunun spinal füzyon operasyonunda kontrollü hipotansiyon amacıyla genel anesteziye ilave olarak deksmedetomidin uygulamışlar. OAB'nı 55-65 mmHg olacak şekilde 0,2-0,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{saat}^{-1}$ dozda kullanmışlar ve KAH'nın 90-100 atım.dk⁻¹ 'dan 70-80 atım.dk⁻¹ 'ya düştüğünü bildirmişlerdir.

Bizde çalışmamızda; hem esmolol hemde deksmedetomidin uygulanan hastalarda, entübasyon gibi şiddetli katekolamin artışına neden olabilecek bir durumda bile OAB ve KAH'nın indüksiyon öncesi ölçülen bazal değerlerin üstüne çıkmadığını, preoperatif dönemde hemodinamik stabilitenin bozulmadığını, deksmedetomidin grubunda KAH'ındaki azalmanın sadece 75. ve 120. dakikalarda anlamlı ancak normal klinik sınırlarda olduğunu saptadık.

Son çalışmalarda cerrahi girişim sırasındaki akut hemodinamik yanıtı kontrol etmek ve hipotansif anestezi sağlayabilmek için sempatotik ilaçların da kullanılabileceği bildirilmiştir. Perioperatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının tedavi edilmesinde ve postoperatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında kısa etkili bir β -bloker olan esmololün etkinliği ve güvenliliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmalarda esmololün, perioperatif sempatik aktiviteyi baskıladığı ve inhalasyon anestezikleri ihtiyacını azalttığı saptanmıştır. Esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etkisi hipotansiyon olarak bildirilmiştir. Esmololün bu etkisinden kontrollü hipotansiyon sağlanmasında yararlanılmaktadır (55,56).

Chia ve ark. (57) histerektomi operasyonu geçirecek 100 hastada peroperatif kullandıkları esmololün intraoperatif klinik etkileri ile, postoperatif ağrı yönetimine etkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarında; girişim süresince $50 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ esmolol infüzyonu uygulanmış, hemodinamik değerler serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Anestezi süresince esmolol grubundaki hastaların KAH'ı, kontrol grubuna göre daha düşük seyretmiş. Ancak her iki grupta ortalama arter basınçları arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Bizim yaptığımız çalışmada da esmolol ile indüksiyon sonrası ve operasyon süresince KAH ve OAB kontrolü sağlandı. Preoperatif KAH $70-90 \text{ atım.dk}^{-1}$ (min-maks) iken intraoperatif KAH $50-60 \text{ atım.dk}^{-1}$ değerlerinde seyretti.

Weiskopf ve ark. (58) desfluran anestezisi sırasında gelişen ani sempatik aktiviteyi baskılamak için fentanil, esmolol ve klonidini karşılaştırdıkları çalışmalarında, esmololün kalp hızını azalttığını fakat ortalama arter basıncında ve plazma epinefrin düzeyinde bir değişiklik oluşturmadığını saptamışlardır. Görülüyor ki; Chia ve Weiskopf'un çalışmalarında olduğu gibi pek çok çalışmada KAH'nı düşürmek için $50 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'lık esmolol dozu yeterli olurken, bu doz OAB'nı düşürmek için yeterli olmamıştır. Bizim çalışmamızda ise; hedeflenen değerler olan $55-65 \text{ mmHg}$ ortalama arter basıncına ulaşmak için esmololün $91,95 \pm 43,62 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ dozunda uygulanmasının yeterli olduğu görüldü ve bunu $0,25 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ dozda uygulanan remifentanil infüzyonunun sinerjistik etkisine bağladık.

Pilli ve ark. (33) yaptıkları klinik çalışmada orta kulak mikrocerrahisinde kontrollü hipotansiyonu normotansif anestezile karşılaştırmışlar. Tüm hastalara standart olarak belirlenen premedikasyon sonrasında anestezi indüksiyonu uygulanmış. Kullanılan isofluran, N_2O ve O_2 sabit tutulmuştur. Kontrollü hipotansiyon uygulanan grupta, hipotansiyon periyodundan önce N_2O kesilmiş, hedef OAB (50 mmHg) ve KAH (50 atım.dk^{-1}) sağlamak üzere esmolol $50-500 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ aralığında titre edilerek uygulanmış. Hipotansif dönemde iskemiye yönelik yapılan EKG değerlendirmelerinde patolojik bulgu saptanmamış. Esmolol ile sağlanan hipotansif uygulamanın, kontrol grubuna göre kansız cerrahi alan oluşturmada etkili olduğu bulunmuş. Uygun infüzyon dozunda kullanıldığında yeterli hipotansif etkiye sahip ve orta kulak mikrocerrahisi sırasında kontrollü hipotansiyon sağlamak için kullanılabilecek güvenli bir ajan olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda; esmolol $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ bolus dozunda uygulandıktan sonra,

infüzyon dozu MAB:55-65 mmHg olacak şekilde titre edilerek verildi. Pilli'nin çalışmasında esmolol dozu gereğinde $500 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'ya kadar yükseltilmiş, ortalama infüzyon dozu $330 \pm 10 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kullandığımız esmolol infüzyon dozu , bu dozdan çok daha düşük olarak saptanmıştır (Tablo3). Bunun perioperatif olarak standart uyguladığımız remifentanil infüzyonunun etkisi sonucunda olduğu düşüncesine vardık.

Christian ve ark. (59) yaptıkları çalışmada orta kulak cerrahisi planlanan ASA I risk grubu olan 40 çocuk hastaya kontrollü hipotansif anestezi uygulamışlar. Anestezi indüksiyon ve idamesi sevofluran ile sağlanmış, indüksiyonda birinci gruba (n=20) remifentanil $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$, ikinci gruba (n=20) ise sodyum nitroprusid $0,25 \mu\text{g.kg}^{-1} .\text{dk}^{-1}$ ile alfentanil $25 \mu\text{g.kg}^{-1}$, idamede ise birinci gruba $0,2-0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ remifentanil infüzyonu, ikinci gruba sodyum nitroprusid $0,25 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ ve alfentanil $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ nfüzyonu uygulanmış. Lazer dopler ile orta kulak kan akımı ölçülmüş ve kontrollü hipotansiyon sağlamada remifentanil ile sevofluran kombinasyonunun orta kulak kan akımını azaltarak daha iyi cerrahi alan sağladığı, bu vakalarda peroperatif ek hipotansif ajana ihtiyaç olmadığını bildirilmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada sevofluran ile remifentanil anestezisine ilave olarak kontrollü hipotansiyon amacıyla uygulanan deksmedetomidin ve esmolol karşılaştırıldı, daha düşük remifentanil dozuyla ($0,25 \mu\text{g.kg}^{-1} .\text{dk}^{-1}$) her iki grupta da kanama ve ek analjezik ihtiyacı azdı. Bunda da remifentanile ilave edilen deksmedetomidin ve esmololün etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Genel anestezi uygulaması sırasında anestezi derinliğinin belirlenmesi süregelen bir problem olup, kompleks bir durumdur. Son yıllarda elektroensefalografinin (EEG) bu amaçla kullanımına olan ilgi artmıştır. 1931 yılında Berger'in insan EEG'sini tanımlamasını takiben başlattığı dalga frekanslarının sayısal analizine ilgi zamanla artmıştır (60,61).

EEG; anestezi derinliğini saptamada değerli bir metod olarak pekçok çalışmada önerilmiştir. Bu çalışmalarda anestezi dozu ile çeşitli EEG parametreleri arasında (EEG power spectrum, Bispektral indeks vb. gibi) korelasyon olduğu bildirilmektedir. Bispektral indeks (BİS) ampirik ve istatistiksel olarak elde edilmiş bir parametre olup anestezi derinliğini saptamadaki değeri pek çok çalışmada desteklenmiştir (62-64).

İntraoperatif BIS, uygun sedasyon derinliğinin sağlanmasında, gerekli ilaç dozlarının ayarlanması için kullanılır (65). Bizim çalışmamızda; deksmedetomidin ve esmolol uygulanan hastalarda ilaç dozları OAB'na ve BIS değerine göre titre edildi. BIS değerleri 40-50 arasında tutularak gruplar arasında standart anestezi derinliği oluşturulması sağlandı. Bu aralıkta yapılan istatistiksel değerlendirmelerde deksmedetomidin grubunda; 5.dakika, 30.dakika ve sonrasında BIS değerleri anlamlı şekilde düşük saptandı. Bunu deksmedetomidinin sedatizan etkisine bağladık.

Deksmedetomidin solunum depresyonuna yol açmaksızın hastaların uyandırılabilir ve koopere oldukları bir sedasyon ve analjezi sağlar. Deksmedetomidin uygulanan hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçerler (66). Yaptığımız çalışmada hastaların SpO₂ düzeyleri ve EtCO₂ düzeylerini gruplar arasında karşılaştırdık. Her iki grupta SpO₂ ve EtCO₂ düzeyleri arasında farklılık saptanmadı (Tablo 9). Deksmedetomidin grubunda; EtCO₂ düzeyi sadece indüksiyon sonrası anlamlı yüksek saptandı (Tablo 10). Bunun sebebinin de esmololden farklı olarak deksmedetomidinin postsinaptik α_2 reseptör üzerine olan etkisi sonucunda oluşturduğu sedatizan etkisine bağladık. Deksmedetomidin ile oluşan bu sedasyon, olguların entübasyona kadar geçen sürede solunum depresyonuna daha fazla uğramasına ve esmolol'e göre entübasyon sonrası EtCO₂ değerlerinin anlamlı yüksek saptanmasına neden olabilir, bizim çalışmamızda da, deksmedetomidin grubunda entübasyon sonrası EtCO₂ yükseldi.

Alfa 2 adrenerjik agonistlerin insanlarda, nöromüsküler blokerler üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte nondepolarizan kas gevşetici ilaçlarla yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır (67,68). Bu grup ilaçların, nöromüsküler kavşakta etkisi olmadığı ancak benzodiazepinlere benzer santral etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Yine deksmedetomidinin santral α_2 adrenerjik mekanizma yoluyla opioidlerin neden olduğu kas rijiditesini önlediği bildirilmiştir (69). Talke ve ark. (67) çalışmalarında; alfentanil/ propofol anestezisi uyguladıkları hastalarda, deksmedetomidin infüzyonunun (plazma konsantrasyonu 0,6 ng.ml⁻¹ olacak şekilde verilen) T1 süresini kısalttığı, ancak klinik olarak kas gevşemesi üzerine etkisi olmadığından ve T1 yanıtındaki azalmayı plazma rokuryum konsantrasyonunun artması ile açıklamışlardır. Deksmedetomidin ile plazma rokuryum konsantrasyonundaki artışın nedenini tam olarak açıklayamamakla birlikte tüm vakalarda deksmedetomidin infüzyonu başladıktan

sonra plazma roküronyum konsantrasyonunda artış saptamışlardır. Deksmetomidinin, renal ve hepatik kan akımını azalttığı, klirensini %6 azaltarak roküronyumun farmakokinetiğini etkilediğinden söz edilmektedir. Biz yaptığımız çalışmada; esmolol ve deksmetomidin grupları arasındaki EBS karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Ancak deksmetomidin grubunda klinik etki süresi ve derlenme indeksi verileri esmolol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olarak saptandı. Bunun sebebinin de Talke ve arkadaşlarının çalışmasında ki gibi roküronyumun plazma konsantrasyonundaki artışa bağlı olabileceğini düşündük.

Uyguladığımız her iki ilaçla da istenen düzeyde hipotansif anestezi ve kanama kontrolü sağlanmış, olguların % 70-80'inde 'çok iyi' düzeyinde cerrah memnuniyeti saptanmıştır.

Günümüzde ameliyat başarısında, cerrah ve hasta memnuniyeti kadar ameliyat maliyeti de önem kazanmıştır. Bu da cerrah ve anesteziist için sarf maddesi, ilaç ve malzeme temininde seçici davranmaya, ilaç maliyetleri açısından aynı etkiyi sağlayan iki ilaçtan maliyeti düşük olanın tercih edilmesine sebep olmaktadır. Çalışmamızda; eşdeğer hemodinamik etkiyi sağlayan dozlarda esmolol kullanımında her operasyon için, ortalama 44,63 TL, deksmetomidin kullanımında ise ortalama 24,51 TL maliyet hesaplandı. Deksmetomidinin esmolole göre daha ekonomik bir ilaç olduğu bulundu.

6. SONUÇ

Daha iyi cerrahi koşulların ve hemodinamik stabilitenin sağlanması amacıyla orta kulak cerrahisinde hipotansif anestezi oluşturmak üzere sevofluran ve remifentanil anestezisi altında uyguladığımız deksmedetomidin ve esmolol ile ilgili olarak; her iki ajanda klinik etkileri açısından uygun olup, deksmedetomidin ile nöromüsküler blok süresinde uzama ve daha derin anestezi düzeyleri oluşabileceği, esmolol ile ise maliyetin daha fazla olacağı gözönünde bulundurulmalıdır.



7. KAYNAKLAR

- 1) Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. ed, Logos 1997: 428–434.
- 2) Ülger MH, Demirbilek S, Köroğlu A. Orta Kulak Cerrahisinde Deksmetomidine ile Kontrollü Hipotansiyon. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 11(4): 237-241.
- 3) Tobias JD. Controlled Hypotension in Children. A Critical Review of Available Agents Paediatr Drugs 2002; 4(7): 439-53.
- 4) Galinski-Fernandes S, Bermejo S, Mansilla R, Pol O, Puig M. Comparative Assesment of the Effects of Alfentanil, Esmolol or Clonidine When Used as Adjuvants During İnduction of General Anaesthesia. Eur J Anaesth 2004; 21: 476-82.
- 5) Fromme GA, Mac Kenzie RA, Gloud AB, Lund BA, Offord KP. Controlled Hypotension for Orthognatic Surgery. Anesth Analg 1986; 65: 683-5.
- 6) Ganidağlı S. İnhalasyon Anestezikleri ve İntravenöz Anestezikler. TARD Konuşma Özetleri 2005: 10–14.
- 7) G Edward Morgan. Klinik Anestezi 3. ed, Mc Graw-Hill 2004: 228
- 8) Fabregas N, Gambus PL, Valero R. Can Bispektral İndex Monitoring Predict Recovery of Consciousness in Patients With Severe Brain İnjury. Anesthesiology 2004; 101(1): 43-51.
- 9) Scott D, Greenwald. Development of the EEG Bispectral İndex. Aspect Medical Systems, Inc., Natick, MA, USA.
- 10) Yılmaz A. Bispektral İndeks. Güncel Anestezi. www.guncelanestezi.org
- 11) Sebel P. BIS analysis of the EEG. Proffesor of Anesthesiology. University School of Medicine, Atlanta, USA.
- 12) Tempe DK. İn Sourche of a Reliable Awereness Monitor. Anesth Analg 2001; 92(4): 801-4.
- 13) Goto T, Nakata Y. Bispectral Analysis of the Electroencephalogram Does not Predict Responsiveness to Verbal Command in Patients Emerging from Xenon Anaesthesia. Br J Anaesth 2000; 85(3): 359-63.

- 14)** Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric Evaluation of the Bispectral Index (BIS) Monitor and Correlation of BIS with end-tidal Sevoflurane Concentration in Infants and Children. *Anesth Analg* 2000; 90(4): 872-7.
- 15)** Sigl JC, Chamoun NG. An Introduction to Bispectral Analysis for the Electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10(6): 392-404.
- 16)** Shigehiro Shibata. Use of the BIS Index During the Early Postresuscitative Phase After out-of-hospital Cardiac Arrest. *J Anesth* 2005; 19: 243-246.
- 17)** Counsell C, Mc Dowall MD, Warlow C. Predicting Outcome After Acute and Subacute Stroke: Development and Validation of New Prognostic Models. *Stroke* 2002; 33: 1041-7.
- 18)** Kearse, Lee A. Jr. PhD, MD; Rosow, Carl MD, PhD; Zaslavsky; Alan PhD; Connors, Patricia RN, BSN; Dershwitz, Mark MD, PhD; Denman, William FRCA. Bispectral Analysis of the Electroencephalogram Predicts Conscious Processing of Information during Propofol Sedation and Hypnosis. *Anesthesiology*. 1998; 88(1):25-34.
- 19)** Zeus T. Der Bispektral-Index™ in der Intensivmedizin. www.uniklinikduesseldorf.de/img/ejbfile/BIS.ppt?id=1608.
- 20)** Misis M. Gener J. Bispectral Index Monitoring for Early Detection of Brain Death. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40: 1279-1281.
- 21)** Rampil IJ. A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 89(4): 980-1002.
- 22)** Jakobsoon J. Entropy During Propofol Hypnosis, Including an Episode of Wakefulness. *Anaesthesia*. 2004; 59(1): 52-56.
- 23)** Mantz J. Evaluation of the Depth of Sedation in Neurocritical Care: Clinical Scales, Electrophysiological Methods and BIS. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23(5): 535-40. Review French.
- 24)** Übersicht. Der Einfluss von EMG und Anderen Hochfrequenzsignalen uf den BIS. Aspect Medikal System.
- 25)** Tezer E, Sarıcaoğlu F, Çelebi N, Aypar Ü. Esmolol ve Deksmetomidinin Anestezi İndüksiyounda Kullanımının Hemodinami ve Anestezik Gereksinimi Açısından Karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2005; 13(4): 247-252.

- 26)** Boezaart AP, Van Der Merwe J, Coetzee A. Comparison of Sodium Nitroprusside and Esmolol Induced Controlled Hypotension for Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Can J Anaesth* 1995; 42: 373–6.
- 27)** Jacobi KE, Bohm BE, Rickauer AJ, Jackobi C, Hemmerling TM. Moderate Controlled Hypotension with Sodium Nitroprusside Does not Improve Surgical Conditions or Decrease Blood Loss in Endoscopic Sinus Surgery. *J Clin Anesth* 2000; 12: 202–7.
- 28)** Chastley P, Lear S, Cottrell J, et al. Intrapulmonary Shunting During Induced Hypotension. *Anesth Analg* 1982; 61: 231–235
- 29)** Lam AM. The Choice of Controlled Hypotension During Repair of Intracranial Aneurysms: Techniques and Complications. *Aggressologie* 1990; 31(6): 357–359.
- 30)** Ornstein E, Matteo RS, Weinstein JA, Schwartz AE. A Controlled Trial of Esmolol for the Induction of Deliberate Hypotension. *J Clin Anesth* 1988; vol.1, no.1.
- 31)** Alexander R, Binns J, Hetreed M. A Controlled Trial of the Effects of Esmolol on Cardiac Function. *Br J Anaesth* 1994; 72: 594–595.
- 32)** Blau, WS, Rafer EK, Anderson JA. Esmolol is Superior to Nitroprusside for Controlled Hypotension During Oral Surgery. *Anaesth Analg* 1991; 72: 5–22.
- 33)** Pilli G, Guzeldemir ME, Bayhan. Esmolol for Hypotensive Anesthesia in Middle Ear Surgery. *Acta Anaesth Belg* 1996; 47: 85–91.
- 34)** Johansen JW, Flaishon R, Sebel PS. Esmolol Reduces Anesthetic Requirement for Skin Incision During Propofol / Nitrous Oxide / Morphine Anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86: 364–71.
- 35)** Wiest D. Esmolol, A Review of its Therapeutic Efficacy and Pharmacokinetic Characteristics, *Clinic Pharmacokinet.* 1995; 28(3); 190–202.
- 36)** Kaplan, Reich, Konstadt. *Beta Adrenergic Blockers, Cardiac Anaesthesia* 4th Edition, Philadelphia. 1999; 106–114.
- 37)** Sharma S, Mitra S, Grover KV, Kalra R. Esmolol Blunts the Haemodynamic Responses to Tracheal Intubation in Threatened Hypertensive Patients. *Can J Anaesth* 1996; 43: 778–82.

- 38)** G Edward Morgan. Klinik Anestezi 3. ed, Mc Graw-Hill 2004: 220-221.
- 39)** Askenasi J, MacCosbe PE et al. Hemodynamic Effects of Esmolol, an Ultrashort –acting Beta Blocker. J Clin Pharmacol 1987; 27: 567-573.
- 40)** Houge CW, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrowich PP, Sessler DI. Autonomic Nervous System Responses During Sedative Infusions of Dexmedetomidine. Anesthesiology 2002; 97: 592–8.
- 41)** Bhana N, Goa KL, Mc Clellan KJ. Dexmedetomidine Drugs. 2000; 59: 263–268.
- 42)** Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU Sedation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Dexmedetomidine-based Versus Propofol-based Sedation Regimens. J Cardiothorac Vasc Anesth 2003; 17: 576–584.
- 43)** Simpson P. Preoperative Blood Loss and its Reduction. The Role of the Anaesthetist. Br J Anaesth 1992; 69: 498-507.
- 44)** Ökten F, Genç AF, İnan S, ve arkadaşları. Mikrocerrahi ve Anestezi. Ankara Tıp Mecmuası. The Journal of the faculty of Medicine 1994; 47: 163-172.
- 45)** Rodrigo C. Induced Hypotension During Anesthesia, with Special Reference to Orthognathic Surgery. Anesth Prog 1995; 42: 41-58.
- 46)** Kayhan Z. Kan Tasarrufu. Cerrahi Kan Kaybını ve Transfüzyon Gereksinimini Azaltıcı Yaklaşımlar. Anestezi Dergisi 2005; 13 (3): 149-156.
- 47)** Dietrich GV, Heesen M, Boldt J, Hempelmann G. Platelet Function and Adrenoceptors During and After Induced Hypotension Using Nitroprusside. Anesthesiology 1996; 85: 1334–1340.
- 48)** Newton MC, Chadd GD, O'Donoghue B, Sapsed-Byrne SM, Hall GM. Metabolic and Hormonal Responses to Induced Hypotension for Middle Ear Surgery. Br J Anaesth 1996; 76: 352–357.
- 49)** Ayoğlu H, Yapakcı O, Uğur MB, Uzun L, Altunkaya H, Özer Y, Uyanık R, Çınar F, Özocak I. Effectiveness of Dexmedetomidine in Reduction Bleeding During Septoplasty and Tympanoplasty Operations. Journal of Clinical Anesthesia 2008; 20: 437-441.
- 50)** Durmuş M, But AK, Doğan Z, Yücel A ve ark. Effect Of Dexmedetomidine On Bleeding During Tympanoplasty And Septorhinoplasty. European Journal Of Anaesthesiology 2007; 24: 447-453.

- 51)** Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 Adrenergic Agonists to Prevent Perioperative Cardiovascular Complications. A Meta Analysis. *Am J Med.* 2003; 114: 742-52.
- 52)** Grant SA, Breslin DS, MacLeod DB, Gleason D, Martin G. Dexmedetomidine Infusion for Sedation During Fiberoptic Intubation. A Report of Three Cases. *J Clin Anesth* 2004; 16: 124-6.
- 53)** Erdil F, But AK, Toprak Hİ, Öztürk E, Ersoy MÖ. Epinefrinin Oluşturduğu Hemodinamik Yanıta Deksmetomidin ve Midazolam Sedasyonunun Etkisi. *Anestezi Dergisi* 2007; 15(3): 168-172.
- 54)** Tobias JD, Berkenbosch JW. Initial Experience with Dexmedetomidine in Pediatricaged Patients. *Paediatr Anaesth* 2002; 12(2): 171-5.
- 55)** Tirelli G, Bigarini S, Russolo M, et al. Total Intravenous Anesthesia in Endoskopik Sinüs-Nasal Surgery. *Acta Otorhinolaryngology Italy* 2004; 24: 137-144.
- 56)** Coloma M, Chiu JW, White PF. The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanyl During Desflurane Anesthesia for Fast-track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(2): 352-357.
- 57)** Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K. Role of [beta]-Blockade in Anaesthesia and Postoperative Pain Management After Hysterectomy. *Br J Anaesth* 2004; 93(6): 799-805.
- 58)** Weiskopf RB, Eger E I, Noorani M, Daniel M. Fentanyl, Esmolol and Clonidine Blunt the Transient Cardiovascular Stimulation Induced by Desflurane in Humans. *Anesthesiology* 1994; 81(6): 1350-1355.
- 59)** Christian S, Degoute MD PhD, Marie J. Ray MD, et al. Remifentanyl Induces Consistent and Sustained Controlled Hypotension in Children During Middle Ear Surgery; Obstetrical and Pediatric Anesthesia. *Can J Anaesth* 2003; 50: 270-276.
- 60)** Larsen LH, Prinz PN, Moe KE. Quantitative Analysis of the EEG During Tonic REM Sleep Methodology. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1992; 83(1): 24-35.
- 61)** Arıkan MK. Psikiyatrik Elektrofizyoloji, Lilly İlaç A.Ş. Yayınları 1998; 14-20.

- 62)** Iselin Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al. The Effect of the Interaction of Propofol and Alfentanil on Recall, Loss of Consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 1998; 87: 949-955.
- 63)** Glass P, Bool M, Kearse L, et al. Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-847.
- 64)** Liu J, Sing H, White P. Electroencephalogram Bispectral Analysis Predicts the Depth of Midazolam Induced Sedation. *Anesthesiology* 1996; 84: 64-69.
- 65)** Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi. 2006; 20-21.
- 66)** G Edward Morgan. Klinik Anestezi 3. ed, Mc Graw-Hill 2004: 217.
- 67)** Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, Kirkegaard-Nielsen H, Stafford M. The effects of Dexmedetomidine on Neuromuscular Blockade in Human Volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 633-639.
- 68)** Narimatsu E, Niiya T, Kawamata M, Namiki A. Lack in Effects of Therapeutic Concentrations of Dexmedetomidine and Clonidine on the Neuromuscular Blocking Action of Rocuronium in Isolated Rat Diaphragms. *Anesth Analg* 2007; 104:1116-1120.
- 69)** Scholz J, Toner PH. Alpha2 $\square$ adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13:437-442.