

Kronik Hipertansif Olgularda, Perioperatif Deksmetomidin Kullanımının Stres Yanıt ve Hemodinami Üzerine Etkileri

The Effect Of Perioperative Use of Dexmedetomidine On Hemodynamic Parameters and Surgical Stress Response in Chronic Hypertensive Patients

Ali Sarpkaya¹, Kazım Karaaslan², Hasan Koçoğlu³, Guler Buğdaycı⁴, Hakan Bayır³, Cemil Çolak⁵

¹Erzurum Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon, Erzurum, Türkiye

²Bezmalem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon A.d. İstanbul

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon A.d., Bolu

⁴Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.d., Bolu

⁵İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik A.d. Malatya

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kronik hipertansif olgularda perioperatif deksmedetomidin kullanımının hemodinamik değişiklikler ve cerrahi stres yanıtın endokrin parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Elektif batin ve pelvis operasyonu geçirecek 42 kronik hipertansif olgu rastgele iki gruba ayrıldı. Her iki grupta anestezi indüksiyonunda tiyopental, vekuronium ve fentanil, idamesinde sevofluran (%1,5- %2,5) ile N2O/O2 (%65-%35) kullanıldı. Grup D (Grup Deksmetomidin) olgularına (n=21) indüksiyondan 10 dk. önce 1µg /kg deksmedetomidin yükleme dozu 10 dakika içerisinde verildi ve 0,5 µg /kg/saat dozunda infüzyona operasyon sonuna kadar devam edildi. Kontrol grubu olgularına (Grup K, n=21) aynı protokol ile izotonik sıvı verildi. Hastaların ortalama arteriyel kan basıncı (OAB), bazal değer 20'sinden daha fazla arttığında her iki gruba da ek fentanil verildi. Hipertansiyon fentanil ile kontrol edilemediğinde, hastalara nitroglicerine infüze edildi. Hemodinamik parametreler [sistolik arter kan basıncı (SAB), diyastolik arter kan basıncı (DAB), OAB, end-tidal karbondioksit (ETCO2), kalp hızı (KAH), SpO2], ek fentanil ile nitroglicerine dozları kaydedildi. Her hastada, serum glukoz, insülin, Growth Hormon, ACTH, prolaktin, kortizol seviyeleri, operasyon sabahı (t0), cerrahi insizyondan 10 dk. sonra (t1), post op. 24. saat (t2), ve 48. saat (t3) venöz kan örneği alınarak karşılaştırıldı.

Bulgular: SAB, DAB, OAB, KAH değerleri operasyon esnasında Grup D'de Grup K'dan daha düşük bulundu (p<0,05). Grup K'da 14 hasta, grup D'de 7 hastaya ek fentanil verildi (p<0,05). Grup K'ya verilen ortalama ek fentanil dozu 73,80 ± 68,22 µg iken, Grup D'ye verilen ek fentanil dozu ise 35,71 ± 61,52 µg şeklinde oldu. Her iki grup arasında stres hormon seviyeleri, bazal değerlerine göre artış gösterdi. Her iki grup arasında, serum glukoz, insülin, Growth Hormonu, ACTH ve prolaktin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, Grup D'de serum kortizol seviyeleri Grup K'ya göre daha düşük tespit edildi (p<0,05).

Sonuç: Kronik hipertansif olgularda perioperatif deksmedetomidin infüzyonu cerrahi travmaya yanıtı baskılayabilir ve hemodinamik değişiklikleri stabilize edebilir.

Abstract

Objective: The aim of this study was to observe the effects of perioperative use of dexmedetomidine on hemodynamic changes and endocrine parameter which can be affected by surgical stress.

Method: Forty two chronic hypertensive patient undergoing abdominal or pelvic surgery, we allocated randomly into two groups. Anesthesia was applied with thiopental, vecuronium, fentanyl, and was maintained with sevoflurane (1.5%-2.5%) within N2O/O2 (65%-35%) in both groups. In Group D (n: 21) loading dose of dexmedetomidine (1 µg /kg within 10 min) was given to the patients 10 min before induction, and infusion with the dose of 0,5 mcg/kg/h) was started together with anesthetic induction until the end of operation. In control group (group K, n: 21) saline was given with the similar protocol as applied to the patient of group D. Additional fentanyl was given to patients when mean arterial blood pressure (MAP) has been increased more than 20% of baseline, and nitroglycerine was infused if hypertension can not be controlled with fentanyl alone. Hemodynamic parameters [systolic arterial blood pressure (SAP), diastolic arterial blood pressure (DAP), MAP, end-tidal carbon dioxide, heart rate (HR), and pulse oxymetry] and additionally used fentanyl and nitroglycerine were recorded. Venous blood samples were obtained from all patients for measurement of serum glucose, insulin, growth hormone, Adrenocorticotropin hormone (ACTH), prolactin, cortisol levels at eight o'clock on the day of operation (t0, baseline), 10 min. after surgical incision (t1), postoperative 24th (t2) and 48th hours (t3) and were compared.

Results: SAP, DAP, MAP, and HR values were significantly lower in Group D than in Group K (p<0.05) during the operation. Additional fentanyl was given to 14 patients in Group K, and to 7 patients in Group D (p<0.05). The mean dose of additionally used fentanyl was 73,80± 68,22 µg in group K while it was 35,71±61,52 µg in grup D (p<0.05). All stres hormone, values were found to be increased in both groups compared to their baseline values. There was no statistically significant difference in serum glucose, insulin, growth hormone, ACTH and prolactin levels between two groups while serum cortisol levels were significantly lower in group D than in Group K in measurements of t1 (p<0.05).

Conclusion: We conclude that perioperative infusion of dexmedetomidine may suppress the response to surgical trauma, and may stabilize the hemodynamic changes in chronic hypertensive patients.

Keywords: Dexmedetomidine, stress response, hypertension

Anahtar Kelimeler: Deksmetomidin, cerrahi stres yanıtı, hipertansiyon

Giriş

Doku hasarı sonrası nöroendokrin, immunolojik ve hücrelerarası biyokimyasal sinyallerin entegrasyonu ile cerrahi stres yanıt oluşur (1, 2). Cerrahi travma, lokal olarak enflamasyonu ve genel olarak da substrat mobilizasyonuna neden olur. Böylece biyokimyasal tepkimenin hızlandığı hipermetabolik bir süreç cerrahi tarafından başlatılmış olur (3).

Stres yanıt sonrası hipotalamo-hipofizer aktivite artışı meydana gelir. Hipofizden ACTH, TSH, GH, prolaktin, FSH, LH ve ADH salınımı ile kortizol, glukagon ve katekolaminler gibi katabolik hormonların yapımı artar, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların yapımı azalır (4,5). Metabolik ve endokrin yanıtın uzaması veya aşırı miktarda olması ile tromboemboli, stres ülseri, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve yükü sonucu kalp yetmezliği, infarktüs ve pulmoner yetmezlik gibi olumsuz etkiler ortaya çıkabilmektedir. Vücutta katabolizmanın artmasına ve negatif nitrojen dengesine bağlı olarak operasyon sonrası yorgunluk, halsizlik ve nekahat devresinin uzaması da olumsuz klinik durumlardandır (6). Ayrıca stres yanıt sonucu hipofiz hormonlarının salınımı ile birlikte sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, hipertansif hastalarda daha belirgin hemodinamik instabiliteye neden olur (7).

Tüm bu olumsuz yanıtların önlenmesi için birçok farklı yöntem ve ilaç kullanılmıştır. Genel anesteziye epidural anestezi eklenmesi (8), sempatik blokaj (9), yüksek doz opioid ve beta bloker kullanımı (10) bu yöntemlerdendir.

Cerrahi stres yanıtı azaltmak için daha önce değişik çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte özellikle kronik hipertansif olgularda

hemodinamik ve stres yanıt değişimini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmamızda yeni bir α_2 agonist olan Deksmetomidin kullanımının özellikle kronik hipertansif olgularda hemodinamik değişiklikler ve cerrahi stresin biyokimyasal parametreleri üzerine etkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi (A.İ.B.Ü.) Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan, (Etik kurul karar no: 2005/400-22) olgular bilgilendirilip yazılı onamları alındıktan sonra Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Genel Cerrahi, Üroloji ve Kadın Doğum ameliyathanelerinde elektif major batın ve pelvis cerrahisi planlanan 30-70 yaş arası ASA II-III risk grubunda, 50-90 kg arası 42 olgu çalışmaya dahil edildi. Gruplar; olguların tümü en az bir yıl olmak şartıyla, kronik hipertansiyon teşhisi ile kardiyolog tarafından takibi ve düzenli medikasyonu yapılan hasta grubundan oluşturuldu. Hastaların operasyon öncesi fizik muayenesi yapıldı. Vital bulguları, hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, koagülasyon parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzimleri, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, akciğer grafisi, hepatit ve HIV biyogöstergeleri kontrol edildi.

Acil vakalar, kullanılacak ilaçlara alerjisi olduğu bilinenler, Diabetes mellitus, psikiyatrik, endokrin ve metabolik hastalığı olanlar, solunum rezervi düşük hastalar (amfizem, kifoskolyoz), bronşiyal astım, karaciğer fonksiyon bozukluğu, konvülsif hastalıklar, hipovolemi, kanama bozukluğu olanlar ve kooperasyon sağlanamayan olgular çalışmaya alınmadı.



Tablo 1. Olguların demografik verilerinin ve ek ilaç uygulamalarının gruplara göre dağılımı [ortalama \pm SS veya n (%)]

	Group K (n=21)	Group D (n=21)	p	
Yaş (yıl)	61,57 \pm 7,16	61,81 \pm 8,30	0,92*	
Vücut Ağırlığı (kg)	71,95 \pm 11,26	78,52 \pm 10,92	0,62*	
Boy (cm.)	164,67 \pm 4,92	163,90 \pm 5,15	0,60*	
Operasyon Süresi (dak.)	145,71 \pm 57,47	132,62 \pm 36,15	0,38*	
Ek fentanil (ortalama μ g)	73,80 \pm 68,22	35,71 \pm 61,52	0,04**	
Perlinganit uygulanan olgu sayısı	2 (%9)	0 (%0)	0,75*	
ASA II olgu sayısı	18 (%85,7)	16 (%76,1)	0,09***	
ASA III olgu sayısı	3 (%14,3)	5 (%23,9)	0,08***	
Cinsiyet	1 (Erkek)	13 (%61,9)	14 (%59,5)	0,07***
	2 (Kadın)	8 (%38,1)	9 (%9,5)	

*:Bağımsız örneklemelerde t testi; **: Mann Whitney U; ***: Yates Düzeltilmiş Ki-kare, SSs:standart sapma

Tüm olgulardan 06.00 civarında bazal seviye ölçümleri için kan örnekleri alındı. Ameliyat masasına alınan tüm hastaların Drager infinity (Danver, MA, USA) monitörü ile elektrokardiyografi (EKG), periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO₂), non-invaziv kan basıncı (TA) monitorizasyonu yapılarak ilk kayıtları alındı. Operasyon öncesi hastalar kapalı zarf usulü ile Deksmetomidin grubu (Grup D, n:21) ve kontrol grubu (Grup:K, n:21) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Uygulanan deksmedetomidin ve serum fizyolojik, operasyonu takip edecek ve kayıtları alacak olan anesteziistin içeriğinde ne olduğunu anlamayacağı şekilde etiketlendi. İndüksiyon başlangıcından önce Grup D olgulara 50 ml. serum fizyolojik içinde hazırlanan Deksmetomidin perfüzyatör (Braun, Melsungen AG, Germany) ile 1 μ g /kg. bolus dozu 10 dakikada, 0,5 μ g/kg/saat dozunda operasyon boyunca sürekli infüzyon gidecek şekilde uygulandı. Grup K olgulara ise 50 ml serum fizyolojik aynı şekilde enjektör pompası ile Deksmetomidin infüzyon dozuna eşit olacak şekilde ayarlanarak uygulandı. Ekstübasyondan 5 dakika önce infüzyonlar sonlandırıldı.

Tüm olgularda anestezi indüksiyonu tiyopental 5 mg/kg, fentanil 1 μ g/kg ve vekuronyum 0.1 mg/kg ile yapıldı. Anestezi idamesinde Sevoflurane (%1,5-2,5) ile N₂O/O₂ (%65/%35) kullanıldı. Hemodinamik parametreler, başlangıç (t₀), indüksiyon öncesi (t₁), indüksiyon sonrası (t₂), entübasyon sonrası 1.dk. (t₃), 5. dk. (t₄), 10. dk. (t₅), 15. dk. (t₆), 20. dk. (t₇), 30. dk. (t₈), 45. dk. (t₉), 60. dk. (t₁₀), ekstübasyon öncesi (t₁₁), ekstübasyon sonrası (t₁₂) ve ayılma ünitesine alındıktan hemen sonra (t₁₃) olacak şekilde kaydedildi. Bazal değere göre % 20'den fazla OAB (ortalama arteriyel basınç) yükselmeleri ek fentanil uygulanarak tedavi edilmeye çalışıldı. Kontrol edilemeyen hipertansiyon olgularında ise nitrogliserin infüzyonu uygulandı.

Cerrahi stres yanıtın biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi için olgulardan operasyon sabahı 06.00'da (t₀), cerrahi insizyonun başlamasından 10 dakika sonra (t₁), postoperatif 24. (t₂) ve 48. saatlerde (t₃) kan örneği alındı. ACTH ölçümü için EDTA'lı tüpe, hormon tetkikleri ve glukoz ölçümü için ise kuru jelli tüpe alınan örnekler bekletilmeden ve soğuk zincir kurallarına

Tablo 2. Gruplardaki olgulara ait OABort değerleri [(mmHg), (mean±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	P
Başlangıç (t ₀)	99,66±7,40 ^{acd}	103,95±10,95 ^a	0,14*
İndüksiyon öncesi (t ₁)	99,14±8,39 ^{acd}	99,14±9,36 ^{ad}	0,90*
İndüksiyon sonrası (t ₂)	85,61±9,84 ^{bcd}	93,04±9,71 ^{bc}	0,01*
Entübasyon sonrası (t ₃)	101,38±10,34 ^{acd}	99,42±15,50 ^{ac}	0,63*
5.dk (t ₄)	100,61±7,97 ^{ad}	88,95±20,77 ^{abc}	0,02*
10. dk (t ₅)	93,238±9,25 ^{cd}	89,85±11,22 ^{bc}	0,29*
15.dk (t ₆)	89,952±8,33 ^c	87,57±13,31 ^{bc}	0,49*
20.dk (t ₇)	97,23±11,98 ^{abcd}	91,57±14,25 ^{bd}	0,17*
30. dk (t ₈)	102,09±13,13 ^{ad}	88,09±12,48 ^{bc}	0,001*
45. dk (t ₉)	103,47±12,57 ^{ad}	87,61±11,90 ^b	0,001*
60.dk (t ₁₀)	98,80±9,95 ^{ad}	89,47±8,24 ^b	0,002*
Ekstübasyon öncesi (t ₁₁)	101,09±7,56 ^a	98,52±14,92 ^{acd}	0,48*
Ekstübasyon sonrası (t ₁₂)	95,76±7,33 ^d	93,57±13,12 ^{bcd}	0,50*
Ayılma ünitesi (t ₁₃)	94,04±8,49 ^{abcd}	96,09±6,88 ^{abcd}	0,39*
Grup içi karşılaştırma	p<0,05**	p<0,05**	

OABor:ortalama arter basıncı ortalamaları*: Bağımsız örneklemlerde t testi; **: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harf içermeyenler anlamlılığı gösterir. (p<0,05), SS:standart sapma

uygun şekilde taşınarak +4 C de 16 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri ayrılarak etiketlendi ve -70 OC' de donduruldu.

Bütün olgular tamamlandıktan sonra serum örnekleri sırasıyla -20 OC, +4 OC ve oda ısısında bekletilerek kademeli olarak eritildi. Tetkikler; A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Glukoz ölçümü heksokinaz yöntemi kullanılarak C800 Abbott Architect biyokimya otoanalizör (Abbott diagnostik, IL, USA) cihazında, ACTH, kortizol, growth hormon, prolaktin ve insülin ise; enzim işaretli kommiluminisans immunometrik assay yöntemi kullanılarak, İmmulite 2000 kitleri ile İmmulite 2000 (Siemens, IL, USA) cihazında çalışıldı. Referans aralıkları; Glukoz 75-100 mg/dl, ACTH 11-125 pg/ml, Kortizol 5-23 ug/dl, Growth hormon erkek 0-4 ng/ml, kadın 0-18 ng/ml, Prolaktin erkek 3-14.7 ng/ml, kadın 3.8-23 ng/ml, İnsülin 2-25 uIU/ml olarak alındı.

İstatistik

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Independent Samples-t Test (Bağımsız

Örneklem-t Testi), Mann Whitney-U testi, Yates Düzeltilmiş Ki-kare ve Repeated Measures ANOVA (Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi), farklılığa neden olan değişkenin tespiti için Bonferroni ikili karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, operasyon süresi ve ASA sınıflaması gibi demografik verileri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Hipertansiyonun kontrolü için Grup K'da 2 hastaya nitrogliserin infüzyonu gerekli olurken Grup D'de hiçbir hastada nitrogliserin ihtiyacı olmadı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup K'da 14, D'de 7 olguya ek fentanil verilmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup K'da ortalama 73,80± 68,22 µg, grup D'de ortalama 35,71± 61,52 µg ek fentanil uygulandı (P<0.05). Ortalama arteriyel basınçlarının (OAB) grup içi değerlendirmesinde, t₀ ile kıyaslandığında grup K'da t₂ ve t₅'de gözlenen azalmaların, t₃ ve t₇'de ise artışların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu tesbit edildi (p<0.05). Grup D'de ise t₀'a göre, t₂ ve t₄'deki azalma ile t₃ ve t₇'deki artmanın istatistiksel olarak anlamlı

olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Gruplar arası OAB karşılaştırıldığında grup K'daki değerlerin daha yüksek olduğu t4, t8, t9 ve t10'daki farkların, istatiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 2). Grupların kalp atım hızlarının (KAH) grup içi değişimleri karşılaştırıldığında grup K'da t0'a göre t2 ve t5'deki azalma ile t3 ve t8'deki artma istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Grup D'de ise t0'a göre, t2'de azalma, t3 ve t11'de artmaların istatiksel olarak anlamlı olduğu kaydedildi ($p<0.05$). Gruplar arası KAH ortalamaları karşılaştırıldığında grup K'daki bütün değerlerin daha yüksek olduğu, t4, t5 ve t9'daki farkların, istatiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.05$) (Şekil 1). Gruplara ait hormon seviyeleri Tablo 2'de gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlardaki glukoz, growth hormon, prolaktin, insülin ve ACTH ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Grup D'de t1 kortizol değerlerinin istatiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tesbit edildi ($p<0,05$). Glukoz değerlerinde; grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da t0'a göre,

t1, t2 ve t3'de istatiksel olarak anlamlı artış tesbit edildi. İnsülin değerlerinde grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta t0 ve t1 değerlerine göre, t2 ve t3 değerlerindeki artışlar istatiksel olarak anlamlı bulundu. Grupların growth hormon değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında her iki grupta t0 değerlerine göre, t1 değerlerinin yüksek olması, t3 değerinin ise sadece Grup K'da düşük olması istatiksel olarak anlamlı bulundu. Her iki grupta hem ACTH hem prolaktin değerlerinde t0 ile kıyaslandığında t1 değerindeki artışın, sadece Grup D'de t3 ACTH değerlerindeki düşüşlerin istatiksel olarak anlamlı olduğu kaydedildi ($p<0,05$). Kortizol değerlerinin grup içi karşılaştırmalarda grup K'da t0 değerlerine göre t1 değerlerinin yükselmesi istatiksel olarak anlamlı iken, grup D' deki değişimlerin istatiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Tablo 3. Gruplara ait hormon değerleri [(Ortalama \pm SS)]

	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	
Group K (n:21)	Kortizol, ug/dl	15,00 \pm 6,44 ^a	25,14 \pm 13,37 ^b	17,28 \pm 8,04 ^{ab}	16,67 \pm 6,60 ^{ab}
	Prolaktin, ng/ml	13,02 \pm 15,23 ^a	59,89 \pm 34,26 ^b	12,59 \pm 10,64 ^a	14,04 \pm 15,96 ^a
	ACTH, pg/ml	19,85 \pm 15,22 ^a	128,23 \pm 106,32 ^b	14,79 \pm 16,13 ^a	11,79 \pm 10,85 ^a
	Growth, ng/ml	2,25 \pm 7,59 ^a	8,97 \pm 12,46 ^b	1,09 \pm 1,06 ^a	1,13 \pm 1,26 ^a
	Glukoz, mg/dl	95,47 \pm 22,96 ^a	124,28 \pm 36,18 ^b	126,85 \pm 25,71 ^b	128,66 \pm 29,31 ^b
	İnsülin, uIU/ml	6,59 \pm 4,68 ^a	3,57 \pm 2,39 ^a	23,00 \pm 20,33 ^b	27,90 \pm 26,39 ^b
Group D (n:21)	Kortizol, ug/dl	15,40 \pm 4,91 ^a	16,93 \pm 5,92 ^a	17,72 \pm 9,39 ^a	15,31 \pm 7,00 ^a
	Prolaktin, ng/ml	14,11 \pm 25,57 ^a	52,37 \pm 43,01 ^b	17,70 \pm 28,30 ^a	10,74 \pm 8,81 ^a
	ACTH, pg/ml	23,89 \pm 14,66 ^a	92,40 \pm 101,37 ^b	23,69 \pm 36,14 ^{ac}	14,25 \pm 13,30 ^c
	Growth, ng/ml	1,18 \pm 1,25 ^a	6,92 \pm 8,67 ^b	2,59 \pm 3,76 ^a	1,90 \pm 2,79 ^a
	Glukoz, mg/dl	92,57 \pm 14,73 ^a	110,95 \pm 21,19 ^b	118,90 \pm 20,19 ^b	113,66 \pm 23,02 ^b
	İnsülin, uIU/ml	4,91 \pm 3,36 ^a	3,68 \pm 3,26 ^a	21,43 \pm 17,99 ^b	24,01 \pm 17,50 ^b

t₀: preop., t₁: cerrahi insizyonun başlamasından 10 dakika sonra, t₂: postop. 24. saat, t₃: postop. 48. saat. Her bir sütunda en az bir aynı harf içermeyenler anlamlılığı gösterir. $p<0,05$), SS: standart sapma

Tartışma

Anestezi ile birlikte cerrahi girişim, hemoraji, hipoksi, sıvı ve elektrolit değişiklikleri vücut için bir stres kaynağıdır. Cerrahi stres hipotalamo-hipofizer aktivitenin artışına yol açmaktadır. Hipotalamustan tropik hormonların salınımı sonrası hipofiz uyarılır ve ACTH, TSH, GH, prolaktin, FSH, LH ve ADH salınımı meydana gelir. Hipofizer hormonların uyarısı sonrası katabolik hormonların seviyesi artarken, anabolik hormonların seviyesi azalmaktadır (4,5).

Kardiyovasküler sistemle ilgili olumsuz klinik durumlar anestezi uygulamasını etkileyebilirken, anestezi de bu sistemi farklı şekillerde etkilemektedir. Kardiyovasküler fonksiyonları bozuk olan hastalarda bu etkileşim daha belirgin ve önemli bir şekilde olur. Hipertansif olgularda anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon hemodinamik instabilite, miyokard iskemisi ve kalp yetmezliği riski açısından en çok dikkat edilmesi gereken safhalardır. Preoperatif kan basıncı kontrolü iyi olan ve hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastalarda da anestezi indüksiyonu sonrası hipotansiyon, entübasyon sonrası hipertansiyon diğer hastalara oranla daha belirgin olarak izlenir. İndüksiyon sonrası hipotansiyon oluşumunda, anestezi ajanlarının kardiyovasküler depresan etkilerinin antihipertansif ilaçların etkilerine eklenmesi ve intravasküler volüm azalması önemli rol oynamaktadır (11,12). Anestezi etkisinin sonlanması ve endotrakeal ekstübasyon sonrası 10-15 dakika içinde kan basıncı ve kalp hızı belirli bir oranda artmaktadır. Bu artış oranları hipertansif hastalarda daha yüksek gözlenir. Miyokard iskemisi gibi organ hasarına neden olabilir.

Anestezi ve cerrahinin kendisi stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliğe neden olabilir. Bununla birlikte anestezi bu yanıtı azaltabilmekte ve önleyebilmektedir. İnhalasyon anestezisinin cerrahi travmaya karşı oluşan stres yanıtı önlemede tek başına

yetersiz kalması, kısa etkili yeni hipnotik ilaçların total intravenöz anestezi yöntemi içerisinde kullanıldığı anestezi uygulamalarının sıklığı artmıştır (13-16).

Cerrahi işlem sırasında ortaya çıkan hormonal stres yanıt ve hemodinamik instabilitenin önlenmesi için birçok alternatif yaklaşımlara da başvurulmuştur. Bunlar genel anesteziye rejyonel anestezi yöntemlerinin ilave edilmesi (8), magnezyum (17), non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (10) veya lidokain kullanılması (18) gibidir.

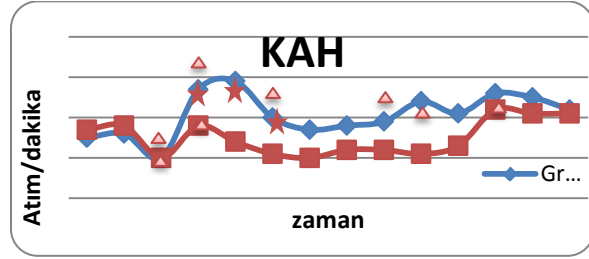
Epidural anestezi adrenokortikal ve sempatik deşarjı tamamen veya kısmen önlediği bunu da stres yanıtından sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek gerçekleştirdiği görüşü kabul edilmektedir (19). Bu etkinin oluşmasında anestezi düzeyi ve cerrahi girişimin yeri de önemli rol oynamaktadır. T4-5 arası bir epidural blok, alt batin girişimlerinde glukoz ve kortizol düzeyindeki artışı önlerken daha alt seviyedeki bloklar bu artışları önleyememektedir (20).

Literatürde son yapılan çalışmalarda, cerrahi girişim sırasında oluşan akut hemodinamik yanıtları baskılamak için sempatolitik ilaçların opioidlere alternatif olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda esmololün perioperatif sempatolizis için başarılı olduğu rapor edilmiştir (10, 21).

Alfa 2 agonist kullanımı ile analjezi ve sedasyon sağlanır, anestezi gereksinim ve anestezi sonrası titreme azalır ve hemodinamik stabilite oluşturulur (22). Alfa 2 adrenoseptörlerin aktivasyonu sonrası insülin salınımında azalma ve büyüme hormonu salınımında artma, stres durumlarında sempatoadrenal hiperaktivasyona sekonder olarak epinefrin, norepinefrin, ACTH, kortizol salınımında azalma, intestinal motilitede azalma, trombosit agregasyonu, sinir uçlarında norepinefrin salınımında azalma ortaya çıkabilir (23).



Şekil 1. Grupların KAH ortalamalarının karşılaştırması



(△) grup içi karşılaştırma da t0'a göre değişiklik anlamlı,

(★) gruplar arasında anlamlı fark (p<0,05)

Klonidin, alfa 2 adrenerjik agonist ilaçların prototipi olup, anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında anksiyolitik etkisi ile perioperative hemodinamiyi daha stabil hale getirebilmektedir. Klonidin hem uzun etkili hem de α 2 reseptörü için parsiyel agonisttir. Deksmetomidin α 2 reseptörlere klonidinden çok daha selektif olan ve eksiklikleri gidermek için geliştirilmiş bir ilaçtır (24).

Bugüne kadar Deksmetomidinin anestezi ve analjezik ihtiyacını azalttığına veya hemodinami üzerine olumlu ek katkılarına dair çalışmalar olsa da cerrahi stres yanıtta ve kronik hipertansif olgularda gözlenen hemodinamik instabilite kontrolünde literatürde iv. kullanımına dair bir yayına rastlayamadık. Kronik hipertansif olan olgularımızda Grup D'de 7 olguda, grup K'da 14 olguda bazal değere göre %20'den fazla OAB yükselmesi nedeniyle ek fentanil uygulandı. Grup D'de $35,71 \pm 61,52$ μ g ek fentanil uygulanırken grup K'da ortalama $73,80 \pm 68,22$ μ g ek fentanil uygulandı. Deksmetomidin infüzyonu yapılan grupta opioid ihtiyacının daha az olması ve grupların ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi.

Deksmetomidinin intravenöz yoldan bolus olarak verilmesi sonrası damar düz kasındaki α 2 adreseptörler direkt olarak etkilenecek kan basıncında geçici artış meydana gelir. Bununla birlikte refleks yanıt olarak da kalp hızı azalır. Daha sonra sempatik etkinin inhibisyonu ile kan basıncında düşme gözlenir (25). Çalışmamızda grupların her

ikisinde de indüksiyon sonrası SAB, DAB ve OAB değerleri ortalamalarında düşme olmakla birlikte grup D ortalamalarının daha yüksek olduğunu gözlemledik. Entübasyondan sonrası 5. dakikadaki ve 30, 45 ve 60. dakikalarda tansiyon değerlerinde gözlenen düşüşleri, 1μ g/kg Deksmetomidin yüklemesinin oluşturduğu bifazik kardiyovasküler etkiyle bağdaştırdık. Entübasyon sonrası her iki grupta da SAB, DAB ve OAB değerleri ortalamalarında yükselme olurken gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Hipertansif olgularda anestezi indüksiyonuyla birlikte sıklıkla görülen hipotansiyonu, özellikle enstrumantasyon sonrası (Laringoskopi, entübasyon vb.) hipertansif bir period takip edebilmektedir. Bazı çalışmalarda hipertansif yanıtın esmolol (26), magnezyum (27) lidokain (28), nitrogliserin ve nitroprussid (29) gibi ajanlar kullanarak kısmen önlenemediği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; her iki grupta da indüksiyon sonrası oluşan hipotansif periyodun ardından entübasyon sonrası hipertansif yanıt gelişmiş olup bu yanıt, Deksmetomidin uygulanan grupta daha hafif olmuştur.

İndüksiyondan sonra her iki grupta da KAH ortalamalarında düşme gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Entübasyona yanıt olarak KAH her iki grupta da bazal değere göre anlamlı olarak artarken, 5. dakikadan sonra azalmaya başlamıştı. Ortalamaların gruplar arası karşılaştırılmasında grup D'deki değerlerin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kallio ve ark. (30) Deksmetomidinin uygun dozlarda, laringoskopi ve entübasyona cevap olarak gelişen taşikardiyi önlediğini, sürekli infüzyonunun ise bradikardiye neden olabileceğini bildirmişler. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da ortalama KAH değerlerinde indüksiyon sonrası azalma, entübasyon sonrası artma olduğu saptandı. Entübasyondan hemen sonra, 5, 10, ve 45.

dakikalardaki artışların kontrol grubunda grup D'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda Deksmetomidin uygulanan hiçbir hastada atropin gerektirecek bradikardi de gelişmedi.

Cerrahi bölgeden kaynaklanan uyarılar hipotalamik-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive edebilir. Bu aktivasyon ile kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınması artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınması azalmaktadır. Cerrahinin başlamasından sonra dakikalar içinde kortizol ve ACTH gibi hormonların plazma konsantrasyonları artmaktadır (31). Stres hormonlarının seviyesi cerrahi travmanın derecesi ile yakından ilişkilidir. Daha önce yapılan klinik çalışmalarda plazma kortizol seviyesinin, komplike olmayan pelvik cerrahi sonrası 12 saat içinde normale döndüğü bununla birlikte kardiyak cerrahiden sonra ise günlerce yüksek seviyede tespit edildiği bildirilmiş (32). İntraoperatif ve de postoperatif kortizol konsantrasyonları cerrahi travmanın seviyesi ile ilişkilidir (33). Daha önce yapılmış bir çalışmada, intravenöz ve inhalasyon anestezisi uygulanan cerrahilerin 30. dakikasında anlamlı artış gösteren kortizol değerlerinin 24. saatte normal değerlerine dönmeye başladığı ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı rapor edilmiş (34). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda kortizol seviyesi yükselirken Deksmetomidin uygulanan grupta kortizol salınımının baskılandığı ve anlamlı şekilde düşük kaldığı tespit edilmiştir.

Cerrahi stres ile ACTH ve prolaktin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Çalışmamızda her iki grupta da perioperatif ACTH ve prolaktin ortalamalarının yüksek olduğu, postoperatif 1. ve 2. günlerde ise değerlerin bazal seviyeye düştüğü ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Literatürde, plazma renin aktivitesi, arginin, vazopressin, kortizol ve atrial natriüretik peptid salınımının Deksmetomidin tarafından minimal derecede etkilendiği, insan growth hormon salınımının ise arttığı belirtilmektedir. Çalışmamızda ise growth hormon değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında Grup K'da t0 değerlerine göre, t1 değeri anlamlı şekilde yüksek, diğer değerler düşük ancak anlamlı değilken, Group D'de t0 değerlerine göre, t1 değeri anlamlı şekilde diğer değerlerin ise anlamsız şekilde yüksek olduğu tespit edildi.

Anestezik maddeler, direk etkileri ile sempatik stimülasyon sonucu hipofizer ve adrenokortikal hormon salınımında artış sağlar ve glikojenolize neden olurlar. Genel anestezisi altında karaciğer, glikojenin %50'sini kaybetmektedir (35). Anestezinin başlaması ile birlikte artan kan glukoz düzeyi sağlıklı kişilerde 30. dakikada en yüksek düzeyine ulaşırken, 60. dakikada normale seviyesine dönmektedir. Bizim çalışmamızda, her iki grupta da bazal seviyeye göre grup içi perioperatif glukoz değerleri ortalamalarında anlamlı artış olduğu gözlemlendi.

Kontrollü hipotansiyon amacıyla kullanılan ajanların kesilmesi sonrası etkilerinin ortadan kalkması ile rebound hipertansiyon görülebilir. Bununla birlikte, Deksmetomidin infüzyonunun kesilmesinden 4 saat sonra bile OAB ve KAH düşüklüğünün devam ettiği bildirilmiş (36). Bunun nedeni olarak da, Deksmetomidinin eliminasyon yarılanma ömrünün yaklaşık olarak iki saat iken, kontrollü hipotansiyon için kullanılan nitrogliserinin eliminasyon yarılanma ömrünün 1-4 dakika gibi kısa olması gösterilmiştir (37).

Sonuç

Bu çalışmada, hipertansif hastalarda anestezisi induksiyonu öncesi başlanıp perioperatif devam edilen Deksmetomidin infüzyonu ile laringoskopi ve endotrakeal entübasyona kardiyovasküler yanıtın



baskıldığı, stabil bir hemodinami sağlandığı, stres hormonlarından özellikle kortizol artışının baskıldığı ve de olgularda opioid gereksiniminin azaldığı gözlemlendi. Hipertansif olgularda hemodinamik stabilizasyon ve stres hormonları baskılanması amacı ile kullanımında, farklı protokollerde ve daha geniş serilerde çalışmalara gereksinim duyulsa da, Deksmetomidinin özellikle kronik hipertansif olgularda anestezi indüksiyon ve idamesi sırasında adjuvan ilaç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362: 1921-8.
2. Sepsis, abnormal metabolik control and multiple organ failure syndrome. In Siegel JH(ed): *Trauma: Emergency Surgery and Critical Care*, new York, Churchill Livingstone. 1987: 411.
3. Phlipa Newfield. *Handbook of Neuroanesthesia* 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 116-118.
4. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br. J. Anaesth.* , 1984. 56: 725-739.
5. Hall GM, The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Annls of the Royal College of Surgeons of England*. 1985. 67: 25-29.
6. Kehlet H, Stres Free Anaesthesia and Surgery. *Acta anaesth. Scand.*, 1979. 23: 503-504.
7. Jay Epstein MD, The stress response of citical illness. *Critical Care Clinics* 1999; 15: 17-39
8. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, *Clinical Anesthesia, epidural and spinal anesthesia*, chapter 25, Lippincott Williams & Wilkins, USA 2006: 710-711.
9. Phlipa Newfield. *Handbook of Neuroanesthesia* 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 116-118.
10. Coloma M, Chiu JW, White PF. The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanil During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(2): 352-7.
11. Morgan GE, Mikhail MS. Anesthesia for patients with cardiovascular disease In. Morgan GE, Mikhail MS, *Clinical Anesthesiology* 3rd ed, Stamford, Lange Medical Books. 2002;386-432.
12. Prys-Roberts C. Isolated systolic hypertension on the anaesthetist? *Anaesthesia* 2001;56:505-10.
13. Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED, et al. *Anesthesia*, 6th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 664-665.
14. Charles W. The Metabolic Response To Stress: An Overview and Update *Anesthesiology* 1990; 73:308-27.
15. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel JJ et al, Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanil/Alfentanil Outpatient TIVA Group. *Anesth Analg* 1997; 84: 515-521.
16. Schricker T, Carli F, Schreiber M, et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:450-455.
17. Durmus M, But AK, Erdem TB, Ozpolat Z, Ersoy MO. The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23: 54-59
18. El-Tahan MR, Warda OM, Diab DG A randomized study of the effects of perioperative i.v. lidocaine on hemodynamic and hormonal responses for cesarean section. *J Anesth*. 2009;23(2):215-21.
19. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62-72.
20. Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull* 2004;71:13-27.
21. Miller D, Martineau R, Wynands JE, Hill J. Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian multicentre trial. *Can J Anaesth* 1991; 38:849-58.
22. Farber NE, Samsó E, Staunton M, Schwabe D, Schmeling WT. Dexmedetomidine modulates cardiovascular responses to stimulation of central nervous system pressor sites. *Anesth Analg* 1999;88:617-24.
23. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia* 1999;54:146-65.
24. Scheinin H, Jaakola ML, Sjovali S, Melkkila TM, Kaukinen, Turunen, Kanto:intramuscular



- dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 1065-1075
25. Martina A, Lehtinen M, Erkola O, Kallio A, Korttila K : The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002.
26. Coloma M, Chiu JW, White PF. The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanil During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(2): 352-7.
27. Vigorito C, et al. Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1435-1437
28. Mangoo DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group. *N Engl J Med*. 1996; 335 1713-1720
29. Toraman F, Öztiryaki H, Karabulut H, ve ark. Koroner baypas cerrahisi sonrası hipertansiyon kontrolünde diltiazem, nitrogliserin ve sodyum nitroprussidin karşılaştırılması. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002;30(9):530-533)
30. Kallio A, Sheinin M, Koulu M, Pankilainen R, Ruskaaha H, Viinamaki O, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective α_2 adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:33-42.
31. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
32. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62-72.
33. Kay NH, Allen MC, Bullingham RES, Baldwin D. Influence of meptazinol on metabolic and hormonal responses following major surgery. *Anesthesia* 1985; 40: 223-228.
34. Taylor NM. Fentanyl and the interleukin 6 responses to surgery. *Anaesthesia*, 1997; 52: 112-5.
35. Stone DJ, Gal JT. Airway management In: Miller RD, *Anesthesia* 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000;1414-51.
36. Tobias JD. Controlled hypotension in children: A critical review of available agents. *Pediatric Drugs* 2002; 47:439-53.
37. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:221-6.

