

T1259

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**NORMOTANSİF VE HİPERTANSİF HASTALARDA
LARİNGOSKOPİ VE ENTÜBASYON SIRASINDA OLUŞAN
HEMODİNAMİK CEVAP ÜZERİNE SUBLİNGUAL
NİFEDİPİNİN ETKİSİ**

T1259/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman SAVAŞ

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Ertuğrul ERTOK

“Tezinden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 1997

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimin süresince, eğitimime emeği geçen tüm hocalarıma, tez hocam Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ERTOK'a tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, eřim Perihan SAVAŞ'a ve çalışmamın istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımları nedeniyle Sayın Ebru TURAN'a teőekkür ederim.

Dr. Süleyman SAVAŞ
Antalya, 1997

İçindekiler

	<u>Sayfa No</u>
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2 - 25
Yöntem ve gereçler	26 - 33
Bulgular	34 - 47
Tartışma ve Sonuç	48 - 56
Özet	57 - 58
Kaynaklar	59 - 65

GİRİŞ

Endotrakeal entübasyon, intratrakeal genel anestezi sırasında hava yolunun açık tutulması, solunumun kontrol edilebilmesi, solunum eforunun azaltılması ve aspirasyonun önlenmesi amacıyla trakea içine bir tüp yerleştirilmesidir

Laringoskopi ve entübasyonun çeşitli sistemler üzerine birçok fizyopatolojik etkileri vardır. En çok etkilediği sistemler ise; kardiovasküler sistem, solunum sistemi, santral sinir sistemi (kafa içi basınç artışı) dir. Ayrıca intra oküler basınç artışı ve gastrointestinal sistem üzerine de olumsuz etkileri vardır (1) Bu sistemlerden özellikle kardiovasküler sistem üzerine olan etkileri 1950'lerden beri bilinmektedir. Bu etki epifarinks ve laringofarinksin stimülasyonu ile oluşan bir reflekstir. Sonucunda ise nabız artar, arteriyel basınç artar ve aritmiler olur. Nabız ve arteriyel basınç artışı, sağlıklı kişilerde çok önemli zararlara neden olmazken, özellikle hipertansiyonlu, sol ventrikül yetmezliği olanlarda ve serebrovasküler hastalığı olanlarda tehlikeli sonuçlar doğurabilir (2)

Bu nedenle laringoskopi ve entübasyon sırasında oluşan hemodinamik cevabı önlemek amacıyla birçok yöntem kullanılmıştır. Bunlar ; (a)- lokal anestezikler, (b)- opioidler, (c) - alfa ve beta adrenerjik bloke edici ajanlar, (d)- vazodilatörler (Na nitroprusiat, nitrogliserin) (e)- Prostaglandin E₁, (f)- sedatif ve hipnotikler (droperidol) (g)- ve kalsiyum kanal blokerleri (nifedipine, verapamil, diltiazem) dir (3,4)

Biz bu çalışmamızda nifedipini sublingual olarak kullanarak, laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik cevaba etkisini araştırdık

GENEL BİLGİLER

A-Endotrakeal Entübasyon

1-Tarihcesi ; Solunum yolunu güvenlik altına almak ve solunumu kontrol amacıyla trakea içine bir tüpün yerleştirilmesi, kaynaklara göre ilk defa İbn-i Sina tarafından yapılmıştır (Luckhaupi ve Brusis) 1543 yılında Vesalius hayvanlarda, 1792 de de Curry insanlarda taktik yöntemlerle entübasyon yapmışlardır (1) 1880 yılında William McEven, dil kökündeki bir tümörü çıkarmak amacıyla trakea içine metal bir tüp yerleştirmiştir. (3) Bir laringoskop yardımıyla entübasyon ilk defa 1895 de Kirstein tarafından yapılmıştır Anestezi vermek amacıyla ilk entübasyon ise Magill tarafından yapılmıştır (1)

Özellikle baş, boyun ve oral kavite ameliyatlarında güvenli bir anestezi sağlaması, torasik cerrahi sırasında solunum kontrolünün gerekli olması, endotrakeal tekniklerin gelişmesini stimüle etmiştir (3)

Endotrakeal tekniklerin gelişimini üç döneme ayırabiliriz Birinci dönemde (1900-1910) Franz Kuhn, metal spiralli, 12-15 cm uzunluğundaki bir tüpü, intraduser yardımıyla trakea içine yerleştirmiştir. Sonrada farinkse bir yağlı bez koyarak onu sıkıştırmıştır İkinci dönemde ise insuflasyon yöntemi geliştirilmiştir Bu metod, cerrahi pnömotoraks sırasında, ekspansiyon akciğer oluşturmak ihtiyacından doğmuştur. 1909 da Meltzer ve Auer bu teknik ile trakea bifurkasyonunun hemen yukarısına yerleştirilen bir tüp ile oksijenasyonu sağlamış, göğüs duvarı kapatıldıktan sonra da akciğerin ekspansiyon olarak kaldığını göstermişlerdir. Bu teknik "*yüksek basınçlı yöntem*" olarak adlandırılmıştır. Üçüncü dönemde, I Dünya Savaşı ile birlikte, hem teknik hem de fizyolojik bilgilerde önemli gelişmeler oldu British Army Plastic Unit' deki anestezi uzmanlarından Magill ve Rowbothan tarafından geliştirilen geniş plastik bir endotrakeal tüp trakeaya yerleştirildi ve yarı kapalı anestezi sistemleri geliştirildi (3)

1912'de laringoskopun bulunması, endotrakeal anestezinin gelişimini daha da hızlandırdı. Elsber, Jackson tarafından geliştirilen laringoskopu kullanarak laringoskopi ve entübasyon yapmıştır (3)

2-Endikasyonları ;

- a-Baş, boyun ameliyatları,
- b-Kas gevşetici ve IPPV uygulaması gerektiren durumlar
- c-Hava yolunun kontrolünün güç olduğu durumlar
- d-Torasik ve abdominal girişimler
- e-Reflex laringospazm gelişme ihtimali olan durumlar,
- f-Pediyatrik cerrahide,
- g-Aspirasyon riski olan durumlarda,
- h-Hipotansif ve hipotermik yöntemlerin uygulandığı durumlar,
- ı-Anatomik bozukluğu olan hastalarda,
- j-Hava yoluna dıştan bası olan durumlarda,
- k-Zehirlenme, kafa travması gibi hava yolunun açık tutulması gereken durumlarda,
- l-Tümör, yabancı cisim gibi hava yolu obstrüksiyonu yapan durumlar,
- m-Yapay solunum gerektiren durumlarda, (1)

3-Endotrakeal Entübasyonun Sistemlere Olan Etkisi

a-Solunum Sistemi ; Solunuma direnç artışı, larengeal ve bronşial spazm, solunum kaslarında spazm olabilir Kuru hava insprasyonu nedeniyle mukozada kuruma, kabuk gelişimi olabilir Siliyer aktivite bozulur Bir saatten fazla süren girişimlerde, post-operatif pulmoner komplikasyonlar artar. Entübasyon sırasında, işlemin yapılış hızına ve süresine göre hipoksi ve hiperkapni gelişebilir (1,5)

b-Intrakranial basınç değişiklikleri : Entübasyon işlemi sırasında oluşan hiperkapni, ıkınma, öksürük, solunum yollarının spazmı, süksinil kolin kullanımı arteriyel ve venöz basınçta artışa neden olur Bu durum da intrakranial basıncı arttırır (1,5)

c-Intra-oküler basınç artışı : Yine öksürme, ıkınma, solunum yolu obstrüksiyonunun neden olduğu venöz basınç artışı, hipoksi, hiperkapni, gibi nedenlerle intra-oküler basınç artar (1,5)

d-Gastrointestinal sistem : Hava yolunun koruyucu reflexi olan öksürüğün topikal anestezi, genel anestezi ve kas gevşeticilerle önlenmesi, mide içeriğinin aspire edilmesine neden olur Yine özefagusun entübe edilmesiyle hipoksi, hiperkapni, yaralanmaya bağlı pnömotoraks , özefagus darlığı gelişebilir (1,5)

e-Kardiovasküler Sistem : Laringoskopi ve entübasyon sırasında oluşan hemodinamik etkiler, normal hastalarda kolaylıkla tolare edilirken, özellikle iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül yetmezliği, serebrovasküler hastalığı olan kişilerde tehlikeli sonuçlar doğurabilir Endotrakeal entübasyon sırasında en sık karşılaşılan kardiovasküler belirtiler, kan basıncında artma ve nabızda hızlanmadır (3)

İlk defa 1950'de Burstein tarafından tanımlanan, laringoskopi ve entübasyon sırasında oluşan bu cevap, iki faza bölünebilir. Bunlar laringoskopinin ve entübasyonun oluşturduğu değişikliklerdir (3)

Entübasyon yapmadan sadece laringoskopi, dil üzerine oluşturduğu basınç stimülasyonu ve epiglotun manüplasyonu ile epiglottik alandaki sensitif reseptörlerin stimülasyonu sonucu sistolik ve diastolik kan basıncında kontrol değerlerin üzerinde bir artışa neden olur. Aynı anda epinefrin ve norepinefrin salınımı da artar. Kan basıncı değişiklikleri norepinefrin ile, kalp hızı değişiklikleri ise epinefrin ile ilgilidir. Laringoskopi sırasında norepinefrin düzeyi ikiye katlanır. 160 pg/ml 'den 300 pg/ml' ye yükselir ve 4-8 dk devam eder. Epinefrin düzeyi ise 4 kat artar. 70 pg/ml'den 280 pg/ml'ye ulaşır. Beta endorfinlerde ise 15 pg/ml'lik bir artış olur (3)

İkinci Faz, entübasyonun etkisi sonucu infraglottik reseptörlerin uyarılmasıyla başlar. Bu refleks arkının afferent stimulları, glossofarengeal sinir ve vagus yoluyla taşınır. Stimuluslar, suprasegmental ve hipotalamik merkezleri aktive ederek, periferel sempatoadrenal cevap oluşumuna, adrenal ve noradrenalin salınımına neden olur. Tomori ve arkadaşları solunum yolunun stimülasyonu ile, servikal sempatik afferent liflerdeki nöronal aktivitede artış olduğunu göstermişlerdir. Entübasyon sırasında pressör cevap daha büyüktür. Arter basıncı post-indüksiyon değerlerinden ortalama % 36 daha fazla artışa neden olur. Kalp hızında ise %20'lik artış olur. Derbyshire, laringoskopi ve entübasyondan 1 dk sonra MAP da %35, kalp hızında % 18'lik bir artış olduğunu göstermiştir. Bu sırada noradrenalinde % 45 adrenalinde % 40'lık artış bulmuştur (3,6)

Laringoskopi ve entübasyon sırasında oluşan hipertansif atak özellikle hipertansiyonu olan hastalarda çok tehlikeli olur. J Elizabeth ve M.B. Fox'un bildirdiği iki vaka kardiovasküler cevaba en güzel örnektir (7). Birinci vakada; Kronik hipertansiyonu olan multigravid bir hastaya preeklamsi eklenmiştir. İndüksiyon öncesi arter basıncı: 200/130 mmHg, Nabız :90/dk iken entübasyonu takiben sistolik arter basıncı 300 mmHg'ya Nabız

da 160/dk'ya yükselmiştir Hastada hemen kalp yetmezliği ve Pulmoner ödem gelişmiş, yoğun bakıma alınan hasta şifa ile taburcu edilmiştir (7)

İkinci vaka ise böbrek transplantasyonu yapılan 37 yaşındaki bir hastadır Hastanın pre-indüksiyon arter basıncı: 140/90 mmHg ve Nabız 100/dk iken entübasyonu takiben TA:260/160 mmHg olmuş ve ventriküler taşikardi gelişmiştir Lidokain ve Halotan oranının artırılmasından sonra arter basıncı ve Nabızı normale dönen hastada işlemin ortalarında pupillerin dilate olduğu ve pupil reaksiyonunun olmadığı görülmüş, post-op şuuru da açılmayan hasta, daha sonra ex olmuş ve otopsisinde serebral anevrizma rüptürü olduğu tesbit edilmiştir (7)

Özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda, kardiyak durumu değerlendirmede çok önemli bir parametre, Hız-Basınç Ürünü denilen (RPP), sistolik arter basıncı ile kalp atım hızının çarpılmasıyla elde edilen değerdir. Normal erişkinde 15 000-20 000 kabul edilebilir üst sınırdır İskemik kalp hastalığı olanlarda bu değer belli bir düzeye ulaştığında hemen daima ağrı ortaya çıkmaktadır Örneğin koroner arter cerrahisi yapılacak hastalarda, by-pass öncesi devrede RPP 12 000 üzerine çıktığında EKG'de iskemi belirtileri görülmektedir (1)

4-Laringoskopi ve Entübasyona Hemodinamik cevabın Kontrolü

Laringoskopi ve entübasyona hemodinamik cevabı azaltmak için pek çok yaklaşım mevcuttur. Esas olarak bu yöntemler reflex ark üzerinde 3 yere etki ederek etkinliğini gösterir (3) Bunlar ;

a-Periferik duyu reseptörlerinin ve afferentlerin girişlerinin blokajı : Duyu reseptörlerinin ve afferent sinirlerin blokajı, topikal uygulama ve infiltrasyon ile olur Topikal anestezi amacıyla kullanılan ajanlar : Tetracaine %1-%2'lik, Cocain %4'lük, Diclocain %1'lik, Lidocain %4'lük, Procain %4'lük tür Yüzeysel anestezi ile Nervus larengeus superior bloke edilir 2-4 dk sonra larenks'te iyi bir blok oluşarak santral sinir sistemine duyu bombardmanı önlenmiş olur (3)

b-Duyu girişinin integrasyonunu yapan santral mekanizmalarının blokajı: Santral sinir sisteminin blokajı için Fentanyl gibi bir narkotik analjezik veya hipotalamik blokaj için Droperidol gibi bir nörolept ajan kullanılabilir (2) Entübasyondan 2 dk önce 6 µg/kg dozda verilen fentanyl entübasyona hemodinamik cevabı azaltır Daha küçük dozlarda etkisizdir Yüksek dozlarda (15 µg/ gibi) bu cevabı anlamlı olarak önler Fakat sempatik ve endokrin cevabı tam önleyemez. Epinefrin seviyesi artarken, norepinefrin seviyesi kontrol düzeyinin altına inebilir

Böylece total katekolamin seviyeleri değişmemiş gibi görünür (3) 6 µg/kg , 11 µg/kg , ve 15 µg/kg dozlarındaki fentanillerin hemodinamik cevap üzerine olan etkileri karşılaştırılmış ve sadece 15 µg/kg dozda arteriyel basınç artışı önleyebildiği gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda (25-100 µg/kg gibi) hipotansiyon, post-operatif solunum depresyonu ve nörolojik depresyon oluşturmuştur (3) N Dalgren ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 5 µg/kg fentanil'in, laringoskopi ve entübasyona nabız ve pressör cevabı önlediği gösterilmiştir (8)

B.Chreamer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 µg/kg fentanil verilen grupta kontrol grubuna göre MAP, kalp hızı ve plazma katekolamin seviyelerinde anlamlı şekilde daha az yükselme olduğu gösterilmiştir (9)

J.Curron ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Droperidol laringoskopi ve entübasyona hemodinamik cevabı önlemek amacıyla kullanılmıştır İndüksiyon öncesi 150 µg/kg verilen droperidol hipertansif cevabı etkili şekilde önlerken nabız artışı etkilememiştir (10).

c-Afferent yolların ve efektör reseptörlerin blokajı : Bu yolla hemodinamik cevabı azaltan metodlar çok fazladır Bunları başlıcaları ; İV Lidocain, β adrenerjik blokerler, Ganglion bloke ediciler (Trimetafan, Phentolamine gibi), arteriyel düz kaslarda blok ile vazodilatasyon yapan ajanlar (Hydralazine, Nitroprussiat gibi), Ca kanal blokerleri (Nifedipin, Verapamil, Diltiazem, Nitrendipin, Nicardipin Nimodipin gibi) bu amaçla kullanılmışlardır (3)

Laringoskopiden 90 sn önce İV olarak %2'lik Lidocain 15 mg/kg verildiği zaman güvenli bir entübasyon sağlayabilir Hamileliğe bağlı hipertansiyonda İV olarak uygulanan lidocain, laringoskopiye hipertansif cevabı önleyemediği gösterilmiştir (3).

β Blokerlerden propranolol bu amaçla kullanılan ilk β blokerdir. Daha sonra Metoprolol ve Esmolol da yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Esmolol çok kısa etkili ve hızlı etki sürelidir Hemodinamik cevabı önlemek amacıyla önce bolus olarak 500 µg/kg/dk'lık doz bir dakikada uygulanır Sonra 100 µg/kg/dk'dan infüzyona başlanır İnfüzyona başlanmasından 3 dk sonra laringoskopi yapılabilir (3)

A.Fassoulaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, intranasal olarak uygulanan nitrogliserinin laringoskopi ve entübasyona pressör cevabı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir Hastalara intranasal olarak 60 mg nitrogliserin verilmiş ve bir dk sonra entübasyon yapılmıştır Entübasyon sonrasında SAP'larında artış olmazken kalp hızlarında kontrol grubuna göre farklılık olmamıştır. (11)

Entübasyona kardiovasküler cevap ile plazma katekolamin konsantrasyonundaki değişiklikler arasında iyi bir korelasyon vardır. Ca iyonları adrenal bezden ve adrenerjik sinir uçlarından katekolaminlerin salınımında büyük bir role sahiptir. Ve sempatik stimülasyona cevapta katekolaminlerin plazma konsantrasyonlarını etkiler. K. Mikawa ve arkadaşları 60 normotansif hastada, laringoskopi ve entübasyona kardiovasküler cevabın azaltılmasında, nicardipin, diltiazem ve verapamilin etkilerini karşılaştırmışlardır. Aynı zamanda bu ajanların entübasyon sırasında oluşan katekolamin salınımını üzerine etkisini gözlemişlerdir. Tüm Ca kanal blokerleri arteriyel basınç artışı azaltırken Nicardipin kalp hızını arttırmıştır. Her 3 ilaçta trakeal entübasyona cevap olarak oluşan katekolamin artışı önlenememiştir. Verapamil hem taşikardiyi hem de tansiyon artışı azaltmıştır (12)

N. Meakawa ve arkadaşları nitrendipinin laringoskopi ve entübasyon sırasında oluşan hemodinamik cevap üzerine etkisini araştırmışlar ve hastalara 5 ve 10 mg PO Nitrendipine vermişlerdir. Her iki grup hastada da hipertansif cevap anlamlı olarak önlenirken kalp hızı artışı önlenememiştir. (13)

Yine bu amaçla T. Nishikawa verapamil ile (14), K. Mikawa Diltiazem ile (15), K. Omete Nicardipin ile (16), G. D. Puri (17) ve E. Başgül (18) de Nifedipin ile çalışmalar yapmışlardır.

Ekstübasyon Ve Ekstübasyona Hemodinamik Cevap

Ekstübasyon, trakeaya yerleştirilen tüpün, entübasyon endikasyonlarının ortadan kalkmasıyla yerinden çıkarılması işlemidir. Ekstübasyon genellikle anestezinin yüzeyelleştiği dönemde yapılır. Bu nedenle de genellikle kalp atım hızı ve arteriyel basınçta artışa neden olur. ASA I ve II gruptan olup hiç bir kardiovasküler ve antihipertansif ilaç almayan 10 hastada yapılan bir çalışmada; hastalar solunumu gelip emirle gözlerini açtığı zaman ekstübe edilmişler, bunların % 70'inde kalp atım hızı ve sistolik arter basıncında % 20 den fazla artış olduğu görülmüştür (13, 19, 20)

İnsanlarda bu kardiovasküler cevabın mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat kalp hızı, myokardial kontraktilite ve sistemik vasküler dirençteki artışın katekolamin salınımıyla ilgili olduğu sanılmaktadır. Son zamanlarda, Lowrie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada elektif cerrahiye alınan hastalarda ekstübasyon sonrası plazma adrenal konsantrasyonunda bir artma olurken noradrenalinde artış olmadığı gösterilmiştir (19, 21, 22)

Wohlner ve arkadaşları koroner arter cerrahisi geçirip ardından 18-24 saat mekanik ventilasyona bağlanan hastalarda trakeal ekstübasyona hemodinamik cevabı araştırmışlar ve ekstübasyonun başlamasından 1 dk sonra başlayıp 10'cu dk ya kadar devam eden kalp hızı,

orta arter basıncı, kardiyak index, sistemik vasküler direnç indexi, orta pulmoner arter basıncı, pulmoner arter wedge basıncı ve pulmoner vasküler rezistans indeksinde anlamlı artış gözlemlenmiştir. Daha sonra yapılan, aynı özellikleri taşıyan birçok çalışmada ise, bu değişikliklerin bir kısmında veya hiçbirinde anlamlı değişiklik bulunamamıştır. Bununla beraber bu çalışmalarda preoperatif kardiovasküler medikasyon, anestetik ve analjezik ajanların etkisi reflex stimülasyona kardiovasküler cevabı azaltmış olabilir (19 23)

Klinik Önemi

Hastaların çoğu genellikle ekstübasyona hemodinamik cevabı herhangi bir patoloji olmadan tolere eder. Fakat herhangi bir yandaş hastalığı olanlar tolere edemeyebilir (19)

Koroner arter hastalığı olanlarda ekstübasyona hemodinamik cevap, miyokardiyal oksijen kullanımıyla oksijen sağlanması arasındaki dengeyi alt-üst ederek miyokardiyal iskemiyle sonuçlanır. Koroner arter cerrahisinden sonra bazı hastalarda, trakeal ekstübasyona miyokardiyal iskemik bir cevap gösterilmiştir. Slogoff ve Keats perioperatif miyokardiyal iskeminin hipertansif epizodlardan daha çok taşikardi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmacılar perioperatif miyokardiyal iskeminin post-operatif miyokard infarktüsü ve yandaş olaylarla da ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bununla beraber şiddetli koroner arter hastalığı olanlarda perioperatif miyokardiyal iskemi ve infarktüs arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kalp hızı ve arter basıncının pek etkili olmadığı düşünülmektedir. Stabil koroner arter hastalığı olanların çoğunda ekstübasyona hemodinamik cevabın oluşması veya bu cevabın baskılanması, sonucu çok fazla değiştirmiyorsa da küçük bir grupta hafif bir hiperdinamik epizod kötü sonuçlara neden olabilmektedir. Böylece koroner arter hastalığı olan hastaların hepsinde trakeal ekstübasyona hemodinamik cevabın en aza indirilmesi en makul yol olarak görülmektedir (19 24)

Tedavi edilen veya edilmeyen hipertansif hastalarda anestezinin sonlandırılması ve takiben trakeal ekstübasyon kalp hızı ve arteriyel basınçta anlamlı artışla sonuçlanır. Bu artış bazı hasta gruplarında laringoskopi ve entübasyonla oluşan artışa benzerdir. Tedavi edilen veya edilmeyen hipertansiyonlu hastalarda laringoskopi ve entübasyondaki basınç artışı normotansif hastalardan daha fazla olduğu belirlendiği için hipertansif hastalarda uyanma ve ekstübasyon sırasında da daha fazla bir artış beklemek akla daha yatkındır. Hipertansif kriz, kalp yetmezliği, pulmoner ödem ve serebral kanama ile sonuçlanabilir. Hodgkinson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pre-eklamsiyalı hamilelerde trakeal entübasyona olduğu gibi ekstübasyona da kardiovasküler cevapta dramatik bir artış olduğunu göstermişlerdir. Bu artışın orta arter

basıncında 45 mmHg, orta pulmoner arter basıncında 20 mmHg ve pulmoner arter wedge basıncında 20 mmHg olduğu gösterilmiştir (19 25)

1985-1987 yıllarında İngiltere'de anne ölümlerinin araştırıldığı bir bildiri de hamilelikte oluşan hipertansif hastalıkların ölüm nedenleri sıralamasında 2.ci sıradadır (27 ölüm) Bunların çoğunda da ölüm nedeni ya pulmoner ödem (10 ölüm) ya da serebral kanamadır (11 ölüm) (19)

Nöroşirurji ameliyatı olan hastalarda postoperatif dönemde sıklıkla hipertansiyon görülür. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada intra kranial cerrahiden sonra hastaların % 91'inde inhalasyon ajanlarının kesilmesiyle başlayıp ekstübasyondan sonra sona eren hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir. Böyle hastalarda, serebral kan akımının otoregülasyonu bozulabilir. Ve ani arteriyel basınç artışı serebral kan akımında artmaya ve intrakranial basınç artışına öncülük eder. Bu da ya beyin içeriğinin herniasyonuna ya da serebral perfüzyon basıncında azalma ve serebral iskemiyeye neden olur. Bu gibi hastalarda ekstübasyona hemodinamik cevabın önlenmesine veya azaltılmasına gayret edilmelidir (19)

Önlenmesi

Trakeal ekstübasyon, kardiovasküler stimülasyondan kaçınmak için anestezi derinken yapılmalıdır. Bu derinlik de inhalasyon ajanları, intravenöz anestetik ajanlar, opioidler veya bunların kombinasyonlarıyla sağlanır. Fakat böyle yöntemler solunum ve kardiyovasküler sistem depresyonuna neden olabilir. Daha önceden maske ile ventilasyonun zor olduğu, zor entübasyon hikayesinin olduğu veya gastrik içeriğin aspirasyonu riski olduğu durumlarda anestezi derinken ekstübasyon kontrendikedir (19)

Yüzeysel anestezi altındaki hastalarda ekstübasyon sırasında hemodinamik cevabı önlemek için bazı farmakolojik ajanlar kullanılmıştır. Bidwai ve stanley ekstübasyondan 3-5 dk önce 60 mg ve ekstübasyonda 40 mg Lidokain uygulamasının kalp hızı ve arteriyel basınç artışını hem ekstübasyon sırasında hem de ekstübasyondan sonra önlediğini göstermişlerdir. Aynı kişiler daha sonra 1 mg/kg Lidocainin ekstübasyondan önce intravenöz olarak uygulanmasının kalp hızı ve arteriyel basınç artışını önlediğini göstermişlerdir. Wallin ve arkadaşları 2 mg/dk Lidocain infüzyonunun perioperatif dönemde ekstübasyonla oluşan hipertansiyon ve taşikardiyi suprese ettiğini göstermişlerdir (19 26 27)

Son zamanlarda direkt kardiyovasküler sistem üzerine etkili farmakolojik ajanlar bu amaçla kullanılmıştır. Kardiyoselektif bir β bloker olan Esmolol, 1,5 mg/kg dozda intravenöz

olarak ekstübasyondan 2-5 dk önce uygulandığında sağlıklı insanlarda ekstübasyonda kalp hızı ve arteriyel basınç artışı önlediği gösterilmiştir Etkisinin hızlı başlaması ve kısa sürmesi esmolölü ekstübasyonda oluşan kalp hızı ve arteriyel basınç artışı önlemede ideal ajan yapmaktadır. (19 20)

Nöroşirurji hastalarında ekstübasyonda arteriyel basınç artışı kontrol amacıyla esmolölün kullanımından, damar düz kaslarındaki gevşeme ve sonuçta serebral kan volümünde artma ve intrakranial basınç artışı yapabileceğinden kaçınılmalıdır (19)

Böyle hastalarda α ve β antagonistlerin kullanılması daha uygundur Kombine bir α ve β antagonist olan Labetolol, esmolol ile trakeal ekstübasyondan sonra anlamlı hipertansiyonu olan krniotomilerde karşılaştırılmış ve hem labetolölün hem de esmolölün etkili bir şekilde hipertansiyonu tedavi ettiği gözlenmiştir Fakat labetolol verilen hastalarda hemen postoperatif dönemde kalp hızında daha fazla bir azalma olduğu gözlenmiştir (19)

Kalsiyum Kanallarının Yapısı Ve Fonksiyonları

Hücre membranından kalsiyum iyonlarının geçişini sağlayan özel kanallar, evrim süreci içinde gelişen ilk iyon kanallarıdır. Ve halen protozoolar dahil bütün hayvansal yapılarda kullanılmaktadır Memelilerdeki hücre tiplerinin hemen hepsinde kalsiyum iyon kanalları vardır Transmitter kontrolü, hormon salınım kontrolü, kalp iskelet ve düz kasların kontraksiyonu,döllenme ve kalsiyum/kalmodiline'e bağlı protein kinazların kontrolü de dahil olmak üzere pek çok hücresele fonksiyonların sürdürülmesinde büyük bir rol oynamaktadır (28,29)

Kalsiyum Kanalı Nedir ?

Bir kalsiyum kanalı, hücre membranından kalsiyum iyonu akımına izin veren herhangi bir kanal olarak değerlendirilebilir Ancak böyle bir tanımlama, örneğin çizgili kasların nöromusküler bileşiklerindeki end-plate kanallarını da içine alır ki, bunlar açıldıkları zaman, kalsiyum iyonu girişine de izin veren, fakat sodyum ve potasyum iyonlarına daha fazla permeabilitesi olan kanallardır Burada kalsiyum kanalları tabiri diğer iyonlara göre kalsiyum iyonlarına 1 000 kattan fazla seçicilik gösteren kanallar için kullanılacaktır Plazmada sodyum iyonları kalsiyumdan yaklaşık 100 kat fazla bulunduğundan, selektif kalsiyum girişine izin veren bu ayırım yeteneği, fonksiyonel olarak önemlidir Geniş depolarizasyon gibi özel şartlar altında, önemli miktarda potasyum, kalsiyum kanallarından

hücre dışına çıkabilir. Ancak, potasyumun sitozolik konsantrasyonu serbest kalsiyumdan ortalama 10 kat daha fazladır. Bir kalsiyum iyonunun 0,099 nm olan anhidrate çapının, çapları 0,095 nm olan sodyum veya 0,133 nm olan potasyumdan ve normal koşullarda kanaldan geçebilen tetrametilamonyum'un 0,6 nm olan çapından çok farklı olmadığı dikkate alınırsa, kalsiyum kanallarının, sadece kalsiyum girişine izin vermesi yeteneği, bütünüyle daha dikkate değer görünmektedir. Eğer kalsiyum konsantrasyonu 1 mMol/lit den daha düşük ise sodyum iyonları kalsiyum kanalından kolayca geçebilir. Kanal içindeki bir bölgeye kalsiyumun selektif bağlanması, diğer iyonların mesela sodyumun dışarıda kalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Kalsiyumun kanal içinde muhtemelen iki bölgeye seçici bağlanması, kalsiyum kanallarının selektivitesi için önem taşır. (28,29)

Kalsiyum Kanallarının Sınıflandırılması

Kalsiyum kanalları, iletkenlik, seçicilik, farmakolojik elektriksel ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılmışlardır. Fakat esas olarak iyon geçişi mekanizması (voltaj-bağımlı) ve kimyasal duyarlılığına göre iki gruba ayrılır. Voltaj bağımlı kanalların sınıflandırılmasında da en azından üç değişik metot kullanılmıştır. Bunlar biyofiziksel, farmakolojik ve moleküler biyoloji metotlarıdır. Biyofiziksel özellikler, kanalların aktive oldukları membran potansiyellerinin sınırlarını, açılma ve kapanma kinetiklerini, (aktivasyon, inaktivasyon, deaktivasyon) ve her bir kanalın iletkenlik ve ömrünü de içine alan kanal akımlarını tanımlamada kullanılır. Bu tanımlamalara göre; geçici özellikte olanlara (Transient) 'T', uzun ömürlü olanlara (longlasting) 'L' tipi kalsiyum kanalları denmiştir. Yapılan çalışmalarda kanallar arasında L ve T tipi akımlarda açık farklılıklar tanımlanmıştır. T kanalları için ortalama açıklık süreleri kısa ve tek başlarına kanalların iletkenliği düşük, L kanallarında ise açıklık zamanı uzun ve iletkenlikleri daha fazladır.

Bazı dokularda özellikle nöronlarda L ve T arasında özellik gösteren üçüncü bir kanal tipi bulunmuş ve (nöron) 'N' olarak adlandırılmıştır. Nöronlarda, yukarıda bahsedilen kategorilerden herhangi birine yerleştirilemeyen ve ilk olarak Purkinje hücrelerinde gösterildiği için (Purkinje) 'P' diye adlandırılan bir kalsiyum kanalı daha tanımlanmıştır. Bu kanalın orta ve yüksek voltajlarla aktive olduğu ve yavaş inaktivasyon gösterdiği bilinmektedir. Kanalın iletkenliği yaklaşık olarak 10-12 ps kadardır. (28,29)

Sınıflamanın bir diğer şekli, yolaklar arasında ilaçların ve toksinlerin ayrı yeteneğine dayanır. İlaç ve toksinlerle yapılan çalışmalar L, T, N ve P kanallarının alt gruplara bölünmesinin

gerekliğini ortaya koymuştur. Muhtemelen, en iyi bilinen ve kalsiyum kanallarında en çok kullanılan blokaj maddeleri Nifedipin grubu dihidropiridin'lerdir. Bu maddeler, L kanallarını selektif olarak bloke ederken T, N ve P kanalları üzerine çok az etkilidirler. T kanalları üzerine nikel daha etkili iken, W-conotoxin N kanalları üzerine etkili bulunmuştur. Baca ağı örümceğinden elde edilen FTX toxini P kanalları için selektif bir blokerdir (28,29)

Üçüncü yöntem moleküler biyoloji esaslarının kullanıldığı yöntemdir. Kanallar, protein sub-unitlerinden oluşmuşlardır. Ve kalsiyum kanallarının tiplendirilmesi, bu sub-unitlerin aminoasit sıralamasına ve sub-unit sayı ve karakterine göre yapılmıştır. Ayrıntısıyla keşfedilen ilk kalsiyum kanalı, iskelet kasında dihidropiridinine bağlandığı bölgede bulunmaktadır. İskelet kasının transvers tübül membranı, eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesinde önemli rol oynadığı düşünülen bu protein için zengin bir kaynak oluşturur. Bu proteinler yapay membranlarda kalsiyum kanalı fonksiyonu yapabileceği halde, transvers tübüllerin içinde olduğunda, kalsiyum akışını sınırlayabileceği düşünülür. Bu proteinin 5 sub-uniti olduğu düşünülmektedir. Bunlar ; $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ ve δ dir. İlk olarak $\alpha 1$ sub-unitinin aminoasit sıralaması, mRNA'sını tanımlayıcı DNA'nın klonlanması ve sıralanış analizi ile tanımlanmıştır. Ve $\alpha 1$ 'deki aminoasit dizilişine göre kanal tipleri belirlenmiştir (28,29)

Kalsiyum Kanallarının Fonksiyonları

Kalsiyumun işlevi çok geniş olduğundan, bu iyonun bilinen fonksiyonlarını özetlemek zordur. Kalsiyumun aynı zamanda bir intracellüler messenger olarak kullanılması sebebiyle, bütün hücrelerin kalan kalsiyumlarını çok düşük konsantrasyonlarda (ortalama 10 nm/l) tutmaları gerekmektedir. Çeşitli tip kaslarda kontraksiyon kontrolünde, nörotransmitter ve hormonların salınımını indüklemeye, kalsiyum girişinin önemi iyi bilinmektedir. Sinir sisteminin uyarılmasını, stoplazma kalsiyumunda bir artış ve yüzey membranı kalsiyum kanallarının aktivasyonu izler. Sıklıkla diğer (K, Cl gibi) iyon kanallarının aktivitesini düzenler. Böylece nöronal eksitabilite düzenlenebilir. Kendi başına kalsiyum kanalları, sinirlerin uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde bir rol oynayabilir. Kalsiyum (işitsel ve görsel olanlar dahil) çeşitli duyuşal uyarıların sinirsel aktiviteye iletiminde rol oynar. Kalsimodulin, bütün hücrelerde bulunur ve stoplazmadaki kalsiyum değişikliklerine (yüzey membranından kalsiyum girişi veya hücre içi depolardan salınımı) göre hem eksitabil hem de non-eksitabil olan hücrelerin, sıklıkla diğer proteinkinazlarla etkileşime girerek, hücre fonksiyonlarının değişik dönemlerini regüle eden kalsiyum-kalsimodulin bağımlı proteinkinazları düzenlediği bilinir. Hücre içi depolardan kalsiyum salınımı hücrelerin çoğunda fonksiyonel olarak önemlidir. (28,29)

L tipi kalsiyum kanalları, predominant olarak normal hücre gövdelerinde lokalizedir. Nörotransmitter salınımını düzenleyebilir. Ve bazı gen tanımlamalarında yer alır. Nifedipin gibi dihidropyridinler, Verapamil gibi Phenylalkylaminler ve diltiazem gibi Benzothiazepinleri içeren klasik kalsiyum kanal blokerleri L kanallarını bloke eder. Birkaç in-vivo çalışma L kanal blokerlerinin, kan-beyin bariyeri permeabilitesinin, çelişkili olmasına rağmen L kanallarının, anesteziklerin etki mekanizmalarında yer alabileceğini desteklemektedir (28,29)

T tipi kanallar, santral ve periferik nöronlarda, ek olarak kas ve sekreatuar hücreler gibi non-nöronal hücrelerde bulunur. T kanalları volatil anestezikler tarafından doza bağımlı şekilde inhibe edilirler (28,29)

N tipi kanallar çoğunlukla sinir sisteminde ve endokrin hücrelerde bulunur. Ve özellikle periferik nöronların presinaptik terminallerinde lokalizedirler. N kanalları nörotransmitter salınımının kontrolünde önemli bir rol oynar ve W-conotoxine duyarlıdır. (28,29)

P kanalları çoğunlukla santral sinir sisteminde bulunur. Memelilerin sinir terminallerindeki voltaj-sensitif kalsiyum kanallarının yaklaşık % 80'nini oluşturur. Bu kanal aynı zamanda santral sinaptik iletişime aracılık eder (28, 29, 30)

Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Kalsiyum Kanalları Üzerine Etkileri

Kalsiyum kanal blokerleri voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarından L tipini kendine özgü reseptörler aracılığıyla bloke eder. Nifedipine hem voltaj-bağımlı, hem de α adrenerjik reseptörler aracılığıyla çalıştırılan kalsiyum kanallarını bloke ederek, düz kas hücrelerine kalsiyum girişini ve hücre içinde kalsiyum depolanmasını inhibe eder (31)

Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Sınıflaması

Kalsiyum kanal blokerleri WHO, Uluslararası Kardiyoloji Federasyonu ve Godfraind ve arkadaşlarının yaptığı olmak üzere üç değişik şekilde sınıflandırılmışlardır (32)

Tablo 1 : Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Sınıflandırılması

ISFC (Uluslararası Kardiyoloji Federasyonu) Sınıflamasına göre ;

Kalsiyum kanalına bağlanmada yüksek spesifite gösterenler:

Phenylalkylaminler, Benzothiazepinler, Dihydropyridinler

Kalsiyum kanallarına bağlanmada daha az spesifik olanlar

Bepridil, Tiapamil, lidoflazin,

Sodyum kanallarını da etkileyenler: Flunarizin, Cinnarizin,

Diğerleri : Prenylamin, Perhexilin, Perhexilin

Non-spesifik olanlar : Bunların etki yeri primer olarak başka yerlerdir.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması ;

Kalsiyum kanalları için selektif olanlar:

Verapamil ,Diltiazem ,Nifedipine

Kalsiyum kanallarına selektif olmayanlar:

Cinnarizin, Flunarizin, Prenylamin ve diğerleri

Godfraind ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama

Kardiak kalsiyum kanalları için selektif olanlar :

Nifedipine, Verapamil, Diltiazem

Kardiak etkisi olmayıp vasküler dokular için selektif olanlar

Flunarizin, Cinnarizin

Sodyum kanallarını da bloke eden non-selektif ajanlar:

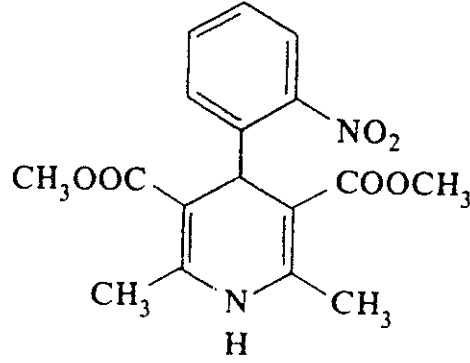
Prenylamine Perhexilin

Başka yerlere etkili olanlar (32)

NİFEDİPİN

1960'lı yıllarda Albrecht Fleckenstein ve arkadaşlarının başarılı çalışmalarıyla geliştirilerek tedavide kullanılmaya başlanan Nifedipin, bir *Dihydropyridine* derivesi olup formülü ;"1-4 dihydro,2-6 dimethyl,4-(2-nitro-phenyl)-3-5 pyridine dicarboxylate " dır. (33)

Nifedipinin açık formülü ;



Nifedipine

FARMAKOKİNETİĞİ

Nifedipin ışığa çok duyarlı, güneş ışığında, standart flourosan ve ultraviyole irradiasyonuyla çok kolaylıkla yıkılabilen bir yapıya sahiptir Vücut sıvısındaki nifedipine konsantrasyonu radyoisotop yöntemi,yüksek performanslı likit kromotografi, flourimetri, mass spektrometri, gaz kromatografisi ve likit kromatografisi ile belirlenebilir. (34)

Absorbsiyonu

Nifedipin oral olarak alındığı zaman ince barsakların her yerinden % 100 oranında emilir Oral kapsül olarak alındığında plazma pik konsantrasyonu 0.5-2.2 saat arasında oluşurken, sublingual uygulamada da, 0.5-2 saat arasında bulunmuştur (10,34)

Yayılmı

Nifedipin, ratlara 0.03 mg/kg IV olarak veya 3 mg/kg oral olarak uygulandığı zaman, bir saat sonra yayılımında anlamlı bir fark oluşmadığı gösterilmiştir. Serum, karaciğer, akciğer ve böbreklerde yüksek konsantrasyonda bulunurken, beyin, iskelet kasları ve testislerde düşük konsantrasyonda bulunmuştur (34).

Metabolizması

Hayvan çalışmalarında nifedipinin, karaciğerda sitokrom p-450 mono oksijenaz dan başka bir enzim sistemiyle metabolize edildiği görülmüştür. Bu nedenle fenobarbital ve SKF-525A tarafından ne indüklenir ne de inhibe edilir. Nifedipinin hepatik oksidasyonla 3 farmakolojik inaktif metaboliti oluştuğu bulunmuştur. Bu metabolitler de idrarla atılır. Bu metabolitlerin ikisi *hydroxy caboxylic asit* ve *methoxy caboxylic asit*'tir. Bunlar oluşan metabolitlerin % 95'ini oluşturur. Enteral olarak verilen nifedipinin % 100 emildiği düşünülürse bunun %30-40'ı karaciğerden ilk geçişte metabolize olur (10,34).

Etkisinin Başlaması

N.Beer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut hipertansif kriz esnasında sublingual olarak 10 ve 20 mg nifedipin uygulamışlar ve etkinin 1-5 dk da başladığını, pik etkinin 20-30 dk da oluştuğunu gözlemlemişlerdir. 5 saat sonra da ilk değerlere döndüğu belirtilmiştir. E.Başgöl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada etkinin 1-5 dk da başladığını gözlenmiştir (33, 34, 35).

Yarılanma Ömrü

Nifedipinin yarılanma ömrü daha çok nasıl uygulandığına bağlıdır. Oral tablet olarak uygulandığı zaman 6-11 saat arasındayken, oral kapsül olarak uygulandığında yarı ömrü 2-3 defa daha uzundur. İntravenöz ve rectal yolla infüzyonla uygulandığında ise bu süre 1.3-2 saat arasındadır (34).

Eliminasyonu

Enteral veya intravenöz uygulanan nifedipinin % 70-80'i suda eriyen metabolitleri olarak idrar ile atılır. Bunun % 90'ı da 24 saatten sonra itrah edilir. Yine nifedipinin % 0.1'i hiç değişmeden idrar yoluyla atılır. İntravenöz uygulanan nifedipinin total sistemik klirensi 27-66 lt/h iken oral uygulandığında 33-37 lt/h dir (10,34).

Nifedipinin farmakokinetiği ne hemodializden ne de ambulator olarak yapılan peritoneal dializden etkilenmez (34)

FARMAKODİNAMİĞİ

Nifedipinin Elektrofizyolojik Etkisi

Sinüs nodunun fonksiyonu, atriyal pace ile sinus nodunun supresyonunu takiben maksimal düzelme zamanının ve sino-ateriyal düzelme zamanının ölçülmesiyle değerlendirilir. Her ne kadar nifedipin kalp hızını anlamlı şekilde arttırsa da normal sinüs fonksiyonlu hastalarda ne sinüs nodunun maksimal düzelme zamanında ne de sino-atriyal ileti zamanında klinik olarak anlamlı değişiklik oluşturmaz. Ancak sinüs nodu hastalığı olanlarda değişik, tahmin edilemeyen etkiler oluşturabilir (34)

Atrio-ventriküler fonksiyonları, elektrofizyolojik olarak atrio-ventriküler ileti zamanının ölçülmesiyle değerlendirilir. Atrio-ventriküler ileti zamanı da anterograd ve retrograd ileti sırasında A-H ve V-A intervalleri ile ölçülür. Nifedipin, verapamil ve diltiazemin tersine sinüs yada A-V iletiyi ya hiç etkilemez ya da artırır. Nifedipin uygulanmasından sonra plazma noradrenalin konsantrasyonunda artış olduğu ölçümlerle gösterilmiştir. Diltiazem ve verapamil ile karşılaştırıldığında nifedipin A-V nodal fonksiyonu ve efektif refrakter periyodu ya hiç etkilemez ya da azaltabilir. Böylece A-V nodu deprese olmuş hastalarda semptomatik kalp hastalığının tedavisinde nifedipin tercih edilir. Nifedipin QRS süresi üzerine ve PT intervali üzerine herhangi bir etki oluşturmaz. Bununla beraber fizik egzersis ile myokard dokusunda iskeminin neden olduğu ST segment depresyonunu anlamlı olarak azaltır (12,32,34)

Hemodinamik Etkileri

Nifedipinin hemodinamik etkileri bir swanz-ganz katater kullanılarak sağ atrium ve pulmoner arter basınçları devamlı monitorize edilerek değerlendirilebilir. Kardiak out-put, termodilüsyon yöntemi ve arteriyel ve venöz basınçların ölçülmesiyle hesaplanır (34)

Kan Basıncı Üzerine Etkisi : Nifedipine istirahatte ve egzersisten sonra orta arter basıncını % 20 veya daha fazla azaltır. En anlamlı düşüş dil altı veya oral uygulamadan 30 dk sonra olur. 5 saate kadar devam eder. 1-4 mg intravenöz nifedipin hipertansiyonlu, koroner arter hastalığı ve hipertrofik obstruktif kardiomyopatisi olan hastalarda, orta arter basıncında % 34'lük bir azalma oluşturmuştur. Kurnik ve arkadaşları sol ventrikülü bozuk hastalarda orta arter

basıncında daha büyük azalma bulmuşlardır. Yine hipertansiyonlu hastalarda kan basıncı azalması normotansiflerden daha fazla olur (9,29,33,34,36)

Kalp Hızı Üzerine Etkisi : Nifedipinin sublingual olarak uygulanmasıyla sağlıklı ve kalp hastalığı olanlarda kalp hızını arttırdığı görülmüştür. Bu kalp hızı artışı istatistiksel olarak anlamlı olmayan değerlerden, % 28'lik artış oranına kadar olabilir. Kalp hızındaki yükselme sistemik vazodilatasyonun neden olduğu β adrenerejik tonusta artış sonucu olmaktadır. N Beer ve arkadaşları sublingual olarak uygulanan 10 mg nifedipinin kalp atım hızını istatistiksel olarak arttırdığını bulmuşlardır. (9,14,29,33,34,36)

Kalp Hemodinamisi Üzerine Etkisi : Nifedipin sistemik vasküler rezistansta bir azalma oluşturarak sol ventrikül dolma basıncını azaltır. Kardiyak out-put'ta da anlamlı olarak artış meydana getirir. Bu kardiyak out-put'taki artış ve sistemik vasküler rezistanstaki azalma, direkt arteriyel vazodilatasyonun ve sol ventrikül ejeksiyonundaki kolaylık sonucudur. Nifedipinin intravenöz uygulanması, sol ventrikül end-diastolik basıncında azalmaya, kardiyak indekste artışa neden olur. Pulmoner vasküler dirençte azalma oluşturur. Bu etki, arteriyel rezistans damarlar üzerine nifedipinin selektif etkisiyle kardiyak indekste artış sonucudur. KOAH ile agree olmuş pulmoner hipertansiyonlu hipoxemik hastalarda, istirahat ve ekzersis sırasında stabil olan KOAH'lı hastalarda, kistik fibrozise bağlı cor-pulmonale'li hastalarda, nifedipin pulmoner damarları genişletir. Bununla beraber normal gönüllülerde hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu engellemez. Nifedipine angina pectorisli hastalarda istirahat ve ekzersis sırasında verildiğinde hiç bir hemodinamik yan etkiye neden olmaz. Stabil angina pectorisli 18 hastaya sublingual olarak 20 mg nifedipin verilmiş ve ciddi sol ventrikül disfonksiyonlu anginalı hastalarda kalbin pompalama aktivitesinde daha fazla yetmezlik oluşturmadan sistemik vasküler dirençte, sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ve orta arter basıncında anlamlı azalma oluşturmuştur (9,31,33,34)

Koroner Dolaşımı Ve Myokardial Oksijen Tüketimi Üzerine Etkisi: Nifedipinin intravenöz ve intrakoroner uygulanması, koroner sinüs oksijen saturasyonu ve koroner arter çapında post-stenotik bölgede ve normal alanlarda artmaya neden olur. Koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan birçok çalışmada, nifedipin koroner kan akımında artmaya neden olmuştur. Bu artış hem intravenöz, hem intrakoroner, hem oral, hem de sublingual uygulamadan sonra görülmüştür (33,34)

Periferik Vasküler Dolaşım Üzerine Etkisi : Her ne kadar nifedipin ile periferik ve kas içindeki venlerde bir genişleme ve venöz dolgunlukta artma olacağı düşünülürse de, bu

oluşmaz. Sağlıklı gönüllülerde ve hipertansif veya kardiyak hastalığı olan hastalarda, nifedipinin periferik vasküler alanda kan akımını arttırdığı ve vasküler direnci azalttığı görülmüştür. Kurnik ve arkadaşlarının erkekler üzerinde yaptığı bir çalışmada, sublingual ve oral olarak 10 ve 20 mg nifedipin verilerek ön kol kan akımı ve vasküler direnci ölçülmüş, kan akımında artış olurken vasküler dirençte sırasıyla % 19-75 ve %17-35'lik bir azalma olduğu görülmüştür. Nifedipinin vazodilatasyon yapıcı etkisi hipertansif hastalarda normotansiflerden daha fazladır. Deride ve alt ekstremitelerdeki kan akımı sublingual 20 mg nifedipin uygulanmasından sonra % 67-111, intravenöz 15 µg/kg uygulamadan sonra ise % 150 arttığı görülmüştür (33-34)

Non-vasküler Düz Kaslar Üzerine Etkisi :

Gastro-intestinal Sistem Üzerine Etkisi : Nifedipin, transmembrandan kalsiyum akımını inhibe edici etkisiyle özefagus üzerinde spazmolitik etki gösterir. Özefagusta transmembrandan kalsiyum girişini bloke ederek alt özefagus sfinkter basıncını azaltır. Sağlıklı gönüllülerde, akalazyalı hastalarda, diffüz özefageal spazmlı hastalarda ve tırbüşon özefagusta nifedipin alt özefagus sfinkter basıncını anlamlı olarak azaltır (% 18-56). Peristaltik spazmların amplitüdünü % 5-59, süresini de % 16-33 azaltır (34)

Üriner ve Uterin Düz Kaslar Üzerine Etkisi : Nifedipinin izole insan myometriyumunda hem spontan, hem ilaçla indüklenerek oluşturulan kontraksiyon aktivitesini hamilelikte, midtermde ve hemen post-partum dönemde inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca menstruasyon döneminde, hamilelikte, postpartum ve dismenoreli kadınlarda uterus aktivitesini inhibe eder. İzole insan mesane ve üreter tonusunu, potasyum ve baryum klorid'in kontraktıl cevabını inhibe ettiği gösterilmiştir. Fakat in-vivo çalışmalarda böyle bir etki görülmemektedir. Bununla beraber acil enkontinanslı kadınlarda inhibe edilemeyen detrüsor kontraksiyonlarının sıklığını ve amplitüdünü azaltır. Mesane kapasitesini artırır (34)

Trombositler Üzerine Etkisi :

Trombositler, koroner kalp hastalığının gelişiminde çok önemli elemanlardır. Düz kas hücresi intiması hiperplazisi yapan, platelet salıcı spesifik mitojenik proteinler, arteriosklerozda yaygın olarak görülür. Myokard iskemisi veya enfarktüsüne neden olan geçici veya kalıcı koroner oklüzyonu, plateletlerin adezyon ve agregasyonunun artmasının bir sonucudur. Plateletler tarafından üretilen vazoaktif aminler, prostoglandin, serotonin ve tromboxan A₂ gibi endoperoksidazlar koroner vazospazmı stimüle edebilir. Ve iskemiyeye neden olur. Bir çok platelet fonksiyonu için muhakkak kalsiyum gereklidir. Trombositlerin normal fizyolojik

fonksiyonları için ya ekstrasellüler kalsiyuma ya da intrasellüler depolardan kalsiyum mobilizasyonuna ihtiyaç vardır 8-16 mg/lit konsantrasyonundaki nifedipin ADP ile oluşan platelet agregasyonunu inhibe eder Yine 8 mg/lit'den daha büyük konsantrasyonda, hem adrenalin hem de araşidonik asitle oluşan trombosit agregasyonunu inhibe eder. Oral olarak verilen 20 mg nifedipin kollojenin indüklediği sekonder trombosit agregasyonunu inhibe eder (34)

Böbrek Üzerine Olan Etkisi :

Nifedipinin böbrekler üzerine etkisi çok nadirdir Fakat böbrek disfonksiyonu olsun veya olmasın hipertansiyonlu, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde böbrek kan akımını anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür Glomerüler filtrasyon hızı sağlıklı gönüllülerde ve kalp yetmezliği olanlarda çok az etkilenmektedir Bununla beraber nifedipin, tedavi edilmemiş, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızını 5 haftalık tedaviden sonra % 11, Metil dopa ile birlikte kullanılanlarda % 46, glomerülo nefrit ve hipertansiyonu olanlarda % 12.5 artırır. Bunların tersine düzenli düşük sodyum diyeti alan hipertansif hastalarda glomerüler filtrasyon hızı 10 mg oral nifedipin uygulamasından sonra anlamlı olarak azalmaktadır (34)

Plazma renin, Angiotensin ve Aldosteron aktivitesi üzerine etkisi : Birçok çalışmada sağlıklı gönüllülerde ve hipertansif hastalarda nifedipin uygulanmasıyla renin aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Yine plazma renin aktivitesindeki artış plazma aldosteronundaki değişikliklerle paralel değildir. Nifedipin uygulamasıyla aldosteron konsantrasyonu etkilenmezken, angiotensin II konsantrasyonu genç normotansif hastalarda ve hipertansiflerde arttığı görülmüştür. (29,34)

Diğer etkileri : Hipertansiyonla birlikte glomerülo nefriti olan hastalarda nifedipin uygulamasından sonra üriner potasyum atılımı % 17 artarken esansiyel hipertansiyonlu hastalarda bu artış % 35'dir (29,34)

Hepatik Kan Akımı Üzerine Etkisi :

Arteriyel kan basıncında azalmayla karaciğer kan akımında artış yüzdesi arasında pozitif bir korelasyon vardır. Çalışmacılar karaciğer kan akımındaki artışın nifedipin ile oluşan vazodilatasyona bağlı olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda oral nifedipin hepatic kan akımını % 9-11 arttırırken hepatic vasküler direnci % 19 azaltır (29,34)

Sempatik Sinir Sistemi Üzerine Etkisi :

Fare ve köpeklerde, in-vivo yapılan çalışmalarda, nifedipinin β adrenerjik stimülasyon yapmadan, damarlar üzerinde α_1 leri uyarma özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir Murphy ve arkadaşları selektif α_1 lerin (methoxamine), α_2 agonistlerin (α -metil noradrenalin)ve angiotensin II'nin benzer pressör etkiye sahip olduğu bildirmişlerdir Böylece nifedipinin selektif bir α antagonist etkiye sahip olmasının düşünülemeyeceğini bildirmişlerdir (29,34)

Nifedipinin kısa ve uzun süreli kullanımdan sonra, plazma katekolamin konsantrasyonunda artma yaptığı gösterilmiştir Bu katekolamin artışı, baroreseptörlerle uyarılan bir refleksle sempatik aktivite de artışın bir sonucu olduğu düşünülmektedir Bununla beraber nifedipinle uzun süreli tedavi, plazma noradrenalin konsantrasyonunda daha az bir artış veya anlamlı azalma oluşturur. Pederson ve arkadaşları bu azalmanın ya baroreseptörlerin yerine geçip reflex sempatik aktiviteyi azaltarak ya da nifedipinin kavşak öncesi noradrenalin salınımını inhibe etmesinin bir yansıması olabileceğini söylemişlerdir. Bütün bunlardan sonra nifedipinin sempatik aktivitede bir azalma oluşturmadığı sonucuna varılabilir (29,34)

Histamin Salınımı ve Hava yolu İletkenliği Üzerine Etkisi :

Bronşial düz kasların kasılması, histamin ve SRS-A gibi kimyasal medyatörlerin salınması, kalsiyum iyonlarının intrasellüler kompartmandan mast hücresi ve bazofillerin içerisine geçmesinin bir sonucudur İn-vitro çalışmalarda nifedipinin hava yolu düz kaslarında anaflaksiyi ve insan nötrofillerden platelat aktive edici faktör ve SRS-A salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir Norn ve arkadaşları in-vivo ve in-vitro olarak nifedipin ile bazofillerden histamin salınımının inhibe olduğunu göstermişlerdir (34)

Her ne kadar in-vivo ve in-vitro olarak,, kolinerjik ajanlarla indüklenen hava yolu düz kası konstrüksiyonunun, nifedipin ile inhibe edildiği gösterildiyse de nifedipinin bronkodilatatör etkisi gösterilememiştir Bu bulguların tersine Patakos ve arkadaşları kronik astımlı hastalarda nifedipinin geniş hava yollarında bronkodilatatör etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Yine benzer şekilde İkeda ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde ve KOAH'lı hastalarda nifedipinin bronşial ve trakeal düz kasları dilate ettiğini söylemişlerdir Lever ve arkadaşları da nifedipinin astımlı hastalarda salbutamolün bronkodilatatör etkisini uzattığını söylemektedirler (34)

So ve arkadaşları nifedipinin allerjenle indüklenen astımda etkisiz olduğunu söylerken, Henderson ve arkadaşları ile Koppermann ve arkadaşları antijenle indüklenen bronkokonstrüksiyonu azalttığını bildirmişlerdir İlginç bir bulgu da Lombardi ve arkadaşları

tarafından gözlenmiş olup, nifedipin ve diltiazem sağlıklı gönüllülerde etanol ile indüklenen bronkokonstrüksiyonu inhibe ederken, verapamil ve flunarizin etkisiz kalmıştır. (29,34)

Nair ve arkadaşları 60 hasta üzerinde 20 mg sublingual uygulanan nifedipinin zorunlu vital kapasite, 1. saniyedeki zorunlu ekspratuvar volüm ve total volümün % 25-75'indeki zorunlu ekspratuvar akım üzerine etkisini araştırmışlardır. Araştırmaya normal gönüllüler, astımlılar, KOAH'lı ve anginalı hastalar alınmıştır. 2 haftalık bir tedaviden sonra hiçbir pulmoner yan etki gözlenmemiş fakat FEV1 de anlamlı bir düzelme gözlenmiştir (29,34)

Sistemik Hipertansiyonda Kullanımı :

Şiddetli hipertansiyon sırasında, nifedipin en çok tercih edilen bir ajandır. Tek doz çalışmalar göstermiştir ki, nifedipinin antihipertansif etkisi primer olarak periferik arterioler dilatasyondur. Buna, sempatik tonusta bir artışla kalp atım hızında artma eşlik eder. Bunlar sol ventrikül kontraktilesinde, kardiak out-put'ta ve strok-work indeksinde artışla birlikte dir. Uzun süreli kullanımda sempatik tonus artışında bir azalma görülür. Kalp hızı cevabı ve dolaşımdaki noradrenalin konsantrasyonu azalır.

Entübasyon sırasında oluşan hipertansiyonu önlemek amacıyla yapılan bir çalışmada nifedipinin bu pressör cevabı anlamlı olarak azalttığı gözlenmiştir. N Beer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plasebo ile 10-20 mg nifedipin karşılaştırılmış ve nifedipin grubunda 43 hastadan 42'sinde kan basıncında anlamlı azalma gözlemlenmiştir. (10,18,29,33,34)

Nifedipinin Etki Mekanizması

Her ne kadar nifedipin ve diğer angina pectoris, hipertansiyon ve kardiovasküler hastalıklarda kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinin etki mekanizmaları hala tam olarak bilinmiyorsa da, bütün kalsiyum antagonistleri hücre membranındaki yavaş kanalları kompatetif şekilde bloke ederek aktivasyon sırasında hücre içine kalsiyum girişini azaltır. (32,33,34)

Myoplazmik kalsiyumun konsantrasyonu üç yolla artabilir. Bunlar; O anda plazmada bulunan kalsiyumun hücre içine yavaş olarak girmesi, sarkolemmadaki Na-Ca 'un değişimi ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasıdır. Depolarizasyon sırasında kalsiyumun hücre içine akışı, hücre içinde özellikle sarkoplazmik retikulum ve mitokondrium gibi kalsiyum depolarından kalsiyum boşalmasını tetikler. Myokard hücresinde kontraksiyonun başlamasında hücre içine kalsiyum göçü, damar düz kasında (özellikle bazı damar yataklarında) ise intracellüler depolardan kalsiyumun salınımı daha önemlidir (10,234)

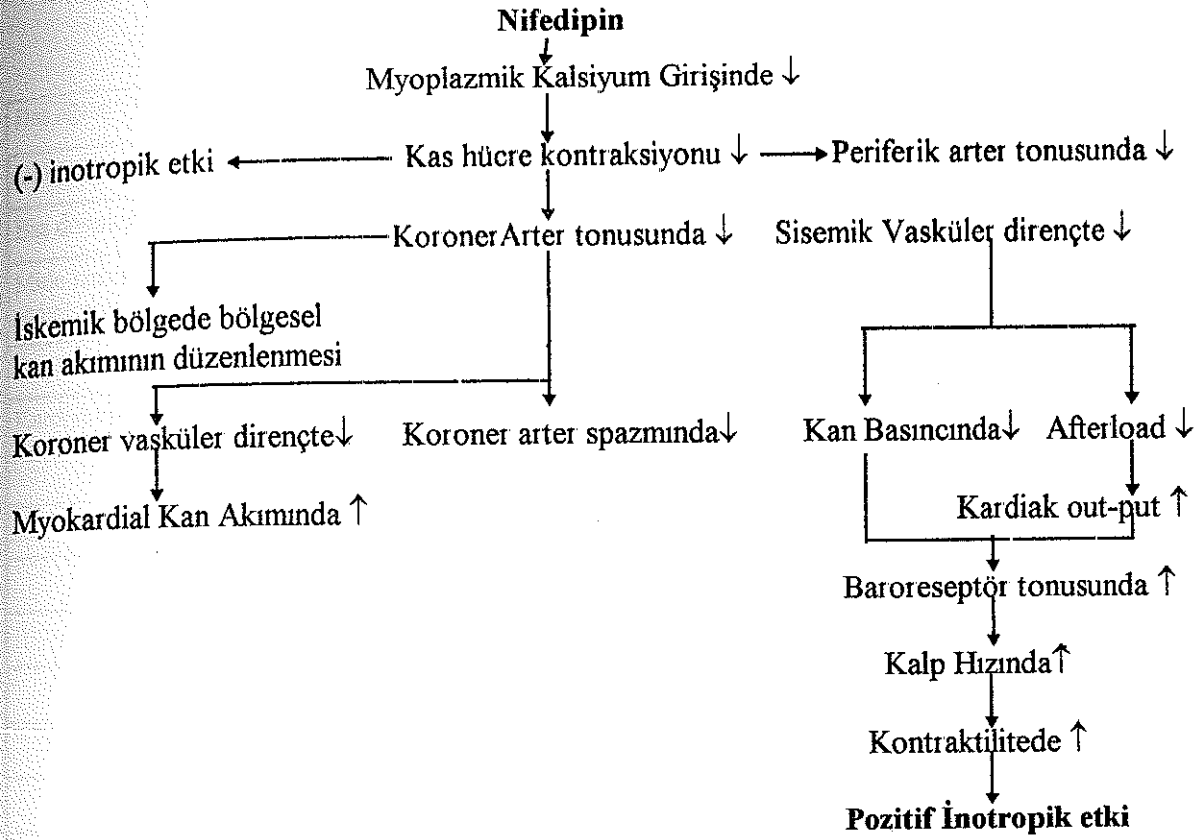
Aktin ve myozin proteinleri, ATP'ye bağımlı bir mekanizmayla bir biri üzerinde kayarlar. Bunlar myokardial hücrelerde tropomyozin ve troponin proteinleriyle, düz kaslarda da kalmodulin ile inhibe edilir. Myokardial hücreler ve düz kaslar içinde intrasellüler kalsiyumun artması, kalsiyumun troponin ve kalmoduline bağlanmasına neden olur. Bu myokardial hücrelerde troponinin etkisinde bir inhibisyonla sonuçlanır. Düz kas hücrelerinde kalsiyum-kalmodulin kompleksi myozinin hafif zincirini fosforilleyen myozin kinazı aktive eder. Böylece myozin aktin ile etkileşir. Sonuçta da kontraksiyona öncülük eder. (10,34)

Nifedipin ile kalsiyum girişinin inhibisyonu elektro-mekanik kopmayla sonuçlanır. Sonuçta kontraksiyonda inhibisyon, kardiyak veya düz kas liflerinde gevşeme olur. Böylece kalsiyumun inhibisyonu kalp kasında negatif inotropiye, damarda, vazodilatasyona neden olur. Angina pectoris tedavisinde nifedipinin etkisi muhtemelen myokardiyal oksijen depolarında artma ve myokardiyal oksijen kullanımında azaltma yeteneğine bağlıdır. Gerçekten nifedipin koroner arter spazmını önleyerek veya hafifleterek, koroner arter tonusunu azaltarak, koroner vasküler direnci azaltarak, iskemik bölgedeki regional kan akımını yeniden düzenleyerek myokartta oksijen depolarını arttırır. Vazodilatasyon, kan basıncında afterloadta azalma, kalp hızında azalma ve negatif inotropi gibi faktörler nedeniyle de myokardiyal oksijen ihtiyacında azalma olur. (32,33,34)

İskemik kalp hastalığında semptomların düzelmesinde diğer bir mekanizma, eritrositlerin geçirgenliğinin düzelmesi, şekillerindeki değişmelerde artış olması, trombosit kümeleşmesinin önlenmesi ve koroner arter spazmına neden olan tromboksan salınımının önlenmesi olabilir. (32,33,34,37)

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez

Tablo 2 : Nifedipinin Etki Mekanizması



Nifedipinin Yan Etkileri

Dünyada yapılan çalışmaların bir analizi yapıldığında yan etkilerin insidansı yaklaşık % 20'dir. Bu yan etkilerin nedeni de genellikle vazodilatasyondur. Yan etkilerin oluşumu daha çok uzun süreli kullanımda ve ilk 14 günde görülür. Terry ve arkadaşlarının 3081 hastada yaptığı bir çalışmada başlıca yan etkileri ve oranlarını şöyle sıralamıştır ; Baş ağrısı (%7.1-7.2), Döküntü(% 5.3-7.4), Baş dönmesi (% 3.1-12.1), Gastrointestinal semptomlar (%5.2-7.5), sıvı retansiyonu ve ödem (%0.6-7.7), hipotansiyon (% 3.4- Diğer kardiovasküler yan etkiler (% 6.8) (34)

Tablo 3: Ebner ve Terry'nin yaptıkları çalışmalara göre nifedipin verilen hastalarda oluşan yan etkiler

	Ebner	Terry
Baş ağrısı	7.2	7.1
Döküntü	5.3	7.4
Baş dönmesi	3.1	12.1
Mide-barsak sistemi semptomları	5.2	7.5
Sıvı retansiyonu	0.6	3.7
Kardiyovasküler sisteme ait yan etkiler		
Hipotansiyon		3.4
Myokard infarktüsü		3.2
KKY ve AC ödemi		1.3
Angina		1.2
Cerebrovasküler atak		0.3
Aritmi		0.4
Bayılma		0.2
Genel rahatsızlık		0.2

İlaç Etkileşimi

Nifedipinin akut kullanımında Digoksinin plazma konsantrasyonunu % 45 arttırdığı renal klirensini % 30 azalttığı gösterilmiştir. Gerty ve arkadaşları tek doz veya multidoz çalışmalarında nifedipinin hem digoksin hem de digitoksinin farmakokinetiğini etkilemediğini göstermişlerdir. Perez ve arkadaşları hayvan deneylerinde digoksin toksisitesiyle oluşan aritmilerin nifedipin ile önlendiğini göstermişlerdir (34)

Nifedipin ile metoprolol, atenolol, nadolol ve propranolol arasında anlamlı bir etkileşimin olmadığı gösterilmiştir. Ahmad ve arkadaşları nifedipinin plazma kinin konsantrasyonunu azalttığı, fenitoin ve teofilin konsantrasyonunu arttırdığını gözlemlemişlerdir. Astmatik hastalarda nifedipin salbutamol ve terbutalinin bronkodilatör etkisini arttırdığı gözlenmiştir. Ranitidin ve simetidin, nifedipinin biyoyararlanımını arttırdığı, ayrıca simetidin, nifedipinin hipotansif etkilerini arttırdığı gösterilmiştir (34)

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, teşhis ve tedavi amacıyla değişik girişimler uygulanacak ASA I ve II grubunda yer alan değişik yaşlardaki 70 hasta üzerinde sürdürdük

Çalışmaya alınan olgulara, ilk önce normotansif ve hipertansif olarak iki ana gruba, sonrada bu gruplar, nifedipin (+) ve nifedipin (-) olarak iki alt gruba ayrıldı. Bu ayırmadan sonra gruplar numaralandırıldı. Grup I' de normotansif nifedipin (+) hastalar, Grup II'de normotansif nifedipin (-) hastalar, Grup III'de hipertansif nifedipin (+) hastalar, Grup IV'de hipertansif nifedipin (-) hastalar yer alıyordu.

Tablo 4 : Gruplardaki yaş ve ağırlıklar

	Yaş			Ağırlık		
	min	max	ortalama	min	max	ortalama
Grup I	18	68	37.25±11.36	47	100	67.75±13.48
Grup II	22	56	36.05±10.40	55	90	71.40±10.03
Grup III	22	70	56.40±13.94	61	80	69.00±6.24
Grup IV	31	70	56.40±11.10	40	90	71.20±4.84

Tablo 5,6,7,8'de olguların yaş,ağırlık, ameliyet süreleri ve yapılan ameliyat ile ilgili bilgiler görülmektedir

Tablo 5: Grup I olgulara ait yaş, ağırlık, anestezi süresi ve yapılan ameliyatlar ile ilgili bilgiler.

Sıra No	Yaş	Ağırlık	A Süresi (dk)	Yapılan ameliyat
1	18	75	100	Ulna kısaltması (ort)
2	57	70	110	Kolesistektomi (GC)
3	45	70	160	Kalça protezi (Ort)
4	23	72	175	Asetebulum Kırığı (Ort)
5	50	60	150	Asetebulum Kırığı (Ort)
6	50	60	155	Sistorectal (KD)
7	52	52	160	Sistorectal (KD)
8	20	60	90	Ovaryal Kitle (KD)
9	30	50	80	Artroskopi (Ort)
10	31	70	100	Artrex (Ort)
11	54	82	160	TAH (KD)
12	33	82	120	Sistorectal (KD)
13	31	47	130	Artrex (Ort)
14	37	65	100	Myomektomi (KD)
15	21	72	180	Sol diz ACL (Ort)
16	30	100	140	Artrex (Ort)
17	60	70	150	Femur k. onarımı (Ort)
18	68	56	130	Kalça protezi (Ort)
19	20	70	130	Artrex (Ort)
20	45	55	50	Artroskopi Ort)

Tablo 6: Grup II olgularda yaş, ağırlık, anestezi süreleri ve yapılan ameliyatlara ilgili bilgiler.

Sıra No	yaş	Ağırlık	A Süresi (dk)	Yapılan Ameliyat
1	39	57	130	Sistorektosel (KD)
2	36	60	130	Artrex (Ort)
3	28	65	160	Artrex (Ort)
4	24	65	40	Plak çıkarma (Ort)
5	40	80	160	Histerektomi (KD)
6	50	90	160	Histerektomi (KD)
7	25	75	160	Artroskopi (Ort)
8	37	60	150	TAH (KD)
9	51	80	70	Kolesistektomi (GC)
10	30	86	160	Kalça protezi (Ort)
11	38	55	160	Artrex (Ort)
12	56	75	40	Artroskopi (Ort)
13	51	65	140	Plak çıkarma (Ort)
14	33	70	50	Laparoskopi (KD)
15	39	80	120	Artrex (Ort)
16	26	65	120	Artrex (Ort)
17	22	85	110	Artroskopi (Ort)
18	25	70	150	Kalça protezi (Ort)
19	38	75	100	Pelvik Kitle (KD)
20	22	70	100	Femur Kırığı (Ort)

Tablo 7: Grup III olgularda yaş, ağırlık, anestezi süreleri ve yapılan ameliyatlara ilgili bilgiler.

Sıra No	Yaş	Ağırlık	A Süresi (dk)	Yapılan Ameliyat
1	65	80	130	Artroskopi (Ort)
2	68	73	160	Kalça Protezi (Ort)
3	41	72	150	Histerektomi (KD)
4	22	65	140	Artrex (Ort)
5	50	60	130	Mastektomi (GC)
6	678	61	160	Diz Protezi (Ort)
7	52	61	140	Myomektomi (KD)
8	56	75	140	Kolesistektomi (GC)
9	63	65	160	Pyelolitotomi (Üro)
10	47	75	100	Histerektomi (KD)
11	68	70	160	Kolesistektomi (GC)
12	63	63	110	Prostatektomi (Üro)
13	33	76	40	Üreterorenoskopi (Üro)
14	43	70	120	Histerektomi (KD)
15	60	69	40	Diz protezi (Ort)

Tablo 8: Grup IV olgularda yaş, ağırlık, anestezi süreleri ve yapılan ameliyatlara ilgili bilgiler

Sıra No	yaş	Ağırlık	A Süresi (dk)	Yapılan ameliyat
1	39	80	140	Sistorektosel (KD)
2	31	70	160	Over kisti (KD)
3	60	75	140	Laparotomi (GC)
4	41	75	100	Ayak bileği diastazi(Ort)
5	60	75	90	Artroskopi (Ort)
6	58	65	140	Diz protezi (Ort)
7	63	90	50	Rectosistosel (KD)
8	59	84	130	TAH+BSO (KD)
9	67	90	140	Diz protezi (Ort)
10	57	65	50	Kolesistektomi (GC)
11	70	90	150	Fitik onarımı (GC)
12	58	39	140	Kalça protezi (Ort)
13	56	60	160	Kalça protezi (Ort)
14	69	53	150	İliotransversektomi (KD)
15	58	62	140	Histerektomi (KD)

Çalışmaya alınan hastalar daha önceden herhangi bir sedatif ve hipnotik almıyorlardı. Daha önceden herhangi bir kardiyak veya renal hastalık geçirenler, yine renal, hepatik, kardiyak, pulmoner ve serebral bir hastalığı olanlar, Diabeti, hematolojik ve allerjik bir bozukluğu olanlar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastaların ASA I ve II grup'ta olmalarına dikkat edildi.

Hastalara premedikasyonda ; bir gün önce akşam saat 22.00 da 10 mg diazepam oral olarak verildi. Ameliyat sabahı da ameliyat odasına alınmadan bir saat önce 5 mg diazepam IV olarak ve 0.5 mg atropin sülfat İM olarak uygulandı. Yine burada hastalara el üzerinden veya brakiyalden 18 numara bir kanül ile venöz yol açılarak % 5 dekstroz infüzyonuna başlandı.

Hasta ameliyat odasına alındığında sol kol radyal arterine lokal anestezi yapıldıktan sonra 20 numara arteriyel kateter yerleştirildi. Arteriyel basınç, buraya yerleştirilen transduser aracılığıyla devamlı olarak ölçülmeye başlandı. EKG monitorizasyonu devamlı olarak bir monitor aracılığıyla ve lead II'den yapıldı.

Monitorizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra, hastalar 10 dk dinlendirildi ve ilk ölçümler kaydedildi. Bu değerler kontrol değerleri olarak alındı. Daha sonra Nifedipin (+) grupta yer alan hastalara, sublingual olarak, 10 mg nifedipin verildi. Nifedipin (-) hastalara ise aynı miktarda salin uygulandı. Bu işlemden 3 dk sonra induksiyona başlandı.

İndüksiyon sırasında hastalara, 5 mg/kg tiyopental ve 1 µg/kg fentanil IV olarak uygulandı. Entübasyon için, kas gevşetici olarak 0.15 mg/kg vekuronyum kullanıldı. Vekuronyumun uygulanmasından 120 sn sonra hastalara laringoskopi ve entübasyon yapıldı. Laringoskopi ve entübasyon işlemi tecrübeli kişilerce uygulandı. Üç denemeye rağmen entübe edilemeyen olgular çalışmadan çıkarıldı.

Ölçümler, hangi ilacın ne zaman verildiğini bilmeyen kişiler tarafından kaydedildi İlk ölçüm, nifedipin verilmeden önce yapılarak kontrol değeri olarak kabul edildi Sonraki ölçümler induksiyondan 1 dk ve 2 dk sonra yapıldı Entübasyondan sonra ise; 1.dk, 2.dk, 3.dk, 4 dk, 5.dk, 10.dk, 20 dk, 30.dk ve 40 dk'larda ölçümler kaydedildi olarak devam edildi Ekstübasyondan 1 dk önce , 1 dk sonra ve 5 dk sonra da ölçümler yapılarak kaydedildi

Anestezi idamesine 0.33 oksijen içinde 0.77 N₂O ve %0.7-1.5 oranında isofluran ile devam edildi. İhtiyaç oldukça 2 mg vekuronyum ve 0.05 mg fentanil bolus olarak verildi.

Cerrahi stimülasyon bittikten sonra tüm gazlar kesilerek % 100 oksijen ile solutulmaya başlandı Eğer hastaların kas gevşeticilerin etkisinden çıkamadığı düşünülüyorsa total 1 mg neostigmin ve 0.5 mg atropine sülfat karıştırılarak dekürarizasyon yapıldı Hastalar 5 dk % 100 oksijen ile solutulduktan, solunum ve kas tonusunun yeterli hale geldiğine kanaat getirildikten sonra ekstübe edildiler Ekstübasyondan sonra hastalara 5 dk daha % 100 oksijen verildikten sonra derlenme odasına alındılar.

Operasyon süresince belirlenen saatlerde hastaların kalp atım hızları, sistolik arter basınçları ve diastolik arter basınçları ölçülerek kaydedildi Daha sonra bu ölçülen değerlerden orta arter basınçları ve hız-basınç ürünü (Rate-Pressure Product: RPP) hesaplamaları yapıldı

Orta arter basıncı ve RPP şu formüllerle hesaplandı;

$$\begin{aligned} \text{Orta arter basıncı} &= (\text{Diastolik arter basıncı}) + (\text{Sistolik arter basıncı} - \text{Diastolik arter} \\ &\text{basıncı}) / 3 = \text{DAP} + (\text{SAP} - \text{DAP}) / 3 \\ &= (2 \times \text{DAP}) - \text{SAP} / 3 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rate-Pressure Product} &= \text{Kalp atım Hızı} \times \text{Sistolik arter basıncı} \\ &= \text{KAH} \times \text{SAP} \end{aligned}$$

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesi, Akdeniz Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezinde , Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test'e göre yapıldı P<0.05 olanlar anlamlı olarak kabul edildi

Çalışmada Kullanılan Ajanlar

1. Diazepam (Diazem, 5 mg kapsül, Deva holding A Ş. İlaç fabrikası İstanbul)
2. Atropine Sülfate (Atropine Sülfate 0.5 mg/ml lik ampulde, Biofarma İlaç San Ltd Şti Samandra-Kartal / İstanbul)
3. Nifedipine (Nidilat 10 mg lık kapsül, Doğu ilaç Fabrikası A Ş Şişli / İstanbul)
4. Tiopental Sodium USP (Pentothal sodium, 1 gr'lık flakon, Abbott Laboratuvarı ith İhr Ve tic A Ş, Altunizade-Üsküdar / İstanbul)
5. Vecuronium bromide,(Norcuron, 2 mg/ml, 5 cc, 10 mg'lık flakonda, Organon Teknica A Ş, Okmeydanı / İstanbul)
6. Fentanyl Citrate (Fentanyl Citrate enjeksiyonu USP, 10 mg'lık flakon Abbott Laboratuvarı,İth İhr. ve Tic AŞ. Altunizade-Üsküdar-İstanbul)
7. İsoflurane (Forane Likit, 100 ml lik şişede, Abbott Laboratuvarı ith İhr Ve tic A Ş Altunizade-Üsküdar / İstanbul)

BULGULAR

Araştırma gruplarını oluşturan normotansif nifedipin (+) (Grup I) ile nifedipin (-) hastalar ve hipertansif nifedipin (+) (Grup III) ile nifedipin (-) (Grup IV) hastalar arasında yaş ve ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p>0.05$) Olguların induksiyon öncesi kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, orta arter basıncı ve RPP değerleri Tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9: Grupların pre-indüksiyon değerleri

	Hasta	Nabız	SAP	DAP	MAP	RPP
Grup I	20	91.6	142.00	70.55	94.40	13057
Grup II	20	90.95	144.35	73.80	98.70	13409
Grup III	15	99.86	173.46	87.00	113.73	17233
Grup IV	15	91.00	181.53	89.40	125.00	16653

İndüksiyon öncesi Grup I ile Grup II arasında ve Grup III ile Grup IV arasında kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, orta arter basıncı ve RPP değerleri yönünden anlamlı bir fark yoktu. ($p>0.05$)

Gruplarda en kısa, en uzun ve ortalama entübasyon süreleri Tablo 10'de gösterilmiştir.

Tablo 10 : Gruplardaki en kısa, en uzun ve ortalama entübasyon süreleri :

	En kısa (sn)	En uzun (sn)	Ortalama (sn)
Grup I	4	25	11.70±4.61*
Grup II	5	20	10.10±4.47
Grup III	5	21	10.47±4.10
Grup IV	5	41	14.67±9.47

*İstatistiksel çalışmalarda Standart Sapma kullanılmıştır.

Olgularımızda belirli zaman aralıklarında alınan kardiovasküler ölçümler Tablo 11, Tablo 12, Tablo 13, Tablo 14 ve Tablo 15 de gösterilmiştir.

Tablo 11 : Gruplarda belirli zamanlarda ölçülen sistolik arter basıncı değerleri (mmHg) *:

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
İndüksiyon öncesi	140.00± 15.90*	144.35± 15.90	173.46± 24.65	181.53± 23.73
İndüksiyon sonrası	103.57± 19.28	113.72± 13.21	124.16± 21.28	130.00± 44.48
Entüb sonrası 1 dk	155.14± 28.02	177.85± 27.95	181.73± 43.07	197.13± 23.08
Entüb sonrası 5 dk	129.62± 20.47	136.53± 22.11	157.98± 38.86	167.58± 40.27
İdame dönemi	110.43± 12.39	117.15± 15.01	130.36± 18.21	136.45± 21.58
Ekstüb. Öncesi 1dk	147.60± 20.39	142.35± 24.85	157.33± 24.09	173.93± 33.89
Ekstüb. sonu 1 dk	146.89± 15.92	148.14± 21.92	175.60± 25.51	188.66± 23.86
Ekstüb. sonu 5 dk	142.14± 19.82	143.05± 22.03	155.13± 30.42	185.53± 32.94

* İstatistiksel çalışmalarda Standart Sapma kullanılmıştır

Tablo 12: Gruplarda belirli zamanlarda ölçülen diastolik arter basıncı değerleri (mmHg)*:

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
İndüksiyon öncesi	70.55± 11.19*	73.80± 6.48	87.00± 19.98	89.40± 9.44
İndüksiyon sonrası	57.47± 10.63	62.37± 6.54	68.10± 12.32	72.96± 13.34
Entübasyon sonrası	87.40± 19.36	101.40± 16.70	102.00± 23.17	107.90± 21.20
Entüb. sonu 5 dk	72.15± 11.42	78.98± 11.09	104.00± 22.62	90.36± 17.55
İdame dönemi	64.98± 11.57	68.76± 10.84	72.76± 11.44	79.16± 13.24
Ekstüb. Öncesi 1dk	84.40± 13.97	80.80± 16.44	80.93± 17.89	92.60± 14.29
Ekstüb. Sonu 1 dk	80.90± 13.17	79.05± 14.67	89.46± 15.03	99.60± 13.29
Ekstüb. sonu 5 dk	77.60± 12.38	78.50± 15.32	83.73± 13.69	89.73± 14.23

* İstatistiksel çalışmalarda Standart Sapma kullanılmıştır

Tablo 13: Gruplarda belirli zamanlarda ölçülen orta arter basıncı değerleri (mmHg) *:

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
İndüksiyon öncesi	96.40± 12.97*	98.70± 8.18	113.73± 15.25	125.00± 24.10
İndüksiyon sonrası	72.90± 12.54	82.40± 8.80	89.93± 16.01	92.46± 15.40
Entübasyon sonrası	112.70± 24.94	131.14± 20.49	135.00± 26.78	142.20± 29.17
Entüb sonrası 5 dk	93.51± 14.92	100.26± 17.57	113.58± 28.43	123.18± 30.09
İdame dönemi	80.60± 12.28	87.36± 11.17	95.56± 15.36	101.93± 14.11
Ekstüb öncesi 1 dk	104.70± 15.90	104.60± 16.40	110.40± 20.95	123.00± 20.70
Ekstüb. sonu 1 dk	104.10± 14.53	104.20± 17.83	122.40± 15.95	135.00± 19.64
Ekstüb. sonu 5 dk	99.70± 12.63	101.85± 14.43	110.53± 22.95	126.53± 19.98

*İstatistiksel çalışmalarda Standart Sapma kullanılmıştır

Tablo 14: Gruplarda belirli zamanlarda ölçülen RPP değerleri * :

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
İndüksiyon öncesi	13057 15±3028.66	13409.70±2487.54	17233 86±2937.32	16653 86±3745.44
İndüksiyon sonrası	9630.52±2180.72	9283.97±1483.87	11808.83±2253.60	10673.00±2151.29
Entüb sonrası	17453.80±3828.51	18133.00±3807.76	23020.80±6855.07	19223.00±5302.86
Entüb sonu 5 dk	13618.83±2856.82	12444.34±2700.37	16918.31±5396.46	14401.21±4256.16
İdame dönemi	8983.53±1574.42	8407.08±1695.71	19849.16±1930.96	11574.18±6934.90
Ekstüb öncesi 1 dk	13222.54±3920.19	11565.90±4043.71	13692.46±4104.55	14213.46±3771.13
Ekstüb sonu 1 dk	14991.15±3099.19	13648.29±3325.98	17657.86±5523.96	17389.33±4566.59
Ekstüb sonu 5 dk	13806.15±3786.50	13152.95±3497.91	15121.79±4178.81	17013.13±5645.08

* İstatistiksel çalışmalarda Standart Sapma kullanılmıştır

Tablo 15: Gruplarda belirli zamanlarda ölçülen kalp atım hızı değerleri (dakikada) *

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
İndüksiyon öncesi	91.60±18.03*	90.95±13.85	99.86±14.40	91.00±13.34
İndüksiyon sonrası	94.05±16.00	81.85±10.93	95.86±14.14	82.60±12.58
Entübasyon sonrası	112.60±16.37	102.00±14.50	116.60±19.56	94.33±18.21
Entüb sonu 5 dk	104.33±12.86	90.47±10.68	105.11±16.19	84.80±14.05
İdame dönemi	81.48±11.61	71.22±8.34	76.00±10.39	72.10±13.12
Ekstüb öncesi 1 dk	88.45±18.36	79.95±16.81	85.53±15.08	81.93±15.90
Ekstüb sonu 1 dk	101.40±17.11	92.55±19.06	99.33±17.33	90.60±16.01
Ekstüb sonu 5 dk	96.05±19.26	91.55±16.97	94.60±13.85	87.20±19.53

* İstatistiksel çalışmalarda Standart Sapma kullanılmıştır

20'şer olguluk normotansif nifedipin (+) ile nifedipin (-) gruplar ve 15'er olguluk hipertansif nifedipin (+) ile nifedipin (-) gruplardaki indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve ekstübasyon sırasında ölçülen sistolik, diastolik orta arter basıncı ve RPP değerleri :

İndüksiyon sonrası saptanan değerler: İndüksiyon ajanlarının uygulanmasından sonra hem normotansif gruplarda, hem de hipertansif gruplarda sistolik, diastolik, orta arter basınçları ve RPP değerleri indüksiyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$) Kontrol gruplarına göre ise ; normotansif nifedipin (+) grupta orta arter basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalırken ($p < 0.05$) sistolik arter basıncı diastolik arter basıncı ve RPP değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Hipertansif grupta ise bütün basınçlarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık yoktu.

Entübasyondan sonraki 1.dk da saptanan değerler: Entübasyonla başlayan basınç yükselmeleri 1 dakikada maksimuma ulaştı. Normotansif nifedipin (+) grubunda sistolik arter basıncı, induksiyon öncesi 140 mmHg iken 155 mmHg'ya yükselirken, kontrol grubunda 144 mmHg'dan 177 mmHg'ya çıkmıştır. Bu artış nifedipin grubunda istatistiksel olarak anlamlı değilken kontrol grubunda anlamlıdır. Diastolik ve orta arter basınçları hem nifedipin hem de kontrol gruplarında anlamlı olarak artmıştır. Nifedipin (+) gruptaki basınçların kontrol grubuyla karşılaştırılması ise; Diastolik ve orta arter basıncı nifedipin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük iken, sistolik arter basıncında farklılık yoktu. RPP değeri nifedipin grubunda induksiyon öncesine göre anlamlı olarak yüksek iken, kontrol grubunda bu yükseklik anlamlı değildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı farklılık yoktu.

Hipertansif nifedipin (+) grupta sistolik arter basıncı artışı, induksiyon öncesi değerlere göre farklılık göstermezken, diastolik ve orta arter basıncı ve RPP induksiyon öncesine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Entübasyon sonrası 5.dk da saptanan değerler : Bu dönemde normotansif gruplarda sistolik, diastolik ve orta arter basınçları, induksiyon öncesi değerlerine dönerken, nifedipin(+) grubunda bu dönüş daha hızlı olmuş ve hatta induksiyon öncesi değerlerin altına düşmüştür. İndüksiyon öncesi değerlerle karşılaştırıldığında bu azalma sistolik arter basıncında, istatistiksel olarak anlamlı, ($p < 0.05$) diastolik ve orta arter basınçlarında ise anlamlı değildir. Basınçlardaki bu azalma hipotansif değerlere düşmemiştir (hipotansif değer olarak kan basıncının normal değerlerinden % 25 den daha fazla veya 80 mmHg'nın altına düşmesi olarak kabul edilmiştir.) RPP değerleri induksiyon öncesi değerlere göre azalmış, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p > 0.05$) Bu dönemde ölçülen değerler, entübasyon sonrası ölçümlerle karşılaştırıldığında, bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir. Nifedipin (+) ve (+) grupların karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hipertansif gruplarda da entübasyonu takiben 5 dk da bütün basınçlarda azalma olmuştur. Bu azalma hem induksiyon öncesine göre, hem de entübasyon sonrası 1 dk ya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, fakat hiçbir olguda hipotansiyon gelişmemiştir. RPP

değeri de aynı dönemlere göre anlamlı olarak azalmış, kontrol grubuyla karşılaştırılmasında ise aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır

İdame döneminde (10. 20. 30 ve 40.dk) saptanan değerler: İdame döneminde normotansif ve hipertansif gruplarda sistolik, diastolik, orta arter basıncı ve RPP değerleri, bütün gruplarda anlamlı olarak azalmıştır. Bu dönemdeki değerler, hem entübasyon, hem de entübasyon sonrası 5 ci dakikaya göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Saptanan değerlerin kontrol grubuyla karşılaştırılmasında, aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. İdame döneminde hipertansif nifedipin (+) grubunda 1 hastada, ve normotansif nifedipin (-) grubunda da 1 hastada hipotansiyon gelişmiştir.

Ekstübasyondan 1 dk önce saptanan değerler :Normotansif nifedipin (+) grupta sistolik arter basıncı artışı anlamlı bulunmazken orta arter basıncı ve diastolik arter basıncı anlamlı olarak yükselmiştir. Kontrol grubunda ise bu artış bütün gruplarda anlamlı değildir. RPP değeri nifedipin grubunda artmış, kontrol grubunda ise anlamlı olarak az bulunmuştur. Nifedipin grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hipertansif nifedipin (+) gruptaki basınçların artışı, istatistiksel olarak anlamlı değilken kontrol grubunda sistolik arter basıncı artışı anlamlı bulunmuştur. RPP değeri de nifedipin grubunda anlamlı olarak artarken, bu artış kontrol grubunda anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında basınçlarda ve RPP değerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

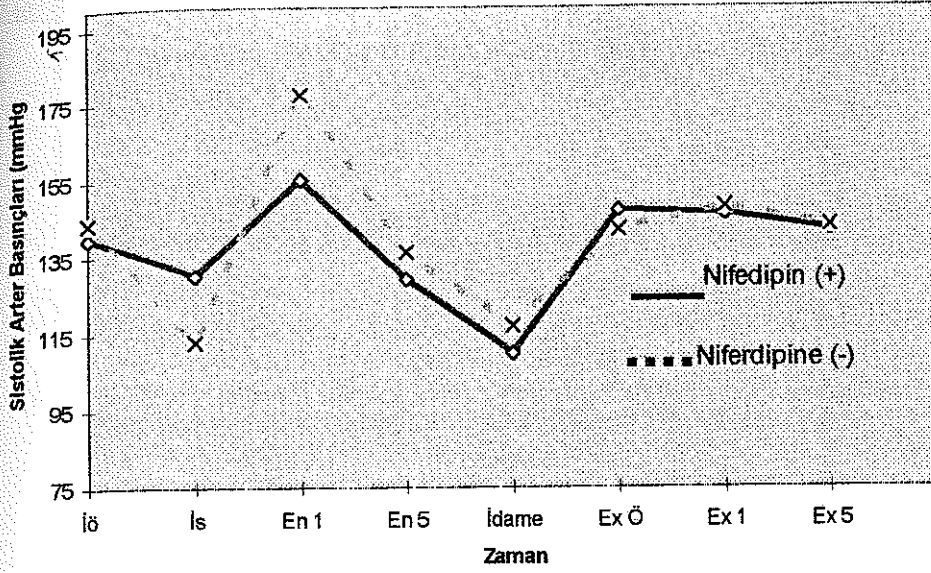
Ekstübasyondan 1 dk sonra saptanan değerler :Normotansif nifedipin (+) grubunda indüksiyon öncesine göre sadece diastolik arter basıncında anlamlı artış olurken, ekstübasyon öncesine göre basınçların hiçbirinde artış anlamlı bulunmamıştır. RPP değeri hem indüksiyon öncesi hem de ekstübasyon öncesine göre anlamlı olarak artmıştır. Kontrol grubunda ise basınçlardaki artış indüksiyon öncesi ve ekstübasyon öncesine göre anlamlı bulunmamıştır. RPP değerinde indüksiyon öncesine göre anlamlı fark yokken ekstübasyon öncesine göre anlamlı artış bulunmuştur.

Hipertansif kontrol grubunda indüksiyon öncesine göre orta ve diastolik arter basıncındaki artış anlamlı iken, nifedipin grubunda indüksiyon öncesine göre anlamlı bulunmamıştır. Ekstübasyon öncesine göre nifedipin grubunda sistolik ve orta arter basıncı anlamlı olarak

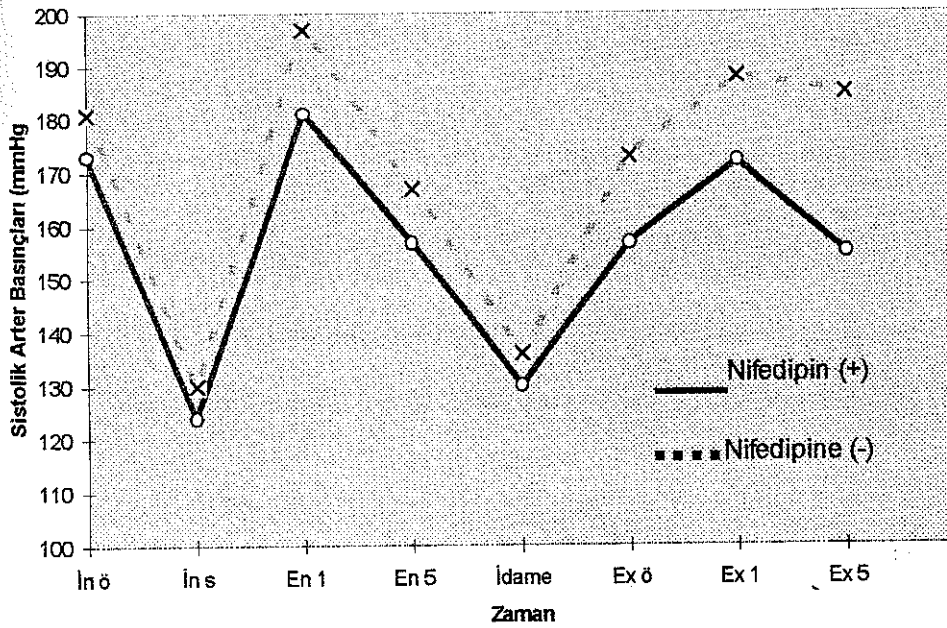
artmış, kontrol grubunda ise sadece sistolik arter basıncı anlamlı artmıştır RPP nifedipin grubunda, hem induksiyon öncesine göre, hem de ekstübasyon öncesine göre anlamlı olarak artarken kontrol grubunda sadece ekstübasyon öncesine göre anlamlı artmıştır Hem normotansiflerde hem de hipertansiflerde nifedipin grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Ekstübasyondan 5 dk sonra saptanan değerler :Ekstübasyondan 5 dk sonra bütün değerlerde bir azalma olmuş, bu azalma özellikle hipertansif nifedipin (+) grubunda sistolik, orta arter basıncı ve RPP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iken Normotansif grupta anlamlı bulunmamıştır.

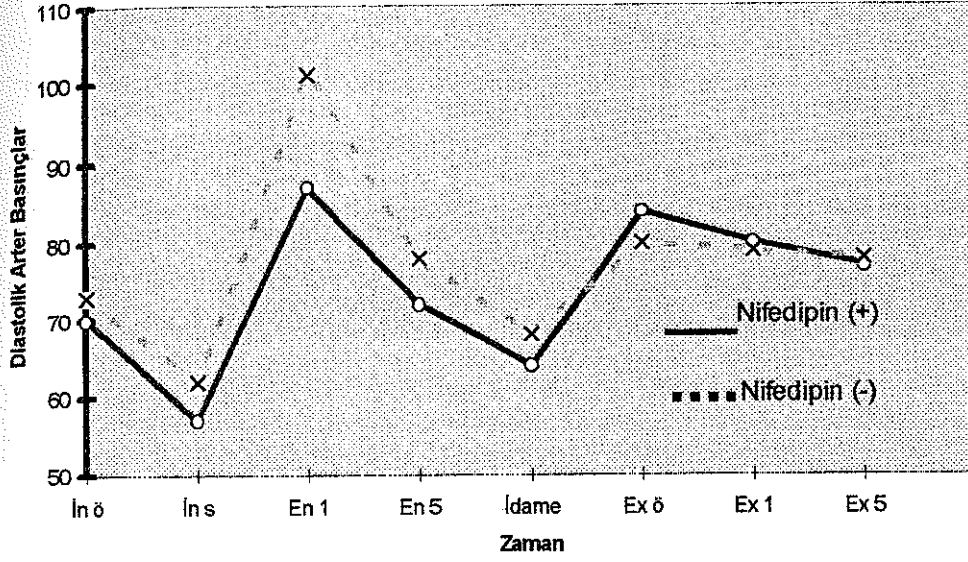
Grafik 1: Normotansif hastalarda Sistolik arter basınçları



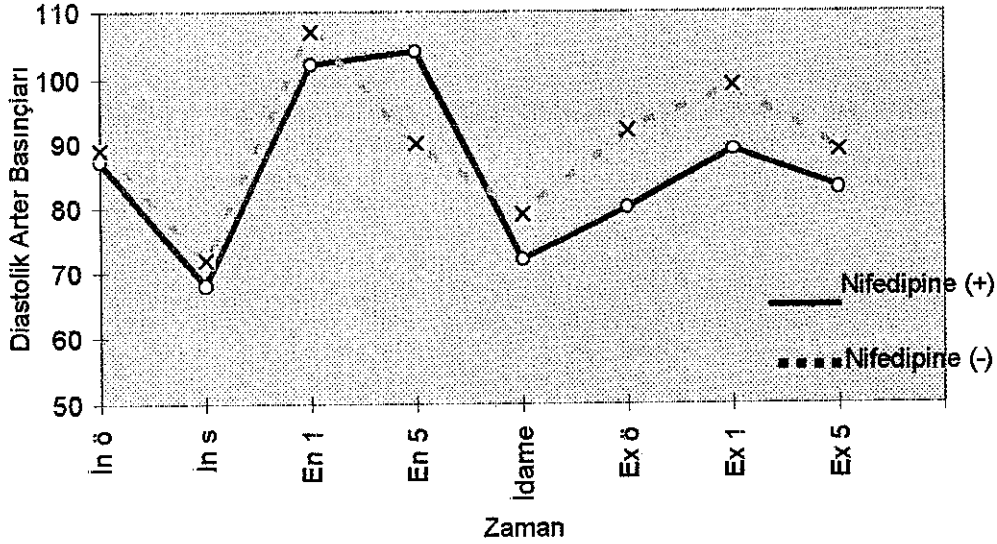
Grafik 2: Hipertansif Hastalarda Sistolik Arter Basınçları



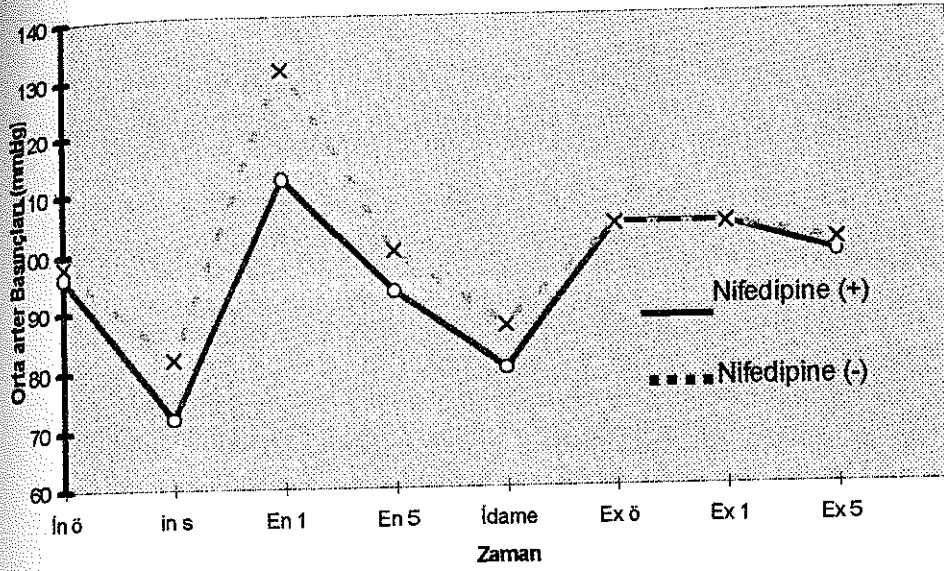
Grafik 3: Normotansif Hastalarda Diastolik Arter Basınçları



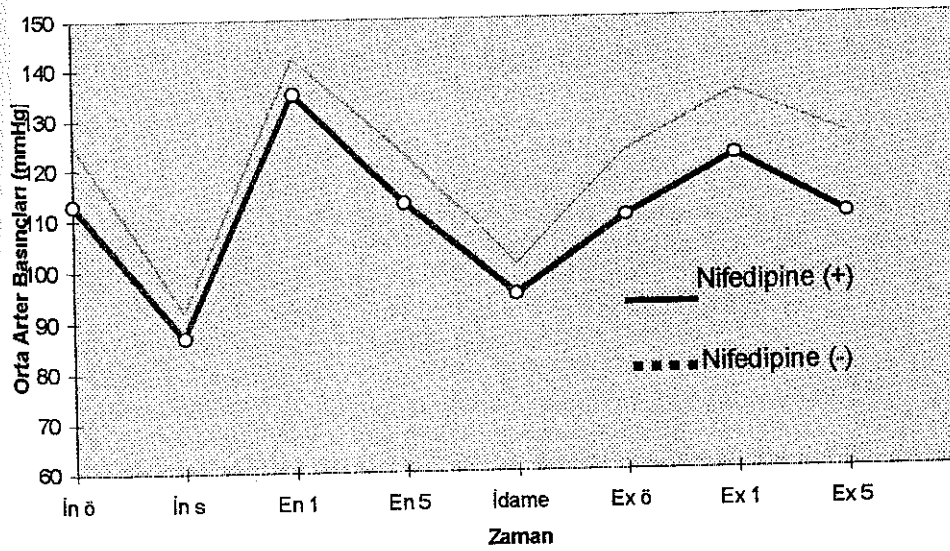
Grafik 4: Hipertansif Hastalarda Diastolik Arter Basınçları



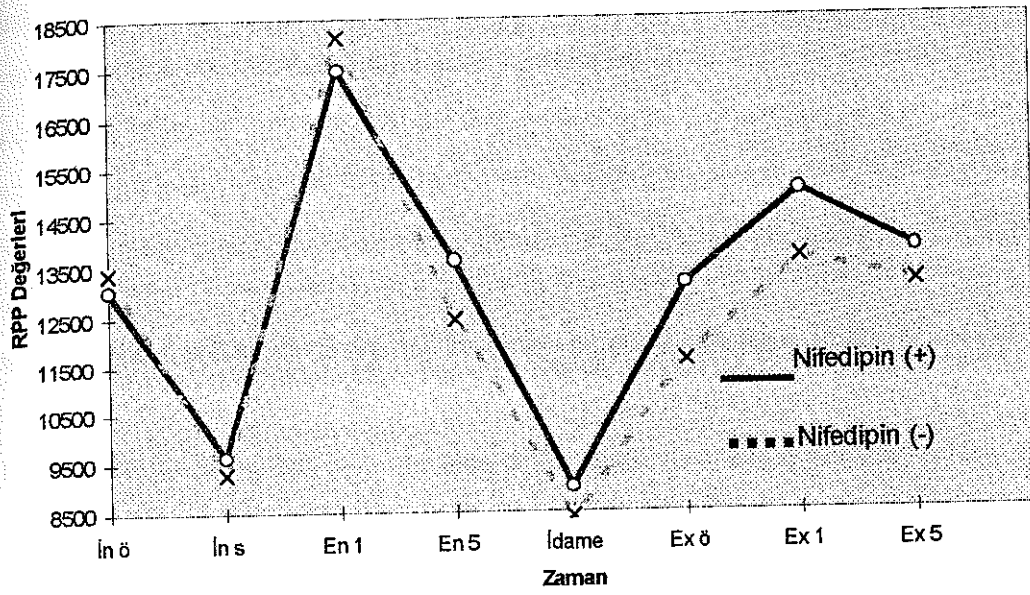
Grafik 5: Normotansif Hastalarda Orta Arter Basıncı



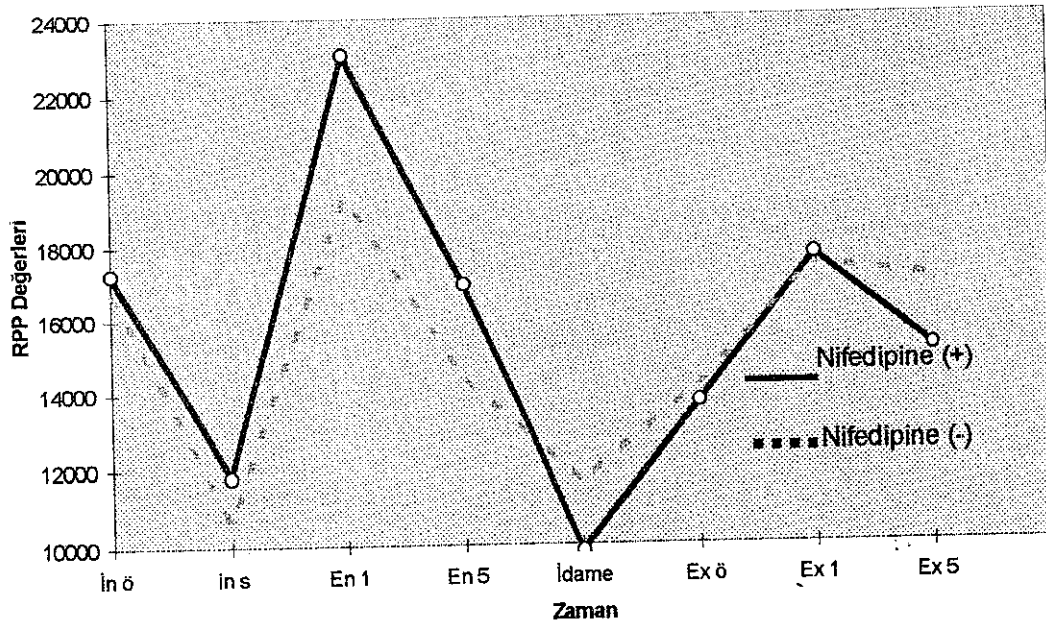
Grafik 6: Hipertansif Hastalarda Orta Arter Basıncı



Grafik 7: Normotansif Hastalarda RPP Değerleri



Grafik 8: Hipertansif Hastalarda RPP Değerleri



Gruplardaki kalp atım hızı değişiklikleri :

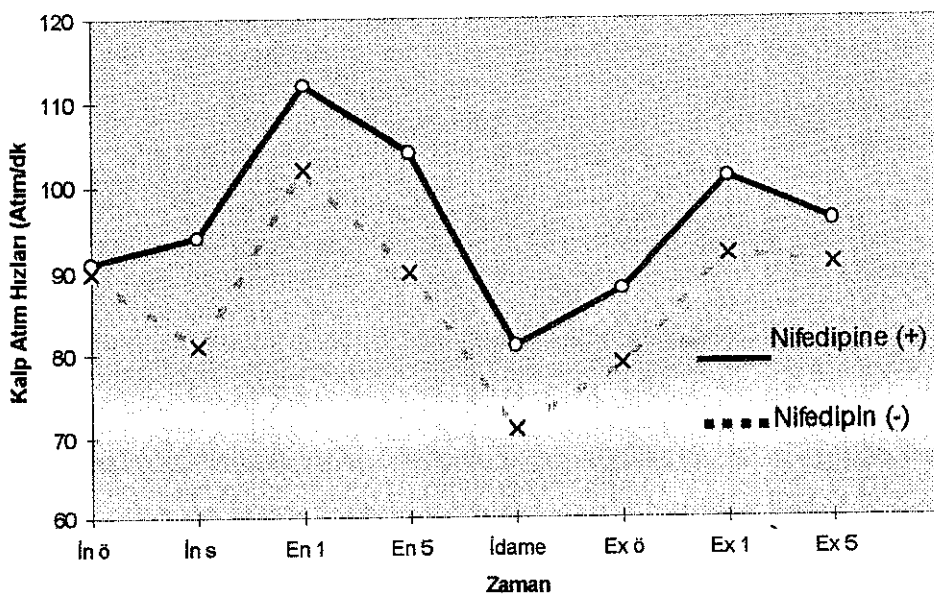
Normotansif nifedipin (+) grupta kalp atım hızı değişiklikleri : Nifedipin (+) grupta , induksiyon sonrası kalp atım hızı anlamlı olmayan bir artış göstermiş ($p>0.05$) entübasyondan sonra ise anlamlı olarak yükselmiştir ($p<0.05$) 5 dk da induksiyon öncesine göre hala anlamlı olarak yüksek iken, entübasyon dönemine göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$) İdame döneminde hem induksiyon öncesi, hem entübasyon sonrası 1 ve 5 dk ya göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$) Ekstübasyon öncesi, induksiyon öncesi değerlere çıkarak aralarında anlamlı fark kalmamıştır ($p>0.05$) Ekstübasyondan sonra ise anlamlı olarak artmış, 5 dk da yine induksiyon öncesi değerlere inmiştir.

Normotansif nifedipin (-) grupta kalp atım hızı değişiklikleri : Bu grupta ise nifedipin (+) gruptan farklı olarak:

- 1-İndüksiyon sonrası kalp atım hızı anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$)
- 2- Entübasyonu takiben 5 dk'da da induksiyon öncesi değerlere dönmüştür
- 3- Ekstübasyon sırasında, idame dönemine göre anlamlı olarak yükselmesine rağmen ($p<0.05$) induksiyon değerlerinin üzerine çıkmamıştır

Bu grupta kalp atım hızı bütün dönemlerde nifedipin (+) gruptan hep düşük seyretmiştir

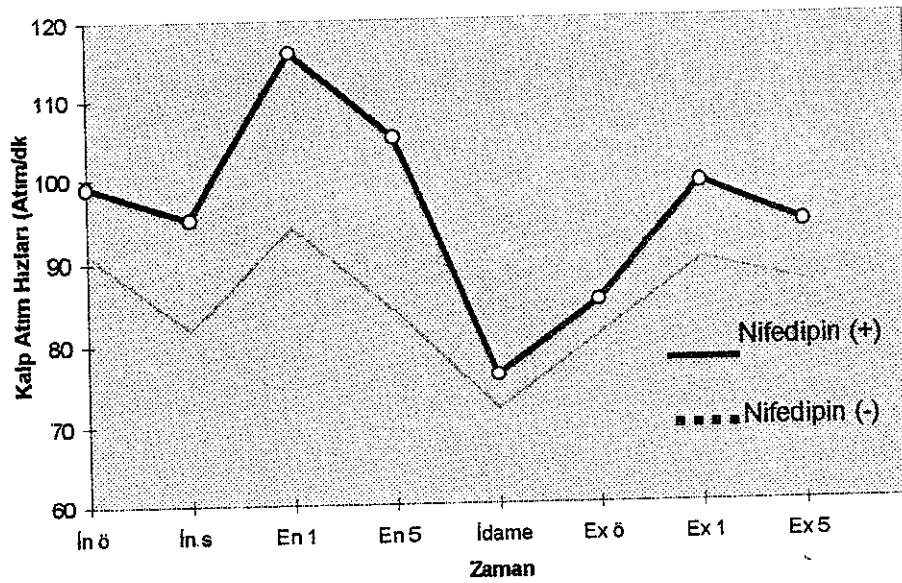
Grafik 8: Normotansif Hastalarda Kalp Atım Hızları



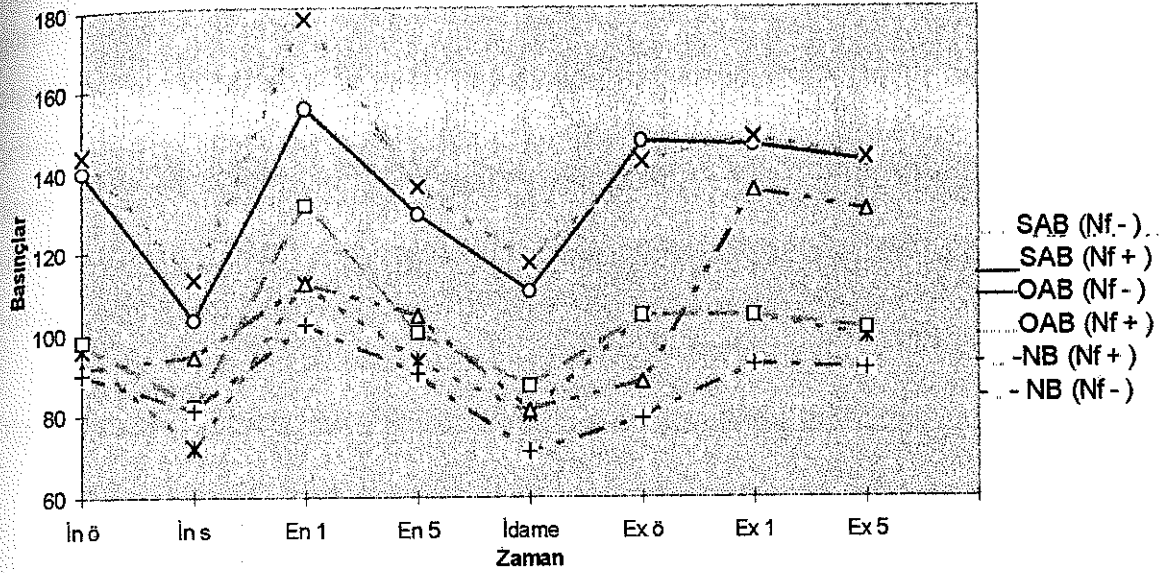
Hipertansif nifedipin (+) grupta kalp atım hızı değişiklikleri : İndüksiyondan sonra kalp atım hızı anlamlı olarak azalmayan bir azalma gösterirken ($p > 0.05$) entübasyonu takiben anlamlı olarak yükselmiştir. ($p < 0.05$) 5. dk'da entübasyon sonrasına göre anlamlı olarak azalmış ($p < 0.05$) fakat indüksiyon öncesi değerlere göre anlamlı fark kalmamıştır. ($p > 0.05$) İdame döneminde hem indüksiyon öncesi, hem de entübasyon sonrası 1 ve 5. dk'ya göre anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$) Ekstübasyon öncesi idame dönemine göre yükselmekle birlikte ($p < 0.05$) hala indüksiyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) Ekstübasyonu takiben indüksiyon öncesi değerlere dönmüş ve 5 dk'da da öyle kalmıştır ($p > 0.05$)

Hipertansif nifedipin (-) grupta kalp atım hızı değişiklikleri : Bu grupta nifedipin (+) gruptan farklı olarak; entübasyonu takiben kalp atım hızı indüksiyon değerlerine göre anlamlı artış göstermemiştir. ($p > 0.05$) Diğer evrelerde bulunan değerler, nifedipin (+) grup ile paralellik göstermektedir. Nifedipin (-) grupta kalp atım hızı, bütün evrelerde (+) gruba göre hep düşük seyretmiştir.

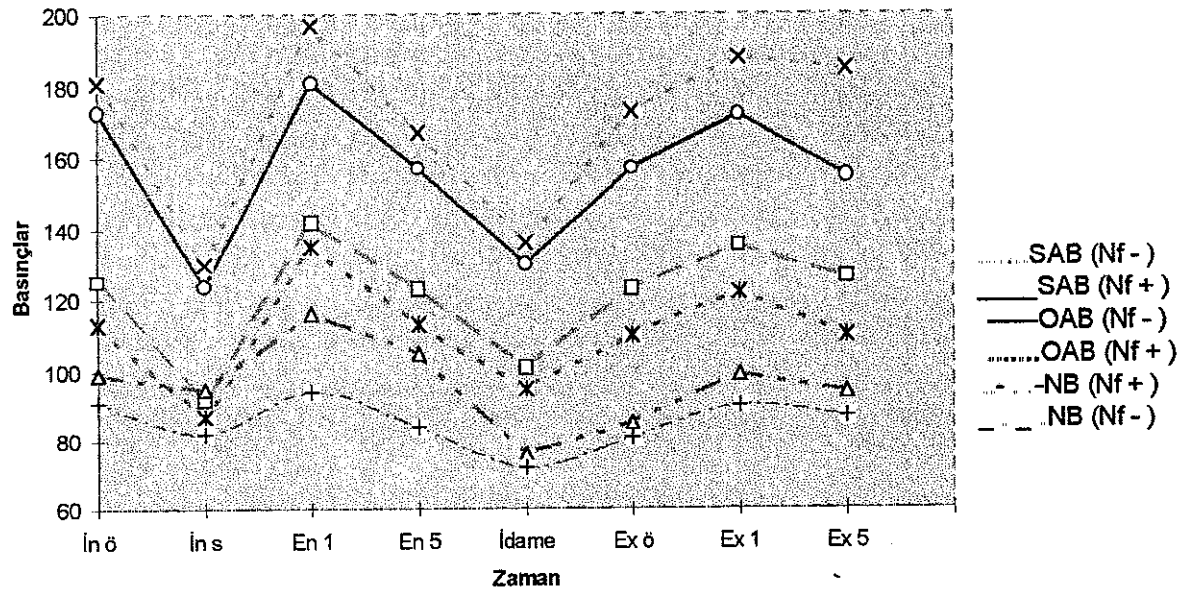
Grafik 10: Hipertansif Hastalarda Kalp Atım Hızları



Grafik 11: Normotansif Hastalarda Sistolik Arter Basıncı, Diastolik Arter Basıncı ve Kalp Atım Hızları



Grafik 12 : Hipertansif Hastalarda Sistolik arter basınçları ,Orta Arter Basıncıları ve Kalp Atım Hızları



Nifedipinin Yan Etkileri :

Yapılan çalışmalara göre nifedipine bağlı yan etkilerin çoğu, uzun kullanımdan sonra görülmektedir. En sık görülen yan etkiler ise vazodilatasyona bağlıdır. Bizim olgularımızda 2 hastada (% 5.71) hipotansiyon, 5 hastada (% 14.28) da döküntü gelişmiştir. Ayrıca 2 hastamızda (%5.71) ventriküler ekstrasistoller olmuş, bunlardan 1 tanesi (% 1.42) tedaviye gerek kalmadan düzelirken 1 tanesine (% 1.42) 1 mg/kg lidokain bolus olarak uygulanmıştır. Nifedipinin diğer yan etkileri (gastrointestinal belirtiler gibi) hasta genel anestezi altında olduğu için belirlenememiştir.

Olgularımızda görülen yan etkiler Tablo 16'da toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 16 : Çalışmamızda kullanılan nifedipine bağlı yan etkiler :

Hipotansiyon	(% 5.71)
Ventriküler aritmi	(% 5.71)
Tedaviye ihtiyaç duyan	(% 1.14)
İhtiyaç duymayan	(% 1.14)
Döküntü	(14.28)
Diğer	-

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Yurdumuzda hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılan, bir dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri nifedipin'i: değişik hastalıklardan dolayı müdahale geçiren ASA I ve II grubunda yer alan olgulara, anestezi induksiyonundan önce, laringoskopi ve entübasyona hemodinamik cevabı azaltmak amacıyla sublingual olarak uyguladık. Bu çalışmamızda nifedipinin kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, orta arter basıncı ve RPP üzerine olan etkilerini araştırdık. Sonuçlarımızı aynı özellikleri taşıyan hasta grubuyla karşılaştırdık. İndüksiyon sırasında oluşturabileceği avantajları saptamayı amaçladık.

Çalışma gruplarına induksiyondan 3 dk önce nifedipini sublingual olarak uyguladık. T S Jayalakshmi ve S C Kale, G D Puri'nin yazısına cevap olarak yazdıkları bir yazıda nifedipinin etkisinin 1-5 dk da başladığını bu etkinin 4-5 saat sürdüğünü belirterek hastaların laringoskopi ve entübasyonun stresine maruz kaldıklarında, ilacın etkisinin başlamış olduğunu ve pressör cevabı azalttığını gözlemlediklerini bildirmekte-dirler (38)

Yine S C Kale ve arkadaşlarının koroner arter hastalarında yaptığı bir çalışmada hastalara induksiyondan 1 dk önce sublingual olarak 10 mg nifedipin uygulanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda entübasyondan hemen sonra, 1 dk ve 3 dk da yapılan ölçümlerde sistolik ve orta arter basıncında anlamlı artışlar olurken, nifedipin grubunda bu basınçların induksiyon öncesi değerlerden daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (39)

N Kumar ve arkadaşları, hamilelik döneminde hipertansiyonu olan hastalara trakeal entübasyon sırasında daha fazla tansiyon artışını önlemek amacıyla sublingual 10 mg nifedipin uygulamışlar ve etkinin 5-8 dk da başladığını belirtmişlerdir (40)

E Başgül ve arkadaşları, nifedipini postoperatif hipertansiyonda kullanmışlar ve etkisinin 10 dk da başladığını gözlemlemişlerdir (35). Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında,

nifedipinin etkisinin ortalama 5 dk içinde başladığı söylenebilir Biz de nifedipini laringoskopi ve entübasyondan 5 dk önce uyguladık

İndüksiyon sırasında rutinde kullanılan indüksiyon ajanlarını kullandık Minimal dozda fentanil, kas gevşeticilerden kardiovasküler etkisi en az olan vekuronyum ve tiyopental kullandık Böylece nifedipinin rutinde kullanılan ajanlarla birlikte kullanılmasıyla oluşacak avantaj ve dezavantajlarını belirlemeyi amaçladık

Çalışmamızda kullandığımız fentanilin laringoskopi ve entübasyona olan hemodinamik cevabı azalttığı ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda 6 µg/kg altındaki fentanil dozlarının bu cevabı etkilemediği bulunmuştur Biz de 1 µg/kg dozlarını kullandığımız için entübasyon sonrası hemodinamik parametrelerin fentanilden etkilenmediği açıktır. N Mikava ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da indüksiyonda 2 µg/kg fentanil kullanılmıştır(3, 12)

Çalışmamızda, bütün gruplarda, indüksiyondan sonra sistolik ve orta arter basınçlarında anlamlı olarak azalma oldu ($P<0.05$). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, normotansif nifedipin (+) grubunda bu düşme anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.05$) Kalp atım hızı, nifedipin (+) gruplarda değişmezken (-) gruplarda anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$) RPP değeri ise bütün gruplarda anlamlı olarak düşük bulundu. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu ($p>0.05$)

Literatürlerdeki verilere göre (16,17,31,32), indüksiyondan sonra orta arter basıncında azalma olması bizim bulgularımızla uyumaktadır Bizim çalışmamızdan farklı olarak N Kumar ve arkadaşlarının, hipertansiyonlu gebelerde yaptığı çalışmada, hem nifedipin hem de kontrol grubunda kalp atım hızında artış olmuş ve gruplar arasında da anlamlı fark olmamıştır (40)

G D Puri ve Y K Batra'nın normotansif hastalarda yaptığı çalışmada, RPP değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak az bulunmuştur. Kalp atım hızında azalma olurken gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (16)

E.Başgöl ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada, indüksiyondan sonra orta arter basıncı anlamlı olarak azalmış fakat kontrol grubuna göre farklılık olmamıştır. Kalp atım hızında da anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. (17)

Ş.C.Kale ve arkadaşlarının koroner arter hastalarında yaptığı çalışmada, kalp atım hızı bütün gruplarda artmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmamıştır. RPP değeri hem nifedipin hem de kontrol grubunda azalmış fakat nifedipin grubunda azalma daha fazla olmuştur (39)

Yapılan çalışmalarda, indüksiyon sonrası orta arter basıncı, aynen bizim çalışmamızda olduğu gibi azalmış, kalp atım hızı bazı çalışmalarda artmış, bazı çalışmalarda ise değişiklik göstermemiştir. Nifedipinin farmakodinamiği bizim bulgularımızı desteklemektedir. Daha önce de değindiğimiz gibi, nifedipin kalp atım hızını artırıcı etkiye sahiptir.

Laringoskopi ve entübasyona kardiovasküler cevabı önlemek amacıyla kullanılan diğer ajanlarda ise, indüksiyon sonrası durum şöyledir. K. Omote ve arkadaşları, hem normotansif hem de hipertansif hastalarda nicardipinin laringoskopi ve entübasyona kardiovasküler cevabı önlemedeki etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, hipertansif ve normotansiflerde, nicardipin verilen grupta, indüksiyondan sonra orta arter basıncında ve kalp atım hızında anlamlı azalma olmuştur (15)

H. Yaku ve arkadaşları verapamil, K. Mikawa ve arkadaşları diltiazem kullanarak indüksiyon sonrasında orta arter basıncında düşme gözlemlerlerken, kalp atım hızında anlamlı bir değişim saptamamışlardır (14, 41)

Bütün bu çalışmalara göre dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin indüksiyon sırasında pressör cevaba yanıtı azalttığı, kalp hızı üzerine artırıcı etki yaptığı gözlenirken, verapamil ve diltiazemle yapılan çalışmalarda, kalp atım hızının da azaldığı veya en azından değişmediği gözlenmiştir.

Çalışmaların hepsinde amaç, laringoskopi ve entübasyon sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiyi önlemektir. Çünkü bu dönemde ortaya çıkan tansiyon artışı, hastalarda, serebral

H.Karakaya'nın yaptığı bir çalışmada yine midazolam ve tiyopental karşılaştırılmış ve hem tiyopentalın hem de midazolamın kalp atım hızını önlemede yetersiz kaldığı görülmüştür (43)

Görüldüğü gibi, midazolam ile yapılan çalışmalarda midazolamın aynen nifedipin gibi kalp atım hızını önlemede yetersiz kaldığı saptanmıştır Orta arter basıncı ve RPP üzerine olan etkileri daha iyidir (42, 43)

Laringoskopi ve entübasyon sırasında oluşan hemodinamik cevabı azaltmak için başka değişik ajanlarla da bir çok çalışma yapılmıştır :

Kenneth Dehlinger J. Ve arkadaşları 0.9 mg/kg morfin ve % 60 nitroz oksit ile anestetize edilmiş hastaların entübasyonu sırasında bir grup hastaya 3 ml/70 kg lidokaini intratrakeal olarak uygulamışlar ve kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır Entübasyonu takiben lidokain verilen grupta arteriyel basınç artışını anlamlı olarak daha az bulmuşlardır (44)

Curran J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalara induksiyondan önce 150 µg/ kg droperidol verilmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır Droperidol grubunda arteriyel basınç artışı ancak induksiyon öncesi değerlere ulaşırken, kontrol grubunda istatistiksel olarak çok anlamlı bir artış olmuş fakat kalp atım hızında, beklenenin tersine anlamlı artış olmamıştır (10)

A Fassoulaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalara anestezi induksiyonundan 1 dk önce intranasal nitrogliserin 15 mg/ 20 kg olacak şekilde uygulanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır Entübasyonu takiben ilk 3 dk da sistolik arter basıncı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olurken, kalp atım hızı daha yüksek bulunmuştur (11)

Çalışmamızda entübasyondan sonraki 5 dk da tüm basınçlarda bir azalma oluşarak kontrol değerlerine hatta daha aşağıya indi Bu azalma hem basınçlarda hem de kalp atım hızında istatistiksel olarak anlamlı derecedeydi Kalp atım hızı nifedipin (+) gruplarda azalmakla

S.C.Kale ve arkadaşlarının koroner arter cerrahisine giren normotansif hastalarda yaptığı çalışmada, kalp atım hızında indüksiyon öncesine göre anlamlı artış olmuş, ve bu artış kontrol grubuna göre anlamlılık göstermemiştir RPP değeri de her iki grupta da artarken, nifedipin grubundaki artış kontrol grubuna göre daha az olmuştur Nifedipin grubundaki sistolik arter basıncında bizim çalışmamızla uyumlu olarak minimal artış olmuştur (39)

Laringoskopi ve entübasyon sırasında özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda, myokardial iskemiye önceden tahmin etmeyi sağlayan en önemli parametrelerden biri Rate-Pressure Product değeridir Hipertansif hastaların birçoğunda arteriosklerotik değişikliklerin de bulunacağı düşünülürse, RPP parametresinin önemi bir kat daha artar Koroner arter hastalığı olan hastalarda bu değer 12 000'in üzerine çıkması kardiyak iskemi için risk oluşturmaktadır Yapılan çalışmalarda nifedipin verilen hastaların bir kısmında RPP değeri düşme gösterirken bir kısmında değişkenlik göstermiştir Kalsiyum kanal blokerlerinden nikardipin, diltiazem ve verapamil ile yapılan çalışmalarda kalp atım hızında ve dolayısıyla RPP değerlerinde ya düşüş olmakta ya da sabit kalmaktadır (1,14,15,41) Bunun en güzel örnekleri H Yaku ve K Mikawa'nın yaptığı çalışmalardır H Yaku 0.1mg/kg ve 0.05 mg/kg verapamil verilen gruplarda, entübasyondan sonra orta arter basıncı ve RPP değerinde, istatistiksel olarak daha az artış bulmuştur Orta arter basıncı, verapamil dozundaki artışa bağlı olarak daha az yükselmiş, RPP değeri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az olmuştur Kalp atım hızında kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik olmamıştır (41)

T Nishikawa ve arkadaşlarının 0.1 mg/kg verapamil ile yaptıkları bir çalışmada entübasyonu takiben orta arter basıncı anlamlı olarak az olmuş, fakat kalp atım hızı etkilenmemiştir (14)

K Mikawa'nın yaptığı çalışmada 0.3 mg/kg Diltiazem kullanılmış ve entübasyondan sonra orta arter basıncı ve RPP, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az artmıştır Kalp atım hızında kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır (15)

H Boralessa ve arkadaşları Laringoskopi ve entübasyona hemodinamik cevabı azaltmada midazolam ve tiyopentalı karşılaştırmışlar, midazolamın sistolik arter basıncı ve RPP değerlerindeki artışı önlemede daha etkin olduğunu bulmuşlardır Fakat bu çalışmada da kalp atım hızındaki artış önlenememiştir (42)

kanama, kardiak yetmezlik ve akut pulmoner ödem gibi oldukça önemli sonuçlar doğurabilmektedir

Çalışmamızda, normotansif ve hipertansif gruplarda, entübasyon sonrası 1. dk da, hem orta arter basıncı hem de RPP'de indüksiyon öncesine göre anlamlı artışlar olmuştur. Fakat bu artışlar bütün gruplarda anlamlı olmakla birlikte, nifedipin (-) gruplarda (indüksiyon öncesi - indüksiyon sonrası) ve (indüksiyon sonrası -entübasyon sonrası 1. dk) değerleri arasında çok fazla fark varken; nifedipin (+) gruplarda bu farklar daha az bulunmuştur. Özellikle normotansif nifedipin (+) grupta sistolik arter basıncı değerleri, indüksiyon öncesine göre anlamlı olarak artmamıştır

Hipertansif grupta ise indüksiyon sonrası düşüş çok fazla olduğundan, indüksiyon öncesi-entübasyon sonrası değerleri arasındaki fark anlamsız olarak bulunmuştur. Bu durum hipertansiyonlu hastalar için hem bir avantaj, hem dezavantajdır. Çünkü, indüksiyon sonrası sistolik arter basıncında görülen aşırı düşmeler hastada komplikasyonlara yol açabileceği gibi, entübasyondan sonraki değerlerin fazla yükselmemesi de komplikasyonlardan koruyacaktır

Çalışmamızda normotansif nifedipin (+) grubunda kalp atım hızı anlamlı olarak artarken kontrol grubunda indüksiyon öncesi değerlerde kalmıştır. Hipertansif gruplarda ise indüksiyon öncesine göre anlamlı artış olmuş, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bu artış nifedipin grubunda daha fazla bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda (16,17,39) laringoskopi ve entübasyonu takiben orta arter ve sistolik arter basıncı değerleri bizim çalışmalarımızda olduğu gibi anlamlı olarak artmıştır. Bu artışlar kontrol gruplarına göre daha az bulunmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak G D Puri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kalp atım hızı anlamlı olarak artarken, gruplar arasında farklılık gözlemlenmemiştir. RPP değerinde de nifedipin grubunda, kontrol grubuna göre daha az artış olmuştur (16)

E Başgül ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda yaptığı çalışmada, orta arter basıncı artışları çalışmamızla uyumluluk gösterirken, kalp atım hızı artışının kontrol grubuyla farklılık göstermemesi bizim çalışmamızla uyumlu değildir (18)

birlikte kontrol değerlerinin altına inmemiştir RPP değerleri de her ne kadar entübasyon değerlerinin altına düşüyse de nifedipin (+) grubunda, (-) gruba göre daha yüksekti.

Yapılan benzer çalışmalarda (16,17,31,32), entübasyondan sonraki 5 dk da orta arter basıncı sistolik arter basıncı ve RPP değerleri bizim çalışmamıza uygun şekilde induksiyon öncesine göre anlamlı olarak azalmıştır. Farklı olarak, S C Kale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, orta arter basıncı induksiyon öncesi değerlerde kalırken, kalp atım hızı ve RPP değerleri, hem induksiyon öncesi hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (39)

E Başgül ve arkadaşlarının çalışmasında kalp atım hızı induksiyon öncesi değerlerde kalmış ve kontrol grubuyla da istatistiksel olarak fark olmamıştır (18). N.Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kalp atım hızında anlamlı fark olmamıştır (40)

Sublingual nifedipinin etkisinin 30-40 dk da maksimum düzeye çıktığı bir çok çalışmada bildirilmektedir (17,18,33,34,38,39,40). İdame dönemine denk gelen bu periyotta hem normotansif hem de hipertansif gruplarda, bütün basınçlarda induksiyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oldu. Fakat kontrol grubuyla karşılaştığımızda gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Nifedipinin maksimum etkisinin görüldüğü bu dönemde nifedipin grubunda 1, kontrol grubunda da 1 hasta olmak üzere 2 hastada hipotansiyon görüldü.

N Kumar (40), G.D.Puri (17), S.C.Kale (39) ve E Başgül'ün(18) yaptıkları bizimkine benzeyen çalışmalarda da idame döneminde herhangi bir hipotansiyon gelişmemiştir.

Trakeal entübasyon sırasında oluşan kardiyovasküler cevap, aynen ekstübasyon sırasında da oluşmaktadır. Ekstübasyon genellikle anestezinin yüzeyelleştiği dönemde yapılır. Sonucunda da arteriyel basınç ve kalp atım hızında artma olur. Bir çalışmada hiçbir kardiyovasküler ve antihipertansif ilaç almayan ASA I ve II gruptan 10 hastaya spontan solunum ve sözel uyarıyla gözlerini açtığı zaman ekstübasyon uygulanmış ve bunların % 70'inde kalp atım hızı ve sistolik arter basınçlarında % 20 veya daha fazla artış gözlenmiştir (19)

Ekstübasyon sırasında gözlenen bu kardiyovasküler cevabın, katekolamin salınımla ilgili olduğu sanılmaktadır. A Lowrie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ekstübasyon sırasında noradrenalin konsantrasyonunda anlamlı bir artış olmazken, adrenalin konsantrasyonunda anlamlı artış bulunmuştur. Aynı çalışmada kalp atım hızında trakeal ekstübasyondan sonraki ilk 3 dk da anlamlı artış olduğunu saptamışlardır. Sistolik ve diastolik arter basıncında ise anlamlı bir artış olmadığını gözlemişlerdir. (22)

Çalışmamızda, ekstübasyon öncesinde anestetik gazların kesilmesine bağlı olarak kalp atım hızı ve arter basınçlarında artışlar olmuştur. Fakat bu artışlar daha çok idame dönemine göre artışlardır. Ekstübasyondan hemen önceki değerlerle induksiyon öncesi değerler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Ekstübasyondan hemen sonrasında sistolik arter basıncı, orta arter basıncı ve RPP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar olmuştur. Kalp atım hızında ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ekstübasyon sonrası 5 dk da, bütün değerlerde induksiyon öncesine dönme görülmüştür. Biz çalışmamızda ekstübasyon sırasında oluşan kardiyovasküler cevabı önlemek için özel bir ajan kullanmadık. İndüksiyon öncesi kullandığımız nifedipinin ekstübasyon sırasında herhangi bir etki oluşturup oluşturmadığını araştırdık.

Ekstübasyon öncesi ve sonrasında oluşan bu cevabı önlemek için birçok ajan kullanılmıştır. Bunların başında da Lidokain gelmektedir. Bidwai ve Stanley ekstübasyondan 3-5 dk önce 60 mg, ekstübasyon sırasında da 40 mg lidokain uygulamasının kalp atım hızı ve arteriyel basınç artışını önlediğini göstermişlerdir. Aynı çalışmacılar daha sonra 1 mg/kg lidokainin ekstübasyondan önce intravenöz olarak uygulanmasıyla arteriyel basınç ve kalp hızı artışının önlendiğini göstermişlerdir. (19)

Yine aynı amaçla kullanılan esmololün, ekstübasyondan önce 1.5 mg/kg dozda intravenöz olarak uygulandığında kalp hızı ve arteriyel basınç artışını önlediği gösterilmiştir. (19)

K Mikawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ekstübasyona hemodinamik cevabı azaltmak amacıyla verapamil ve diltiazem kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda kalp hızı,

sistolik ve diastolik arter basıncı artarken hem verapamil hem de diltiazem kullanılan gruplarda bu artış önlenmiştir (45)

Ekstübasyona hemodinamik cevabı önlemek amacıyla K.Nishina, 0.1 ve 0.2 mg/kg diltiazemi kullanmış ve 1 mg/kg lidokain ile karşılaştırmıştır. Hem diltiazemin hem de lidokainin etkili olduğunu gözlemiştir (46) K.Mikawa fentanil (47), T.Ye'de urapidil (48) kullanmışlar, her iki ajanın da etkili olduğunu gözlemişlerdir.

Bütün bu çalışmalardan sonra özellikle hemen entübasyonu takiben oluşan hemodinamik cevabı önlemek için en yararlı ajanın belirlenmesinde hastanın durumu, elde mevcut imkanların kullanımı hasta konforunun sağlanması gibi konular daha da önem kazanmaktadır. İntravenöz infüzyonla kullanılan ajanların kullanım zorluğu (düzenek hazırlanması, doz ayarlanması vs.) intravenöz uygulamalarda doz aşımı vb durumların kontrolünün zorluğu, intratrakeal uygulananların uygulama sırasında hastaya rahatsızlık vermesi gibi konular göz önüne alındığında, oral uygulanan ajanların daha yararlı olacağı açıktır.

Premedikasyonda sublingual olarak uyguladığımız nifedipinin ağızda hoş olmayan bir tat oluşturması, ilacın bir kısmının hasta tarafından yutulması, uygulamadan sonra etkinin başlaması için en az 5 dk beklemek zorunda olunması gibi sakıncaları vardır. Bunun yanı sıra, intravenöz ajanlara göre arteriyel tansiyonu yavaş düşürmesi, bu dozlarda hipotansiyon oluşturmaması, uygulamanın kolaylığı gibi üstünlükleri de mevcuttur.

Çalışmamızda nifedipinin, özellikle normotansiflerde, laringoskopi ve entübasyonu takiben orta arter basıncında yükselmeyi önlemesi ve idame döneminde hipotansiyon oluşturmaması bu ajan için pozitif puan iken, hipertansif hastalarda hemodinamik cevabı önlemede yetersiz kalması, taşikardi yapması ve buna paralel olarak RPP'yi yükseltmesi negatif puandır.

Sonuçta; bizim çalışmamız ve literatürlerdeki verilerden; Nifedipinin sadece normotansif hastalarda ve ancak belirli bir düzeyde etkili olduğu kanısına vardık.

ÖZET

Çalışmamızı, ASA I ve II gruplarında yer alan, elektif cerrahiye giren 70 hasta üzerinde gerçekleştirdik. Amacımız ; anestezi induksiyonundan önce uygulanan sublingual nifedipinin laringoskopi ve entübasyon sırasında oluşan hemodinamik cevap üzerine olan etkisini araştırmaktı.

70 olguyu ; normotansif nifedipin (+) (grup I), normotansif nifedipin (-) (grup II), hipertansif nifedipin (+) (grup III) ve hipertansif nifedipin (-) (grup IV) olmak üzere 4 gruba ayırdık. Normotansif gruplarda 20'ser, hipertansif gruplarda 15'er hasta bulunmaktaydı.

Nifedipin (+) gruplara, induksiyondan 2 dk önce sublingual olarak 10 mg nifedipin uyguladık. Nifedipin (-) gruplara da yine aynı zaman da ve aynı miktarda serum fizyolojik verdik. İndüksiyona fentanil 1µg/kg ve tiyopental 5 mg/kg ile başlandı. Endotrakeal entübasyon 0.15 mg/kg vekuronyum verilerek gerçekleştirildi. Anestezi devamı % 30 oksijen + % 70 nitroz oksit içinde isofluran (% 0.5-1.5) ile sağlandı. İndüksiyon öncesi, induksiyon sonrası 1. ci ve 2. ci dk'larda, entübasyon sonrası 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40 dk larda, ekstübasyon öncesi, ekstübasyon sonrası 1 ve 5 dk'larda kalp hızı, sistolik ve diastolik arter basınçları ölçüldü. Orta arter basınçları ve RPP değerleri hesaplandı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde ; normotansif nifedipin (+) grupta, entübasyondan sonra orta arter basıncındaki artış, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha azdı. Hipertansif nifedipin (+) grupta ise tüm basınçlarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık yoktu. Kalp atım hızı hem normotansif grupta hem de hipertansif grupta kontrol gruplarına göre anlamlı olarak artış gösterdi. Kalp atım hızındaki artışa paralel olarak RPP değerleri de kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İdame döneminde nifedipinin etkisine bağlı olarak hiçbir hastada hipotansiyon gelişmedi.

Cerrahinin bitimiyle birlikte anestetik gazların kesilmesine bağlı olarak arteriyel basınçlarda artış oldu. Bu artışlar ekstübasyondan 5 dk sonrasına kadar devam etti. Kalp atım hızı ve arteriyel basınç artışlarında kontrol grubuna göre farklılık yoktu.

Sonuç olarak, nifedipinin, hipertansif hastalarda bir yarar sağlamıyacağı, ancak kardiovasküler stabilite gerektiren normotansif hastalarda kullanılabileceği kanısına vardık.

1. Esener Z : Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık Tic AŞ 177, 1991
2. Jyotsna W, Manohar S, Neelu B, Anil A : Nicardipine and verapamil attenuate the pressor response to laryngoscopy and intubation Can J Anaesth 41(12): 1185, 1994
3. Coolins VJ : Endotracheal anaesthesia In: Principles of Anesthesiology 3th ed Lea & Febiger Philadelphia Vol:1 (21): 565,1993.
4. Maekawa N, Mikawa K, Nishina K, Kaetsu H, Goto R, Yaku H, Takao Y, Obara H : Attenuation of the pressor response to tracheal intubation with oral nitrendipine Acta Anaesth Scand 37: 668, 1993.
5. Miller RD: Anesthesia Fourth Edition Churchill Livingstone New York Vol 2 (42) : 1413, 1994.
6. Millar FA, Dally FG: Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensine man Br J Anaesthesia 42 : 618, 1970
7. Fox EJ, Sklar GS, Hill CH, Villanueva R, King BD: Complications related to the pressor response to endotracheal intubation Anesthesiology 47 : 524, 1977
8. Dahlgren N, Messeter K : Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl Anaesthesia 36: 1022, 1981
9. Chremmer-Jorgensen B, Hertel S, Strom J, Hoiland-carlsen PF, Bjerre-Jepsen K: Catecholamine response to laryngoscopy and intubation The influence of three different drug combinations commonly used for induction of anaesthesia. Anaesthesia 47: 750, 1992

10. Curran J, Farcs F, Crowley M, O'Sullivan G: Droperidol and endotracheal intubation. Attenuation of pressor response to laryngoscopy and intubation *Anaesthesia* 35 : 290, 1980
- 11 Fassoulaki A, Kaniaris P: Intranasal administration of nitroglycerine attenuates the pressor response to laryngoscopy and intubation of the trachea. *Br. J Anaesthesia* 55: 49, 1983.
- 12 Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H: Comparison of nicardipine, diltiazem and verapamil for controlling the cardiovascular responses to tracheal intubation *Br. J Anaesthesia* 76: 221, 1996
- 13 Maekawa N, Mikawa K, Nishina K, Kaetsu H, Goto R, Yaku H, Takao Y, Obara H: Attenuation of the pressor responses to tracheal intubation with oral nitrendipine *Acta Anaesthesiol Scand* 37 (7): 668, 1993
- 14 Nishikawa T, Namiki A: Attenuation of the pressor response to laryngoscopy and tracheal intubation with intravenous verapamil *Acta Anaesthesiol. Scand* 33 : 232, 1989.
- 15 Mikawa K, Ikegaki J, Maekawa N, Goto R, Kaetsu H, Obara H : The effect of diltiazem on the cardiovascular response to tracheal intubation *Anaesthesia* 45 : 289, 1990
- 16 Omote K, Kiritani A, Namiki A, Iwasaki H: Effect of nicardipine on the circulatory responses to tracheal intubation in normotensive patients *Anaesthesia* 47 : 24, 1992.
- 17 Puri GD, Batra YK: Effect of nifedipine on cardiovascular responses to laryngoscopy and intubation *Br. J Anaesthesia*. 60 : 579, 1988.
- 18 Başgöl E, Şahin A, Kaynak Ş, Erçelen , Erdem K: Hipertansif hastalarda endotrakeal entübasyonla ortaya çıkan hemodinamik değişikliklere sublingual nifedipinin etkisi *Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 20 : 383, 1992.

- 19 Hartley M, Vaughan RS: Problems associated with tracheal extubation (Review) *Br J Anaesthesia* 71 : 561, 1993
- 20 Dyson A, Isaac PA, Pennant JH, Giesecke AH, Lipton JM: Esmolol attenuates cardiovascular responses to extubation *Anesthesia and Analgesia* 71: 675, 1990
- 21 Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foex P: Studies of anaesthesia in relation to hypertension II: Haemodynamic consequence of induction and endotracheal intubation *Br J Anaesthesia* 43: 531, 1971
- 22 Lowrie A, Johnston PL, Fell D, Robinson SL: Cardiovascular and plasma catecholamine responses at tracheal extubation *Br J Anaesthesia* 68 : 261, 1992
- 23 Wolner EC, Usubiaga LJ, Jacoby RM, Hill GE: Cardiovascular effects of extubation *Anesthesiology* 51: 194, 1979
- 24 Slogoff S, Keats AS: Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 62: 107, 1985
- 25 Hodgkinson R, Husain Fj, Hayashi RH: Systemic and pulmonary blood pressure during caesarean section in parturients with gestational hypertension *Canadian Anaesthetists Society journal* 27: 389, 1980
- 26 Bidwai AV, Stanley TH: Blood pressure and pulse rate responses to extubation with and without prior topical tracheal anaesthesia *Canadian Anaesthetists society journal* 25: 416, 1978
- 27 Wallin G, Cassuto J, Hogstrom S, Linden J, Faxen A, Rimback G, Hedner T: Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery *Anesthesia and Analgesia* 66: 1008, 1987

28. Hirota K, Lambert DG: Voltage-sensitive Calcium channels and anaesthesia Br J Anaesthesia 76 : 344, 1996.
29. Terrar DA: Structure and function of calcium channels and the actions of anaesthetics (A Review) Br J Anaesthesia 71 : 39, 1993
30. Şadan G: Kalsiyum kanal blokerleri ve anestezi Türk Anestezi Ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 19 : 9, 1991.
31. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Üçüncü baskı Ulucan Matbası-Ankara 2: 1100, 1985
32. Antonaccio M: Cardiovascular Pharmacologi Third Edition Raven press Ltd , New York 107, 1990.
33. Beer N, Gallegos I, Cohen A, Klein N, Sonnenblick E, Frishman W: Efficacy of sublingual nifedipine in the acute treatment of systemic hypertension Chest 79 : 571, 1981
34. Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN: Nifedipine, A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders Drugs 30 : 182, 1985.
35. Başgül E, Aypar Ü, Kaptanoğlu S, Çeliker V, Erçelen Ö: Postoperatif hipertansiyonda sublingual nifedipin uygulaması Türk anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 19 : 90, 1991.
36. Charles C, Wycoff O: Endotracheal intubation : Effects on blood pressure and pulse rate. Anesthesiology 21 : 153, 1960
37. Braunwald E: Mechanism of action of calcium-channel- blocking agents The new england journal of medicine. 307 : 1618, 1982

- 38 Puri GD: Nifedipine and pressor response to laryngoscopy *Anaesthesia* 44: 520, 1989
- 39 Kale SC, Mahajan RP, Jayalakshami TS, Das B: Nifedipine prevents the pressor response to laryngoscopy and tracheal intubation in patient with coronary artery disease. *Anaesthesia* 43 : 495, 1988
- 40 Kumar N, Batra YK, Bala I, Gopalan S: Nifedipine attenuates the hypertensive response to tracheal intubation in pregnancy-induced hypertension *Can J. Anaesthesia* 40 : 329, 1993.
- 41 Yaku H, Mikawa K, Maekawa N, Obara H: Effect of verapamil on the cardiovascular responses to tracheal intubation *Br J Anaesthesia* 68 :85, 1992.
- 42 Boralessa H, Senior DF, Whitwam JG: Cardiovascular response to intubation A comparative study of thiopentone and midazolam *Anaesthesia* 38 : 623, 1983
- 43 Karakaya H, Trakya A: Ayaktan hastalarda midazolam ve tiopenton'un uyanma kalitesi, bilinç düzeyi ve oryantasyona etkilerinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) Antalya 1996
- 44 Dehlinger JK, Ellison N, Ominsky AJ: Effect of intratracheal lidocaine on circulatory responses to tracheal intubation *Anaesthesia* 41: 409, 1974
- 45 Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H: Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation : Verapamil versus diltiazem *Anesthesia and analgesia* 82 : 1205, 1996
- 46 Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H: Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation with diltiazem *Anesthesia and analgesia* 80 : 1217, 1995
- 47 Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H: Fentanyl attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation. *Acta Anaesthesiologica scand* 39: 85, 1995.

48. Ye T, Luo A, Ren H, Xu J, Gao M: Preliminary report on cardiovascular responses to urapidil during intubation and extubation Chin Med Sci J 8 : 240, 1993

SCIENCE IN
MEDICINE