



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ÇİVİLİ BAŞLIK KULLANIMINDA OLUŞAN HEMODİNAMİK YANITLARI
ÖNLEMEDE ESMOLOL VE FENTANİLİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Erkan HAZIROĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

ÇİVİLİ BAŞLIK KULLANIMINDA OLUŞAN HEMODİNAMİK YANITLARI
ÖNLEMEDE ESMOLOL VE FENTANİLİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Erkan HAZIROĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hülya BİLGİN

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	ii
Summary	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	9
Bulgular	11
Tartışma ve Sonuç	18
Kaynaklar	24
Teşekkür	27
Özgeçmiş	28

ÖZET

Kraniyotomi yapılacak hastalarda çivili başlık öncesi uygulanan esmolol ve fentanilin hemodinamik yanıtların kontrolündeki etkinliğini incelemeyi amaçladık.

Randomize, plasebo kontrollü ve çift kör olarak planlanan çalışmaya, etik kurul onamı sonrası elektif kraniyotomi uygulanacak, ASA I-III, 15-75 yaş, 60 hasta alındı. Tüm olgulara çivili başlık yerleştirilmeden 5 dk önce çivili başlık takılacak noktalara %2 lidokain 50 mg ile skalp infiltrasyonu yapıldı ve Grup F (n=20): fentanil 2 µg/kg serum fizyolojik (SF) ile 5 mL'ye tamamlanarak, Grup E (n=20): esmolol 1 mg/kg SF ile 5 mL'ye tamamlanarak, Grup K (n=20): 5 mL SF 1dk içinde i.v uygulanmak üzere rasgele 3 gruba ayrıldı. Tüm hastaların kontrol (t1), çivili başlık öncesi (t2), çivili başlık yerleştirildiğinde (t3) ve sonrası (t4), 1.dk (t5), 3.dk (t6), 5.dk (t7), 10.dk (t8) sistolik (SAB), diastolik (DAB), ortalama arter basınçları (OAB), kalp atım hızı (KAH), SpO₂ ve ETCO₂ değerleri kaydedildi. Hipoksi, hiperkapni, hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi, bradikardi gibi komplikasyonlar operasyon süresince kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 (Chicago IL) istatistik paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler için nonparametrik testlerden üç grubun değerlerinin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanılırken, bu testde anlamlı farklılık gösteren değerler için ikili grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında T-testi kullanıldı.

Çivili başlık takılması sırasında ve 10 dk süresince SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri Grup K'da F ve E'ye göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.01). Grup F'de SAB, DAB, OAB değerleri E ve K grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p<0.05, p<0.001). Grup E'de KAH değerleri F ve K grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p<0.05, p<0.001).

Çalışmamızda çivili başlık uygulamasında oluşan hemodinamik yanıtlardan SAB, DAB, OAB'deki artışların önlenmesinde fentanilin, KAH'deki

artışların önlenmesinde ise esmololün etkinliğinin daha fazla olduğu sadece lokal lidokain infiltrasyonu uygulanan olgularda ise hemodinamik yanıtların önlenmesinin yetersiz olduğunu bulduk.

Anahtar kelimeler: Kraniyotomi, çivili başlık, esmolol, fentanil, hemodinamik yanıt.

SUMMARY

Comparing the effects of esmolol and fentanyl in preventing hemodynamic responses during the use of pin head holder.

We aimed to investigate the efficiency of esmolol and fentanyl controlling hemodynamic responses when performed before pin head holder in patients undergoing craniotomy.

After ethics committee approval 60 ASA status I-III patients, aged 15-75 years who planned elective craniotomy were allocated to randomized, placebo controlled double-blind study. Five minutes before head pinning, each pin site were infiltrated with 2% lidocaine 50 mg for each patient., and patients were randomly divided into three groups. Group F(n=20): recieved fentanyl 2 µcg/kg in 5 ml with isotonic saline, group E (n=20): received esmolol 1 mg/kg in 5 ml isotonic saline, group K (n=20): received 5 ml isotonic saline and each solution was injected within 1 minute. Systolic arterial pressure (SAP), diatolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), SpO₂ and ETCO₂ datas were recorded in all patients at baseline (t1), before pin insertion (t2), during the insertion of pin (t3), immediately after the insertion of pin at (t4), 1st minute (t5), 3rd minute (t6), 5th minute (t7), and 10th minute (t8). Complications hypoxia, hypercapnia, hypertension, hypotension, tachycardia, bradycardia were recorded during the operation. The statistical data was analysed by SPSS 13.0 (Chicago IL) statistical package progamme. Kruskal-Wallis test (one of the nonparametric tests) was used for the continuous variables in order to compare the measures of three groups. For comparing the significant differences in double group, Mann-Whitney U test was used or T test was used for normally distrubuted datas.

During the insertion of pin and at 10 minutes SAP, DAP, MAP and HR measurements were significantly high in group K when comparing with the other groups (p<0.001). SAP, DAP, MAP measurements were significantly

low in Group F when comparing with the others ($p < 0.05$, $p < 0.001$). HR measurements in group E were significantly lower than group F and group K ($p < 0.05$, $p < 0.001$).

Our results showed that fentanyl was more effective for preventing hemodynamic responses like systolic, diastolic and mean arterial blood pressure increases and esmolol was more efficacious for preventing heart rate increases during the placement of pin head holder. We concluded that lidocaine infiltration was not enough to prevent hemodynamic responses in these patients.

Key words: Craniotomy, pin head holder, esmolol, fentanyl, hemodynamic response.

GİRİŞ

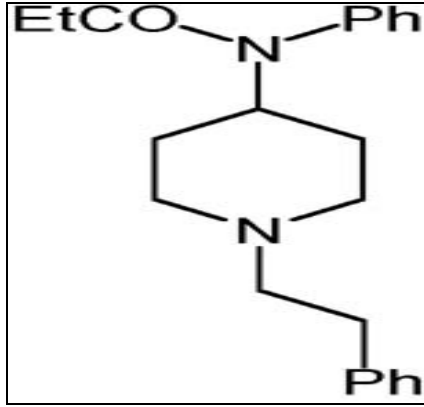
Genel anestezi uygulamalarının amaçlarından birisi yeterli derinlikte hipnoz, analjezi ve kas gevşemesi sağlamaktır. Bunun yanında ideal bir anestezi uygulaması, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına zarar vermeden uygun cerrahi ortamı sağlamalı, hemodinamik dengeyi sürdürmeli, kısa sürede güvenli ve kaliteli bir derlenme dönemi sağlamalıdır.

Tüm operasyonlar için geçerli olmakla birlikte özellikle nöroşirürji operasyonlarında uygulanacak anestezi yöntemi bu özelliklerin yanı sıra intrakraniyal basınç ve beyin genişlemesi üzerine minimal etkili olmalı, ayrıca anesteziden hızlı ve öngörülebilir bir uyanma sağlamalı, böylece cerrahi sonrasında erken nörolojik durum değerlendirmesi de yapılabilir (1).

Kraniyotomi, çoğu kez intrakraniyal kitle, serebral anevrizma, intraserebral hemoraji gibi kafa içi basıncının arttığı ya da artmasının olası olduğu endikasyonlarla uygulanmaktadır. Bu olgularda kafa içi basıncının artması, intrakraniyal oluşumların yer değiştirmesi, herniasyon gibi morbiditeye ve mortaliteye neden olabilir. Kafa içi basıncı, kan basıncı ile ilişkili olduğundan, intrakraniyal kitlesi olan ve kraniyotomi operasyonu geçirecek olgularda kan basıncının artması, diğer olgularda olduğundan daha tehlikelidir ve tedavisinden çok, önlenmesi gereklidir (2). Ayrıca hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı olan olgularda anestezi uygulaması sırasında hemodinamik stabilite sağlanması daha da önemlidir. Bu hastalarda vital organların fonksiyonlarını korumaya yönelik metabolik ve hormonal değişikliklerin aşırı gelişmesi sonucu, bir uyararla karşılaşılınca hormon rezervleri aşırı şekilde mobilize olur, metabolizma katabolik hale geçer, taşikardi gelişir. Tasikardi, kalbin miyokard oksijen tüketimini artırırken, diastolik dolumu da azaltarak ve etkili koroner akımı engelleyerek kalbe kan basıncı artışına göre daha fazla yük oluşturur. Sonuçta miyokard iskemisi, ventriküler aritmi, sol ventrikül yetersizliği, serebral hemoraji ve ani ölüm meydana gelebilir (3-6).

Genel anestezi sırasında kalp hızı ve arter basıncında artışa neden olabilecek ağrılı uyarılar arasında laringoskopi ve endotrakeal entübasyon, cerrahi insizyon ve kraniyotomilerde başın pozisyonu ve immobilizasyonunu sağlamak için kullanılan çivili başlığın uygulanması sayılabilir (7-11). Bu işlemler öncesinde opioidler, adrenoreseptör blokörler, α_2 reseptör agonistleri, intravenöz lidokain, rejyonal anestezi gibi uygulamalarla hemodinamik yanıt önlenmek durumundadır (7-10).

Opioidler, trakeal entübasyon sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiye santral opioid reseptörler üzerinden etki ederek engellerler(12-15).



Şekil-1: Fentanilin kimyasal yapısı.

Fentanil fenilpiperidinin sentetik bir derivativesidir ve kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid'dir. Tedavi edici indeksi yüksektir (Şekil-1). Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (16, 17).

Etkisi 30-60 sn içinde başlar ve 30 dk sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dk içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dk arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (18, 19).

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrününün 2-4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 L/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır. Aynı özelliği plasenta bariyerinin

hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar (20).

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar. Fentanil esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidrosilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil'dir. Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/mL iken, 1,5-2 ng/mL konsantrasyonunda ise iyi bir analjezi sağlar (20).

Opioidler genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar (21). Meperidin kalp hızını artırma eğilimindeyken, yüksek dozlarda morfin, fentanil, sufentanil ve alfentanil vagus aracılığı ile bradikardiye neden olurlar. Meperidin dışındaki opioidler kardiyak kontraktileti deprese etmezler. Bununla beraber, bradikardi, vazodilatasyon ve azalmış sempatik reflekslerin sonucu olarak bazen vazopressör desteği gereken düşüş olur. Ayrıca meperidin ve morfin bazı kişilerde arteriyel kan basıncı ve vasküler dirençte ciddi bir düşüşe neden olabilen histamin salınımını uyarabilirler.

Özellikle morfin ve meperidin gibi opioid anesteziyle intraoperatif hipertansiyon diğer opioidlere göre daha sık görülse de bu durum sıklıkla yetersiz anestezi derinliğine atfedilebilir ve vazodilatatörler veya volatil anestezi ajanlarının eklenmesi ile kontrol edilebilir. Opioidlerin diğer anestezi ilaçlarla kombinasyonu belirgin miyokard depresyonu ile sonuçlanabilir.

Opioidler solunumu, özellikle solunum hızını deprese ederler (21). İstirahat PaCO₂'si yükselir ve CO₂ cevap eğrisinde aşağı ve yukarı kaymalar sonucu CO₂ ile mücadele güçleşir. Bu etkiler beyin sapındaki solunum merkezi aracılığı ile olur. Apne eşiği yükselir ve hipoksemik uyarı azalır. Bu etkilerle kadınlarda daha fazla solunum depresyonu oluşması cinsiyet farklılığı bulunabildiğini düşündürür. Duyarlı hastalarda, morfin ve meperidin histamin-bağımlı bronkospazma yol açabilirler. Opioidler (özellikle fentanil, sufentanil ve alfentanil) yeterli ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine yol açabilirler. Bu santral etkili kas kontraksiyonu sıklıkla

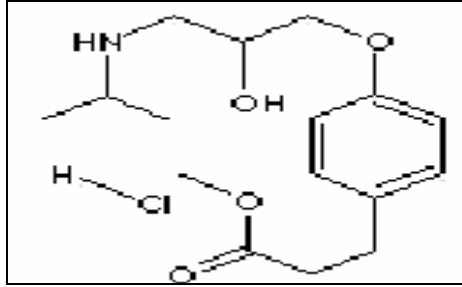
yüksek bolus dozlarından sonradır ve kas gevşeticilerle efektif olarak tedavi edilebilir. Opioidler, entübasyon sırasında olduğu gibi hava yolu uyarısına bağlı oluşan bronkokonstriktif cevabı engelleyebilir.

Opioidlerin serebral perfüzyon ve intrakranial basınca etkileri değişkendir (21). Genel olarak, opioidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı, barbitüratlar veya benzodiyazepinler kadar olmamakla birlikte azaltırlar. Bu etkiler yapay ventilasyon yoluyla normokarbinin korunmasına olanak sağlar. Bununla birlikte beyin tümörü veya kafa travması olan hastalarda opioid dozlarını takiben serebral arter kan akım hızı ve intrakranial basınçta hafif artışlar da bildirilmiştir. Opioidler ortalama arter basıncında hafif bir azalmaya yol açtıklarından anormal intrakranial kompliansa sahip bazı hastalarda serebral perfüzyon basıncındaki düşüş anlamlı olabilir. Opioidlerin neden olduğu kafa içi basıncındaki herhangi bir küçük artış, yetersiz anestezi altındaki hastanın entübasyonu sırasında ortaya çıkabilecek önemli miktardaki artışlarla karşılaştırılmalıdır. Opioidlerin pek çoğunun EEG'deki etkileri minimaldir; bununla birlikte yüksek dozlar yavaş delta dalga aktivitesi ile birliktedir. Yüksek dozlarda fentanil nadiren nöbet aktivitesine neden olabilir. Bununla beraber bazı olgularda opioidlere bağlı ciddi kas rijiditesi olabilir. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin stimülasyonu yüksek bulantı ve kusma insidansından sorumludur. Tekrarlayan opioid uygulamalarıyla ilişkili olan fiziksel bağımlılık önemli bir problemdir. Barbitürat veya benzodiyazepinlerden farklı olarak hastaların bilinçsiz kılınması için yüksek dozlarda opioid gereklidir. Bununla birlikte, opioidler dozdan bağımsız olarak amnezi oluşturmazlar. Yüz yıldan uzun süredir intravenöz opioidler ağrı kontrolünün ana dayanağı olmuşlardır. Opioidlerin daha yakın zamanlarda epidural ve subdural aralıklara uygulanması da ağrı tedavisinde bir devrim olmuştur (21).

Fentanil düşük dozda (1-2 µg/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anestezikleri ile birlikte, 50-100

$\mu\text{g}/\text{kg}$ gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır.

Beta reseptör antagonistler, trakeal entübasyon sırasında meydana gelen sempatoadrenerjik yanıtı bağıli hipertansiyon ve taşikardiye kalp ve damarlar üzerinde bulunan β reseptörlerini bloke ederek engellerler (22, 23).



Şekil-2: Esmololün kimyasal yapısı.

Esmolol hidroklorür ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$), kalp hızı ve daha az oranda kan basıncını düşüren, çok kısa etkili selektif β_1 antagonistidir (Şekil-2). Entübasyon ve cerrahi uyarı gibi perioperatif uyarılara karşı oluşan taşikardi ve hipertansiyonun önlenmesinde başarı ile kullanılmaktadır (23-25). Atriyal fibrilasyon veya flutterli hastaların ventriküler hızının kontrolünde esmolol, propranolol kadar etkindir. Esmolol, kardiyoselektif kabul edilmesine karşın, yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler düz kastaki β_2 reseptörleri de inhibe eder. Kırmızı kan hücresi esterazı ile hidrolizine bağıli olarak etki süresi kısa, yeniden dağılımı ise hızlıdır. Yan etkileri infüzyonun sonlandırılması ile dakikalar içinde giderilebilir. Esmolol, laringoskopi ve entübasyona cevabın düzenlenmesi gibi kısa süreli tedavide bolus olarak (0.2-0.5 mg/kg) uygulanır. Uzun süreli tedaviye 1 dakika uygulanan 0.5 mg/kg yükleme dozu ile başlanır ve terapötik etkiyi sağlayana kadar 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ sürekli infüzyon ile devam edilir. Beş dakika içinde yeterli yanıt alınmazsa yükleme dozu tekrarlanabilir ve infüzyon maksimum 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ olacak şekilde her 5 dakikada 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ arttırılır (25, 1).

Esmololun yıkımı sonucu serbest asit ve metanol oluşur. Asit metaboliti esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahiptir, ancak kandaki düzeyleri β blokaj etkisi göstermez. Renal yetmezlikte kan düzeyleri artabilir ancak

toksik etki beklenmez. Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın %2'si idrarla değişmeden hızla atılır (25, 26).

Trakeal 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 trakeal entübasyonda kullanılması bu tür komplikasyonları azaltır. Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik arter basıncının idamesi çok önemlidir (4). Esmolol yeterli serebral perfüzyonu sağlayabilmek için diastolik kan basıncını idame ettirirken, kalp hızı ve sistemik kan basıncını da kontrol altına almaktadır. Bu özelliği ile vazodilatörler ve hem α hem de β -adrenerjik reseptörleri bloke eden labetolol gibi ajanlardan farklıdır. Diğer ajanlar sistemik kan basıncını düşürse de vazodilatasyon serebral perfüzyonun azalmasına ve refleks taşikardiye neden olabilmektedir (23-25)

Yan Etkiler

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 dk içinde normale döner.

3) Bradikardi: Bolus dozlarında beklenmeyen bir yan etkidir.

4) Santral sinir sistemi bulguları: Baş dönmesi, uyuklama, konfüzyon, baş ağrısı, ajitasyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

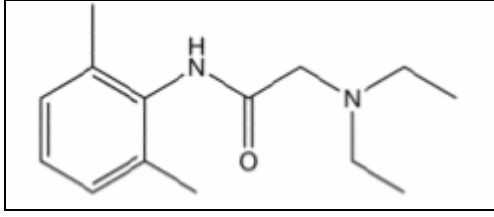
5) Gastrointestinal sistem bulguları: Bulantı, kusma, çok azında dispepsi, konstipasyon ve ağızda kuruluk görülebilir.

6) Deri: Uygulama yerinde enflamasyon ve sertleşme ile ilişkili yerel reaksiyonlar, çok az miktarda ödem, eritem, deri renginin değişmesi, infüzyon bölgesinde yanma hissi, tromboflebit gibi lokal yan etkiler görülmüştür (25, 27)

Kontrendikasyonları:

- 1) Ciddi bradikardi (<50 atım/dak)
- 2) A-V kalp bloğu (2 ve 3. Derece)
- 3) Kardiyojenik şok
- 4) Belirgin kalp yetmezliği (25,27).

Lidokain başlangıçta lokal anestezik olarak çıkarılmış ve sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır (Şekil-3). Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut miyokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında intravenöz yoldan kullanılan bir antiaritmiktir. Anesteziye entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin kontrolünde lidokain anestezi indüksiyonundan birkaç dakika önce intravenöz olarak verilmektedir (28, 29).



Şekil-3: Lidokainin kimyasal yapısı.

Plazmada proteinlere %55-96 oranında bağlanırlar. Bağlanma daha çok α_1 asit glikoproteine olur. Alfa 1 asit glikoprotein düzeyindeki değişimler lidokainin inaktive edilmek üzere karaciğere sunumunu etkiler. Karaciğerden ilk geçiş sırasında %70 inaktive edilir. Ağızdan etkisizdir. Vücutta geniş bir sıvı hacmine dağılırlar. Metabolizma ve atılımı hepatik yolla olur (28).

Etkin plazma konsantrasyonu 2-6 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Sınırlar aşılsa öncelikle santral sinir sistemi ile ilgili sonra da kardiyovasküler sistemle ilgili yan etkileri ortaya çıkar. 24 saat'den uzun kullanımlarda hepatik eliminasyon yavaşlar ve dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda 24 saat'den fazla süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dk kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede enjekte edilmişse redistribüsyon nedeniyle plazmadan, bu yarı ömrü değerinden beklenene göre çok daha çabuk kaybolur (28, 29).

Ventriküler kaynaklı aritmileri engellemede kullanılırlar. Günümüzde lidokain infüzyonu seçilmiş hastalarda (dakikada 6'dan fazla, yakından kenetlenmiş T üzerinde R gösterenlerde, multiform konfigürasyonlu veya 3'lü ya da daha fazla atışlı diziler halinde ortaya çıkan ventriküler ektopi gösterenlerde) tedavi amacıyla kullanılması tavsiye edilir.

Hastaya verilen doz fazla gelirse başlangıçta uyuşukluk, paresteziler, ataksi, dizartri, nistagmus, dezoryantasyon ve ajitasyon gibi nispeten hafif santral sinir sistemi belirtilerine neden olur. Bunlar ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvulsiyonlar, solunum depresyonu ve koma gelişebilir. Özellikle karaciğer bozukluğu olanlarda ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmazsa, eliminasyonun yavaşlaması nedeniyle intoksikasyon belirtileri kolay ortaya çıkar (28, 29).

Çivili başlık yerleştirilmesi sırasında ağrı veya hemodinamik değişiklikler beklenir. Lokal anestezi kullanılması, hemodinamik değişikliklerin önlenmesinde yetersiz olabilir ve bu durum serebrovasküler hastalığı olanlarda büyük risk oluşturmaktadır. Bu nedenle çivili başlık takılmasına bağlı sempatoadrenerjik yanıtın önlenmesi gerekmektedir. Biz de çalışmamızda kraniyotomi olgularında bir opioid olan fentanil ile beta adrenerjik reseptör blokörü olan esmololün çivili başlık ve insizyona bağlı oluşan hemodinamik yanıtın önlenmesindeki etkinliğini ve oluşan yan etkileri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 28 Kasım 2008 tarih ve B.30.2.ULU.0.01.00.01.02.020/4702 karar no'lu kararı ile Etik Kurul onayı alındıktan sonra, çalışma randomize plasebo kontrollü ve çift kör olarak planlandı. Çalışmaya Amerikan Anestezistler Cemiyeti (ASA)'nın hastaların fiziksel durumunu belirleyen sınıflamasına göre I-III grubu 15-75 yaş aralığında elektif kraniyotomi planlanan 60 olgu dahil edildi. Çalışma öncesi her olguya çalışma hakkında bilgi verildi, katılmayı kabul eden gönüllülerden yazılı onamları alındı.

Kontrolsüz yandaş hastalığı (diyabetes mellitus, astım ve KOAH), karaciğer veya böbrek yetmezliği, psikiyatrik, kardiyovasküler sistem hastalığı olan, ciddi ilaç alerjisi bulunan, gebelik, alkol-madde bağımlılığı olan ve zor havayolu bulgusu olan ve havayolu patolojisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olgular operasyon odasına alındıktan sonra, cinsiyet, yaş, boy, ağırlık, ASA grubu gibi bilgiler kaydedildi. Olgulara rutin monitörizasyon Datex-Ohmeda Cardiocap™ /5 (GE, Finland) cihazı ile; elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), noninvazif kan basıncı ile sistolik ,diastolik ve ortalama arter basıncı ve TOF-Watch SX (Organon Ireland Ltd, Schering-Plough Corporation, Dublin, Ireland) ile nöromuskuler ileti monitorizasyonu uygulandı. Anestezi indüksiyonu öncesi tüm olgulara periferik venden 18G iv kanül ile damar yolu açıldıktan sonra 0.05 mg/kg iv midazolam ile premedikasyon yapıldı. İndüksiyonda propofol 2-3 mg/kg iv, fentanil 2 µg/kg iv ve rokuronyum bromür 0.6 mg/kg iv olacak şekilde standart anestezi indüksiyonu yapıldıktan sonra radial artere 20G intraarteriyal kanül yerleştirilerek invazif arter monitorizasyonu yapıldı. Anestezi idamesi %2 konsantrasyonda sevofluran, rokuronyum 0.15 mg/kg iv ve fentanil 1 µg/kg iv ile sağlandı. Olgulara %50 O₂+hava karışımı ile ETCO₂ değerleri 30-35 mmHg olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı.

İndüksiyon öncesi hemodinamik değerler kayıt edildikten sonra tüm olgulara çivili başlık yerleştirilmeden 5 dk önce çivili başlık takılacak noktalara %2 lidokain 50 mg ile skalp infiltrasyonu yapıldı ve olgular randomize olarak kapalı zarf usulü ile 3 gruba ayrıldı. Grup 1 (n=20) çivili başlık takılmadan 5 dk önce fentanil 2 µg/kg iv serum fizyolojik ile 5 ml'ye tamamlanarak, Grup 2 (n=20) 5 dk önce esmolol 1 mg/kg iv serum fizyolojik ile 5 ml tamamlanarak, Grup 3 (n=20) 5 dk önce serum fizyolojik 5 mL volümde iv 1dk içinde uygulandı. Tüm olguların kontrol (t1), çivili başlık öncesi (t2), çivili başlık yerleştirildiğinde (t3), çivili başlık sonrası (t4), 1.dk (t5), 3.dk (t6), 5.dk (t7), 10.dk (t8)'larda sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), SpO₂ ve ETCO₂ değerleri kaydedildi.

Tüm olgular intraoperatif taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, hipoksi ve hiperkapni gibi komplikasyonlar açısından takip edildi. Hipoksi SpO₂ değerlerinin 45 sn süreyle %94'ün altına düşmesi, hiperkapni ETCO₂ değerinin 45 mm/Hg üzerine çıkması, hipertansiyon SAB kontrol değerinin %20 üstü veya 150 mm/Hg'den yüksek olması, hipotansiyon SAB kontrol değerinin %20 altı veya 80 mm/Hg'den düşük olması kabul edilerek efedrin 5-10mg iv yapılması planlandı. Taşikardi KAH'nın 110 vuru/dk'dan fazla veya kontrol değerinin %20 üstünde olması, bradikardi KAH'nın 40 vuru/dk veya kontrol değerinin %20 altında olması olarak değerlendirildi ve atropin 0.5 mg iv yapılması planlandı. Hipertansiyon ya da taşikardi gelişmesi durumunda fentanil 1 µg/kg iv uygulanması planlandı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 (Chicago IL) istatistik paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler için nonparametrik testlerden üç grubun değerlerinin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanılırken, bu testde anlamlı farklılık gösteren değerler için ikili grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında T-testi kullanıldı.

BULGULAR

Grupların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi sürelerine bakıldığında çalışmaya katılan olguların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, anestezi ve cerrahi süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. (Tablo-1).

Tablo-1: Her bir gruptaki olguların demografik özellikleri, ASA dağılımları ile anestezi ve cerrahi süreleri (ort ± SS).

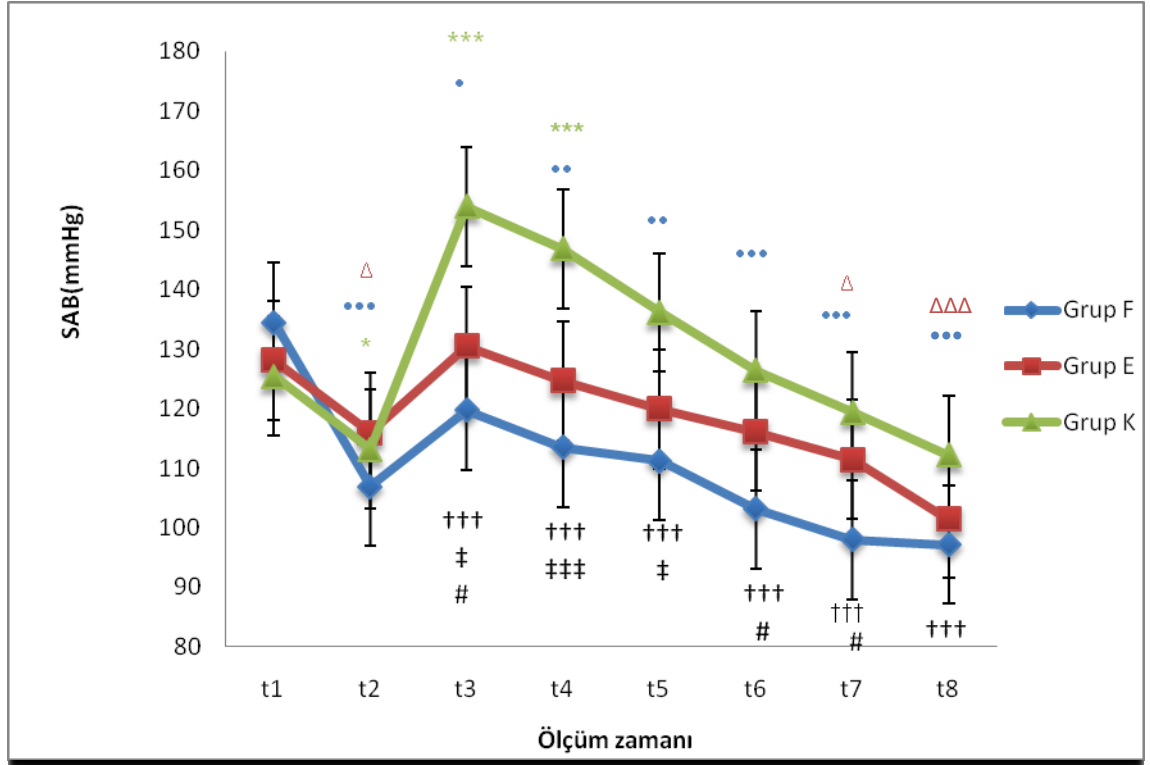
	Grup F (n=20)	Grup E (n=20)	Grup K (n=20)
Cinsiyet (E/K)	12/8	11/9	11/9
Yaş (yıl)	42.00±16.38	45.20±11.63	40.75±17.31
Ağırlık (kg)	71.50±11.71	73.05±10.56	78.65±12.6
Boy (cm)	169.50±7.83	166.15±8.13	167.15±8.29
ASA (I/II/III)	13/6/1	14/5/1	13/7/0
Anestezi süresi (dk)	227.00±7.83	238.00±43.29	238.00±33.61
Cerrahi süre (dk)	197.50±53.02	202.50±44.64	200.50±30.73

Tüm grupların SAB, DAB, OAB ve KAH kontrol değerleri benzerdi, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu.

Grup içi SAB değerleri kontrol (t1) değerleri ile karşılaştırıldığında; grup F'de t2, t3, t4, t5, t6, t7, t8 dönemlerinde anlamlı olarak düşüktü (sırası ile p<0.001, p<0.05, p<0.01, p<0.01, p<0.001, p<0.001, p<0.001). Grup E'de t2, t7, t8 dönemlerinde anlamlı olarak düşüktü (sırası ile p<0.05, p<0.05, p<0.001). Grup K'da t2'de düşük, t3, t4 dönemlerinde ise anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05, p<0.001, p<0.001).

Gruplar arası SAB değerlerindeki değişimler karşılaştırıldığında; Grup F ve E'de K grubuna göre, grup F'de E grubuna göre t3'de daha düşüktü

(sırası ile $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$). Grup F ve E'de t4'de K grubuna göre düşüktü ($p<0.001$, $p<0.001$). Grup F ve E'de t5'de K grubuna göre daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.05$). Grup F'de t6, t7 ve t8'de K grubuna göre t6, t7'de E grubuna göre daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$).



Şekil-4: Sistolik arter basıncı (SAB) değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort±SS).

t1: Kontrol, **t2:** Çivili başlık öncesi, **t3:** Çivili başlık yerleştirildiğinde, **t4:** Çivili başlık sonrası, **t5:** 1 dk. sonra, **t6:** 3 dk. sonra, **t7:** 5 dk. sonra, **t8:** 10 dk. sonra

Grup F grup içi karşılaştırmalarda; • : $p<0.05$, •• : $p<0.01$, ••• : $p<0.001$

Grup E grup içi karşılaştırmalarda; Δ : $p<0.05$, Δ Δ : $p<0.01$, Δ Δ Δ : $p<0.001$

Grup K grup içi karşılaştırmalarda; * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$, *** : $p<0.001$

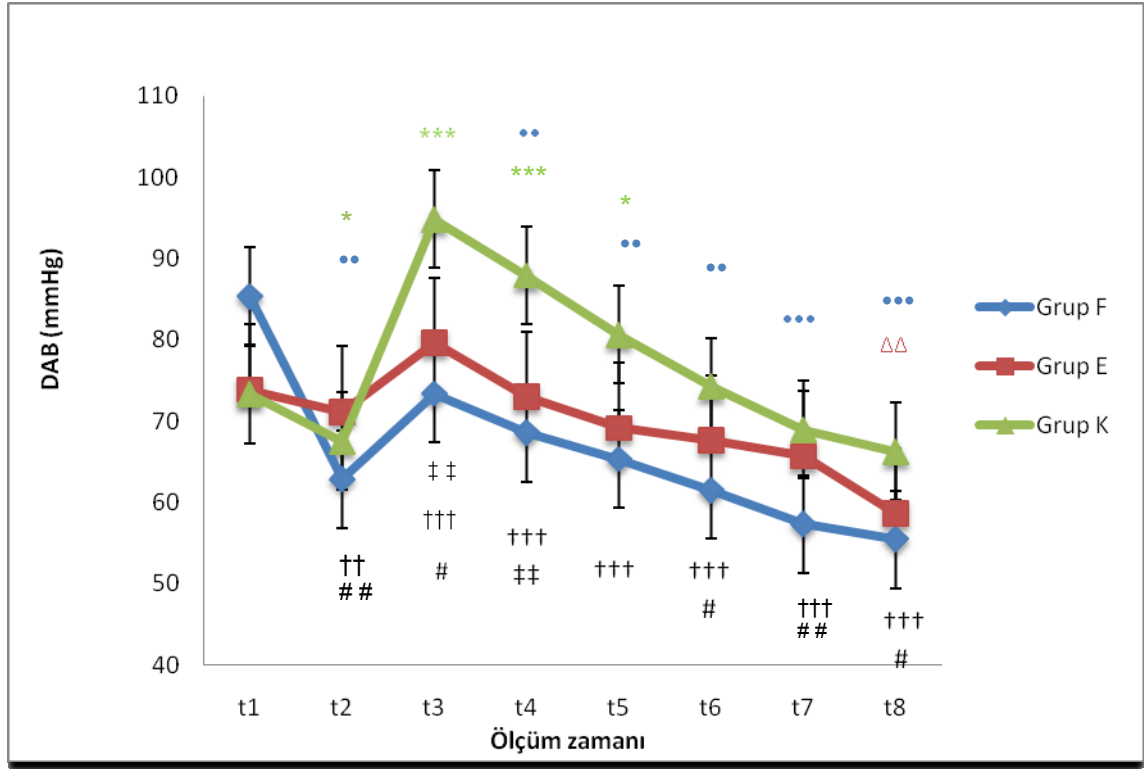
Grup F, Grup K ile karşılaştırıldığında; † : $p<0.05$, †† : $p<0.01$, ††† : $p<0.001$

Grup E, Grup K ile karşılaştırıldığında; ‡ : $p<0.05$, ‡‡ : $p<0.01$, ‡‡‡ : $p<0.001$

Grup E, Grup F ile karşılaştırıldığında; # : $p<0.05$, ## : $p<0.01$, ### : $p<0.001$

Grup içi DAB değerleri kontrol (t1) değerleri ile karşılaştırıldığında; Grup F'de t2, t4, t5, t6, t7 ve t8 dönemlerinde anlamlı olarak düşüktü (sırası ile $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$). Grup E'de t8'de anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$). Grup K'da t2'de düşük, t3, t4 ve t5 dönemlerinde anlamlı olarak yükseldi ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$).

Gruplar arası DAB değerlerindeki değişimler karşılaştırıldığında; Grup F'de K ve E grubuna göre t2 döneminde DAB daha düşüktü ($p<0.01$, $p<0.01$). Grup F ve E'de grup K'ya göre, grup F'de grup E'ye göre t3'de DAB daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$). Grup F ve E'de grup K'ya göre t4'de DAB daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.01$). Grup F'de t5'de DAB K grubuna göre daha düşüktü ($p<0.001$). Grup F'de t6'da K ve E grubuna göre daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.05$). Grup F'de t7'de K ve E grubuna göre daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.01$). Grup F'de t8'de K ve E grubuna göre daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.05$) (Şekil-5).



Şekil-5: Diastolik arter basıncı (DAB) değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort±SS).

t1: Kontrol, **t2:** Çivili başlık öncesi, **t3:** Çivili başlık yerleştirildiğinde, **t4:** Çivili başlık sonrası, **t5:** 1 dk. sonra, **t6:** 3 dk. sonra, **t7:** 5 dk. sonra, **t8:** 10 dk. sonra

Grup F grup içi karşılaştırmalarda; • : $p<0.05$, •• : $p<0.01$, ••• : $p<0.001$

Grup E grup içi karşılaştırmalarda; Δ : $p<0.05$, Δ Δ : $p<0.01$, Δ Δ Δ : $p<0.001$

Grup K grup içi karşılaştırmalarda; * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$, *** : $p<0.001$

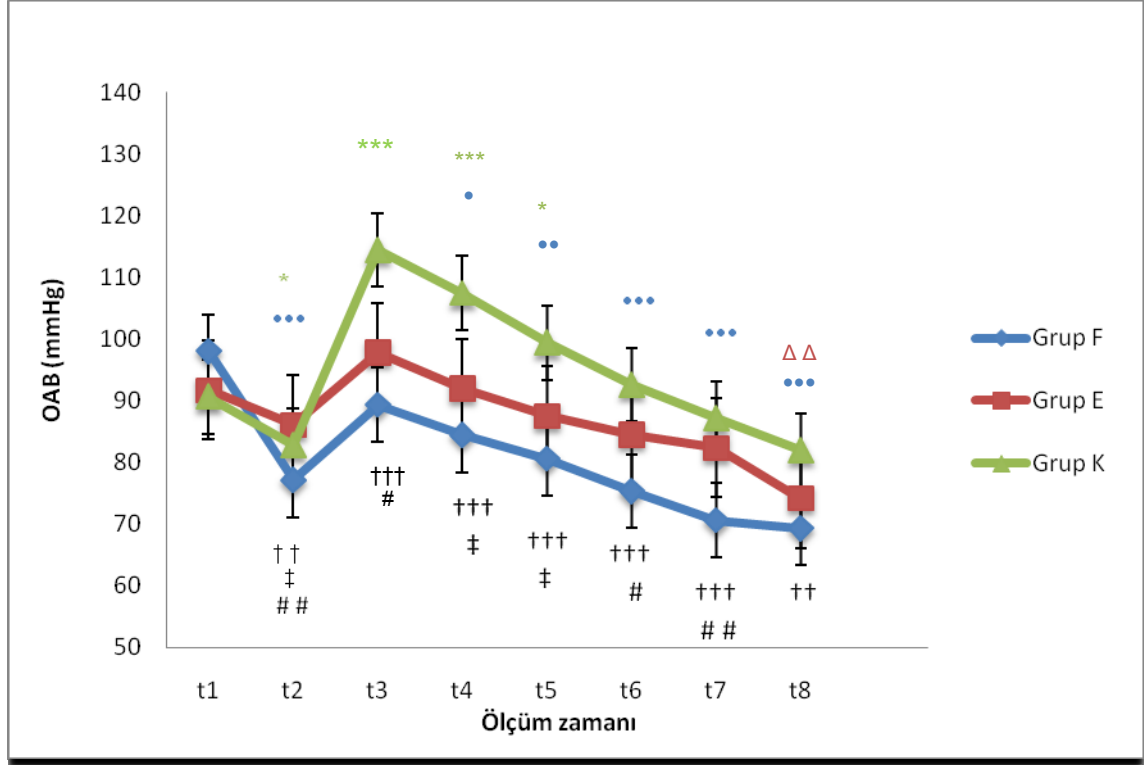
Grup F, Grup K ile karşılaştırıldığında; † : $p<0.05$, †† : $p<0.01$, ††† : $p<0.001$

Grup E, Grup K ile karşılaştırıldığında; ‡ : $p<0.05$, ‡‡ : $p<0.01$, ‡‡‡ : $p<0.001$

Grup E, Grup F ile karşılaştırıldığında; # : $p<0.05$, ## : $p<0.01$, ### : $p<0.001$

Grup içi OAB değerleri kontrol değerleri (t1) ile karşılaştırıldığında, Grup F'de t2, t4, t5, t6, t7 ve t8 dönemlerinde anlamlı olarak düşüktü (sırası ile $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Grup E'de t8'de anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$). Grup K'da t2'de düşük, t3, t4 ve t5'de anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$).

Gruplar arası OAB değerlerindeki değişimler karşılaştırıldığında; Grup F'de K grubuna göre, grup F ve K'da E grubuna göre t2'de OAB daha düşüktü ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$). Grup F'de grup K ve E'ye göre t3'de OAB daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.05$). Grup F ve E'de K grubuna göre t4'de OAB daha düşüktü. ($p<0.001$, $p<0.05$). Grup F ve E'de K grubuna göre t5'de OAB daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.05$). Grup F'de K ve E grubuna göre, t6'da, OAB daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.05$). Grup F'de K ve E grubuna göre, t7'de OAB daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.01$). Grup F'de K grubuna göre t8'de daha düşüktü ($p<0.01$). (şekil-6)



Şekil-6: Ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort±SS).

t1: Kontrol, **t2:** Çivili başlık öncesi, **t3:** Çivili başlık yerleştirildiğinde, **t4:** Çivili başlık sonrası, **t5:** 1 dk. sonra, **t6:** 3 dk. sonra, **t7:** 5 dk. sonra, **t8:** 10 dk. sonra

Grup F grup içi karşılaştırmalarda; • : p<0.05, •• : p<0.01, ••• : p<0.001

Grup E grup içi karşılaştırmalarda; Δ : p<0.05, Δ Δ : p<0.01, Δ Δ Δ : p<0.001

Grup K grup içi karşılaştırmalarda; * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

Grup F, Grup K ile karşılaştırıldığında; † : p<0.05, †† : p<0.01, ††† : p<0.001

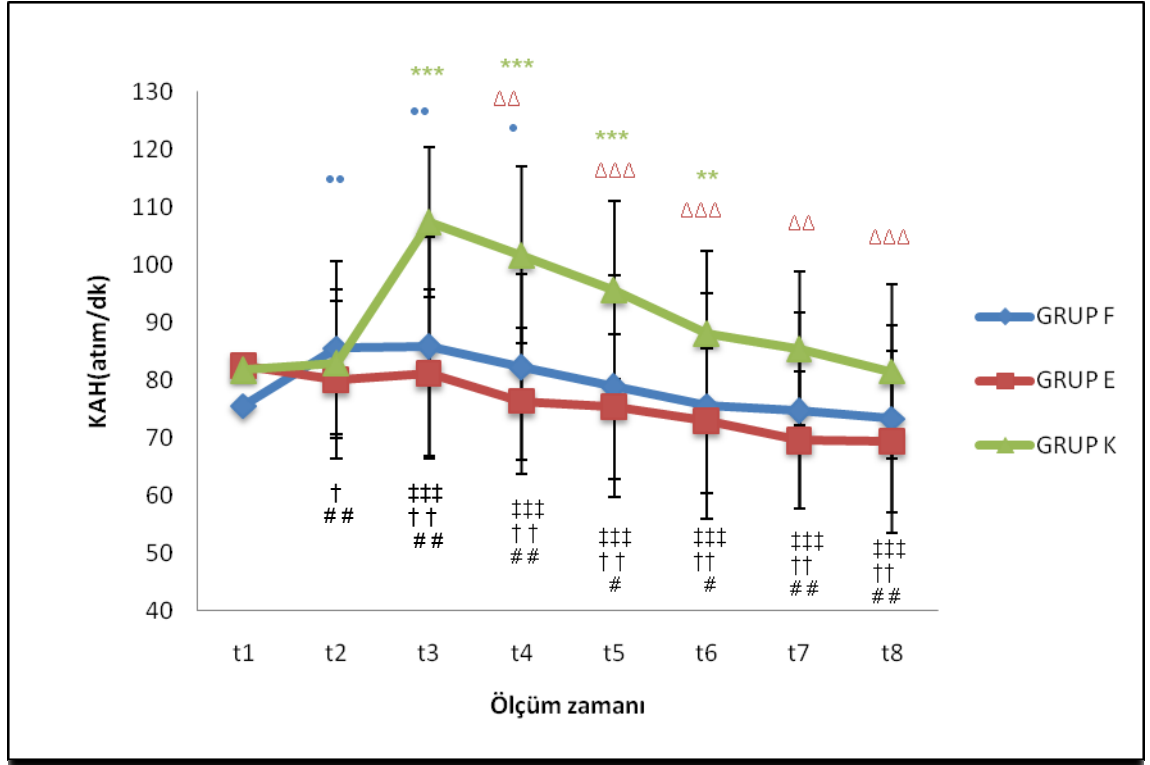
Grup E, Grup K ile karşılaştırıldığında; ‡ : p<0.05, ‡‡ : p<0.01, ‡‡‡ : p<0.001

Grup E, Grup F ile karşılaştırıldığında; # : p<0.05, ## : p<0.01, ### : p<0.001

Grup içi KAH değerleri kontrol değerleri (t1) ile karşılaştırıldığında; Grup F'de t2, t3 ve t4 dönemlerinde anlamlı olarak yüksekti (p<0.01, p<0.01, p<0.05). Grup E'de t4, t5, t6, t7 ve t8 dönemlerinde anlamlı olarak düşüktü (p<0.01, p<0.001, p<0.001, p<0.01, p<0.001) Grup K'da t3, t4, t5 ve t6 dönemlerinde daha yüksekti (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.01).

Gruplar arası KAH değerlerindeki değişimler karşılaştırıldığında; Grup K ve E'de F grubuna göre t2'de KAH daha düşüktü (p<0.05, p<0.01). Grup F ve E'de K grubuna göre, grup E'de F grubuna göre t3'de daha düşüktü (p<0.01, p<0.001, p<0.01). Grup F ve E'de K grubuna göre, grup E'de F grubuna göre t4'de daha düşüktü (p<0.01, p<0.001, p<0.01). Grup F ve E'de K grubuna göre, grup E'de F grubuna göre t5'de daha düşüktü (p<0.01,

p<0.001, p<0.05). Grup F ve E'de K grubuna göre, grup E'de F grubuna göre t6'da daha düşüktü (p<0.01, p<0.001, p<0.05). Grup E'de K ve F grubuna, grup F'de K grubuna göre t7 ve t8'de daha düşüktü (p<0.001, p<0.01, p<0.01) (Şekil-7).



Şekil-7: Kalp atım hızları (KAH) değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort±SS).

t1: Kontrol, **t2:** Çivili başlık öncesi, **t3:** Çivili başlık yerleştirildiğinde, **t4:** Çivili başlık sonrası, **t5:** 1 dk. sonra, **t6:** 3 dk. sonra, **t7:** 5 dk. sonra, **t8:** 10 dk. sonra

Grup F grup içi karşılaştırmalarda; • : p<0.05, •• : p<0.01, ••• : p<0.001

Grup E grup içi karşılaştırmalarda; Δ : p<0.05, Δ Δ : p<0.01, Δ Δ Δ : p<0.001

Grup K grup içi karşılaştırmalarda; * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

Grup F, Grup K ile karşılaştırıldığında; † : p<0.05, †† : p<0.01, ††† : p<0.001

Grup E, Grup K ile karşılaştırıldığında; ‡ : p<0.05, ‡‡ : p<0.01, ‡‡‡ : p<0.001

Grup E, Grup F ile karşılaştırıldığında; # : p<0.05, ## : p<0.01, ### : p<0.001

Peroperatif dönemde grup F'de 1 hastada hipotansiyon, 4 hastada bradikardi, grup E'de 3 hastada bradikardi görüldü (Tablo-2).

Tablo-2: Yan etkiler.

	Grup F (n=20)	Grup E (n=20)	Grup K (n=20)
Hipotansiyon	1 (%5)	-	-
Bradikardi	4 (%20)	3 (%15)	-

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda çivili başlık uygulamasında oluşan hemodinamik yanıtlardan SAB, DAB, OAB'deki artışların önlenmesinde fentanilin, KAH'deki artışların önlenmesinde ise esmololün etkinliğinin daha fazla olduğu sadece lokal lidokain infiltrasyonu uygulanan olgularda ise hemodinamik yanıtların önlenmesinin yetersiz olduğunu bulduk.

Jamali ve ark. (30) kraniyotomi uygulanacak 22 erişkinde hemodinamik yanıtı önlemek için çivili başlık yerleştirilmesinden 5 dk önce sufentanil $0.8 \mu\text{g.kg}^{-1}$ iv ile fentanil $4.5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ iv uygulanmasını karşılaştırmışlar ve her iki grupta da ilaçların bolus dozundan sonra KAH'nin anlamlı olarak düştüğünü, sufentanil grubunda çalışma boyunca düşük kaldığını, fentanil grubunda ise, çivili başlık takıldıktan sonra başlangıç değerlerine yükseldiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda çivili başlık takılmadan 5 dk önce fentanil $2 \mu\text{g/kg}$ iv bolus olarak verildi. Fentanil verilen olgularda SAB, DAB, OAB değerleri 10 dk süresince esmolol grubuna göre daha düşük bulundu. Esmolol kullanılan olgularda takip edilen 10 dk süresince KAH'nin fentanil ve kontrol grubundaki olgulara göre daha düşük olduğu saptandı. Bunun nedeninin de esmololün kardiyoselektif β_1 antagonisti olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Doblar ve ark. (31) çivili başlık yerleştirilmeden 2 dk. önce alfentanil $10 \mu\text{g/kg}$ iv, esmolol 1mg/kg iv, tiyopental 1.5mg/kg iv ve lokal lidokain uygulamışlar. Hemodinamik cevabın önlenmesinde, iv alfentanil ve lokal lidokainin, esmolol ve tiyopentalden daha etkin olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarında SAB ve KAH ölçümlerinde gruplar arasında fark olmasa da DAB ölçümlerinde çivili başlık yerleştirilmesinden sonraki 1, 2 ve 3. dk. ölçümleri alfentanil grubuna göre esmolol grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak, esmolol grubunun kendi içindeki ölçümlere göre bu değerler bazal değerlerden anlamlı yüksek değildi. Esmololün diastolik arter basıncını sistolik arter basıncına göre daha az düşürdüğü bilinmektedir. Çalışma sonucunda; gruplar arasındaki DAB ölçümleri arasındaki fark da; esmololün bilinen bu özelliğinden dolayı beklenen, ancak olguların bazal ölçümlerine göre

yüksek olmayan değerlerdi. Çalışmamızda çivili başlık yerleştirilmesi sonrası 10 dk süresince esmolol ve fentanil grubundaki olgular arasında KAH esmolol kullanılan olgularda, SAB, DAB, OAB ise fentanil kullanılan olgularda anlamlı olarak düşük izlendi. Fentanil hipertansiyon ve taşikardiyi santral opioid reseptörler üzerinden etki ederek engellediği için kontrol grubuna göre hemodinamik değerler daha düşük bulundu. Kontrol grubunda ise tüm hemodinamik değerlerin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Özköse ve ark. (7) elektif kraniyotomi operasyonu geçirecek olan hastalara çivili başlık takılmadan 5 dk önce bir gruba fentanil 2 µg /kg iv, diğer gruba 1dk önce 3 ml %1 lidokaini çivili başlığın takılacağı yerlere lokal olarak infiltre etmişler, üçüncü gruba ise her ikisini de uygulamışlar ve OAB, KAH değişikliklerini 5 dk süresince takip etmişlerdir. Fentanil grubu olguların OAB, KAH değerleri lidokain ve kombine gruptaki olguların değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Lidokain grubunda da OAB, KAH kombine gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak yazarlar kraniyotomi gerektiren operasyonlarda çivili başlık takılmasına bağlı OAB, KAH değişikliklerinin kontrolünde kombine uygulamanın daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda sadece lokal lidokain infiltrasyonu yapılan olgularda SAB esmolol grubuna göre çivili başlık yerleştirilirken, çivili başlık sonrasında ve 1. dk'da, fentanil grubuna göre ise çivili başlık yerleştirilirken, çivili başlık sonrası, 1.dk, 3.dk, 5.dk ve 10.dk'da anlamlı olarak yüksek bulundu. Lokal lidokain infiltrasyonu yapılan grupta DAB esmolol grubuna göre çivili başlık yerleştirilirken ve çivili başlık sonrası, fentanil grubuna göre ise çivili başlık yerleştirilirken, çivili başlık sonrası, 1.dk, 3.dk, 5.dk ve 10.dk'da yüksek bulundu ve OAB ile KAH lokal lidokain grubunda fentanil ve esmolol grubuna göre 10 dk süresince daha yüksek bulundu.

Yıldız ve ark. (32) kraniyotomi operasyonu geçirecek olan hastalara çivili başlık takılmadan önce bir gruba fentanil 1-2 µg/kg iv, diğer gruba da aynı doz fentanil ile birlikte lokal %0.25 bupivakain infiltre etmişler ve KAH ile OAB'yi 5 dk süresince takip etmişlerdir. Bu çalışmada her iki grupta da KAH değişikliklerinin benzer ve başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük olduğu, kombine grupta OAB'nin fentanil grubuna göre daha düşük olduğu

bildirilmiştir. Ancak sonuç olarak her iki grup olgularda da hemodinamik yanıtın etkili şekilde baskılandığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da fentanil iv ile birlikte lokal lidokain infiltrasyonu yapılan olgularda sadece lokal lidokain infiltrasyonu yapılan olgulara göre SAB, DAB, OAB ve KAH'nın daha iyi kontrol edilebildiği görüldü.

Agarwal ve ark. (33) çivili başlık takılacak 40 hastayı 4 gruba ayırıp 1. gruba ketamin 0.5 mg/kg iv, 2. gruba %1 lidokain infiltrasyonu, 3. gruba ketamin 0.5 mg/kg iv ve %1 lidokain infiltrasyonu yapmışlar ve 4. grup olguları ise kontrol grubu olarak almışlardır, KAH ve OAB'yi 15 dk süresince takip etmişler, en yüksek kan basıncı değerlerinin kontrol grubunda saptandığını belirtmişlerdir. Ketamin grubunda OAB kontrol grubuna benzer bulunmuş, lidokain ve ketamin+lidokain grubunda OAB, KAH daha düşük bulunmuştur. En düşük değerler ketamin+lidokain grubunda bulunmuştur. Çalışmamızda SAB, DAB, OAB, KAH'nın en yüksek lokal lidokain yapılan grupta olduğu görüldü. KAH en düşük olarak esmolol grubunda görüldü.

Schaffranietz ve ark. (34) TİVA (propofol ve alfentanil) uygulanan hastalarda çivili başlık takılması sırasında oluşan hemodinamik yanıtı kontrol etmede lidokain ve bupivakain infiltrasyonunu karşılaştırmışlardır. Kontrol grubuna %0.9 sodyum klorür, ikinci gruba %1 lidokain, üçüncü gruba %0.5 bupivakain verilmiş ve KAH, SAB, DAB ile OAB değerleri 5 dk süresince kayıt edilmiştir. Kontrol grubunda tüm değerlerin yükseldiği bildirilmiştir. Lidokain ve bupivakainin hemodinamik cevaba etkileri farklı olmakla birlikte ikisi de etkili bulunmuş ve TİVA uygulamasının tek başına bu hemodinamik yanıtı önlemede yetersiz olacağını söylemişlerdir. Biz de sadece lokal lidokain infiltrasyonunun yeterli olmadığını esmolol ve fentanil ile yapılan kombinasyonların daha iyi hemodinamik kontrol sağladığını bulduk.

Jellish ve ark. (35) entübasyon ve çivili başlık takılması öncesi hastalara oral klonidin ve lidokain infiltrasyonu uygulayıp hemodinamik yanıtları değerlendirdikleri çalışmalarında hastaları 4 gruba ayırmışlardır. Birinci gruba klonidin 5 mg/kg oral ve %1 lidokain 10-15 mL lokal infiltrasyon, 2. gruba oral klonidin ve salin infiltrasyonu, üçüncü gruba plasebo ve lidokain infiltrasyonu, dördüncü gruba plasebo ve salin infiltrasyonu uygulamışlardır. Entübasyon

sirasında OAB'de istatistiki olarak gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını ancak KAH değerlerinin klonidin kullanılan grupta daha düşük olduğunu saptamışlardır. Çivili başlık takılması sırasında KAH, OAB tüm gruplarda ama en çok grup 4'de yüksek olarak ölçülmüş ve tek başına oral klonidin kullanılan gruba göre oral klonidin yanı sıra lidokain infiltrasyonu da uygulanan grupta hemodinamik yanıtın kontrolü daha iyi bulunmuştur.

Helfman ve ark. (10) trakeal entübasyonla oluşan taşikardi ve hipertansiyonun hangi ilaçla daha iyi kontrol edilebileceği konusunda bir çalışma yapmışlar, lidokain 200 mg iv, fentanil 200 µg iv ve esmolol 150 mg iv verilen üç grubu karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda esmolol grubunun laringoskopi ve trakeal entübasyona eşlik eden SAB ve KAH artışlarını önlemede fentanil ve lidokaine göre daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Entübasyon sırasında ve sonrasında yüzde olarak maksimum KAH artışının (ort±SS) plasebo (%44±%6), lidokain (%51±%10) ve fentanil (%37±%5) gruplarında benzer olduğu, ancak esmolol grubunda bu artışın çok daha az olduğu bildirilmiştir (%18±%5). Maksimum SAB artışının plasebo grubuna göre (%36±%5), lidokain (%20±%6), fentanil (%12±%3) ve esmolol (%19±%4) gruplarında daha düşük olduğu, ancak çalışma gruplarının kendi aralarında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre sadece esmolol laringoskopi ve entübasyona eşlik eden KAH ve SAB artışlarına karşı sürekli ve güvenilir bir korunma sağlamıştır. Çalışmamızda da çivili başlık takılması sonrası 10 dk süresince en iyi KAH kontrolünün esmolol grubunda olduğu görüldü bunun nenedenide esmololün kardiyoselektif beta -1 reseptörleri bloke etmesi ile taşikardi cevabı önlemesi olabilir

Ugur ve ark. (36) çalışmalarında; entübasyon öncesi bolus olarak uygulanan 1.5 mg kg⁻¹ esmololün kalp hızındaki artışı önleme etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Hussain ve ark. (37) benzer bir çalışmada esmololü 2 mg kg⁻¹ dozunda bolus olarak entübasyondan 2 dk. önce uygulamışlar ve kalp hızındaki artışı etkin olarak önlediğini gözlemişlerdir.

Reves ve ark. (38) kardiyak operasyonlarda intraoperatif taşikardi ve hipertansiyonun tedavisinde bolus esmolol kullanımının etkili olduğunu göstermişlerdir.

Miller ve ark. (22) periferik vasküler cerrahi geçiren, koroner arter hastalarında bolus 1.5 mg kg^{-1} esmolol kullanımının intraoperatif hipertansiyon ve taşikardinin tedavisinde etkili ve pratik bir uygulama olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda esmolol 1 mg kg^{-1} bolus olarak çivili başlık yerleştirilmesinden 5 dk önce uygulandı. Kan basıncı ve kalp atım hızındaki artışların önlenmesinde etkili olduğu görüldü.

Figueredo ve ark. (5) laringoskopi ve trakeal entübasyonun indüklediği adrenerjik stres yanıtın esmolol tarafından baskılanabileceği göstermişlerdir. Belirlenen 72 yayından 38'inin randomize kontrollü klinik çalışma (toplamda 2009 hasta) olduğu saptanmış ve bu çalışmaların analizi sonucu, dozdan bağımsız olarak laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrasında kalp hızı ve kan basıncı artışlarının baskılanmasında esmolol'un 11 farklı protokolü ve dozunun etkili olduğu bildirilmiştir. En etkili protokolün $500 \mu\text{g/kg/dk}$ yükleme dozunun 4 dakika üzerinde bir sürede uygulanmasını takiben $200\text{-}300 \mu\text{g/kg/dk}$ dozdan sürekli infüzyon şeklinde yapılan protokol olduğu saptanmıştır. Esmolol'un yüksek bolus dozunun ise (200 mg) DAB'de önemli düşme oluşturduğu görülmüştür. Çalışmamızda esmolol kullanılan hiçbir olguda SAB, DAB, OAB ve KAH'de tedavi gerektiren önemli bir düşme gözlenmedi.

Kanitz ve ark. (39) ASA II-IV grubu 48 hastada esmololün 50 mg ve 100 mg dozlarını plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmada, intraoperatif taşikardinin tedavisinde her iki esmolol dozunda da bolus enjeksiyonun ilk dakikası içinde KAH'de anlamlı derecede azalma olduğunu ve 50 mg esmolol sonrası 5 dk, 100 mg esmolol sonrası 9.5 dk süresince plasebo grubundaki değerlerin altında seyrettiğini saptamışlardır. Bununla birlikte SAB, DAB ve OAB değişiklikleri açısından gruplar arasında çok az farklılık olduğunu ve sonuç olarak esmololün bolus uygulamasının göreceli olarak az yan etki ile KAH'ında hızlı bir düşüş sağlayabileceğini bildirmişlerdir .

Whirley ve ark. (40) cerrahi uyaranlarla gelişen taşikardilerde 50 ve 100 mg bolus dozlarda esmolol kullanmışlar, plasebo grubuna göre anlamlı

düzelme sağlamışlardır. Çalışmamızda esmolol 1 mg/kg bolus dozunda kullanıldı ve kontrol grubuna göre çivili başlık sonrası 10 dk süresince SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri daha düşük olarak izlendi.

Weissman ve ark. (41) arteriovenöz malformasyon operasyonlarında stabil kardiyak debi ve arteriyel nabız sağlamak amacıyla esmolol infüzyonu kullandıklarını bildirmişlerdir.

Grillo ve ark. (42) nöroşürji hastalarının acil ameliyatlarının devamında gelişen aşırı sempatik aktivitenin serebral hiperemiye katkısını, esmololle önlemeyi amaçlamışlar ve cerrahi bitiminde 300 µg/kg/dk'dan esmolol infüzyonuna başlamışlar, 60. dk'da doppler ultrason ile serebral kan akım hızı, kardiyak debi ve kalp hızını esmolol grubunda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda esmolol kullanan üç hastada bradikardi görüldü fakat bu bradikardi atropin kullanılmasına gerek kalmadı.

Yan etki olarak fentanil grubunda 1 hastada hipotansiyon (%5), 4 hastada bradikardi (%20), esmolol grubunda ise 3 hastada bradikardi (%15) görüldü. Hipotansiyon ve bradikardi görülen hastalarda atropin ve efedrin kullanılmasına gerek kalmadan değerler normale geldi.

Sonuç olarak çalışmamızda kraniyotomi uygulanan hastalarda çivili başlık takılması ve takip eden 10 dk süresince kan basıncı değerlerinin fentanil grubunda, kalp atım hızı değerlerinin ise esmolol grubunda daha düşük seyretmesi nedeniyle çivili başlık takılacak hastalarda kan basıncı artışlarının önlenmesinde fentanilin, kalp hızı artışlarının önlenmesinde ise esmololün daha etkin olduğu kanısına vardık. Ayrıca sadece lokal lidokain ile skalp infiltrasyonu yapılan olgularda ise hemodinamik kontrolün yetersiz olacağına da bilinmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Morgan E. Klinik anesteziyoloji. 3.baskı Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 552-66.
2. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004. 760-83.
3. Hamaya Y, Dohi S. Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology* 2000; 93: 95-103.
4. Kayhan Z. Klinik Anestezi 2.baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004. 267-68.
5. Figueredo E, Garcia EM. Fuentes Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1011-22.
6. Kling D, Boldt J. The hemodynamic effects of a treatment with beta-receptor blockers during coronary surgery. A comparison between acebutolol and esmolol. *Anaesthesist* 1990; 39: 264-8.
7. Özköse Z, Yardim S, Yurtlu S, et al. The effects of intravenous fentanyl and lidocaine infiltration on the haemodynamic response to skull placement. *Neurosurg Rev* 2001; 24: 35-7.
8. Costello TG, Cormack JR. Clonidine premedication decreases hemodynamic responses to pin head-holder application during craniotomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 1001-4.
9. Taşyuz T, Topçu İ, Ozalan S. Effects of Esmolol on hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in diabetic versus non-diabetic patients. *Turk J Med Sci* 2007; 37: 289-96.
10. Helfman SM, Gold MI. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: Lidocaine, Fentanyl, or esmolol. *Anesth Analg* 1991; 72: 482-6.
11. Bithal PK, Pandia MP. Hemodynamic and bispectral index changes following skull pin attachment with and without local anesthetic infiltration of the scalp. *J Anesth* 2007; 21: 442-4.
12. Martin DE, Rosenberg H, Aukburg SJ. Low dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1982; 61: 680-4.
13. Kaplan JA. Cardiac anesthesia. 14 th ed. Philadelphia: 1999. 577-85.
14. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2. baskı. İstanbul: 2003. 269-76.
15. Süzer Ö. Süzer Farmakoloji. 3.baskı. İstanbul: Klinisyen Tıp Kitapevi; 2005. 245-52.
16. Stoelting RK. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 3th ed. Philadelphia: Lippincott; 1999. 77-111.
17. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the perioperative period. *Br J Anesth* 1998; 81: 38-50.

18. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004. 104-8.
19. Morgan E. Klinik anesteziyoloji. 3.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 164-69.
20. Collins VJ. Principles of Anesthesia. 3th ed. Philadelphia: Lea-Febriger; 1993. 701-34.
21. Morgan E. Klinik anesteziyoloji. 3.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 167-8.
22. Miller DR, Martineau RJ. Bolus administration of esmolol for the treatment of intraoperative myocardial ischaemia Can J Anaesth 1989; 36: 593-7.
23. William H, Friedman M, Friedman PL. Esmolol and other intravenous beta-blockers. CEPR 2000; 4: 240-2.
24. Muzzi DA, Black S, Lassosa TJ, Cucchiara RF. Labetolol and Esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. Anest Analg 1990; 70: 68-71.
25. Kaplan JA. Cardiac anesthesia. 14th ed. Philadelphia: 1999. 104-14.
26. Reynolds RD, Gorczynski RJ. Pharmacology and pharmacokinetics of esmolol. J Clin pharmacol. 1986; 26: 3-14.
27. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 7. baskı. İstanbul: İstanbul tıp kitabevi; 1995. 1323-50.
28. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 7. baskı. İstanbul: İstanbul tıp kitabevi; 1995. 1262-63.
29. Kaplan JA. Cardiac anesthesia. 14th ed. Philadelphia: 1999. 193-94.
30. Jamali S, Archer D, Ravussin P, et al. The effect of skull-pin insertion on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure: influence of sufentanil and fentanyl. Anaesth Analg 1997; 84:1292-6.
31. Doblar DD, Lim YC, Baykan N, Frenette L. A comparison of alfentanil, esmolol, lidocaine and thiopental sodium on the hemodynamic response to insertion head-rest skull pins. J Clin Anesth 1996; 8: 31-5.
32. Yıldız K, Madenoğlu H, Doğru K, et al. The effects of intravenous fentanyl and intravenous fentanyl combined with bupivacaine infiltration on the hemodynamic response to skull pin insertion. J Neurosurg Anesthesiol 2005; 17: 9-12.
33. Agarwal A, Sinha PK, Pandey CM, et al. Effect of a subanesthetic dose of intravenous ketamine and/or local anesthetic infiltration on hemodynamic responses to skull-pin placement: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. J Neurosurg Anesthesiol 2001; 13: 1891-4.
34. Schaffranietz L, Ruffert H, Trantakis C, Seifert V. Effect of local anesthetics on hemodynamic effects during Mayfield skull clamp fixation in neurosurgery using total intravenous anesthesia. Anaesthesiol Rean 1999; 24: 51-4.
35. Jellish WS, Theard MA, Cheng MA. The effect of clonidine premedication and scalp infiltration of lidocaine on hemodynamic responses to laryngoscopy and skull pin head-holder insertion during skull base procedures. Skull Base 2001; 3: 169-76.

36. Ugur B, Ogurlu M, Gezer E, Aydın N, GURSOY F. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on haemodynamic responses to endotracheal intubation: a comparative study. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 269-77.
37. Hussain AM, Sultan ST. Efficacy of fentanyl and esmolol in the prevention of haemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15: 454-57.
38. Reves JG, Croughwell ND, Hawkins E, Smith LR. Esmolol for treatment of intraoperative tachycardia and/or hypertension in patients having cardiac operations. Bolus loading technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 221-27.
39. Kanitz DD, Ebert TJ, Kampine JP. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J C A* 1990; 2: 238-42.
40. Whirley DJ, Gold MI, Helfman SM, Lissner EA. Can esmolol manage surgically-induced tachycardia? Bolus esmolol treatment of intraoperative tachycardia due to surgical stimulation. *Anaesthesia* 1991; 46: 220-23.
41. Weissman C, Ornstein EJ, Young WL. Arterial pulse contour analysis trending of cardiac output: hemodynamic manipulations during cerebral arteriovenous malformation resection. *J Clin Monit* 1993; 9: 347-53.
42. Grillo P, Bruder N, Auquier P, Pellissier D, Gouin F. Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 2003; 96: 1145-9.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir hoşgörü ve sevgiyle tecrübelerini ve bilgilerini bizimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Oya Kutlay'ın şahsında tüm hocalarıma, tez çalışmam sırasınca büyük bir titizlikle bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sabrı ve hoşgörüsüyle her zaman beni destekleyen tez hocalarım Sayın Prof. Dr. Hülya Bilgin ve Prof Dr. Gülsen Korfalı'ya iyi kötü güzel günleri beraberce paylaştığımız tüm çalışma arkadaşlarıma, teknisyen, hemşire ve personele çok teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim anne, babama ve kardeşlerime; hayatıma girerek yaşamı benim için daha anlamlı ve mutlu kılan her zaman yanımda olan sevgili eşime; hayatımdaki en değerli varlıklarım Emir, Ece ve Ayşenur'a çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

02.12.1973 yılında Trabzonda'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi sırasıyla Trabzon Çaltılı İlkokulu, Of Şehit Ahmet Türkan Lisesi, İstanbul Yıldırım Ortaokulu, Bağcılar Lisesi ve Bahçelievler Lisesinde tamamladım. Tıp eğitimime 1992 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayıp 1999 yılında mezun oldum. 1 Nisan 2005 tarihinden beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.