

Bispektral indeks monitörizasyonu altında iki farklı anestezi uygulamasının nöroendokrin ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması

Abdülkadir Atım (*), Murat Kuyumcu (*), Sibel Temür (*), Sezai Özkan (*), Merih Gökben (*)

ÖZET

Bu çalışmada anestezi induksiyonunda iki farklı yöntemin (Total intravenöz anestezi; "TİVA" ve "Volatile induction and maintenance anesthesia"; VİMA), endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu sonrasında oluşan otonomik ve hormonal nöroendokrin stres yanıt üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmaya 18-55 yaş arası ASA I-II 62 olgu dahil edildi. Olgular TİVA (propofol+remifentanil; n=29) ve VİMA (sevofluran; n=33) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Anestezi derinliğini ölçmek için bispektral indeks monitörizasyonundan yararlanıldı. Her iki grupta otonomik yanıtın değerlendirilmesinde kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı ölçümleri, hormonal yanıtın değerlendirilmesinde ise plazma kortizol ve noradrenalin düzeyleri ölçümü yapıldı. Çalışmamızda her iki grupta bispektral indeks değerlerinin endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu sonrasında cerrahi girişim için önerilen sınırlar içinde (45-60) kaldığını bulduk. Ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı ölçümleri TİVA grubunda anlamlı düşme gösterdi (p<0.001). Hormonal stres yanıtın TİVA grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da baskılandığını bulduk. Sonuç olarak, sevofluran uygulamasının (VİMA grubu), hemodinamiyi bozmadan ağırlı uyarılara karşı gelişen hormonal yanıtın kontrolünü sağlayan emniyetli bir induksiyon yöntemi olduğunu saptadık. Bu emniyetli induksiyon yönteminin, ağırlı uyarılara duyarlı olan yüksek riskli (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi) olgular için de alternatif bir uygulama olabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Hemodinami, nöroendokrin yanıt, total intravenöz anestezi, volatil induksiyon ve idame anestezi

SUMMARY

Comparison of the neuroendocrine and hemodynamic effects of two different anesthetic techniques under bispectral index monitorization

In this study we aimed to assess the effects of two different anesthesia induction techniques (Total intravenous anesthesia; TİVA) and (Volatile induction and maintenance anesthesia; VİMA) on autonomic and neuroendocrine stress response occurring after endotracheal intubation and skin incision. Sixty two ASA I-II patients aged between 18 to 55 years were included in the study. Cases were randomly divided into two groups of TİVA (propofol and remifentanyl; n=29) and VİMA (sevoflurane; n=33). Bispectral index monitorization was used to measure the depth of anesthesia. In both groups heart rate and mean arterial blood pressure were measured to assess autonomic response, and plasma concentrations of cortisol and noradrenaline were measured to assess hormonal response. Bispectral index values after endotracheal intubation and skin incision in both groups were within the levels suggested for a surgical intervention (45-60). Heart rate and mean arterial blood pressure decreased significantly in the TİVA group (p<0.001). Hormonal stress response was suppressed in both groups and especially in the TİVA group. In conclusion sevofluran administration (VİMA group) was found to be a safe induction technique providing the control of hormonal response developing against noxious stimuli without hemodynamic instability. We think that this safe induction method may also be an alternative technique in high risk patients (such as hypertension and ischemic heart disease) sensitive against noxious stimuli.

Key words: Hemodynamics, neuroendocrine response, total intravenous anesthesia, volatile induction and maintenance anesthesia

Giriş

Cerrahide ve anesteziye geliştirilen modern yöntemlere ve yeni ilaçlara rağmen, anestezi uygulaması ve cerrahi girişim insan organizması için bir stres faktörü olmaya devam etmektedir. Bu uygulamalar hemodinamik değişikliklerle beraber nöroendokrin yanıtı da neden olmaktadır. Bu değişiklikler büyük oranda sempato-adrenal sistemin uyarılmasına bağlıdır. Bu sistemin uyarılması ile katabolik hormonların (adrenalin, noradrenalin, kortizol) deşarjı olurken, anabolik hormonlarda (insülin, testosteron, v.b.) inhibisyon meydana gelir. Bu stimülasyon ve inhibisyon klinikte farklı bulgulara neden olmaktadır. Hemodinamik parametrelerde görülen artışa paralel olarak açlık kan şekeri ve kan laktat düzeyleri artarken, aynı zamanda adrenalin, noradrenalin, kortizol gibi hormonların plazma seviyeleri de yükselir (1-3). Bu sonuçları etkileyen pek çok faktör vardır. Hastanın yaşı, kilosu, operasyonun türü ve süresi, pozisyon, cerrahi ve anestezi ekibinin deneyimi, kullanılan araç ve gereçler ile anestezi yöntemi ve kullanılan anestezi ilaçları bu faktörlerden bazılarıdır.

Son zamanlarda kısa etkili, kümülatif etkisi olmayan hipnotik ve opioidlerin klinik uygulamaya girmesi, bu ajanların farmakokinetiklerinin iyi bilinmesi ve infüzyon pompalarının geliştirilmesi nedeniyle, total intravenöz anestezi (TİVA) cerrahi girişimlerde büyük oranda tercih edilmektedir. Bu amaçla propofol ve remifentanil yaygın olarak kullanılan anestezi ilaçlarıdır (2,3).

Zamanın hem hasta hem de hekimler için çok önemli olduğu günümüzde, hastanın emniyetli, komplikasyonsuz ve hızlı induksiyonu ve kısa sürede derlenmesi gittikçe önem kazanmaktadır. Özellikle pediatrik hastalarda, şoktaki, çok yaşlı ya da damar yolu bulmanın güç olduğu hastalarda, volatil ajanlarla induksiyon ve idame anestezi ("Volatile induction and maintenance anesthesia", VİMA) uygulanabilir. Sevofluran kan-gaz çözünürlüğünün düşük

*GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi

Ayrı basım isteği: Dr. Sezai Özkan, GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi
E-mail: sezaiokan1@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 24.08.2010 • Kabul tarihi: 13.09.2011

olmasına bağı olarak hızlı indüksiyon sağlanması, solunum yollarında irritasyon yapmaması, kokusunun keskin olmaması nedeniyle, erişkin hastalarda da indüksiyonda ve idamede kullanılabilen ve intravenöz indüksiyon ajanlarına alternatif olabilecek kullanışlı bir volatil ajan olarak kabul edilmektedir (4,5).

Anestezi indüksiyonu ve idamesinde anestezi derinliğinin değerlendirilmesi, süregelen ve oldukça karmaşık bir problemdir. Beynin elektriksel aktivite ürettiğinin keşfedilmesiyle, anestetik ilaçların elektroensefalografiye (EEG) değiştirdiği gerçeği görülmüştür. Bu nedenle EEG'nin anestezi monitörizasyonu için kullanımına olan ilgi artmış ve EEG anestezi derinliğini saptamada değerli bir metod olarak pek çok çalışmada önerilmiştir (6-8). Son yıllarda anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde EEG sinyallerini sayısal olarak izlememizi sağlayan bispektral indeks (BİS) monitöründen yararlanılmaktadır. BİS EEG sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir, büyük oranda kortikal EEG'yi yansıtmaktadır. Anestetik ilaçların santral sinir sistemi üzerindeki sedatif ve hipnotik etkilerinin ölçülebilmesini sağlayan BİS monitörizasyonu frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile sağlanmaktadır. Sedasyon ve hipnoz seviyesi BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. 100 değeri uyanıklık durumunu, 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik seviyeyi, 40 ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır (9).

Bu çalışmada, BİS monitörizasyonu eşliğinde, anestezi indüksiyonunda propofol ve remifentanil kullanılarak uygulanan TİVA ile indüksiyonda sevofluran kullanılarak uygulanan inhalasyon yöntemi VİMA'nın, laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu gibi ağırlı uyarılara karşı oluşan, hemodinamik cevap ve nöroendokrin stres yanıt üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya GATA Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun onayı ve hasta onamları alındıktan sonra, inguinal herni nedeni ile elektif şartlarda opere edilen 18-55 yaş arası ASA I ve II 62 olgu alındı. Olgulara BİS değerini etkilememesi için sedatif premedikasyon uygulanmadı.

Olguların tümü operasyon salonuna alındıklarında Millenia® (Vital Signs Monitoring Sistem, Serial 3500, USA) ile monitörize edilerek ortalama arteriyel

kan basınçları (OAB), kalp atım hızları (KAH), periferik oksijen saturasyonları (SpO₂), end-tidal karbondioksit basınçları (ETCO₂) ölçüldü ve EKG traseleri operasyon süresince izlendi. Tüm olgularda preoperatif (bazal), entübasyon sonrası ve cilt insizyonu sonrası kortizol ve noradrenalin düzeylerinin ölçümü için EDTA'lı tüpler hazırlandı. VİMA (sevofluran) grubu için uygun şeffaf maske hazırlandı.

Olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Grup I inhalasyon anestezisi (VİMA) grubunda (n=33), olgular indüksiyon öncesinde preoksijenize edildiler. Tidal volüm solunumu tekniği kullanılarak, %100 oksijen içerisinde %2 konsantrasyonda sevofluran (Sevorane®, Abbott) ile anestezi indüksiyonu başlatıldı. Birer dakika ara ile %2'lik artışlarla sevofluran konsantrasyonu %8'e çıkarıldı. Yüzde 8 sevofluran konsantrasyonu ile indüksiyon süresi 10 dakikaya tamamlandı. Kirpik refleksinin kaybı gözlemlendikten sonra 0.1 mg/kg Vekuronium (Norcuron®, N.V. Organon) uygulandı. Vekuronium uygulamasından yaklaşık 5-6 dakika sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi %50 O₂+%50 N₂O+%1.5 konsantrasyonda sevofluran ile manuel ventilasyonla sürdürüldü. Ortalama arter basıncı bazal ölçümlerin %30 altına düştüğünde, sevofluran inhalasyonu geçici olarak azaltılıp, intravenöz sıvı replasmanı hızlandırıldı. Operasyon bitiminde cilt sütürasyonu tamamlandığında sevofluran inhalasyonu kesildi ve hastalar %100 oksijen ile solutuldu. Spontan solunum gayreti başlayan hastalarda nöromüsküler blok (0.5 mg atropin+1.5 mg prostigmin ile) geri döndürüldü. Spontan solunumu yeterli olan hastalar ekstübe edildiler.

Grup II TİVA olgularında (n=29), indüksiyonda başlangıçta 0.5 mcg/kg remifentanil (Ultiva®, Glaxo-Wellcome) intravenöz bolus olarak uygulandı. 8 ltd/dk O₂ ile 20 mg/kg/saat Propofol (Propofol®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH), 0.3 mcg/kg/dk Remifentanil (Ultiva®, GlaxoWellcome) infüzyonu başlandı. Kirpik refleksi ve bilinç kaybı sonrası 0.1 mg/kg Vekuronium (Norcuron®, N.V. Organon) intravenöz olarak verildi. Propofol infüzyonunun 10. dakikasında (yaklaşık olarak vekuronium uygulanmasından 6 dk sonra) hasta entübe edildi. İdamede %50 hava ve %50 oksijen ile beraber Propofol 3 mg/kg/saat, Remifentanil 0.3 µg/kg/dk olacak şekilde infüzyona devam edildi. Ortalama arter basıncı başlangıç değerlerinin %30 altına düştüğünde, propofol infüzyonu geçici olarak azaltılıp, intravenöz sıvı replasmanı hızlandırıldı. Operasyon bitiminden 5 dakika önce propofol

infüzyonu, son cilt sütüründen sonra da remifentanil infüzyonu kesildi ve hastalar %100 oksijen ile solutuldu. Spontan solunum gayreti başlayan hastalarda nöromüsküler blok (0.5 mg atropin+1.5 mg prostigmin ile) geri döndürüldü.

BİS değerleri olgunun alın bölgesi alkolle silinip kurulandıktan sonra BİS elektrodu frontotemporal bölgeye yapıştırılarak ölçüldü (BIS Monitor, Aspect A 2000®, USA). Monitör açıldığında algılayıcının elektrodunun uygunluğu empedans testiyle cihaz tarafından kontrol edildi. Tüm olgularda; indüksiyon öncesi (T_0), indüksiyonda (T_1), sesli uyarana yanıtızlık veya kirpik refleksi kaybı anı (T_2), entübasyon öncesi (T_3), entübasyon sonrası 1. dakika (T_4), cilt insizyonu öncesi (T_5) ve cilt insizyonu sonrası 1. dakika (T_6) olmak üzere OAB, KAH, SaO₂, ETCO₂ ve BİS değerleri kaydedildi.

Tüm olgular, kortizolün sirkadiyan ritmi göz önünde tutularak sabah ilk vaka olarak operasyona alındılar. TİVA ve VİMA grubunda bazal (T_0), endotrakeal entübasyon sonrası (T_1) ve cilt insizyonu sonrası (T_2) olmak üzere toplam üç kez 5 ml kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 15 dakika içinde Nükleer Tıp Laboratuvarına ulaştırıldı. Kan örnekleri 6 saat içinde Hettich Rotanta/TR cihazı ile 2000 devirle +8 °C'de 10 dakika santrifüje edildi. Plazmalar ayrılarak -21 °C'deki derin dondurucuda saklandı.

Plazma örneklerinden, Cortisol RIA DSL (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Corporate Headquarters, 445 Medical Center Blvd. Webster, Texas 77598-4217, USA) ve Noradrenalin RIA DSL (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Corporate Headquarters, 445 Medical Center Blvd. Webster, Texas 77598-4217, USA) kitleri kullanılarak DPC Gamma C-12 (5700 West 96 th. Street, Los Angeles, CA 90045-5597, USA) cihazında noradrenalin ve kortizol ölçümleri yapıldı. Referans değerleri olarak noradrenalin için <600 pg/ml normal ölçüm olarak kabul edilmiştir. Kortizol için normal ölçüm değerleri saat 12:00'dan önceye kadar 9-23 µg/dl, 12:00'dan sonra 7-13 µg/dl olarak kabul edilmiştir.

Verilerin analizinde SPSS ("Statistical Package for Social Sciences") 10.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. İncelenen değişkenlerin dağılımlarının normal dağılıma uyup uymadığı Levene varyansların homojenitesi testi ile incelendi. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma) yanı sıra nice-likel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında nor-

mal dağılıma uyan sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında oranların dağılımının karşılaştırılması ise ki-kare testi ile yapıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Friedman testinden yararlandı. İndüksiyon öncesi, entübasyon sonrası ve cilt insizyonu sonrası karşılaştırmaları için bağımlı gruplarda t-testi ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen Grup I ve Grup II olgularda, demografik veriler ve ameliyat süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo I).

Tablo II'de gruplara ait OAB değerleri görülmektedir. Grup II olgularda; T_0 - T_4 ve T_0 - T_6 zamanlarındaki OAB değerleri karşılaştırıldığında, T_0 'a kıyasla T_4 ve T_6 'daki düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu (p<0.01). Grup I ve Grup II olgularda T_0 zamanında alınan OAB ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, T_4 ve T_6 zamanlarında alınan OAB ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık (p<0.01) saptandı.

Grup I ve Grup II'deki olgulara ait KAH ölçüm sonuçları Tablo III'de görülmektedir. Grup I olgularda; T_0 - T_4 zamanlarında yapılan KAH ölçümlerinde, T_4 zamanında T_0 'a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (p<0.05). Grup II olgularda T_0 - T_4 zamanlarında yapılan KAH ölçümlerinde, T_4 zamanında T_0 'a kıyasla ve T_0 - T_6 zamanlarında yapılan KAH ölçümlerinde de T_0 'a kıyasla T_6 'da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir azalma bulundu (p<0.01). Grup I ve II olgularda gruplar arası karşılaştırmada, T_4 ve T_6 zamanlarında alınan KAH ölçümlerinde gruplar arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı (p<0.01).

Grup I ve Grup II'deki olgulara ait BİS ölçüm sonuçları Tablo IV'de görülmektedir. Her iki grupta da; T_0 - T_4 zamanlarında BİS ölçümlerinde, T_4 zamanında T_0 'a kıyasla istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir azalma saptandı (p<0.01). Aynı şekilde T_0 - T_6 zamanlarında yapılan BİS ölçümlerinde de T_6 zamanında T_0 'a göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir azalma saptandı (p<0.01). Grup I ve II olgularda, gruplar arası karşılaştırmada, T_4 ve T_6 zamanlarında alınan BİS ölçümlerinde ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı (p<0.01).

Tablo I. Demografik özelliklerin gruplara göre dağılımı

Özellik	Grup I Sayı (%)	Grup II Sayı (%)	p değeri
Cinsiyet*			
Erkek	28 (84.8)	20 (15.2)	0.136 ^B
Kadın	5 (69.0)	9 (31.0)	
Yaş (yıl) ^Y	27.69±7.34	32.03±11.47	0.06 ^B
Ağırlık (kg) ^Y	67.29±12.42	65.25±13.93	0.95 ^B
Ameliyat süresi (dk) ^Y	54±14	56±13	0.87 ^B

*: Satır yüzdesi

^B: Ki-kare testi^B: Bağımsız gruplarda t-testi^Y: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir**Tablo II. Ortalama arter basıncı ölçümlerinin gruplara göre dağılımı**

Parametreler	Ölçüm zamanı	“Volatile induction and maintenance anesthesia” (VİMA)*	Total intravenöz anestezi (TİVA)*	p değeri
Ortalama arter basıncı	T ₀	92.45±1.40	93.72±13.25	0.687
	T ₁	93.36±12.93	89.93±14.57	0.330
	T ₂	81.24±12.19	67.44±8.24	0.001**
	T ₃	73.66±15.48	58.41±8.39	0.001**
	T ₄	89.45±20.77	65.44 ±10.94	0.001**
	T ₅	76.34 ±10.38	66.66±9.96	0.002**
	T ₆	86.69±15.12	66.37±11.01	0.001**
	T ₀ -T ₄		0.432	0.001**
	T ₀ -T ₆		0.069	0.001**

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

**: p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

(T₀=anestezi induksiyonu öncesi, T₁=anestezi induksiyonu başlangıç anı, T₂=kırpık refleksi kaybı, T₃=entübasyon öncesi, T₄=entübasyon sonrası 1. dk, T₅=cilt insizyonu öncesi, T₆=cilt insizyonu sonrası 1. dk)**Tablo III. Kalp atım hızı ölçümlerinin gruplara göre dağılımı**

Parametreler	Ölçüm zamanı	“Volatile induction and maintenance anesthesia” (VİMA)*	Total intravenöz anestezi (TİVA)*	p değeri
Kalp atım hızı	T ₀	86.12±15.97	80.03±14.88	0.128
	T ₁	88.69±16.75	79.03±13.98	0.017*
	T ₂	84.78±12.69	67.34±12.84	0.001**
	T ₃	78.18±20.33	56.86±8.43	0.001**
	T ₄	93.72±20.31	62.51±15.03	0.001**
	T ₅	70.11±10.98	57.95±10.60	0.001**
	T ₆	79.93±14.20	58.10±10.16	0.001**
	T ₀ -T ₄		0.049*	0.001**
	T ₀ -T ₆		0.083	0.001**

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

**: p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Tablo IV. Bispektral indeks ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Parametreler	Ölçüm zamanı	"Volatile induction and maintenance anesthesia" (VİMA)*	Total intravenöz anestezi (TİVA)*	p değeri
Bispektral indeks	T ₀	98.00±0.00	98.00±0.00	1.000
	T ₁	97.66±0.77	97.75±0.78	0.646
	T ₂	80.57±13.82	75.0±7.01	0.059
	T ₃	30.36±12.56	34.72±4.83	0.084
	T ₄	30.48±8.87	36.72±5.33	0.002**
	T ₅	42.34±11.89	39.09±9.38	0.313
	T ₆	51.42±12.51	45.34±10.23	0.042***
	T ₀ -T ₄		0.001**	0.001**
T ₀ -T ₆		0.001**	0.001**	

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir
** : p<0.01 ileri düzeyde anlamlı
*** : p<0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo V. Nöroendokrin cevap parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametreler	Ölçüm zamanı	"Volatile induction and maintenance anesthesia" (VİMA)*	Total intravenöz anestezi (TİVA)*	p değeri	
Noradrenalin (pg/ml)	S ₀	83.73±50.27	68.48±52.41	0.294	
	S ₁	55.38±36.80	24.18±35.26	0.003**	
	S ₂	41.63±43.08	17.66±20.94	0.018***	
	S ₀ -S ₁		0.007	0.001	
	S ₀ -S ₂		0.001**	0.001**	
Kortizol (µg/dl)	S ₀	10.23±3.39	9.17±3.61	0.269	
	S ₁	11.50±4.45	8.87±2.87	0.012***	
	S ₂	11.21±4.56	7.93±3.66	0.005**	
	S ₀ -S ₁		0.051	0.558	
	S ₀ -S ₂		0.132	0.042***	

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir
** : p<0.01 ileri düzeyde anlamlı
*** : p<0.05 düzeyinde anlamlı
(S₀=kontrol değer, S₁=endotrakeal entübasyondan 1dk sonra, S₂= cilt insizyonundan 1 dk sonra)

Grup I ve grup II'deki olgulara ait noradrenalin ve kortizol ölçüm sonuçları Tablo V'de görülmektedir. Her iki grup olgularda da S₀-S₁ ve S₀-S₂ zamanlarında yapılan noradrenalin ölçümlerinde, S₁ zamanında S₀'a ve S₂ zamanında S₀'a kıyasla ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir azalma saptandı (p<0.01). Grup I ve II olgularda S₀ zamanında yapılan noradrenalin ölçümlerinde, gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken, S₁ ve S₂ zamanlarında yapılan noradrenalin ölçümlerinde gruplar arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı (p<0.01).

Tablo V'de görüldüğü gibi, Grup II olgularda S₀-S₂ zamanlarında yapılan kortizol ölçümlerinde S₂ zamanında yapılan ölçümler S₀ ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu (p<0.05). Grup I ve II olgularda S₁ ve S₂ zamanında yapılan kortizol ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı (p<0.05).

Tartışma

Çalışmamızda induksiyonda iki farklı anestezi yönteminin (TİVA ve VİMA) endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu sonrasında oluşan nöroendokrin (oto-

nomik ve hormonal) stres yanıt üzerine etkilerini karşılaştırdık. Otonomik yanıtın VİMA grubuna kıyasla TİVA grubunda daha iyi kontrol edildiğini saptadık. VİMA grubu olgularda endotrakeal entübasyon sonrası KAH'da minimal bir artış varken, OAB'de ise bir değişiklik saptamadık. VİMA uygulanan diğer çalışmaların endotrakeal entübasyon sonrası OAB ve KAH ölçümleri bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir.

Atıcı ve ark. VİMA ve TİVA uygulayarak yaptıkları çalışmada, TİVA grubu olgularda KAH'ında, VİMA grubuna kıyasla grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır ($p<0.05$) (10). OAB'de ise her iki grup olguda grup içi ve gruplar arası ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlememişlerdir ($p>0.05$). Thwaites ve ark. propofol indüksiyonu (16-18 ml/dk) ve sevofluran (%8) indüksiyonunun OAB üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, propofol indüksiyonu yapılan gruptaki olgularda OAB'deki düşmenin sevoflurana kıyasla daha fazla olduğunu (sırasıyla %20 ve %10) göstermişlerdir (11).

Yamaguchi ve ark. 2 mg/kg propofol+%3 sevofluran indüksiyonu ile %8 konsantrasyonda sevofluranla indüksiyon yapılan olguları karşılaştırdıkları çalışmada, hemodinaminin her iki grup olgularda stabil seyrettiğini, OAB ve KAH'nda kontrol değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığını göstermişlerdir (12).

Adams ve ark. TİVA ve inhalasyon anestezisinin endokrin stres yanıt ve hemodinami üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, her iki grup arasında cerrahi girişim esnasında OAB'da değişiklik gözlenmediğini, KAH'da ise TİVA grubunda inhalasyon grubuna kıyasla anlamlı düşme olduğunu göstermişlerdir (13).

Muzi ve ark. 4.7-6.4 dk süre ile VİMA (%6-7 sevofluran) uygulanan olgularda endotrakeal entübasyon sonrasında yaptıkları ölçümlerde OAB ve KAH'nda, bazal değerlere (preoperatif) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır (14). Muzi ve ark. nın çalışması ile bizim çalışmamız arasındaki farklı sonucu, bizim çalışmamızda endotrakeal entübasyon süresinin uzunluğu (10 dakika) ve kullanılan sevofluran konsantrasyonunun (%8) daha yüksek olmasına bağlıyoruz.

Nakayama ve ark. sevofluran ile yaptıkları VİMA uygulamasında %0.5 (sevofluran) konsantrasyondan başlayarak, %2 konsantrasyona doğru kademeli artan inhalasyon anestezisi kullanmışlar, endotrake-

al entübasyon sonrasında yapılan ölçümlerde OAB ve KAH'ında anlamlı artış bulmuşlardır (15). Bizim çalışmamızda, sevofluran indüksiyonu %2 konsantrasyonla başlatıldı ve 10. dakikaya kadar kademeli olarak artırılıp, %8 konsantrasyona ulaşıldı. Bu konsantrasyonun Nakayama ve ark.nın kullandığı konsantrasyondan yüksek olması nedeni ile, bizim çalışmamızda ağırlı uyaran olan endotrakeal entübasyona otonomik yanıtta (OAB ve KAH) anlamlı bir artış gözlemedik.

Çalışmaya alınan olgularda, endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu sonrasında nöroendokrin stres yanıtın hormonal göstergesi olan plazma kortizol ve noradrenalin düzeylerini ölçtük. Bu ölçümlerde TİVA grubunda kortizol düzeyinde S_0 (bazal) değere kıyasla S_1 (endotrakeal entübasyon sonrası) değişim gözlenmezken, S_2 (cilt insizyonu sonrası) istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözledik ($p<0.05$). Noradrenalin düzeylerinde ise, S_0 'a kıyasla S_1 ve S_2 zamanlarında yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir düşme saptadık ($p<0.001$).

Polo-Garwin ve ark. TİVA ile başlayan anestezi indüksiyonunda, endotrakeal entübasyon sonrasında kortizol düzeyinde anlamlı bir azalma bulmuşlardır ($p<0.05$). Noradrenalin düzeyinde ise anlamlı bir değişim gözlememişlerdir (16). Çalışmacılar TİVA uygulamasında opioid olarak fentanil kullandıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda kullanılan opioid ajan ise remifentanildir. Remifentanilin, fentanile kıyasla endotrakeal entübasyona otonomik ve hormonal stres yanıtı daha iyi baskıladığı bilinmektedir (17). Kortizol değerlerinde S_1 zamanında S_0 'a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmez iken, S_2 zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptadık. Bu sonucu da kullandığımız opioidin (remifentanil) etkisine bağlamaktayız. Polo-Garwin ve ark. dan farklı olarak bulduğumuz S_1 - S_2 zamanlarındaki noradrenalin düzeyindeki düşüklüğün remifentanil kullanmamızdan kaynaklığını düşünmekteyiz.

Adams ve ark. TİVA (propofol+alfentanil) uygulanan olgularda kortizol ve noradrenalin düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlediklerini belirtmişlerdir (18). Brockman ve ark. TİVA (propofol+remifentanil) ile endotrakeal entübasyon ve cerrahi stimülasyon gibi noksius uyaranlara karşı salınan kortizol ve norepinefrinin azaldığını saptamışlardır (19).

Murakawa ve ark. propofolün tek başına anestezi indüksiyonu sırasında pituitar-adrenokortikal fonksiyonu düşürdüğünü (kortizol), cerrahi stimülüsün bu

hormonlarda kademeli artışa neden olduğunu göstermişlerdir (20). Bu çalışmada belirtilen nedenlerle laringoskopi ve cilt insizyonuna karşı ortaya çıkan hormonal stres yanıtın baskılanmasında tek başına propofolün yeterli olamayacağını, TİVA uygulamasında güçlü bir hipnotik olan propofolün, güçlü bir opioid analjezikle desteklenmesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

Adams ve ark. TİVA ve inhalasyon anestezisini karşılaştırdıkları çalışmada, kortizol ve noradrenalin düzeyinin TİVA grubu olgularda inhalasyon grubuna kıyasla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (13). Çalışmamızda TİVA uygulanan olgularda hormonal stres yanıtının değerlendirilmesi için yaptığımız kortizol ve noradrenalin ölçümlerinde saptanan değişimlerin, diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğunu bulduk.

Çalışmaya alınan VİMA grubu olgularda indüksiyon öncesi (S_0), endotrakeal entübasyon sonrası (S_1) ve cilt insizyonu sonrası (S_2) zamanlarında nöroendokrin stres yanıtın göstergesi olan plazma kortizol ve noradrenalin düzeyleri ölçtük. Kortizol düzeyleri S_0 'a kıyasla S_1 ve S_2 zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermedi. Buna karşılık S_0 'a kıyasla S_1 ve S_2 zamanlarında yapılan ölçümlerde, noradrenalin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p < 0.05$ ve < 0.01).

Nagayama ve ark. sırası ile %2.1-4.2 konsantrasyonda sevofluran ile yaptıkları VİMA'da, konsantrasyondaki artışa paralel olarak adrenal aktivite ve katekolamin salınımında azalma olduğunu göstermişlerdir (21). Murakava ve ark. sevofluran ile uyguladıkları VİMA yönteminde, non-abdominal cerrahi uygulanan olgularda plazma katekolamin düzeyinin değişmediğini, buna karşın büyük abdominal girişimlerde ise plazma katekolamin düzeyinde artış olduğunu bildirmişlerdir (22). Çalışmamızda ingiunal herni operasyonu geçiren olgularda kortizol düzeyinin değişmediğini, buna karşın noradrenalin düzeyinde anlamlı düşüş olduğunu gördük. Stres yanıtı etkileyen faktörler arasında uygulanan anestezi yöntemi yanında, cerrahinin tipi de önemli rol oynamaktadır.

Ura ve ark. farklı konsantrasyonlarda (%5 ile %8 arası) sevofluran ile yapılan VİMA uygulamasında, plazma noradrenalin düzeyinde, artan sevofluran konsantrasyonuna uyumlu bir azalma saptamışlardır (23). VİMA grubu olgularda, hormonal stres yanıtı ilgili bulgularımız diğer 2 çalışma (21,23) ile paralellik göstermektedir.

Son zamanlarda anestezi derinliğini ölçmek için BİS monitörizasyonu uygulanmaktadır. BİS monitörizasyonu ile anestezi derinliği açısından önemli olan, hipnoz, sedasyon ve uyanıklık durumunun değerlendirilmesidir. Anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan BİS monitörü, beyin elektrofizyolojik dalgalarının faz ve frekanslarının türevi olup, 0 ile 100 arasındaki rakamlarla hastanın sedasyon seviyesini objektif olarak ölçer. Genel anestezi altında cerrahi işlemler için önerilen BİS değeri 45-60'dır (24-26).

Çalışmamızda TİVA ve VİMA uygulanan olgularda laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu gibi ağırlı uyarılara karşı gelişen otonomik ve hormonal yanıtın kortikal aktiviteyi yansıtan BİS indeksi değerleri ile korelasyonunu da araştırdık. TİVA grubu olgularda indüksiyonun başlangıcından itibaren BİS değerlerinde kademeli bir düşüş gözlemledik. T_4 zamanında ve T_6 zamanında yapılan BİS ölçümleri genel anestezi altında cerrahi işlemler için önerilen BİS değerleri içinde kaldı.

Çalışmamızda, T_4 'e kıyasla T_6 zamanında BİS indeksindeki artışı, endotrakeal entübasyon işlemi bitimine kadar 20 mg/kg/saat verilen propofol dozunun 3 mg/kg/saat olarak azaltılmasına bağladık.

Sebel ve ark. artan propofol dozlarının BİS indeksini düşürdüğünü, ağırlı uyarılara yanıtı azalttığını göstermişlerdir (27). Nakayama ve ark. BİS değerlerinde ilerleyici azalmanın sağlanması için propofol infüzyonuna fentanil infüzyonunun eklenmesinin etkili olmadığını bildirmişlerdir (28). Guignard ve ark. entübasyona bağlı BİS değerlerinin artışının propofol infüzyonu ile birlikte verilen remifentanil ile önlenemediğini rapor etmişlerdir (29). TİVA uygulamasında hipnotik ve opioid kombinasyonunun BİS üzerine etkileri tartışmalıdır. Bu araştırmacılardan farklı olarak ağırlı uyarılara nöroendokrin yanıtın azaltılması ve BİS değerlerinin düşürülmesi için propofolün remifentanil ile kombine verilmesi önerilmektedir (30).

TİVA grubu olgularımızda propofol+remifentanil infüzyonunun nöroendokrin otonomik ve somatik stres yanıtın baskılanmasında etkili olduğunu ve bu etkinin BİS değerlerindeki düşüş ile korelasyon gösterdiğini saptadık.

Çalışmamızda Strachan ve ark.nın görüşlerine benzer şekilde (30), TİVA grubu olgularda propofol+remifentanil infüzyonunun nöroendokrin otonomik ve somatik stres yanıtın baskılanmasında etkili olduğunu ve bu etkinin BİS değerlerindeki düşüş ile korelasyon gösterdiğini saptadık.

Çalışmamızda VİMA uygulanan olgularda induksiyon başlangıcından itibaren anestezi derinliğini gösteren BIS değerlerinde kademeli bir azalma gözlemledik. T₄ ve T₆ zamanlarında yapılan BIS ölçümleri genel anestezi altında cerrahi işlemler için önerilen sınırlar içinde bulundu. VİMA grubu olgularda T₆ zamanında yapılan BIS ölçümü, T₄ zamanında yapılan BIS ölçümüne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). T₆ zamanındaki BIS indeksi artışının endotrakeal entübasyon sonrasında sevofluran konsantrasyonunun %8'den %1.5'a düşürülmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yamaguchi ve ark. yüksek doz (%8) VİMA (sevofluran) uygulanan olgularda endotrakeal entübasyon sonrası BIS değerlerinin, %3 sevofluran uygulanan gruba kıyasla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (12). Rosendo ve ark. VİMA (sevofluran) uyguladıkları pediatrik olgularda cerrahi insizyona motor yanıtın baskılanmasının sevofluran konsantrasyonunda artışla korelasyon gösterdiğini, buna karşın BIS değerleri ile uyumlu olmadığını bildirmişlerdir (31). Katoh ve ark. sevofluran konsantrasyonu ve BIS arasında yakın ilişki olduğunu bildirmişlerdir (32). Nakayama ve ark. 2 MAK sevofluran uygulamasının, endotrakeal entübasyona bağlı KAH, OAB gibi hemodinamik parametreleri baskılamamasına karşın, BIS değerlerinde artışa neden olmadığını rapor etmişlerdir (33). Bizim çalışmamızda ise, diğer 2 çalışmaya (12,32) benzer şekilde VİMA grubu olgularda BIS değerlerindeki azalma, endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonuna verilen hemodinamik ve hormonal yanıt ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızdaki TİVA ve VİMA grubu olguların T₄ ve T₆ zamanı yapılan BIS ölçümlerini gruplar arası karşılaştırdığımızda; VİMA grubunda T₄ BIS değerinin TİVA grubuna kıyasla daha düşük olduğunu gözledik (p<0.05). Bu da sevofluranın, MAK değerinin iki katı üzerinde kullanıldığında ağırlı uyaranlara yanıtı daha iyi baskılaması sonucudur. T₆ zamanında VİMA grubunda ölçülen BIS değeri, TİVA grubuna kıyasla yüksek bulundu (p<0.05). Bu dönemdeki BIS değeri artışını, T₆ zamanında sevofluran konsantrasyonunun %8'den %1.5'e düşürülmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda VİMA (sevofluran) uygulamasının, hemodinamiyi bozmadan ağırlı uyaranlara karşı gelişen hormonal yanıtın kontrolünü sağlayan emniyetli bir induksiyon yöntemi olduğunu gözlemledik. Bu emniyetli induksiyon yönteminin, ağırlı

uyaranlara duyarlı olan yüksek riskli (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi) olgular için de alternatif bir uygulama olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-117.
2. Ihn CH, Joo JD, Choi JN, et al. Comparison of stress hormone, interleukin-6 and anaesthetic techniques: volatile induction and maintenance of anaesthesia using sevoflurane versus total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl. *J Int Med Res* 2009; 37: 1760-1771.
3. Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S, Oi Y. Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anaesthesia and total intravenous anaesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis. *J Clin Anesth* 2006; 18: 87-95.
4. Hall JE, Ebert TJ, Harmer M. Induction characteristics with 3% and 8% sevoflurane in adults: An evaluation of the second stage of anaesthesia and its haemodynamic consequences. *Anaesthesia* 2000; 55: 545-550.
5. Hara N, Tatsumi S, Minami T. Fiberoptic intubation through laryngeal mask airway with an innovated tube under 5% sevoflurane anaesthesia. *Masui* 2007; 56: 566-571
6. Altunkan AA, Çömelekoğlu Ü, Koçak ZÖ ve ark. Trakeal entübasyona stres yanıtına remifentanilin hemodinamik etkisi: Kantitatif EEG analizi ile korelasyonu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11: 235-241.
7. Kochs E, Kalkman CJ, Thornton C, et al. Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anaesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 1412-1417.
8. Stanski DR. Monitoring depth of anaesthesia. In: Miller RD (ed). *Anaesthesia*. New York: Churchill Livingstone Inc, 2000: 1087-1116.
9. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88: 25-34.
10. Atici S, Aribogan A. Comparison of the effects of sevoflurane and intravenous anaesthesia in percutaneous nephrolithotomy. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 653-657.
11. Thwaites A, Edmonds S, Smith I. Inhalation induction with sevoflurane: A double-blind comparison with propofol. *Br J Anaesth* 1997; 78: 356-361.
12. Yamaguchi S, Hirotohi E, Mutsuo M, Yasuhisa O, Toshimitsu K. Bispectral monitoring during vital capacity rapid inhalation induction with sevoflurane. *J Clin Anesth* 2003; 15: 24-28.

13. Adams HA, Schmitz CS, Balthes-Gotz B. Endocrine stress reaction, hemodynamics and recovery in total intravenous and inhalation anesthesia. Propofol versus isoflurane. *Anaesthesist* 1994; 43: 730-737.
14. Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology* 1996; 85: 536-543.
15. Nakayama M, Kanaya N, Edanaga M, Namiki A. Hemodynamic and bispectral index responses to tracheal intubation during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 2003; 17: 223-226.
16. Polo-Garvin A, Garcia-Sanchez MJ, Peran F, Almazan A. Evaluation of the hemodynamic and endocrino-metabolic response to tracheal intubation in patient anesthetized with thiopental or propofol. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1993; 40: 344-348.
17. Hatakeyama N, Ito Y, Momose Y. Effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on mechanical and electrophysiological properties of canine myocardium. *Anesth Analg* 1993; 76: 1327-1332.
18. Adams HA, Beigl B, Schmitz CS, Balthes-Gotz B. Total intravenous anesthesia (TIVA) in geriatric surgery. S-(+)-ketamine versus alfentanil. *Anaesthesist* 1995; 44 (Suppl 3): S540-548.
19. Brockmann C, Raasch W, Bastian C. Endocrine stress parameters during TIVA with remifentanyl or sufentanil. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35: 685-691.
20. Murakawa T, Tsubo T, Kudo T, Kodo M, Matsuki A. Effect of propofol as an agent for anesthetic induction on pituitary-adrenocortical function during anesthesia and surgery (Abstract). *Masui* 1998; 74: 1350-1357.
21. Nagayama T, Meguro K, Kurusawa M, Sato A. Effects of different concentrations of an inhaled anesthetic agent, sevoflurane on sympatho-adrenal medullary functions in rats. *Masui* 1993; 42: 1754-1762.
22. Murakawa T, Satoh Y, Kudo T, Kudo M, Matsuki A, Oyama T. Effects of sevoflurane anesthesia and surgery on plasma catecholamine levels. *Masui* 1989; 38:1456-1462.
23. Ura T, Higuchi H, Taoda M, Sato T. Minimum alveolar concentration of sevoflurane that blocks the adrenergic response to surgical incision in women. *Eur J Anesthesiol* 1999; 16: 176-181.
24. Flashion R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiol* 1997; 86: 613-619.
25. Kears LA, Manberg P, DeBros Chamoun N. Bispectral analysis of the EEG during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90: 194-200.
26. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiol* 2003; 89: 980-1002.
27. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ. A multicenter study of bispectral electroencephalographic analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-899.
28. Nakayama M, Ichinose H, Yamamoto S, Kanaya N, Namiki A. The effects of fentanyl on hemodynamic and bispectral index changes during anesthesia induction with propofol. *J Clin Anesth* 2002; 14: 146-149.
29. Guinard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-167.
30. Strachan AN, Edwards ND. Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation. *Br J Anaesth* 2000; 84: 489-490.
31. Rosendo AR, Leslie EH, Scott D, Splinter W. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anesth* 2004; 51: 472-480.
32. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiol* 1998; 88: 642-650.