

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRANİYOTOMİLERDE KAFATASI SİNİR BLOĞU
UYGULANAN VE UYGULANMAYAN HASTALARDA
METOPROLOLÜN BİS SKORU VE HEMODİNAMİK
YANIT ÜZERİNE ETKİLERİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Cumhur BAŞARAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek YÖRÜKOĞLU**

ANKARA 2012

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan,
Kraniyotomilerde Kafatası Sinir Bloğu Uygulanan ve Uygulanmayan Hastalarda
Metaprololün BIS Skoru ve Hemodinamik Yanıt Üzerine Etkileri başlıklı, Dr.Cumhur Başaran'a
ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:14/06/2012

Prof.Dr.Handan CUHRUK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Melek TULUNAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim/Bilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Dilek YÖRÜKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim/Bilim Dalı

Tez Danışmanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hiç bir zaman desteğini esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Handan CUHRUK'a, tez çalışmamın planlama, yürütme ve sonuçlandırma aşamalarında görüş, öneri ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Prof. Dr. Dilek YÖRÜKOĞLU'na, çalışmamın düzenli yürütülmesi ve görev yerimle ilgili planlamalar konusunda gösterdiği hassasiyet nedeniyle Prof. Dr. Yüksel KEÇİK'e, tez yazım ve sonuçlandırma sürecimde pozitif enerjisiyle beni yüreklendiren Prof. Dr.Feyhan ÖKTEN'e içten teşekkürler ederim.

Bu zorlu süreçte, sabrı ve desteği nedeniyle eşim Dr.Şeminur BAŞARAN'a, emekleriyle bugünlere ulaşmamı sağlayan, oğlum Onur ve eğitimim sırasında ailemize katılan küçük Melek'e aktaracağım iyi değerlerle dolu insanlık ve kültür mirasının kaynakları, babam merhum Av.Buluç BAŞARAN, annem Nezahat BAŞARAN, babaannem merhum Av.Huriye BAŞARAN, dedem merhum Av.Şevket BAŞARAN'a, şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini bizlere her an aktararak en iyi seviyede yetişmemizi sağlayan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, tezimi sahiplenerek sonuca ulaşmasında büyük pay sahibi olan tekniker/teknisyen/hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Cumhuri BAŞARAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. LOKAL ANESTEZİKLER	4
2.1.1. Tarihçesi.....	4
2.1.2. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması.....	5
2.1.3. Lokal Anesteziklerin Emilimi.....	8
2.1.4. Levobupivakain	9
2.1.4.1. Farmakodinamik özellikler	10
2.1.4.2. Farmakokinetik özellikler	10
2.1.4.3. Kardiyovasküler etkiler.....	11
2.1.4.4. Santral sinir sistemi toksisitesi	12
2.2. KAFATASI SİNİR BLOĞU.....	13
2.2.1. Anatomi	14
2.2.2. Supraorbital ve Supratrokleer Sinir Bloğu.....	15
2.2.3. Aurikulotemporal Sinir Bloğu	15
2.2.4. Posterior Aurikular Sinir Bloğu.....	16
2.2.5. Oksipital Sinir Bloğu	16
2.3. SEVOFLORAN	16

2.4. KARDİYOSELEKTİF BETA BLOKERLER.....	17
2.4.1. Metoprolol	17
2.4.1.1. Etki mekanizması.....	18
2.4.1.2. Farmakokinetik	19
2.4.1.3. Kontrendikasyonlar	20
2.5. ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU VE BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. İSTATİSTİK YÖNTEMİ.....	29
4. BULGULAR.....	31
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER.....	31
4.2. KALP HIZI	31
4.3. ORTALAMA ARTER BASINCI.....	33
4.4. BİS DEĞERLERİ	35
4.5. EK AJAN KULLANIMI	37
5. TARTIŞMA	39
ÖZET.....	43
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ASA	: American Society of Anesthesiologists
AHA	: American Heart Association
AV	: Atrioventriküler
BİS	: Bispektral indeks
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BÖ	: Blok öncesi
BS	: Blok sonrası
CİS	: Cerrahi insizyon sonrası
ÇBS	: Çivili başlık sonrası
DKB	: Diastolik kan basıncı
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyografi
ES	: Entübasyon sonu
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç komitesi
İV	: İntravenöz
İS	: İndüksiyon sonu
LA	: Lokal anestezi
KC	: Karaciğer
KH	: Kalp hızı
KY	: Kalp yetmezliği
N ₂ O	: Nitröz oksit
OAB	: Ortalama arter basıncı
SKB	: Sistolik kan basıncı
SSS	: Santral sinir sistemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kafatası sinir anatomisi	14
Şekil 2. BİS sensörlerinin yerleştirilmesi.....	25
Şekil 3. BİS Vista monitor	25
Şekil 4. BİS Sensörü	26

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. BİS Değerleri, Klinik Durum ve EEG Bulguları	24
Tablo 2. ASA Fiziksel Skorlama Sistemi.....	27
Tablo 3. Demografik veriler	31
Tablo 4. Kalp hızı	32
Tablo 5. Ortalama arter basıncı	34
Tablo 6. BİS değerleri	36
Tablo 7. Ek ajan kullanımı	38
Grafik 1. Kalp hızı.....	33
Grafik 2. OAB değerleri	35
Grafik 3. BİS değerleri	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde nöroşirürjide anestezi rejimleri hakkında bir konsensus olmamasına rağmen, uygulanacak yöntem, uygun serebral oksijen basıncı ve stabil hemodinamiyi sürdürerek, optimal cerrahi koşulları oluşturmanın yanı sıra, hızlı serebral uyanma ile kognitif ve emosyonel beyin fonksiyonlarının hızla geri dönmesini sağlamaya yönelik planlanmalıdır (1-3).

Kraniyotomi için uygulanacak anestezi yönetimi, hemodinamik stabilite ve yeterli serebral perfüzyon basıncı sağlamalı ve intrakranial basıncı artıracak ajanlar ve girişimlerden kaçınmayı esas almalıdır (2). Laringoskopi ve entübasyon, kafa derisinin insizyonu, çivili başlık uygulaması ve dura açılması periostal-dural temas ve kraniyektomi gibi ağırlı uyarılar sonucu oluşan hemodinamik yanıtlar genellikle hipertansiyon ve taşikardidir (4-6). Kan basıncı ve kalp hızındaki artış, intrakranial basıncı artırarak özellikle serebral anevrizma gibi vasküler patolojilerde anevrizma rüptürüne yol açabilmektedir. Sonuç olarak stabil bir ortalama arter basıncı sağlamak nöroşirürjide anestezinin temelini oluşturur.

Ağırlı uyarıları körleştirmek ya da en aza indirmek için uygulanacak farklı yöntemler, peroperatif komplikasyonları azaltıp operasyonun başarısını arttıracaktır (4). Bu amaçla opioid ağırlıklı anestezi (7-10), çivili başlık uygulama yerine lokal anestezi infiltrasyonu (11-14), kafatası sinir bloğu (4-6,15-17), intravenöz preemptif analjezi (18) yöntemleri uygulanabilmektedir. Ancak opioidlerin bilinen yan etkileri bu ilaçların yüksek dozda kullanılmasını engellemektedir. Kafatasının duysal innervasyonunun lokal anesteziyle blokajının preemptif mekanizmayla postoperatif analjezi açısından da yararı olduğu gösterilmiştir (15).

Kraniyotomilerde çivili başlık hastanın baş pozisyonunun güvenliği için sıklıkla kullanılmaktadır (14). Kafatası sinir bloğunun çivili başlık uygulamasına bağlı ağrının oluşturduğu hemodinamik yanıtı baskıladığı gösterilmiştir (4-6,16,17). Kafatası sinir bloğunda bloke edilecek sinirler oksipital sinir, supraorbital ve

supratroklear sinir (V1), zigomatikotemporal sinir (V2), auriculotemporal sinir (V3) ve büyük aurikular sinirdir (5).

Bupivakainin %7,5'lik konsantrasyonda kullanılmasından sonra gelişen ani kardiyak arestlerden sonra bupivakainin bu konsantrasyonda kullanımı FDA tarafından yasaklanmış ve bupivakainin daha az kardiyak etkili sol izomerleri ropivakain ve levobupivakain sentezlenmiştir. Levobupivakainin benzer etki profili ile, kardiyak toksisite eşiğinin bupivakainden belirgin derecede yüksek olduğu gönüllü insan çalışmaları ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (19-23).

Genel anestezi, bilinç kaybı, amnezi, kas gevşemesi ve ağırlı uyarana yanıtta hareketsizlik gibi çeşitli bileşenlerin bir araya gelmesi ile oluşan bir anestezi şeklidir (24). Bispektral indeks (BİS) erişkin hastalarda volatil ve intravenöz anesteziklerin kullanımı sırasında anestezi derinliğini değerlendirmek için kullanılan, hipnoz düzeyi ile ilişkili objektif bir ölçüm yöntemidir. BİS kullanımı, anestezi gereksinimini ve tüketimini azaltarak daha kısa sürede derlenmeye olanak sağlar (18,25-29). Kraniyotomilerde çivili başlık yerleştirme gibi ağırlı uyarının varlığında BİS değerinde oluşan hızlı değişiklikler, anestezi derinliğinin ayarlanmasında uyarıcı olabilmektedir (30-33). 1996 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi'nin (FDA) onayını alan BİS, EEG'yi kullanarak anestezi derinliğini saptayan ve pratik uygulamalarda başarılı sonuçlar veren bir monitör olarak kabul edilmiştir (34).

Adrenerjik agonist ve antagonistlerin BİS değeri üzerine etkisi hakkında tartışmalı sonuçlar vardır (35,36). Beta adrenerjik reseptör antagonistlerinin birçok terapötik kullanımı vardır. Yüksek riskli hastalarda hipertansiyon, kalp yetmezliği, akut miyokart enfarktüsünün önlenmesi ve tedavisinde, supraventriküler taşikardi ve taşiaritmi tedavisinde morbidite ve mortaliteyi azaltır. (37,38). Beta adrenerjik reseptör antagonistleri sadece noksiyus uyarıya kardiyovasküler stres cevabı bloke etmekle kalmayıp, aynı zamanda anestezinin antinosisepitif komponentini de artırmaktadırlar (35). Kısa etkili kardiyoselektif beta 1 adreseptör antagonistlerin trakeal entübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikleri baskıladığı, aynı zamanda uyanıklıkla ilgili serebral korteks aktivitesini yansıtan BİS değerini azalttığı bildirilmiştir (39). Kraniyotomi sırasında tek doz intravenöz uygulanan metoprololün,

BİS değerinde ani ve hızlı bir düşme yarattığı bildirilmiş, bu etkinin muhtemelen metoprololün kan-beyin bariyerini daha büyük oranda geçmesiyle ilgili olabileceğı ileri sürülmüştür (35).

Biz bu çalışmada, genel anestezi altında gerçekleştirilen kraniotomilerde, levobupivakain ile kafatası sinir bloğu uygulanan ve uygulanmayan hasta gruplarında, çivili başlık öncesinde uygulanan metoprololün BİS değerleri ve hemodinamik yanıt üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LOKAL ANESTEZİKLER

2.1.1. Tarihçesi

Lokal anestezinin tarihçesi çok eskidir.1568 yılında Fransız Pare, sinir kökünü sıkıştırarak lokal anesteziyi sağladı.1884'de göz doktoru köller Heidelberg oftalmoloji kongresinde Freud'un teklifi ile kokainin kornea üzerinde lokal anesteziyi gösterdi. Bu bildiri daha iyi ve yeni lokal anesteziyi bulmasına yol açtı (40). Aynı yıl içinde Willian Halstead, John Hopkins Hastanesi'nde mandibular sinir üzerinde kokainin blok etkisini gösterdi (41).

1892'de Alman Schief infiltrasyon anesteziyi uyguladı. 1904 yılında Einhorn prokaini buldu. Fussganger ve Eisleb, 1933'de tetrakain sentezini yaptı. 1960 yılında prilocaine (citanest), 1974 yılında ise etidocaine (duranest) bulundu. Bupivakain ise Ekenstam ve ark. tarafından 1964 yılında bulundu (41).

Lokal anesteziyi etkilerinin anlaşılabilmesi için periferik sinir fizyolojisinin bilinmesi gerekir. Periferik sinirler, periferden merkezi sinir sistemine ve ters yöne uyarıyı ileten yapılardır. Bir sinir liflerinin oluşturduğu fasikül ya da funikül adı verilen demetlerden meydana gelir. Herbir sinir lifi endonörium ile çevrilidir. Fasikül ve fasiküller arası boşluğu perinörium adı verilen bir bağ dokusu çevreler. Lokal anesteziyi geçişinde perinörium en dirençli engeldir ve her sinir türü için farklı kalınlığa sahiptir.

Tek bir sinir lifi aksoplazma denen bir matriks içine gömülü santral bir nörofibril demetindeki aksondan oluşur. Aksoplazma, aksolemma adı verilen bir kılıf içinde yer almaktadır. Nörolemma aksolemmadan myelin denen lipid bir madde kılıfıyla ayrılmıştır. Myelin (medüller) kılıf nörolemmal hücrelerden türemiştir. Myelin kılıflı liflere myelinli lifler denir. Bazı sinirlerde myelin yoktur, bunlara da

myelinsiz lifler denir. Lokal anestezipler myelin kılıfına penetre olmazlar. Fakat nörolemma ve aksolemmaya myelinin olmadığı noktalarda penetre olur.

Akson bir sinir lifinin önemli bir parçası olup her zaman mevcuttur. Medüller kılıf ve nörolemma bazen, özellikle sinir lifinin başlangıç ve bitiş yerlerinde bulunmayabilirler. Akson, sinir lifi içinde, başlangıcından periferde sonlanmasına kadar hiçbir kesintiye uğramaz. Akson, sinir hücresinin sitoplazmasının direk bir uzantısıdır. Medüller kılıf ise yolu boyunca düzenli aralıklarla kesintiye uğrar ve sinir lifine modüler bir görünüm verir. Bu noktalarda myelin yoktur. Bu yapılar Ranvier boğumları olarak bilinir. Lokal anestezipler bu noktalardan nörolemma ve aksolemmaya penetre olurlar.

Sinir lifleri A, B, C şeklinde sınıflandırılır. A sınıfı lifler myelinli somatik sinir liflerinden oluşur. Bunlarda A alfa, A beta, A gamma ve A delta olarak ayrılırlar. A lifleri içinde en kalını A alfa lifleridir. B lifleri myelinli preganglionik sinir lifleridir. C lifleri myelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir. A alfa ve A beta lifleri ise motor liflerdir. Aynı zamanda propriosepsiyon ve dokunmayı da iletirler. A gamma lifleri kas içiciklerinin motor efferentidir. A delta ve C lifleri ağrı ve ısı duyusunu iletirler.

Blok için gerekli minimum anestezi konsantrasyonu lifin çapı arttıkça yükselir. A alfa liflerini bloke etmek için gerekli konsantrasyon A gamma lifleri için gerekli olanın 2 katıdır. A lifleri sensorial uyarıyı B ve C liflerinden daha hızlı iletirler.

2.1.2. Lokal Anesteziplerin Etki Mekanizması

Lokal anestezipler uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geri dönüşümlü olarak bloke eden maddelerdir. Sinir sisteminin her yerinde ve her tip sinir lifi üzerinde etki yaparlar (42).

Lokal anestezipler, membranda sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek ie yönelik hızlı sodyum akımını doza bağımlı bir şekilde azaltırlar. Sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyonuna engel olurlar. Başlangıçta elektrik uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Bunun sonucunda ise iletim önce yavaşlar, sonra durur. Bundan sonraki uyarılar geçirgenlik artışına neden olamaz, dolayısıyla anestezi oluşur. Lokal anestezipler sinir hresi veya lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler (43).

Sadece sinir liflerinde (akson ve dendrit) değil, nöronun somatik liflerinin ve genel olarak bütün uyarılabilir hrelerin (izgili kas, myokard, düz kas vb.) depolarize edilebilme özelliğini ve oluşan depolarizasyon dalgasının yayılmasını engelleyebilirler. Kalpteki bazı hrelerde olduğu gibi impuls üreten uyarılabilir hrelerde üretim (spontan deşarj) yeteneği, lokal anestezipler tarafından inhibe edilir.

Buna bağlı olarak sinir liflerinde ve diğer uyarılabilir hrelerde;

- i) Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar.
- ii) Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar.
- iii) Refrakter periyodu uzatırlar.
- iv) Uyarılma eşiğini yükseltirler
- v) İmpuls iletim hızını düşürürler ve yeterli bir konsantrasyonda ilaç uygulanmışsa iletimi tam olarak bloke ederler.

Bir ilaç sinir lifine ilk uygulandığında geçici bir blok meydana gelir (Wedensky bloğu). Bu dönemde zayıf uyarılar impuls oluşturamazken, güçlü olanlar blok alanından geçebilir. Aynı zamanda tek bir uyarı iletilemezken, çoğul uyarılar birleşerek geçebilir. İlacın konsantrasyonu sinir lifinde total blok yapacak düzeye eriştiğinde frekans ve güce bağlı olmaksızın hiçbir uyarı geçememektedir. Bu

durum; total blok öncesi hafif uyarıların geçemeyip güçlü olanların iletildiği hipotaljzik safhayı açıklamaktadır.

Myelinli liflerde elektrik akımı bir Ranvier boğumundan diğetine atlar. Elektriksel alan birkaç anestezi etkisindeki boğumdan atlayabileceğinden birden fazla boğum bloke edilmelidir. Sinirin 1 cm'lik bir kısmının (8-10 Ranvier boğumu) bloke edilmesi ile bu tür bir atlama önlenmektedir.

Günümüzde kullanılan lokal anestetik ajanlar, ilacın aromatik ve amin grupları arasındaki ara halkanın, ester veya amid yapıda olmasına göre amid grubu veya ester grubu lokal anestetik ajanlar olarak sınıflandırılmışlardır (44).

Ester grubu LA'ler plazma kolinesterazı ile hızla hidrolize olarak (plazma yarı ömürleri bu yüzden çok kısadır) suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşmektedir. Bu ürünler aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Metabolizma hızı sırasıyla klorprokain, prokain ve tetrakain şeklindedir. Atipik plazma psödokolinesterazı varlığında ester grubu ile toksisite riski artmaktadır (42).

Amid grubu lokal anestetikler karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid bağının karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından hidrolizi yolu ile yıkılır. Metabolizma hızı en fazla prilokainde olmak üzere sırasıyla etidokain, lidokain, mepivakain ve bupivakain şeklindedir. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Prilokain metabolizması sonucu anilin derivesi olan o-toluidin oluşmakta ve hemoglobini okside ederek methemoglobinemiye neden olmaktadır. İkinci olarak karaciğer hastalarında amid grubu ile yüksek plazma düzeyleri yani yüksek toksisite oranları görülmektedir. Amid grubu ile yapılan çalışmalarda ise intravenöz enjeksiyon sonrası ajanların vücuda yaygın olarak dağıldığını göstermiştir. Esas olarak karaciğerde metabolize olan amidlerin %5'i değişmeden idrarla atılmaktadır (43).

Özetle, lokal anestetik ajanların eliminasyonu genel ilaç metabolizması ile aynı şekilde olup, ajanlar karaciğer veya plazmada suda erirliği fazla olan metabolitlere çevrilmekte ve idrarla atılmaktadır.

2.1.3. Lokal Anesteziklerin Emilimi

LA ajanların uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişleri çeşitli etkenlere bağlıdır.

a) *Doz:* Doz enjeksiyon yeri ve solüsyon volümüne bakmaksızın ajanın 'peak' kan düzeyini etkilemektedir.

b) *Enjeksiyon yeri:* Enjeksiyon yeri bölgenin damarlanmasına bağlı olarak 'peak' kan düzeyini etkilemektedir. Lokal anestezik ajanların sistemik absorpsiyonunu gösteren 'peak' kan düzeyi çeşitli rejyonel anestezi yöntemleri için farklı olup interkostal, kaudal, brakial pleksus, siyatik-femoral blok sırasıyla risk azalmaktadır.

c) *Vazokonstriktör maddeler:* Adrenalin gibi maddeler enjeksiyon yerinin bölgesel perfüzyonunu azaltarak lokal anesteziklerin sistemik absorpsiyonunu azaltmaktadır. Bu, özellikle lidokain, prokain ve mepivakain gibi kısa ve orta etki süreli ajanlar için geçerli olmaktadır. Ajanların nöronlarca tutulumu artmakta, kan düzeyi %33 azaldığından toksik etkiler seyrekleşmektedir. Sistemik absorpsiyonun azalması ve nöronlarca tutulumun artması sonucu blokaj süresi %50 uzamaktadır. Vazokonstriktör ajanlar bupivakain ve etidokain gibi yağda erirliği fazla ajanlar ile birlikte kullanıldığında çok etkili olamaz. Bunun nedeni, bu ajanların yağda erirliği sonucu dokuya fazlaca bağlanmaları ve güçlü vazodilatatör etkiye sahip olmalarıdır.

d) *Fizikokimyasal özellikler:* Lipofilik özelliği fazla olan etidokain ve bupivakain gibi ajanların muhtemelen enjeksiyon yerinde dokulara daha fazla bağlanması nedeniyle net sistemik emilimi lidokain veya mepivakainden daha azdır. Aynı şekilde etidokainde bupivakainden daha az emilmektedir. Bu nedenle bupivakain maksimum %7.5, etidokain ise %1.5 konsantrasyonunda kullanılır.

e) *Farmakolojik özellikler:* Yağda çözünürlüğü fazla olan bupivakain ve etidokain gibi ajanların belirgin vazodilatatör etkilerinden dolayı vazokonstriktör kullanımı ile etki uzaması bu ajanlarda minimal olmaktadır.

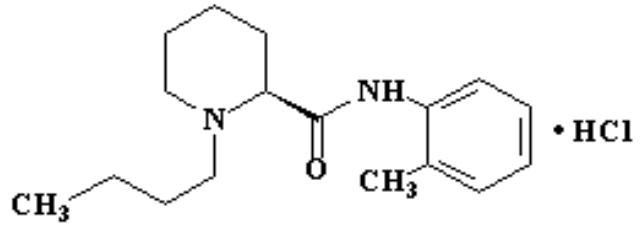
Lokal anestezikler değişik çap ve kalınlıktaki sinir liflerini değişik zamanlarda etkiler. Genellikle kk çaplı (dolayısıyla iletim hızı düşük) sinir lifleri daha erken dönemde ve daha düşük konsantrasyondaki ilaçla bloke edilir. Ancak bu kuralın bir istisnası vardır. Myelinli A grubu sinir liflerinin çapı, miyelinsiz C grubu sinir liflerinininkinden daha büyük olduğu halde, A grubu sinir lifleri C grubu sinir liflerine göre lokal anesteziklerin etkisine daha duyarlıdırlar. apla ilgili kural özellikle A grubuna giren farklı çaplardaki lifler için geçerlidir. Klinik olarak fonksiyon kaybı Őu sırayı izler; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kas tonusu. Duyu modalitelerinin normale dönüş sırası bunun tersidir (45).

Son zamanlarda yapılan bazı incelemeler çeşitli tipteki sinir liflerinin lokal anesteziğe farklı duyarlılık göstermesinin, çaptan ziyade kullanıma (yani frekansa) bağımlı bloke olan duyarlılık farkından ve içerindeki tonik fizyolojik impuls trafiğinin frekansındaki farktan ileri geldiği bildirilmiştir.

2.1.4. Levobupivakain

Bupivakain rasematının S (-) izomeri olan uzun etkili, amid tipinde bir lokal anesteziktir. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Etki süresi lidokaine oranla 2-3 kat daha uzundur. Kısa etki süreli lokal anestezik ajanlara oranla daha lipofiliktir. Plazma klirensi 0.60 L/dk, eliminasyon yarılanma süresi 1.3 saat ve dağılım hacmi 67 L dir. Başta α -1 asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine % 97 oranında bağlanır. Solüsyonun pH'ı 4.0-6.5 olup, pKa'sı 8.2'dir. İnfiltasyon ve sinir blokajı için % 0.25'lik, spinal, epidural ve kaudal blok için % 0.5'lik konsantrasyondaki solüsyonları kullanılır (20).

Levobupivacaine HCl
C₁₈H₂₈N₂O · HCl



2.1.4.1. Farmakodinamik özellikler

Bütün lokal anestezi ajanlarda olduğu gibi levobupivakain nöron membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajı ile etki göstererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır. Lokalize ve geri dönüşümlü etkisi, sodyum kanalının açılması sonucunda duyuşal, motor ve sempatik aktivite ile ilgili sinirlerde aksiyon potansiyelinin iletilmesine engel olmaktadır (21).

Levobupivakainin siniri bloke etme gücü invitro olarak bupivakaine ve R (+) enantiyomeri olan deksbupivakaine benzemektedir. Genel olarak, duyuşal ve motor bloğun başlaması ve blok süresi levobupivakain, deksbupivakain ile bupivakain için benzerdir ve tüm bu lokal anestezipler hayvan deneylerinde eş güçlüdür. Levobupivakain bupivakaine göre daha az toksiktir ve letal dozu bupivakaine göre 1.6 kat daha fazladır (21).

2.1.4.2. Farmakokinetik özellikler

Lokal anestezipler uygulama yerinde etki gösterirler, sistemik mekanizmalarca alım ve dağılım etki yerine ulaşmada birer faktör değildir. Ancak bunların genel dolaşıma alınması anestezi etkinin sona ermesinde önemlidir. Levobupivakainin uygulama yerinden emilimi dokunun damarlanması tarafından belirlenir. Bu nedenle, plazma konsantrasyonları aynı zamanda uygulama yolundan etkilenmektedir.

Levobupivakain, insan plazmasında invitro olarak 0.1-1 mg/L konsantrasyonlarda yüksek oranda proteine bağlanır (>%97). Böylece nöron membranındaki proteinlere daha uzun bağlı kalarak etki süresini uzatırlar.

Levobupivakain sitokrom p-450 sistemi tarafından metabolize edilir. Bu nedenle hepatik disfonksiyonun ilacın eliminasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi vardır. Karaciğer transplant alıcılarında interkostal nöral blokaj için bupivakain uygulamasından sonra her iki enantiyomer için beklenenden daha düşük bir klirens hızının bildirilmesi bunu desteklemektedir.

Major metaboliti 3-hidroksi-levobupivakaindir, idrarla atılan glukronik asit ve sülfat esteri konjugatlarına dönüşmektedir. İdrarda değişmemiş levobupivakain atılmamaktadır. Bu nedenle renal hastalığı olanlarda değişmemiş levobupivakain birikmezken idrarla atılan metabolitler birikebilir. Radyoaktif işaretli ilacın tek bir dozunun intravenöz uygulamasından sonra 48 saat içinde radyoaktivitenin %71'i idrarda ve %24'ü feçeste bulunmuştur. Levobupivakain deksbupivakaine göre; yüksek klirens hızına, kısa eliminasyon yarı ömrüne, küçük dağılım hacmine, beyin ve miyokard dokuları için daha düşük afiniteye sahiptir (21).

2.1.4.3. Kardiyovasküler etkiler

Lokal anesteziklerle kardiyovasküler toksisite potansiyeli vardır. Lokal anestezikler yalnızca sinir hücresi membranlarında değil aynı zamanda kalp gibi uyarılabilir dokularda da iyon kanallarını bloke ederler. Uzun etkili lokal anestezikler için toksisite riski daha yüksektir.

Bupivakain ile oluşan kardiyotoksisite; hızlı, geri dönüşümsüz ve ölümcül olabilen şiddetli kardiyak kollapsla kendini belli eder. Kardiyotoksisite en sık plazma konsantrasyonları aşırı yüksek olduğunda ya da çok hızlı arttığında ortaya çıkmakta ve anlamlı santral sinir sistemi uyarılmışlık belirtileri olmadan gelişebilmektedir. R izomeri, S izomerine oranla atriyoventriküler iletim zamanını belirgin şekilde uzatır. Bupivakainin kardiyak etkilerinin; kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile negatif etkileşmesi sonucu mitokondrilerde ATP sentezini engellemesine bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi de kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur.

Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur. Toksisite özellikle asidoz ve hipoksi ile artar. Toksisite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest resüsitasyona çok dirençlidir. Resüsitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid

çözünürlüğü nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter re-entry aritmilere neden olmasına bağlanmıştır (46).

Levobupivakainin izole kalplerde; şiddetli aritmileri ve özellikle ventriküler fibrilasyonu indüklemeye olasılığı, yapılmış tüm hayvan çalışmalarında bupivakaine oranla daha düşük bulunmuştur. Levobupivakaninin letal dozu bupivakainin 1.3-1.6 katı olarak tespit edilmiştir (21,46).

2.1.4.4. Santral sinir sistemi toksisitesi

Lokal anesteziğin nükleus traktus solitarusa uygulanması hipotansiyon, bradikardi ve aritmilere neden olmaktadır. Levobupivakainle santral sinir sistemi (SSS) toksisite riski, gönüllü insan çalışmalarının sonuçlarına göre bupivakainden daha azdır. SSS eksitasyon belirtileri bupivakainle daha çabuk başlamakta ve daha uzun sürmektedir. Geçici hipoestezi veya parestezi formundaki minör nörolojik anormallikler levobupivakainde daha azdır. Levobupivakain ve diğer amid tipi lokal anesteziklerde dil uyuşması, sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme ve kas seyirmesi ile kendini belli eden SSS toksisitesi; konvülsiyon, bilinç kaybı ve solunumun durmasına kadar ilerleyebilir (21,46).

Doz ve kullanım şekli: Cerrahi anestezi amacı ile; epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, lokal infiltrasyon, oftalmik cerrahi ve ağrı tedavisinde (sürekli epidural infüzyon, kronik ağrı için tek veya çoklu bolus uygulama şeklinde) kullanılabilir. En düşük dozu 1.35 mg/kg iken, levobupivakainin tahmini ölümcül dozu 277 ± 51 mg'dır (21).

2.2. KAFATASI SİNİR BLOĞU

Amaç kafatasını innerve eden sinirlerin kafatasından çıkış noktalarında dallarına ayrılmadan önce lokal anestezi ajanlarla bloke edilmesidir. Başlıca beş sinir bloke edilir. Bunlar; supratrochlear, supraorbital, aurikulotemporal, posterior aurikular ve greater oksipital sinirlerdir.

Kraniyotomi girişimlerinde anestezi yönetimi, altta yatan patolojilerin tanımlanması, cerrahi şekli ve postoperatif hızlı değerlendirme yapılabilmesi açısından başdöndürücü bir gayret gerektirebilir. Günümüzde beyin cerrahisinde en iyi anestezi ajanı konusunda klinisyenler arasında hala tam bir konsensus bulunmamaktadır. Ancak rejyonel anestezi tekniklerinin genel anesteziyle kombinasyonu fikrinin hastaların bir çoğunda avantaj sağladığı görülmektedir. Kafa derisinin zengin sinir ağından kaynaklanan noxious uyarıların blokajı ile, çivili başlık uygulaması ve insizyon ağrısından kaynaklanan hemodinamik yanıtın önlenmesinin mümkün olmaktadır. Kraniyotomide insizyonundan önce yapılan kafatası sinir bloğu birçok beyin cerrahisi tarafından kabul edilen bir teknik olmasına karşın bu teknikle lokal anestezi etkinliği kısa süreli olması en büyük problemdir. Ancak uzun etkili lokal anestezikler ile yapılan kafatası sinir bloğu, postoperatif dönemde en fazla analjezi gerektiren periyotta uzun süren bir analjezi oluşturmaktadır (5).

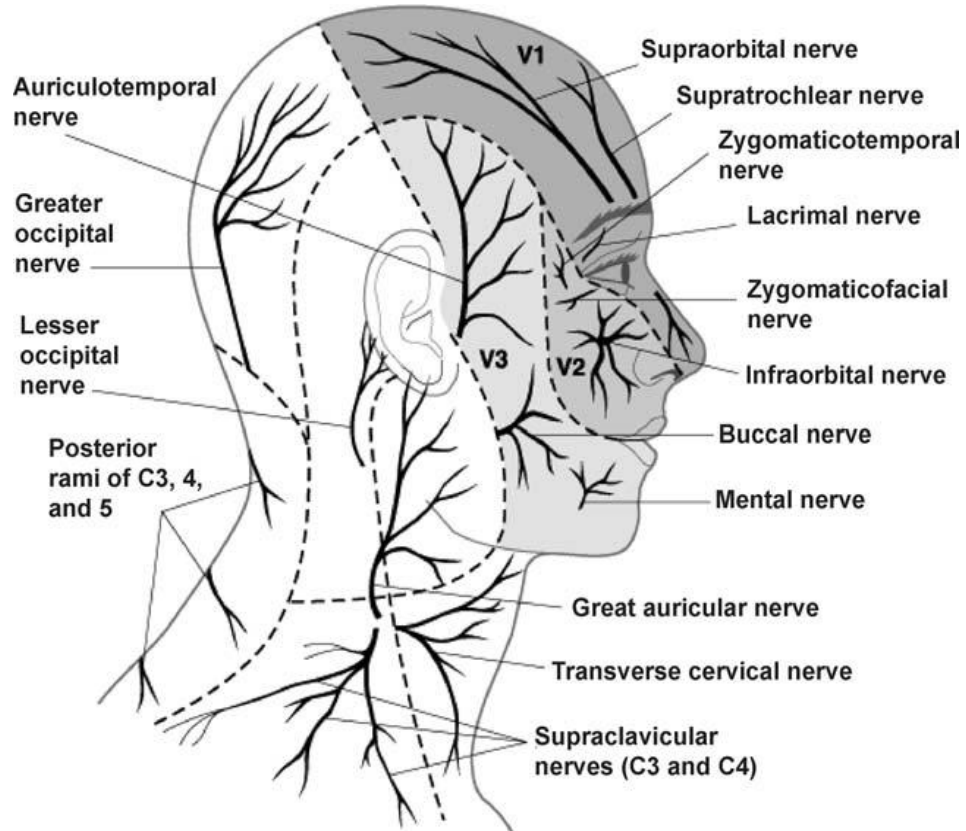
Rejyonel ve genel anestezinin kombinasyonu bir çok hastada intraoperatif analjezik gereksinimini azalması yanı sıra hemodinamik cevabı da küntleştirir. Günümüzde nöroanestezi daha güvenilir, daha rafine olması nedeniyle kafatası sinir bloğu daha geri planda kalmış ve daha minimal uygulanır olmuştur. Ancak son yıllarda minimal invazif cerrahi ve uyanık kraniyotominin gelişmesi bu tekniğe ilginin tekrar artmasına neden olmuştur.

Retrospektif bir çalışmada kraniyotomilerden sonra %45 hastada erken postop dönemde hiç ağrı olmadığı gösterilmesine karşın başka bir çalışmada %60-80 oranında orta yüksek ağrı bildirilmiştir (15).

2.2.1. Anatomi

Kafatası ve kafanın ön kısmının sinirsel innervasyonu trigeminal sinir ve spinal sinirlerle olur.

Trigeminal sinir kranial sinirlerin en büyüğüdür, kafa ve yüzün başlıca sinirsel innervasyonunu sağlar. Trigeminal sinir oftalmik maksiler ve mandibüler dalları vardır ve bunların hepsi kafatası ve kafanın önünün sinirsel innervasyonunu sağlar. Bu üç dalın sensorial dağılım şeması göz kapaklarından ve dudaklardan geçen iki çizgiyle birbirinden ayrılır (5). Şekilde altı nolu trigeminal sinir dalı en küçük dal olan oftalmik daldır. Pür sensorial daldır. Göz üstü kornea, silier cisimler, iris, kafanın ön kısmını, kaşüstü, burun derisini innerve eder. Oftalmik sinirin en büyük dalı frontal sinirdir. Supraorbital ve supratroklear sinirler olmak üzere iki dalı vardır. Bu iki dal kafanın önü ve kafatasının ön kısmını innerve eder. Trigeminal sinirin en büyük dalı mandibuler sinirdir (V3) yüzün alt kısmını innerve eder. Kulakğın üstü ve altı şakaklar aurikulotemporal ve zigomatikotemporal dallarla innerve olur.



Şekil 1. Kafatası sinir anatomisi (5)

2.2.2. Supraorbital ve Supratrokleer Sinir Bloğu

Anatomi: Oftalmik sinirin en geniş dalı olan frontal sinir orbitaya superior orbital fissüradan girer orbital kavitenin periosteumunun önünde seyrederek supraorbital sinir ve supratrokleer sinire ayrılır. Bu dallar orbital kaviteyi anteriordan terk eder, üst göz kapağına, alına ve kafatasının ön bölümüne dallar verir.

Teknik:

a) *Supraorbital sinir bloğu:* Hasta supinde nötral pozisyonda yatar. Gözün pupili ile aynı hatta olan supraorbital çentik (notch) üst göz kapağının ortasında rahatlıkla palpe edilir. Cilde dik olarak ½ inch 25 gauge iğne ile kemiğe temas etmeden önce parestezi hissedilir. Eğer kemiğe temas edilirse iğnenin yönü hafifçe değiştirilebilir. Parestezi hissedildikten sonra lokal anestezi enjekte edilir.

b) *Supratrokleer sinir bloğu:* Hasta supinde nötral pozisyonda yatar. 1/2 inch 25 gauge iğne burun köprüsü ile supraorbital çizginin birleştiği noktadan uygulanır. İğne yumuşak dokuya girdiğinde parestezi gelişir ve lokal anestezi enjekte edilir (15).

2.2.3. Aurikulotemporal Sinir Bloğu

Anatom: Aurikulotemporal sinir mandibular sinirin posterior kökünden ayrılır, eksternal meatus ve temporomandibular eklem ya da parotis bezinden geçer. Yüzeysel temporal arter komşuluğunda zygomatik arkta yukarı çıkar. Cildin temporal bölgesine ve kafatasının lateral bölgesine yayılır. Eksternal meatus, timpanik membran ve temporomandibular eklem küçük sinir dalları verir (15).

Teknik: ½ inch, 25 gauge iğne ile zygoma seviyesinde kulağın ön kısmından girilir. Temporal arter palpe edilir ve zygomatik ark köküne doğru lokal anestezi infiltre edilir. Bu blok ayrıca sinirin anterior aurikular, yüzeysel temporal ve timpanik gibi periferik dallarında bloke eder.

2.2.4. Posterior Aurikular Sinir Bloğu

Anatomi: Büyük aurikular sinirin sternokloidomastoid kas üzerinde ayrılan posterior dalıdır. Kulak kepçesinin arkasına yönlendirilerek mastoid üzerinde küçük dallarına ayrılır.

Teknik: ½ inch, 25 gauge iğne ile tragus hizasından mastoid üzerinde girilir. Parestezi elde edilen bölgeye lokal anestezi enjekte edilir. Mastoid sellüllere girilmediği aspirasyonla kontrol edilmelidir

2.2.5. Oksipital Sinir Bloğu

Anatomi: Büyük oksipital sinir 2. servikal sinirin dorsal ramusundan ve 3.servikal sinirin küçük dallarından köken alır. Kafatasının medial bölümünün posterior bölümünü innerve eder. Küçük oksipital sinir 2. ve 3. servikal sinirlerin ventral primer dalından köken alır. Sternokloidomastoid kasın posterior sınırından geçerek kafatasının kranial yüzeyini innerve eder (15).

Teknik: Hasta oturur pozisyonda çene göğüse değecek şekilde hafif fleksiyonda uygulanır. Boynun orta hattı ile superior nuchal çizginin hizasındaki mastoid prosesin posterior sınırının ortasında genellikle oksipital arter palpe edilir. Oksipital arterin yanından 1 inchlik iğne oksipital kemiğe gelene kadar ilerletilir, parestezi ortaya çıkabilir. Lokal anestezi yapılır.

Küçük oksipital sinir ve bazı yüzeysel dalları cilt ve periost arasında nuchal çizginin altında lokal anestezi infiltrasyonu ile bloke edilir.

2.3. SEVOFLORAN

Sevofloran 1968' de sentezlenmiştir. Florlu inhalasyon anesteziklerinden olup düşük kan gaz partiyon katsayısı ile hızlı induksiyon ve derlenmesi ile nörojirjide yaygın olarak kullanılan bir inhalasyon ajanıdır. Keskin olmayan kokusu ve alveoler

konsantrasyonunun hızlı yükselmesi sevofloranı pediatrik ve erişkin hastalarda sakin ve hızlı indüksiyon için mükemmel bir seçim olmasını sağlamıştır (47,48).

Sevofloranın santral sinir sistemi üzerine etkisi birçok hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda araştırılmış ve yaygın kullanılan izofloranla kıyaslanabilir bulunmuştur (49).

İzofloran ve desflorana benzer şekilde sevofloran normokarbide serebral kan akımı ve intrakranial basıncı önemsiz derecede artırır. Bununla birlikte bazı çalışmalar serebral kan akımında düşüş göstermişlerdir. Yüksek konsantrasyonda serebral kan akımı otonöregülasyonu bozulur. Şayet kanama da varsa, serebral kan akımı düşer. Serebral metabolik oksijen gereksinimi azalır. Ancak nöbet aktivitesi artışı bildirilmemiştir (50).

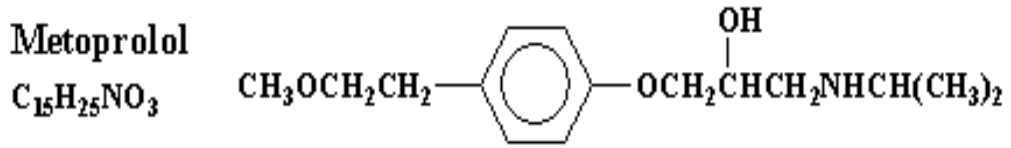
2.4. KARDİYOSELEKTİF BETA BLOKERLER

2.4.1. Metoprolol

Metoprolol, atenolol gibi kompetitif beta-1 selektif adrenerjik antagonist olup, lipitte çözünmesi yanısıra, intrinsek sempatomimetik aktiviteden yoksundur (İSA) ve zayıf membran stabilizan aktivitesi vardır. Bu sayede; hipertansiyon, atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, tremor, migren, kalp yetmezliği gibi hayatı tehdit edici bir çok durumun akut tedavisinde kullanılır. Metoprolol geniş dağılım hacimlidir ve lipitte çözünürlük derecesi eliminasyon yolunu etkiler, bu özelliği teorik olarak santral sinir sistemi etkilerini de açıklar. Diğer kardiyoselektif beta bloklere göre daha kısa yarı ömürlüdür. COMET çalışmasında hızlı dağılım formu (tartarat) ve yavaş dağılım formu (süksinat) karşılaştırılmış ve yavaş dağılım formunun ani ölüm ve mortaliteyi daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Yine COMET çalışmasına göre karvedilol ve metoprololün kalp yetmezliğinde (klas 2-4) karşılaştırmalı çalışması yapılmış, mortaliteyi karvedilolün %34, metoprololün %40 azalttığı gösterilmiştir (51).

COMET çalışması, MERİT-HF çalışmasıyla desteklenerek FDA'nın önerdiği 200 mg (günde bir kez, oral) hedef dozun, 50 mg (günde iki kez, oral) ile sağlandığı gösterilmiştir (52).

2007 AHA klavuzu, hipertansiyon tedavisinde beta blokerlerin ilk basamak tedavisi olarak kullanılmamasını önermekte olup, pek çok karşılaştırmalı çalışma da; beta blokerlerin, anjiotensin konvertin enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanımının tercih edilmesi, inme ve koroner arter hastalığı komplikasyonlarını önlediğini göstermiştir. Yine bu kılavuzda hipertansif, kalp yetmezlikli ve anjinal hastalarda birinci tercih olarak beta blokerler önerilmektedir (53). Lancet Mayıs 2008'de yayınlanan POISE çalışmasında yavaş salımlı süksinat metoprolol kullanan aterosklerotik kalp hastalarında, preoperatif 2-4 saat önce 100 mg ve postoperatif 30 gün süresince 200 mg/gün kullanıldığında plasebo grubuna göre daha az MI geçirdikleri tespit edilmiştir (52). Metoprolol FDA tarafından 1978'de onaylanmıştır.



2.4.1.1. Etki mekanizması

Metoprolol adrenerjik nörotransmitterler ile sempatik reseptörler için yarışır. Düşük dozda kalp ve vasküler düz kas için beta 1 selektiftir. Farmakodinamisi sonucu dinlenim ve efor kalp hızını, SKB ve DKB'yi düşürür, refleks ortostatik hipotansiyonu azaltır, yüksek dozda beta 1 selektivitesi azalırken 400 mg/günde ise beta 2 blokajı da yaparak bronkospazma neden olur.

Hipertansiyon tedavisinde negatif kronotropik etkiyle kalp hızını dinlenim ve egzersizde düşürür. Negatif inotropik etki oluşturur ve kardiyak outputu azaltır, böylece kalbin iş yükünü azaltır.

SSS'den sempatik deşarjı azaltır. Böbrekten renin salınımını azaltır.

Kronik nonstable angina tedavisinde kullanılır.

Metoprolol, myokardın oksijen gereksimini azaltarak, angina ataklarını azaltır, nitrat kullanım ihtiyacını azaltır, egzersiz kapasitesini artırır. KY'ne bağlı ani ölümü azaltır.

Beta 2 reseptör blokajıyla esansiyel tremor tedavisinde istemsiz ritmik tremorları azaltır.

2.4.1.2. Farmakokinetik

Metoprolol, vücutta geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Yağda çözünürlüğü yüksektir. %78 plazma konsantrasyonuna ulaşarak kan beyin bariyerini aşar ve BOS'a geçer. Plazmayı geçer, anne sütünde birikir. Plazma proteinlerine az bağlanır. Muhtemelen geniş dağılım hacmi ve SSS dağılımı nedeniyle ilaç kesildikten bir ay sonraya kadar hipotansif etkisi devam eder. Karaciğerde sitokrom p4502D6 ile metabolize olur ve karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar. Metabolizması genetik polimorfizmden etkilenir. Atılımı idrarla olur. Oral dozun %95'i, 72 saat sonunda (normal GFR'de) idrarda bulunur.

Oral alım ile hızlı ve nerdeyse tamamen GIS ten emilir. Karaciğerde ilk geçiş etkisi nedeniyle, emilen ilacın ancak %50 si değişmemiş halde sistemik dolaşıma geçebilir. Tok karnına alındığında emilen ilaç miktarı artar. Hipotansif etki oral alımdan 60 dk. sonra başlar. Maksimal terapötik etki tedavinin birinci haftasında başlar.

İntravenöz uygulamayla maksimal hipotansif cevap 20 dk. içinde gerçekleşir. Plazma seviyesi intravenöz uygulamada oral uygulamaya göre 2-2,5 kat daha fazladır.

2.4.1.3. Kontrendikasyonlar

Herhangi bir beta blokerin ani kesilmesi, altta yatan kalp hastalığı olanlarda myokard iskemisi, myokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, malign hipertermiye neden olabilir. Hipertiroidi ve tirotoksikozu olanlarda taşikardi ve tremoru maskeleyebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Hipertiroidide ani kesilmesi tiroid fırtınası yapabilir. Buna rağmen, taşikardi tremor ve anksiyeteyi azalttığından, beta blokerin tirotoksikoz tedavisinde yeri vardır.

Negatif inotrop etkisi olduğundan kardiyojenik şok, akut kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu, akut pulmoner ödemde kardiyak outputu daha da deprese ettiği için kontrendikedir.

AV geçişi yavaşlattığından, çalışır bir kalp pili olmayan bradikardik, hasta sinüs sedromlu ve/ya 2-3. derece AV bloklu hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Beta blokerler kardiyojenik şok ve akut kalp yetmezlikli hastalarda kontrendikedir. Özellikle ciddi sol ventrikül yetmezlikli ve pulmoner ödemli hastalarda, negatif inotrop etki ile kardiyak outputu daha da azaltacağından kullanılmamalıdır.

Miyokart enfarktüsü tedavisinde, hipotansif (SKB<100 mmHg), 2-3. derece AV bloklu, PR aralığı >0,24 sn. olan 1.derece AV bloklu hastalarda, ileri düzeyde kalp yetmezliği de varsa metoprolol kontrendikedir.

Kan basıncını ve kalp hızını azalttığı için serebrovasküler yetmezlikli ve inmesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hiperglisemik etkisi nedeniyle DM gelişme riski vardır. Buna rağmen beta blokerin kanıtlanmış kardiyovasküler olay riskini azaltması nedeniyle, kullanması gereken diyabetik ve hipertansif hastalarda, kan şekeri yönünden kar- zarar hesabı dikkatle yapılmalıdır (54). Pankreasta adacık hücre beta-2 blokaj yaparak insülin sekresyonunu inhibe eder ve hiperglisemi yapar. Bu nedenle DM'li hastalarda beta-bloker kullanımında sıkı kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Astımlı ve akciğer hastalığı olan (amfizem, KOAH, bronşit) hastalarda, nonselektif ajanlara oranla beta-1 selektivitesi daha yüksek olan metoprolol gibi ajanları seçmekte fayda vardır. Ama yüksek dozda beta-1 selektivitesi azaldığından, kronik obstrüktif hastalarda mümkün olan en düşük doz metoprolol, beta-2 agonist bronkodilatörlerle kombine edilerek kullanılmalıdır (55).

Non kardiyak cerrahi öncesi hali hazırda metoprolol kullanan hastaların ilaç kullanımının kesilmesine, kar- zarar oranı hesaplanarak karar verilmelidir.

Bunun yanında non kardiyak cerrahi öncesinde ilk defa yüksek doz hızlı dağılan form (süksinat) metoprolol başlanması bradikardi, hipotansiyon, stroke ve ölüm riskini artırabilmektedir (55).

Preoperatif ve intraoperatif metoprolol alan hastalar, genel anesteziğin de yaratabileceği negatif inotropik etki nedeniyle, kalp yetmezliği belirtileri açısından yakın monitörize edilmelidir. Beta bloker etki altında kalbin sempatoadrenerjik mediyatörlere yanıtı deprese olduğundan, genel anestezi bu durumu derinleştirebilir ve adrenaline efedrine yanıt azalabilir. Eğer, intraoperatif beta bloker etkisi azatılmak istenirse, isoproterenol, dopamin, dobutamin gibi adrenerjik agonistler kullanılabilir. Vagal yanıt baskınsa 1-2 mg IV atropin uygulanabilir.

Karaciğer yetmezliğinde ilacın eliminasyonu da azaldığından doz ayarlaması yapılmalıdır.

Gebelikte FDA'ya göre metoprolol kategori C'dir. American Academy of Pediatrics'e göre emzirirken metoprolol kullanımı mümkündür, ancak anne sütüne geçtiği unutulmamalıdır (56). Anne sütüne geçişi sınırlıdır. Günde 1 litre anne sütü emen bebeğe 1 mg'dan daha azı geçtiğinden, emzirme sırasında metoprolol kullanılabilir. Ancak bebek, beta blokaj etkileri açısından dikkatle izlenmelidir.

Metoprolol ciddi periferik arter hastalığı olanlarda kontrendikedir. Reynoud hastalığı ve periferik arter hastalığında, metoprololün kardiyak outputu azaltıcı ve rölatif reaktif alfa resöptör artırıcı etkisi nedeniyle (artmış vasokonstriksiyon) mevcut semptomları artırabilir.

Prinzmetal (vazospastik) anjinada beklenmedik alfa adrenerjik reseptör stimulan etkisi nedeniyle hipertansiyon riski açısından dikkatli kullanılmalıdır.

Feokromasitomada metoprololün tek ajan olarak kullanılması kontrendikedir. Eğer kullanımı zorunlu ise, daha öncesinde başlanmak suretiyle bir alfa bloker ile kombine edilmesi tavsiye edilir.

Psöriaziste semptomları alevlendirebilir. Myastenia graviste ise kas güçsüzlüğünü artırabilir.

Geriatric grupta idrar çıkışı azaldığından beta-blokerlere beklenmedik yanıt alınabilir.

Normal renal ve hepatic fonksiyonlu genç ve yaşlı hasta grupları arasında farmakokinetik açıdan fark yoktur. MERİT-HF çalışması %50 si 65 yaş üstü, %12 si 75 yaş üstü kalp yetmezlikli yaşlı hastalarda, metoprolol için aynı güvenlik ve etkinlik sonuçlarının olduğunu göstermiştir (52). Geriatric hasta gruplarında beta blokerle tetiklenen hipotermi riski artmıştır. Güvenlik ve etkinlik çalışmaları yenidoğan, infant ve süt çocuklarında henüz yeterli sayıda yapılmamıştır. Ancak 6 yaş üstü çocuklar ve adölesanlarda güvenli ve etkin bulunmuştur (55).

Metoprolol, bilinen hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir. Beta blokerler arası çapraz reaksiyon gelişebilir (52,57).

2.5. ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU VE BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

Genel anestezi, bilinç kaybının sağlanması, strese verilen yanıtın azaltılması, paralizisi oluşturulması ve bu üç yanıtın geri dönüşünü sağlayan ilaç ya da ilaçların birlikte kullanımı ile uygulanmaktadır. Amaç, hastanın operasyon odasındaki olayların farkında olmamasını, ağrısız, refleks aktiviteleri baskılanmış ve rahat bir cerrahi işlem geçirebilmesi için immobilizasyonu sağlamaktır.

Anestezinin yüzeysel oluşu, ağırlı uyarılara verilen nöroendokrin ve refleks yanıtları yeterince önleyemediği için zararlı olabilir. Derin anestezi de, vital fonksiyonları aşırı baskılayarak, uyanma döneminin uzaması ve bunlara eşlik eden birçok problemi beraberinde getirmektedir. Bu nedenle anestezi ajanlarının ilk kullanımından bu yana anestezi derinliğinin belirlenmesine yönelik güvenilir klinik belirtiler ve bunların izlenmesine olanak sağlayacak yöntemlerin arayışı süregelmektedir. Bu yöntemler, hem anestezi uygulamasını kolaylaştıracak, hem de hastanın güvenliğini artıracaktır. Genel anestezi derinliğinin monitörize edilmesinde; hasta hareketi, otonomik cevaplar (hipertansiyon, taşikardi, gözyaşı) gibi klinik bulguların yanında, izole ön kol tekniği, EMG, EEG ve BİS gibi elektrofizyolojik teknikler de kullanılmaktadır. Anestezi derinliğinin monitörizasyonu ile bilinç kaybı, noksiyus reflekslerin baskılanması veya nöromusküler blokaj gibi komponentlerden sadece biri öiçülebilir. BİS'in muhtemelen anestetik durumun hipnotik komponenti ile ilgili olduğu bildirilmiştir (58). 1996 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi'nin (FDA) onayını alan BİS, EEG'yi kullanarak anestezi derinliğini tespit eden ve pratik uygulamalarda başarılı sonuçlar veren bir monitördür (34).

Bispektral İndeks (BİS) anesteziğin beyin üzerine olan etkilerinin incelenmesi için geliştirilmiş, 1996'da FDA onayı alan tek ölçüm yöntemidir. BİS'i kullanarak anestezinin hipnotik komponentinin titrasyonu, hem uygulanacak anestezi dozunu azaltması, hem de hızlı derlenmeyi sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltması bakımından bugün klinik pratikte oldukça yaygın uygulama alanı bulmuştur (27).

Bispektral analiz, sinus dalga bileşenlerinin ilişkilerini veya eşleşmelerini inceleyen, EEG'deki geleneksel amplitüd ve frekans parametreleri ile senkronizasyon düzeyini ölçen bir analiz yöntemidir. Böylece kompleks EEG dalgalarının daha iyi tanımlanmasını sağlar. Çok derin anestezi durumunda "0" dan (düz EEG) uyanık durumda "100"e kadar değişen nümerik değerleri vardır. BİS'deki 100 değeri tam uyanıklığı, 70 değeri derin sedasyonu, 40-60 arası değerler genel anestezi için hipnotik düzeyi ve 40'ın altındaki değerler de çok derin hipnotik düzeyi göstermektedir.

BİS değerlerinin esası, spontan EEG’de hipnotik durumla ilgili olarak gelişen değişiklikleri otomatik olarak analiz etmek ve bir indekse çevirmektir. Bu sayısal değere de BİS indeksi denilmektedir. Bu değerler, klinik durum ve EEG bulguları Tablo 1’de gösterilmiştir (59).

Tablo 1. BİS Değerleri, Klinik Durum ve EEG Bulguları

90- 100	Uyanık, sözel uyarıya uygun yanıt veriyor, Normal uyanık
70- 80	Yüksek sesli sözel ve sinirli dokunma uyarısına yanıt senkronize, yüksek frekanslı aktivite
60- 70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt Beta artışı
40- 60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlatma riski düşük Normalize düşük frekanslı aktivite
<40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verilebilir, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş, süprese aktivite oranında artma
<20	Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş, süpresyonda artma
0	Uyarıya yanıt yok izoelektrik

BİS monitörizasyonunun, uyanma riskini azaltması, kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz ya da yetersiz doz verme ihtimalinin azalması, daha iyi derlenme ve derlenme süresinin kısalması gibi potansiyel yararları vardır.

Bispektral indeksin performansını, çevresel ve fizyolojik faktörler etkileyebilir (60). Serebral iskemi, global EEG yavaşlaması ya da baskılanmasına yol açacak kadar yaygınsa, BİS değerlerinde düşmeye neden olur. Hipotermi de BİS değerlerini düşürür (61). Ameliyathanede kullanılan ısıtıcı sistemlerin de BİS değerlerini etkilediği bildirilmiştir (24). BİS, 15-30 saniye önceki EEG verisinden elde edildiğinden, anlık değil, gösterdiğinden önceki durumun ifadesidir. Operasyon sırasında klinik durum farklı olup ileride gelişebilecek yanıtlar, analjezi miktarına, değişen uyarı miktarına ve diğer olgu faktörlerine bağlıdır.

BİS veri tabanı belirli ilaçlarla oluşturulmuştur. Dolayısı ile yeni bir ilaç ya da yeni bir hasta grubunda uygulanacağı zaman mutlaka veri tabanına yeniden geçerlilik kazandırılmalıdır (18).

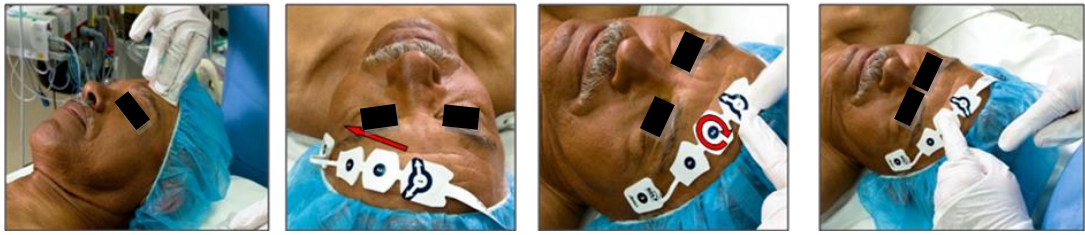
Çocuk hastalarda da BİS ile anestezi derinliğinin ölçümü başarı ile uygulanmaktadır (27).

1. Adım :Öncelikle cilt alkol ile silinmeli ve kurulanmalıdır

2. Adım :Sensör hastanın alin bölgesine diyagonal olarak yerleştirilmelidir

3. Adım : Hastanın cildine yapışması için sensörün dış kenarının etrafına bastırılmalıdır

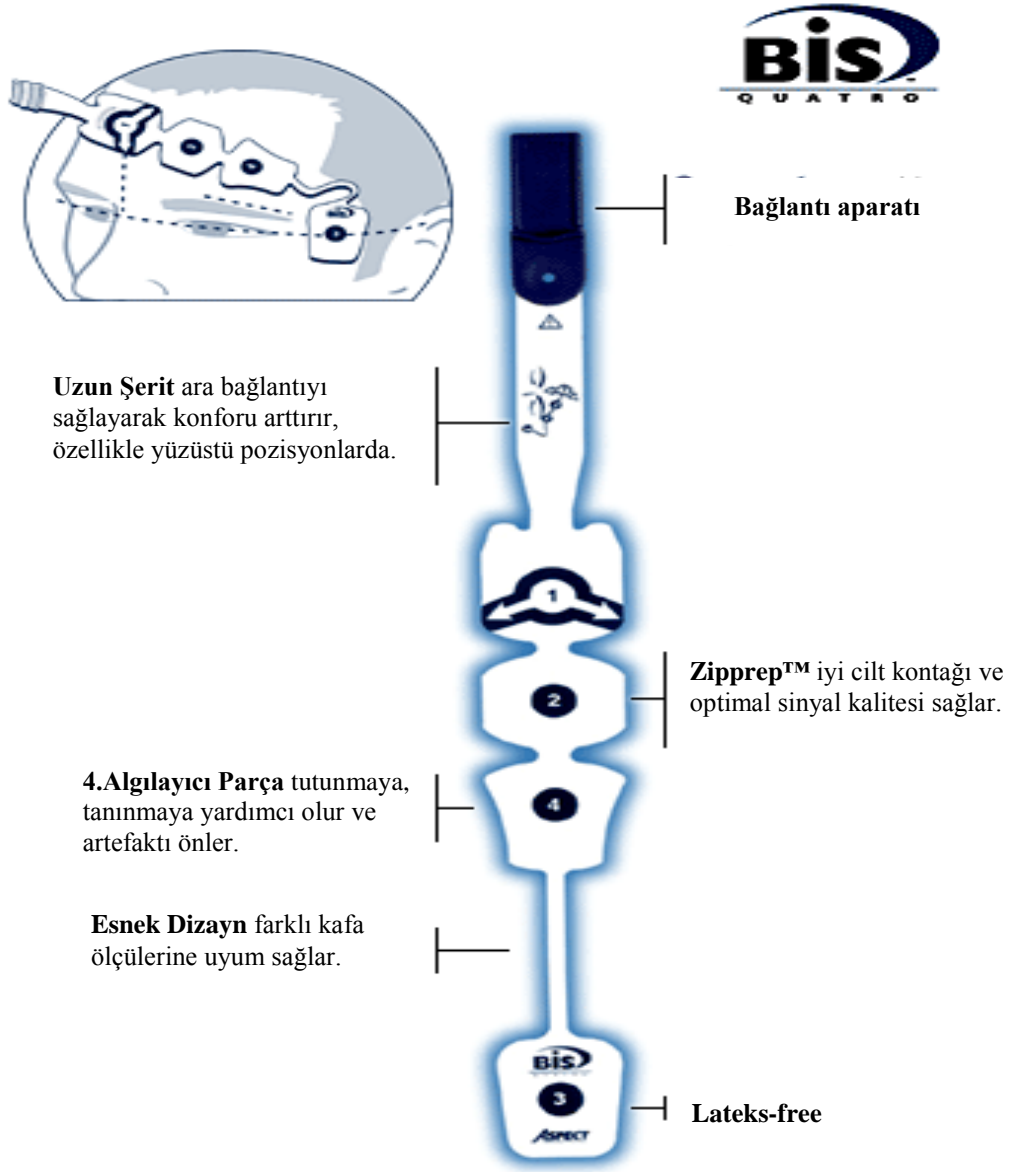
4. Adım:Son olarak her elektrotun ortasına 5 saniye bastırılmalıdır



Şekil 2. BİS sensörlerinin yerleştirilmesi



Şekil 3. BİS Vista monitor



Şekil 4. BIS Quattro Sensörü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Beyin Cerrahisi Kliniği Ameliyathanesinde Mart 2011- Eylül 2011 tarihleri arasında prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya çivili başlık uygulanarak kraniyotomi planlanan ASA I, II, III sınıfı, 18-80 yaş arası 92 hasta dahil edildi. Hastalar yapılacak işlem hakkında ayrıntılı şekilde bilgilendirilip onayları alındıktan sonra, kapalı zarf yöntemi ile çalışma grubu belirlenerek işleme başlandı.

Tablo 2. ASA Fiziksel Skorlama Sistemi

ASA	
I	Normal sağlıklı hasta
II	Hafif sistemik hastalığı olan ve fonksiyonel kısıtlaması olmayan hasta
III	Bazı fonksiyon kısıtlamasına neden olan ortadan ciddiye varan sistemik hastalığı olan hasta
IV	Fonksiyonel olarak güçsüz duruma getiren ve hayatı tehdit edici ciddi sistemik hastalığı olan hasta
V	24 saat içinde cerrahi olsa da olmasa da ölmesi beklenen hasta
VI	Beyin ölümü olmuş ve organları alınacak hasta

Çalışmada kullanılacak lokal anestezi ajanına karşı allerjik reaksiyon öyküsü olanlar, major kardiyovasküler hastalığı olanlar (kontrollsüz hipertansiyonu, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği) ile travma hastaları çalışma dışı bırakıldı. Anestezi protokolü tüm hastalar için standardize edildi. Hastalara premedikasyon amacıyla meperidin 25 mg intramusküler (im), atropin ½ mg im uygulandı. Operasyon odasına alınan hastalara standart D II derivasyonundan EKG, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) için puls oksimetri, noninvaziv arteriyel kan basıncı ve anestezi uygulama süresince anestezi ajanlarının ve CO₂'in endtidal konsantrasyonları

monitorize edildi. Anestezi derinliği BİS (A-2000 Aspect medical systems, USA) ile monitorize edildi. BİS monitorizasyonu öncesi alın bölgesi alkollü pamuk ile silindikten sonra usulüne uygun olarak BİS (Quatro) sensörü yerleştirildi.

Anestezi indüksiyonu için tüm hastalarda 4-6 mg/kg intravenöz (iv) Na tiyopental, 1mcg/kg fentanil kullanıldı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra kas gevşemesi amacıyla 0,6 mg/kg roküronyum bromid uygulandı. Yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirilip endtidal CO₂ hipokapnik (33-35 mmHg) düzeylerde tutulacak şekilde ventilatör ayarları yapıldı.

Anestezi idamesi %2 sevofluran ve %50 O₂, %50 N₂O karışımı ile sağlandı. Operasyon süresince gerektiğinde roküronyum bromid ek dozları yapıldı. Kalp hızı ve kan basıncı %20 den fazla değiştiğinde remifentanil, esmolol ya da vazokonstriktör kullanıldı. Operasyon bitiminde neostigmin (0.04-0.08 mg/kg) ile kas gevşetici etki geri çevrildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların grupları kapalı zarf yöntemi ile belirlenerek hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı;

Grup 1: %5'lik levobupivacaine ile kafatası sinir bloğu + metoprolol (n:23)

Grup 2: %5'lik levobupivacaine ile kafatası sinir bloğu + plasebo ilaç (n:23)

Grup 3: %9'luk SF ile kafatası sinir bloğu + metoprolol (n:23)

Grup 4: %9'luk SF ile kafatası sinir bloğu + plasebo ilaç (n:23)

Blok uygulaması sonrasında 5.dakikada 3 mg metoprolol / plasebo ilaç intravenöz yoldan bolus olarak verildi. İlaç uygulaması sonrasında 5 dakika beklenerek çivili başlık yerleştirildi.

Standart monitorizasyonu takiben tüm hastaların cinsiyet, yaş, vücut ağırlıkları ve anestezi indüksiyonundan önce ölçülen kalp atım hızı, kan basıncı, BİS değerleri bazal değerler olarak kaydedildi.

Grup 1 ve 2'deki hastalarda kafatasının duysal innervasyonunu sağlayan sinirler tek tek kafatasından çıkış yerlerinde %5'lik levobupivakain kullanılarak bloke edildi. (Supratroklear 1 mL, supraorbital 1 mL, aurikulotemporal 3 mL, posterior aurikular 2 mL ve oksipital 3 mL) Blok uygulaması sonrasında 5.dakikada 3 mg. metoprolol / plasebo ilaç intravenöz yoldan bolus olarak verildi. En az 5 dakika bekleme süresinin ardından çivili başlığın yerleştirilmesine izin verildi.

Grup 3 ve 4'teki hastalarda kafatasının duysal innervasyonunu sağlayan sinirler tek tek kafatasından çıkış yerlerinde %9'luk SF kullanılarak bloke edildi. (Supratroklear 1 mL, supraorbital 1 mL, aurikulotemporal 3 mL, posterior aurikular 2 mL ve oksipital 3 mL) Blok uygulaması sonrasında 5. dakikada 3 mg metoprolol / plasebo ilaç intravenöz yoldan bolus olarak verildi. En az 5 dakika bekleme süresinin ardından çivili başlığın yerleştirilmesine izin verildi.

Tüm gruplarda bazal, indüksiyon sonu, entübasyon sonu, blok öncesi, blok sonrası 5. ve 10. dakikalar, çivili başlık sonrası ilk 5 dakika 1'er dakika aralıklarla, sonrasında cerrahi başlangıcına kadar ilk beş dakika 1'er dakika aralıklarla, 5 dakika sonrasında 5'er dakika aralıklarla, yine cerrahi insizyon sonrası ilk 5 dakika 1'er dakika aralıklarla, sonrasında 30. dakikaya kadar 5'er dakika aralıklarla hemodinamik takip yapıldı. Eş zamanlı olarak BİS değerleri kaydedildi.

3.1. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Çalışmamızda gruplar arası ortanca değerler karşılaştırılırken Kruskal-Wallis test yöntemi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin zamana bağlı olduğu durumda elde edilen veriler, literatürde yaygın olarak 'uzunlamasına veriler' olarak da adlandırılır. Bu durumda, 'uzunlamasına veriler', 'tekrarlı ölçümler' in özel bir hali olarak değerlendirilebilir. Uzunlamasına verilerin kullanıldığı çalışmalarda, zamana bağlı

ölçümlerin yanı sıra bağımsız grup faktörü de olabilir. Bağımsız grup faktörlerinin ve zamana bağlı ölçümlerin kendi içinde alt bölümlere ayrılması ile çalışma tasarımları ile kullanılacak analiz yöntemleri değişir.

Grup faktörünün de bulunduğu uzunlamasına verilerin analizinde temel amaç, incelenen değişkenin denemeler arasındaki farklılığının (grup faktörü), zaman içerisindeki değişiminin (zaman faktörü) ve zaman içerisindeki değişiminin gruplara benzer olup olmadığının (grup*zaman etkileşimi) incelemesidir.

Bu anlamda normal dağılım göstermeyen bu verilerin istatistiksel olarak analizinde parametrik olmayan **F1_LD_F1** tasarımı kullanılmış sonuçlar dört temel grup, zaman noktaları ve grupların zaman noktalarındaki seyirlerinin incelendiği etkileşimler bakımından analize tabi tutulmuş, sonuçlar ortanca (min-maks) şeklinde özetlenmiştir. Uzunlamasına verilerin analizinde parametrik yöntemler oldukça yaygın olarak kullanılsa da bu yöntemlerin kullanımı, belirli varsayımların sağlanmasına bağlıdır. Son yıllarda bu nedenle parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı verilerde birden çok faktörün etkisini incelemek üzere parametrik olmayan yöntemler (**F1_LD_F1** tasarımı) geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. (62).

Bu tür analizlerde marjinal dağılımlar kullanıldığından tanımlayıcı istatistik olarak Göreceli Deneme Etkisi (RTE-Relative Treatment Effects) kullanılır. Ortanca (min-maks) RTE'ye göre daha bilinen bir tanımlayıcı istatistik olması nedeniyle bu metod da kullanılabilir. Tablolarımızda ortanca(min-maks) değerleri kullanılmıştır. RTE değeri 0-1 arasında değişir. Göreceli deneme etkisi olan 0,50'den büyük veya küçük olan değerler fark olarak kabul edilir.Önsel beklentimiz, RTE'nin 0,50 olmasıdır. Bu değer 0,50'den büyük yada küçük olması, ölçüm yapılan zaman noktaları arasındaki farklılığı ifade eder.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Hastaların demografik verileri gruplar karşılaştırıldığında benzer bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Demografik veriler

	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=23)	Grup 3 (n=23)	Grup 4 (n=23)	p
Yaş (yıl)	45,74 (±13,81)	50,22 (1±13,66)	43,52 (±13,64)	46,52 (±16,17)	0,463
Boy (cm)					
Medyan	160	164	160	155	0,573
Kilo (kg)					
Medyan	70	70	75	70	0,963
ASA I%	20	28	26	26	
ASA II%	30,8	20,25	25,26	23,21	
ASA III%	33,3	33,3	0	33,3	
Cinsiyet (K)	13/23	10/23	11/23	10/23	0.790
Cinsiyet (E)	10/23	13/23	12/23	13/23	

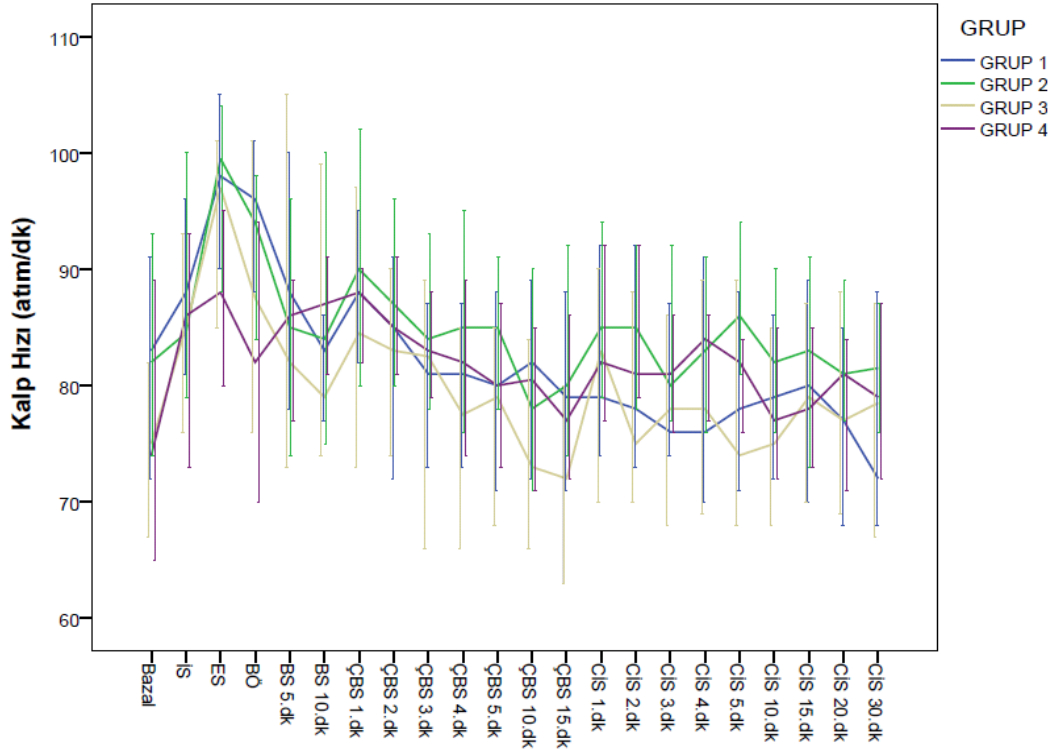
4.2. KALP HIZI

Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, kalp hızlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı, grup zaman etkileşiminin olmadığı bulundu ($p>0.05$). Gruplar içinde değişik zaman noktalarında kalp hızları karşılaştırıldığında dört grupta da kalp hızları aynı zaman noktalarında yani İS (RTE:0,58), ES (RTE:0,72), BÖ (RTE:0,62), BS 5.dk (RTE:0,54), BS 10.dk (RTE:0,52), ÇBS 1. dk (RTE:0,59) ve ÇBS 2. dk (RTE:0,54) larda daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4, Grafik 1).

Tablo 4. Kalp hızı (KH)

Kalp hızı	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup p	Zaman p	Grup* zaman p
	(n=23)	(n=23)	(n=23)	(n=23)			
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca			
	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)			
Bazal	83 (57-126)	82 (49-107)	75 (55-135)	74 (53-115)	0,492	<0,001	0,247
İS	88 (64-122)*	84 (66-119)*	85 (55-119)*	86 (57-128)*			
ES	98 (70-132)*	99 (71-135)*	97 (65-160)*	88 (71-119)*			
BÖ	96 (67-126)*	94 (66-120)*	87 (69-129)*	82 (60-117)*			
BS 5.dk	88 (56-106)*	85 (55-110)*	82 (58-110)*	86 (58-106)*			
BS 10.dk	83 (62-101)*	84 (50-105)*	79 (54-115)*	87 (59-108)*			
ÇBS 1.dk	88 (67-121)*	90 (64-105)*	84 (58-115)*	88 (69-115)*			
ÇBS 2.dk	85 (47-124)*	87 (56-107)*	83 (60-125)*	85 (71-109)*			
ÇBS 3.dk	81 (50-112)	84 (50-104)	82 (54-113)	83 (60-111)			
ÇBS 4.dk	81 (60-108)	85 (47-102)	77 (47-110)	82 (59-119)			
ÇBS 5.dk	80 (61-108)	85 (47-102)	79 (49-109)	80 (58-105)			
ÇBS 10.dk	82 (58-129)	78 (59-110)	73 (53-92)	80 (57-102)			
ÇBS 15.dk	79 (57-102)	80 (74-110)	72 (54-93)	77 (63-114)			
CİS 1.dk	79 (58-104)	85 (62-102)	83 (49-110)	82 (60-106)			
CİS 2.dk	78 (58-101)	85 (61-116)	75 (49-116)	81 (55-115)			
CİS 3.dk	76 (52-104)	80 (62-116)	78 (49-111)	81 (54-113)			
CİS 4.dk	76 (52-103)	83 (62-107)	78 (49-109)	84 (55-158)			
CİS 5.dk	78 (57-102)	86 (62-114)	74 (49-106)	82 (52-107)			
CİS 10.dk	79 (56-104)	82 (58-106)	75 (49-110)	77 (54-107)			
CİS 15.dk	80 (56-102)	83 (60-110)	79 (49-105)	78 (54-99)			
CİS 20.dk	77 (57-102)	81 (56-100)	77 (49-105)	81 (53-103)			
CİS 30.dk	72 (60-104)	81 (58-101)	78 (49-99)	79 (53-102)			

İS: İndüksiyon sonu, ES: Entübasyon sonu, BÖ: Blok öncesi, BS: Blok sonrası, ÇBS: Çivili başlık sonrası CİS: Cerrahi insizyon sonrası (*:KH'nin daha yüksek olduğu zaman noktaları, RTE:Relative Treatment Effect:Göreceli Deneme Etkisi >0,50)



Grafik 1. Kalp hızı

4.3. ORTALAMA ARTER BASINCI

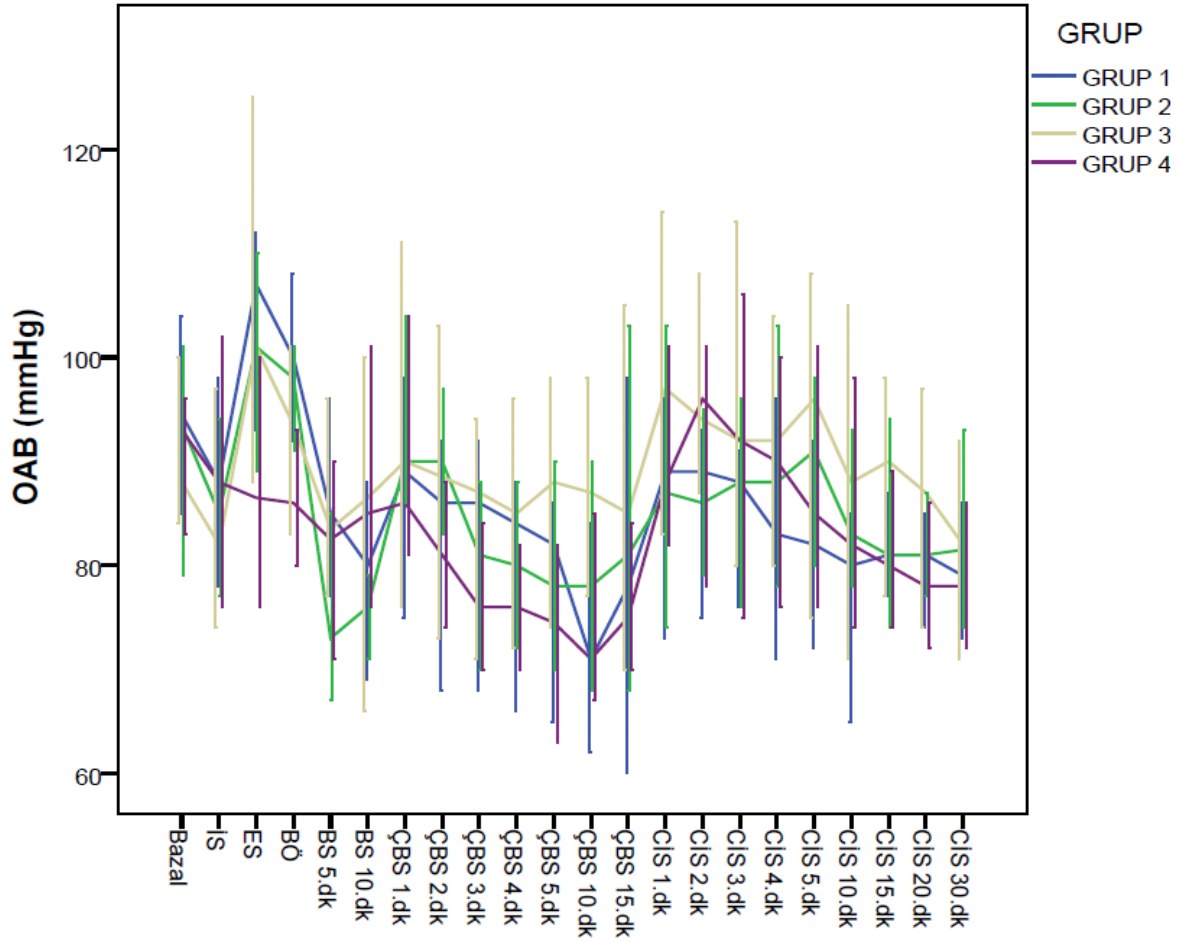
Ortalama arter basıncı gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$). Grup zaman etkileşiminin olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Gruplar içinde değişik zaman noktalarında karşılaştırma yapıldığında OAB değerleri tüm gruplarda aynı zaman noktalarında yani, Bazal (RTE:0,60), İS (RTE:0,52), ES (RTE:0,67), BÖ (RTE:0,62), ÇBS 1.dk (RTE:0,57), CİS 1.dk (RTE:0,57), CİS 2dk (RTE:0,56), CİS 3.dk (RTE:0,55), CİS 4.dk (RTE:0,54), CİS 5.dk (RTE:0,53) larda daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 5, Grafik 2).

Tablo 5. Ortalama arter basıncı (OAB)

OAB	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup p	Zaman p	Grup* zaman p
	(n=23) Ortanca (min-maks)	(n=23) Ortanca (min-maks)	(n=23) Ortanca (min-maks)	(n=23) Ortanca (min-maks)			
Bazal	94 (73-112)*	93 (72-114)*	88 (71-116)*	93 (63-110)*	0.334	<0.001	0.089
İS	88 (63-124)*	85 (67-116)*	82 (53-115)*	88 (61-124)*			
ES	107 (71-134)*	101 (79-146)*	101 (70-162)*	86 (53-154)*			
BÖ	100 (64-144)*	98 (58-131)*	93 (58-143)*	86 (53-137)*			
BS 5.dk	85 (64-123)	73 (45-125)	83 (50-109)	82 (60-113)			
BS 10.dk	80 (61-106)	76 (65-106)	86 (48-135)	85 (57-112)			
ÇBS 1.dk	89 (53-151)*	90 (66-141)*	90 (66-127)*	86 (60-147)*			
ÇBS 2.dk	86 (42-140)	90 (67-136)	88 (54-121)	81 (65-134)			
ÇBS 3.dk	86 (33-132)	81 (55-118)	87 (54-108)	76 (63-116)			
ÇBS 4.dk	84 (53-147)	80 (62-133)	85 (53-127)	76 (54-103)			
ÇBS 5.dk	82 (29-147)	78 (58-112)	88 (53-134)	74 (53-97)			
ÇBS 10.dk	71 (29-137)	78 (52-114)	87 (46-124)	71 (54-95)			
ÇBS 15.dk	78 (51-104)	81 (61-113)	85 (57-126)	75 (53-122)			
CİS 1.dk	89 (51-129)*	87 (57-132)*	97 (52-126)*	88 (64-125)*			
CİS 2.dk	89 (50-131)*	86 (61-153)*	94 (52-145)*	96 (65-119)*			
CİS 3.dk	88 (50-116)*	88 (59-126)*	92 (57-147)*	92 (66-166)*			
CİS 4.dk	83 (52-106)*	88 (62-127)*	92 (63-140)*	90 (66-123)*			
CİS 5.dk	82 (50-117)*	91 (56-112)*	96 (58-131)*	85 (62-122)*			
CİS 10.dk	80 (55-107)	83 (0-105)	88 (56-142)	82 (56-110)			
CİS 15.dk	81 (57-117)	81 (51-109)	90 (56-119)	80 (57-115)			
CİS 20.dk	81 (43-122)	81 (56-107)	87 (57-120)	78 (54-117)			
CİS 30.dk	79 (55-114)	81 (58-100)	82 (53-111)	78 (63-122)			

İS: İndüksiyon sonu, ES: Entübasyon sonu, BÖ: Blok öncesi, BS: Blok sonrası, ÇBS: Çivili başlık sonrası CİS: Cerrahi insizyon sonrası (*:OAB'nin daha yüksek olduğu zaman noktaları, RTE.Relative Treatment Effect:Göreceli Deneme Etkisi >0,50)



Grafik 2. OAB değerleri

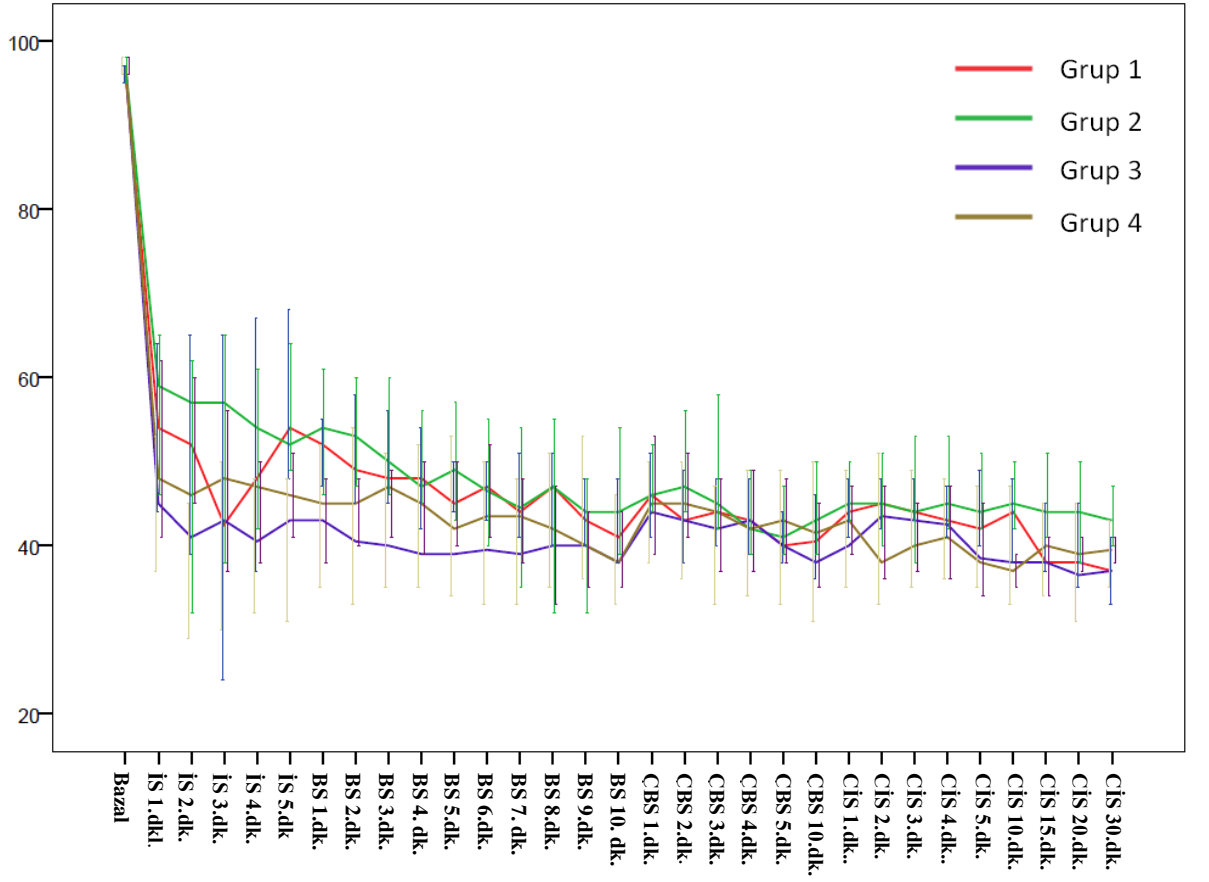
4.4. BİS DEĞERLERİ

Grup zaman etkileşiminin olmadığı bulundu ($p>0,05$). BİS değerleri Grup 1 ve 2'de, grup 3 ve 4'ten daha yüksek bulundu. Ancak tüm değerler anestezi erinliğini sağlayacak sınırlar dahilindeydi. Bütün gruplarda değişik zaman noktalarında karşılaştırma yapıldığında BS 7.dk (RTE:0,46), BS 8.dk (RTE:0,45), BS 9.dk (RTE:0,43), BS 10.dk (RTE:0,40), ÇBS 3.dk (RTE:0,48), ÇBS 4.dk (RTE:0,46), ÇBS 5.dk (RTE:0,42), ÇBS 10.dk (RTE:0,41), CİS 1.dk (RTE:0,48) CİS 2.dk (RTE:0,47), CİS 3.dk (RTE:0,47), CİS 4.dk (RTE:0,46), CİS 5.dk (RTE:0,44), CİS 10.dk (RTE:0,41), CİS 15.dk (RTE:0,38), CİS 20.dk (RTE:0,35) ve CİS 30.dk (RTE:0,35) larda BİS değerleri daha düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6, Grafik 3).

Tablo 6. BİS değerleri

BİS	Grup 1 (n=23) Ortanca (min-maks)	Grup 2 (n=23) Ortanca (min-maks)	Grup 3 (n=23) Ortanca (min-maks)	Grup 4 (n=23) Ortanca (min-maks)	Grup p	Zaman p	Grup* zaman p
Bazal	96 (90-99)	97 (90-99)	97 (93-99)	97 (94-98)			
İS 1.dk	54 (24-98)	59 (23-84)	45 (17-76)	48 (31-86)			
İS 2.dk	52 (18-76)	57 (21-80)	41 (23-75)	46 (29-78)			
İS 3.dk	40 (0-73)	57 (22-70)	43 (20-68)	48 (22-75)			
İS 4.dk	46 (0-74)	54 (23-73)	40 (18-65)	47 (30-71)			
İS 5.dk	51 (0-77)	52 (24-74)	43 (20-69)	48 (33-66)			
BS 1.dk	52 (34-66)	54 (32-80)	43 (24-65)	45 (23-68)			
BS 2.dk	49 (37-69)	53 (34-81)	40 (22-70)	45 (26-60)			
BS 3.dk	48 (35-64)	50 (35-78)	40 (26-73)	47 (24-62)			
BS 4.dk	48 (33-62)	47 (29-76)	39 (28-67)	45 (28-64)			
BS 5.dk	45 (32-61)	49 (23-76)	39 (27-79)	42 (29-61)			
BS 6.dk	47 (31-65)	46 (0-83)	39 (25-70)	43 (23-61)			
BS 7.dk	44 (28-59)*	44 (0-82)*	39 (22-71)*	43 (24-60)*			
BS 8.dk	47 (34-60)*	47 (0-79)*	40 (24-63)*	42 (23-65)*			
BS 9.dk	43 (28-63)*	44 (0-79)*	40 (25-71)*	40 (25-56)*			
BS 10.dk	41 (33-61)*	44 (0-74)*	38 (22-62)*	38 (26-53)*	0.005	<0.001	0.280
ÇBS 1.dk	46 (33-62)	46 (28-61)	44 (28-78)	45 (30-58)			
ÇBS 2.dk	43 (30-82)	47 (28-61)	43 (27-73)	45 (31-65)			
ÇBS 3.dk	44 (35-62)*	45 (31-62)*	42 (27-60)*	44 (31-58)*			
ÇBS 4.dk	43 (33-55)*	42 (33-60)*	43 (27-68)*	42 (28-58)*			
ÇBS 5.dk	40 (30-57)*	41 (28-60)*	40 (27-71)*	43 (28-63)*			
ÇBS 10.dk	40 (30-60)*	43 (26-60)*	38 (27-65)*	41 (29-57)*			
CİS 1.dk	44 (35-62)*	45 (22-62)*	40 (26-63)*	43 (27-57)*			
CİS 2.dk	45 (35-70)*	45 (27-70)*	43 (23-61)*	38 (31-61)*			
CİS 3.dk	44 (38-65)*	44 (23-62)*	43 (20-62)*	40 (33-61)*			
CİS 4.dk	43 (36-65)*	45 (30-61)*	42 (21-55)*	41 (29-60)*			
CİS 5.dk	42 (33-63)*	44 (30-64)*	38 (24-60)*	38 (32-62)*			
CİS 10.dk	44 (31-62)*	45 (29-68)*	38 (29-68)*	37 (28-54)*			
CİS 15.dk	38 (27-57)*	44 (27-59)*	38 (24-65)*	40 (24-58)*			
CİS 20.dk	38 (15-64)*	44 (23-61)*	36 (28-60)*	39 (29-47)*			
CİS 30.dk	37 (25-63)*	43 (19-56)*	37 (28-56)*	39 (28-53)*			

İS: İndüksiyon sonu, ES: Entübasyon sonu, BÖ: Blok öncesi, BS: Blok sonrası, ÇBS: Çivili başlık sonrası, CİS: Cerrahi insizyon sonrası (*: BİS değerlerinin daha düşük olduğu zaman noktaları, RTE:Relative Treatment Effect:Göreceli Deneme Etkisi <0,50)



Grafik 3. BIS değerleri

4.5. EK AJAN KULLANIMI

Ek ajan kullanımı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 7). Grup 1, 3 ve 4'te, birer hastaya remifentanil infüzyonu yapılmış olup, standardizasyonu bozmamak için istatistiksel analiz adı geçen gruplar için 22 hasta üzerinden yapıldı.

Tablo 7. Ek ajan kullanımı

GRUP		Remifentanil (mcg)	Nitrogliserin (mg)	Diltiazem (mg)	Esmolol (mg)
1	Ort± std. dev.	6,82±12,492	0,017±0,0834	0,65±3,128	0,43±2,085
2	Ort± std. dev.	14,35±22,325	0,030±0,102	1,09±5,21	3,48±13,01
3	Ort± std. dev.	15,45±19,205	0,048±0,11	1,09±5,21	3,04±10,20
4	Ort± std. dev.	16,36±23,814	0,052±0,141	0,43±2,085	4,78±10,82
P değeri		0,480	0,376	1,000	0,502

5. TARTIŞMA

Kafatası sinir bloğu ve beta bloker kullanımının ağırlı uyarılara karşı gelişen hemodinamik yanıtları baskılayabildiği ve hastaların uyanıklılık derecelerini etkileyebildiği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Biz bu iki yöntemi birlikte kullanarak hemodinamik yanıtların baskılanmasındaki etkinliklerini karşılaştırmalı olarak saptamayı amaçladık. Kafatası sinir bloğu ve metoprolol uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında kan basıncı, kalp hızı, BİS değerleri ve ek ilaç kullanımı yönünden anlamlı fark bulunmamıştır.

Kraniyotomi girişimlerinde anestezi yönetiminin temelini hemodinamik stabiliteyi korumak oluşturur. Hemodinamik stabilite, stabil ortalama arter basıncı, hipoksi ve hiperkarbiden kaçınma, normovolemi, normal hemoglobin değeri ve uygun anestezi derinliği ile sağlanabilir (1-3). Serebral otoregülasyon, serebral perfüzyon basıncının stabil olmadığı durumlarda beyni korumada en önemli mekanizma olmakla birlikte intrakranial basınçta artma ve arter kan basıncında oynamaların olduğu durumlarda eğer otoregülasyon bozuk ise beyinde iskemi gelişebilmektedir. Serebral otoregülasyon, sadece yüksek intrakranial basınç ya da düşük arter kan basıncına bağlı olarak değil, yüksek serebral perfüzyon basıncında da bozulabildiği için kafa içi basınç artışında hemodinamik stabilitenin korunması çok önemlidir (2,63). Kan basıncındaki hızlı ve büyük değişimlerden kaçınılması özellikle santral sinir sistemi patolojisi olan hastalarda önemlidir. Hipertansiyon anevrizma rüptürüne yol açabilirken, hipotansiyon özellikle kafa travması ve serebral tümörlerde serebral iskemiye artırabilmektedir. Hipertansiyon ve taşikardinin azaltılması için kullanılan vazodilatörler ve anestezi derinliğinin artırılması gibi yöntemler serebral kan akımı ve kafa içi basıncı artışı gibi istenmeyen sonuçlar doğurabildiği için farklı yöntem arayışları sürmektedir.

Ağırlı uyarılara karşı gelişen hemodinamik yanıtın baskılanmasında etkili olan kafatası sinir bloğu (kafatasını innerve eden duyuşal sinirlerin bloke edilmesi) (63) son yıllarda kliğimizde de sıklıkla uygulanmaktadır. Kafatası sinir bloğu

uygulanarak yapılan çalışmaların çoğunda uzun etkili lokal anestezipler kullanılmıştır. Bupivakain ve ropivakain kullanılarak hemodinamik yanıtların baskılanabildiğini bildiren yayınlar vardır (4,6,11,15-17). Supratentorial kraniotomilerde %5'lik bupivakain ve adrenalin karışımının postoperatif ağrının yoğunluğunu ve insidansını azalttığı gösterilmiştir (16). Kafatası sinir bloğu daha az sedasyon gereksinimi ile birlikte iyi analjezi oluşturduğu ve hızlı derlenme sağladığı kabul edilmektedir (4). Ayoub ve ark. (9) kraniotomilerden sonra ilk 24 saatlik analjezide kafatası sinir bloklarının daha az yan etkiyle morfine eşdeğer analjezi yaptığını göstermişlerdir. Uyanık kraniyotomi girişimlerinde hastanın havayolu güvenliğini tehlikeye atmadan yeterli derinlikte sedasyon ve analjezi sağlamak oldukça güçtür. Kafatası sinir blokları, uyanık kraniotomilerde çoğu zaman yeterli analjezi sağladığı için sıklıkla kullanılmaktadır (13). Costello ve ark. (64) 2005 yılında uyanık kraniyotomi geçiren hastalarda 177 mg levobupivakain ile yaptıkları kafatası sinir bloklarından sonra plazma levobupivakain konsantrasyonunda hızlı yükselmeye karşı perioperatif nöbet riski olan hastalarda bile kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesi gelişmediğini göstermişlerdir. Çalışmamızda kafatası sinir bloğu için, rasemik bupivakaine göre düşük kardiyak ve santral sinir sistemi toksisite profiline sahip olan bupivakainin levo-izomeri levobupivakaini kullandık. Kafa derisinde kanlanmanın çok olması ve kraniyotomi hastalarının kardiyak yan etki ve dolayısıyla hemodinamideki hızlı değişimlere özellikle duyarlı olması nedeniyle daha az toksik olan levobupivakaini tercih ettik. Çalışmamızda levobupivakain dozu 100 mg idi ve hiçbir hastada yan etki gözlenmedi. Kafatası sinir bloğu ve metoprolol uygulanan grupta (Grup 1) ek remifentanil ve beta bloker kullanımı kafatası sinir bloğu ve metoprolol yapılmayan gruba göre (Grup 4) daha az bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni grup hacminin yetersizliği olarak yorumlandı.

BİS ile anestezi derinliğinin monitörizasyonu her tür anestezi yönteminde kullanılan ilaç dozunu azaltarak maliyeti düşürmekte ve hızlı derlenme sağlamaktadır (65,31). Bithal ve ark. (66) kafatasının lokal anestezi ile infiltrasyonunun çivi yerleştirilmesi sırasındaki hemodinamik yanıtları ve uyanıklığı önlediğini BİS kullanarak göstermiştir. Çalışmamızda tüm hastaların uyanıklılık derecesi BİS

kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında farklar olmasına karşın tüm hastaların anestezisi derinlikleri yeterli sınırlar içindeydi.

Sevofluran, anestezinin indüksiyonu ve idamesinde kullanılan, minimum alveoler konsantrasyonu 40 yaş üstünde % 2,1 olup yaşla birlikte azalan bir halojenli inhalasyon anestezisidir. Sevofluran direkt vazodilatatör etki ile serebral metabolik hızı azaltırken serebral kan akımını artırmaktadır (1). Çalışmamızda anestezinin devamında inhalasyon anestezik olarak sevofluranı tercih ettik. Sevofluran düşük kan gaz partiyon katsayısı, hızlı etki, intraoperatif kolay titre edilebilmesi, hızlı derlenme özelliği ve solunum yolu irritasyonu yapmaması ile nöroşirürji operasyonlarında yaygın şekilde tercih edilmektedir (47,48,67). Gauthier ve ark. (68) çalışmalarında uzun süren nöroşirürji girişimlerinde sevofloranın izoflorana göre derlenmesinin daha hızlı olduğu sonucuna varmışlardır. Conti ve ark. (69) spinal ya da maksillofasial cerrahi geçiren hastalarda sevofloranın düşük dozlarında beyin kan akımının korunabileceğini, yüksek konsantrasyonlarda beyin kan akımını arttırdığı için hiperkapni ile birlikte beyin otonöregülasyonunun bozulduğunu bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda bu nedenle sevofloran konsantrasyonunu % 2 nin üstüne çıkmamaya özen gösterdik.

Beta blokerler kalp yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisinde, kardiyak aritmilerde, hipertansiyon ve koroner arter hastalıklarındaki etkileri iyi tanımlanmış ve son yıllarda anestezisi pratiğinin en önemli ilaçlarından olmuşlardır (70-72). Son yıllarda beta bloker ilaçların peroperatif sayısız avantajına ek olarak anestezik gereksinimini azalttığı ve anestezik derinliğini etkilediği bildirilmiştir (73,74). Ghosh ve ark.(72) metoprololün, klonidine benzer şekilde intraoperatif stimullara hemodinamik yanıtı baskıladığını ve propofol doz gereksinimini azalttığını göstermişlerdir. Bunun nedeni beta blokerlerin santral antinociceptif etkisi ile açıklanmaktadır. Ghosh'un hipotezine göre beta reseptörler, retiküler aktive edici sistemin bir çok bölgesinde özellikle de ön beynin bazalinde medial septal bölgesinde bulunurlar. Perioperatif zararlı uyarılar santral katekolamin konsantrasyonunu artırırken beta blokerler retiküler formasyondaki beta reseptörleri bloke ederek noksiyüz uyarıya BIS cevabındaki artışı önlerler. Gerçekten de metoprolol çok lipofilik olup kan beyin bariyerini hızla geçer ve serebrospinal sıvıda

plazma konsantrasyonunun %78'i bulunur. 2007 yılında yapılan bir çalışmada kraniotomi sırasında tek doz intravenöz uygulanan metoprololün, büyük bir hemodinamik değişiklik yaratmadan, BIS değerinde ani ve hızlı bir düşüş yarattığı ve bu etkinin muhtemelen metoprololün diğer beta adrenoreseptör antagonistlerinden farklı olarak, kan-beyin bariyerini daha büyük oranda geçmesiyle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (35). Kısa etkili bir beta bloker olan esmololün de genel anestezi sırasında uyanıklığı artıran manevralar sırasında BIS değerinin artma eğilimini önlediği bildirilmektedir. Hemodinamik değişiklikleri azaltmak ve kalbi korumak amacıyla kullanılan kısa etkili kardiyoselektif esmolol ve landiololün, trakeal entübasyon sırasında bispektral indeks yanıtı baskıladığı, aynı zamanda uyanıklıkla ilgili serebral korteks aktivitesini yansıtan BIS değerini azalttığını göstermişlerdir (39). Johansen ve ark'nın (25) yaptığı çalışmada propofol/alfentanil anestezisi sırasında esmololün elektroansefalografik burst supresyonunu desteklediği yani EEG aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda beta bloker olarak metoprololu tercih ettik. Kafatası sinir bloğundan sonra ve çivili başlık takılmadan 5 dakika önce yapılan metoprololün kalp hızı ve ortalama arter basıncı üzerine etkisinin diğer gruplara benzer olduğunu bulduk. Gruplar arası BIS değerleri arasında farklılık olmasına karşı, bu değerler yeterli anestezi derinliğini göstermekte idi. Metoprolol sonrası hipotezimizde beklenen BIS değerinde ani düşüş gözlenmedi. Kafatası sinir bloğu ve metoprolol uygulanan grupta (Grup 1) özellikle remifentanil ve beta bloker kullanımının belirgin derecede daha az olduğu görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bunun nedenini metoprololu düşük ve tek doz olarak uygulamamıza ve yine hasta sayısının yetersizliğine bağlamaktayız.

ÖZET

Bu çalışmada, genel anestezi altında gerçekleştirilen kraniyotomilerde, levobupivakain ile kafatası sinir bloğu uygulanan ve uygulanmayan hasta gruplarında, çivili başlık öncesi plasebo karşılaştırmalı metoprolol uygulamasının, BIS değerleri ve hemodinamik yanıt üzerine olan etkilerini araştırma amaçlandı.

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Beyin Cerrahisi Kliniği Ameliyathanesinde Mart 2011- Eylül 2011 tarihleri arasında prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya çivili başlık uygulanarak kraniyotomi planlanan ASA I, II, III sınıfı, 18 – 80 yaş arası 92 hasta dahil edildi. Tüm hastalara standart monitörizasyona ek olarak BIS (A-2000 Aspect medical systems, USA) ile anestezi derinliği monitorizasyonu uygulandı.

Anestezi indüksiyonu için hastalara 4 – 6 mg/kg intravenöz (iv) Na tiyopental, 1 mcg/kg fentanil, kas gevşemesi amacıyla 0,6 mg/kg roküronyum bromid uygulandı. Endtidal CO₂, 33-35 mmHg düzeylerde tutulacak şekilde ventilatör ayarları yapıldı. Anestezi idamesi %2 sevofluran ve %50 O₂, %50 N₂O ile sağlandı. Operasyon süresince gerektiğinde roküronyum bromid ek dozları yapıldı. Kalp hızı ve kan basıncı %20 den fazla değişiklik gösterdiğinde remifentanil, esmolol ya da vazokonstrüktör kullanıldı. Operasyon bitiminde neostigmin (0.04-0.08 mg/kg) ile kas gevşetici etki geri çevrildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların grupları kapalı zarf yöntemi ile belirlenerek hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı;

Grup 1: %5'lik levobupivacaine ile kafatası sinir bloğu + metoprolol (n:23)

Grup 2: %5'lik levobupivacaine ile kafatası sinir bloğu + plasebo ilaç (n:23)

Grup 3: %9'luk SF ile kafatası sinir bloğu + metoprolol (n:23)

Grup 4: %9'luk SF ile kafatası sinir bloğu + plasebo ilaç (n:23)

Blok uygulaması sonrasında 5.dakikada 3 mg metoprolol / plasebo ilaç iv. yoldan bolus olarak verildi. İlaç uygulaması sonrasında 5 dakika beklenerek çivili başlık yerleştirildi.

Grup 1 ve 2'deki hastalarda kafatasının duyuşal innervasyonunu sağlayan sinirler tek tek kafatasından çıkış yerlerinde %5'lik levobupivakain kullanılarak bloke edildi. (Supratroklear 1 mL, supraorbital 1 mL, aurikulotemporal 3 mL, posterior aurikular 2 mL ve oksipital 3 mL). Grup 3 ve 4'teki hastalarda ise kafatası sinirleri %9'luk SF kullanılarak bloke edildi. Tüm gruplarda bazal, indüksiyon sonu, entübasyon sonu, blok öncesi, blok sonrası 5. ve 10. dakikalar, çivili başlık sonrası ilk 5 dakika 1'er dakika aralıklarla, sonrasında cerrahi başlangıcına kadar ilk beş dakika 1'er dakika aralıklarla 5 dakika sonrasında 5'er dakika aralıklarla, yine cerrahi insizyon sonrası ilk 5 dakika 1'er dakika aralıklarla, sonrasında 30. dakikaya kadar 5'er dakika aralıklarla hemodinamik takip yapıldı. Eş zamanlı olarak BİS değerleri kaydedildi.

Kafatası sinir bloğundan sonra ve çivili başlık takılmadan 5 dakika önce yapılan metoprololün kalp hızı ve ortalama arter basıncı üzerine etkisinin diğer gruplara benzer olduğu bulundu. Gruplar arasında BİS değerleri de benzer bulundu. Kafatası sinir bloğu ve metoprolol uygulanan grupta (Grup 1) özellikle remifentanil ve beta bloker kullanımının belirgin derecede daha az olduğu görölmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bunun nedenini metoprolölü düşük ve tek doz olarak uygulamamıza ve hasta sayısının yetersizliğine bağlamaktayız. Sonuç olarak, hasta sayısını arttırarak , metoprolölün daha yüksek dozlarda kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Kafatası sinir bloğu, BİS, çivili başlık, levobupivakain, metoprolol, hemodinamik yanıt

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the effect of preemptive single dose metoprolol before the skull-pin placement on BIS values and hemodynamic responses during craniotomy under general anesthesia in conjunction with scalp block with levobupivacaine or placebo.

The study was conducted in Ankara University Faculty of Medicine, Ibni Sina Hospital, Department of Anesthesiology and ICM between March 2011-September 2011 as a prospective randomized placebo and double blinded study.

Ninety two patients between 18 and 80 years old, ASA I to III, scheduled for craniotomies with skull-pin placement were enrolled in the study. Routine monitorization was performed. Also BIS (A-2000 Aspect medical systems, USA) monitorization was used to determine the depth of anesthesia.

Anesthesia induction was performed with thiopental 4-6 mg/kg intravenously (iv), fentanyl 1 mcg/kg and rocuronium bromide 0,6 mg/kg. Mechanical ventilation was set to maintain the end tidal CO₂ between 33-35 mmHg. The anesthesia was maintained with sevoflurane 2% and 50% N₂O in oxygen. Rocuronium bromide boluses were added as needed during the procedure. Remifentanyl, esmolol or vasoconstrictors were used when a 20% change in heart rate or blood pressure occurred. At the end of the surgery the neuromuscular block was reversed with neostigmine (0.04-0.08 mg/kg).

The patients were randomized into the following 4 groups using sealed envelope technique:

Group 1: scalp block with levobupivacaine 5% + metoprolol (n:23)

Group 2: scalp block with levobupivacaine 5% + placebo (n:23)

Group 3: scalp block with saline 9% + metoprolol (n:23)

Group 4: scalp block with saline 0.9% + placebo (n:23)

Five minutes after the scalp block metoprolol 3 mg /placebo drug was given as an iv bolus. Skull-pin placement was performed 5 minutes the bolus of metoprolol.

In group 1 and 2 all the nerves that are responsible for the sensorial innervation of the scalp were blocked at their exertion localizations from the skull using levobupivacaine 0.5% (supratrochlear 1 mL, supraorbital 1 mL, auriculotemporal 3 mL, posterior auricular 2mL and occipital 3 mL). In group 3 and 4 scalp block was performed using saline 0.9%. Hemodynamic parameters were recorded as base line, after induction, after intubation, before scalp block, 5 and 10 minutes after the block, every minute after skull-pin placement for 5 minutes and then every 5 minutes till the beginning of the surgery, every minute after the surgical incision for 5 minutes and then every 5 minutes for 30 minutes. BIS values were also recorded simultaneously.

The effect of metoprolol on heart rate and mean arterial pressure, given after scalp block and 5 minutes before skull-pin placement, was similar compared to other groups. BIS values were also comparable between groups. Although statistically not significant, the use of remifentanyl and beta-blocker was lower in Group 1. These results may be explained by the use of low and single dose of metoprolol and inadequate number of patients. As a result we believe that new studies should be conducted with higher number of patients and higher doses of metoprolol.

Key Words: Scalp nerve block, BIS, skull-pin device, levobupivacaine, hemodynamic response, metoprolol

KAYNAKLAR

1. Citerio G, Franzosi MG, Latini R, Masson S, Barlera S, Guzzetti S, Pesenti A. Anaesthesiological strategies in elective craniotomy: randomized, equivalence, open trial-the Neuro Morfeo trial. *Trials* 2009;6:10-19.
2. Petersen K D, Landsfeldt U, Cold GE, Petersen CB, Mau S, Hauerberg J, Holst P, Olsen KS. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors.A randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol–fentanyl, isoflurane–fentanyl, or sevoflurane–fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98:329–36.
3. Himmelseher S, Pfenninger E. Anaesthetic management of neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14:483-90.
4. Mohammadi SS, Shahbazian E. Effect of scalp infiltration with bupivacaine on early hemodynamic responses during craniotomy under general anesthesia. *Pak J Biol Sci* 2009;12:603-06.
5. Osborn I, Sebeo J. “Scalp Block” during craniotomy:A classic technique revisited. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:187–194.
6. Pinosky ML, Fishman RL, Reeves ST, Harvey SC, Patel SI, Palesch Y, Dorman B H. The effect of bupivacaine skull block on the hemodynamic response to craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:1256-61.
7. Dunbar PJ, Visco E, Lam AM. Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures. *Anesth Analg* 1999;88:335–40.
8. Gesztesi Z, Mootz BL, White PF. The use of a remifentanyl infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1282–7.

9. Ayoub C, Girard F, Boudreault D, Chouinard P, Reul M, Moundjian R. A comparison between scalp nerve block and morphine for transitional analgesia after remifentanyl-based anesthesia in neurosurgery. *Anesth Analg* 2006;103:1237-40.
10. Warner D, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:348-53.
11. Mathieu D, Beaudry M, Martin R, McLelland H, Robert B, Kenny B. Effect of the local anesthetic agent bupivacaine prior to application of the skull-pin holder for craniotomies. *J Neurosurg* 2003;98:1194-97.
12. Murt HS, Umamashewara GS. Cardiovascular responses to scalp infiltration with different concentration of epinephrine with or without lidocaine during craniotomy. *Anesth Analg* 2001;92:1516-9.
13. Sinha PK, Koshy T, Gayatri P, Smitha V, Abraham M. Anesthesia for awake craniotomy: A retrospective study. *Neurology India* 2007;55:376-81.
14. Agarwal A, Sinha PK, Pandey CM, Guar A, Pandey CK, Kaushik S. Effect of subanesthetic dose of intravenous ketamine and/or local anesthetic infiltration on hemodynamic responses to skull-pin placement. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13:189-194.
15. Nguyen A, Girard F, Boudreault D, Fugere F, Ruel M, Moundjian R. Scalp nerve blocks decrease severity of pain after craniotomy. *Anesth Analg* 2001;93:1272-6.
16. Bala I, Gupta B, Bhardwaj N, Ghai B, Khosla VK. Effect of scalp block on postoperative pain relief in craniotomy patients. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:224-7.

17. Geze S, Yılmaz AA, Tüzüner F. Effect of saclap block and local infiltration on the haemodynamic and stress response to skull-pin placememnt for craniotomy. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:298-303.
18. Kissin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2000;90:1114-7.
19. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed* 2008;79:92-105.
20. McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001;56:331-41.
21. Foster RH, Markham A, Levobupivacaine. *Drugs* 2000;59:551-79.
22. Mather LE, The acut toxicity of local anesthetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;11:1313-32.
23. Gristwood RW, Graves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8 (6): 861-76.
24. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000;90:161-7.
25. Johansen JW, Sebel PS, Sigl J. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth* 2000;12:433-43.
26. Sleigh J, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: A measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999;88:659-61.
27. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001 ;92 (4):876.

28. Yamashita K, Terao Y, Inadomi C, Takada M, Fukusaki M, Sumikawa K. Age-dependent relationship between bispectral index and sedation level. *J Clin Anesth* 2008;20:492-5.
29. Glass P, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
30. Lobo F, Beiras A. Propofol and remifentanyl effects-site concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and bispectral index monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor resection. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:183-9.
31. Boztuğ N, Bigat Z, Akyüz M, Demir S, Ertok E. Does using the bispectral index (BIS) during craniotomy affect the quality of recovery? *J Neurosurg Anesthesiol* 2006;18:1-4.
32. Martorano PP, Falzetti G, Pelaia P. Bispectral index and spectral entropy in neuroanesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006;18:205-10.
33. Bithal PK, Pandia MP, Chouhan RS, Sharma D, Bhagat H, Dash HH, Arora R. Hemodynamic and bispectral index changes following skull pin attachment with and without local anesthetic infiltration of the scalp. *J Anesth* 2007;21:442-4.
34. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 19 (4): 947-66.
35. Sinha PK, Jacob D, Koshy T. Rapid decrease in bispectral index following a single intravenous injection of metoprolol. *Anesth Analg* 2007;105 (2):548-9.
36. Radhakrishnan M, Kumar S, Jaganath A, Rao GSU. Acute beta adrenergic blockade: an unusual cause of suppression of spectral entropy values during isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:718.

37. Kraft MD, Johnson CE, Chung C, Julian F. Stability of metoprolol tartrate 1 mg/ml undiluted and 0.5 mg/ml in 0.9% sodium chloride injection and 5% dextrose injection. *Am J Health - Sys Pharm* 2008;65:636-8.
38. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Good news for beta-blockers in perioperative medicine. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10 (4):491-8.
39. Oda Y, Nishikawa K, Hase I, Asada A. The short-acting beta1- adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005;100:733-7.
40. Kayaalp O. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Ankara: Feryal Matbaacılık Limited Şirketi 1990;2:1691-712.
41. AMA. Division of drugs: Drug evaluations. 6 ed. AMA, Chicago:1986
42. Kehlet H. Modifications of responses to surgery by neural blockade cousins MJ. Lippincott-Raven 1998;129-75.
43. Black PH. Central nervous system-immune system interactions: Psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1-6.
44. Berkow R. Hipofiz. *The merk manuel of diagnosis and therapy*. Merk yayıncılık, 1987:750-8,771-81.
45. Sodeman W, Sodeman T. Endokrinoloji. *Sodeman's pathologic physiology mechanism of disease*. Saunders company, 1985:1093-135.
46. Sztark F, Malgat M, Dabadie P. Comparison of effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 88 (5): 1340 – 1349.

47. Magni G, La Rosa I, Metillo G, Savio A, Rosa G. A comparison between sevoflurane and desflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *Anesth Analg* 2009;109:567-71.
48. Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1993;40:122-6.
49. Duffy CM, Matta BF. Sevoflurane and anesthesia for neurosurgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000;12:128-40.
50. Tulunay M, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2008: 173.
51. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
52. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
53. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007;115:2761-88.
54. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
55. www.mdconsult.com/metoprolol

56. American Academy of Pediatrics (AAP) Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
57. Aronson JK. Beta-adrenoceptor antagonists. In: Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Elsevier 2006:452-78.
58. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86 (4): 836-47.
59. Kayhan Z. *Klinik Anestezi* . İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 37-64.
60. Chan MT, Gin T. What does the Bispectral EEG index monitor. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17 (3): 146-148.
61. Gallagher JD. Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90 (2): 636.
62. Brunner E, Domhof S, Langer F. *Nonparametrik analysis of longitudinal data in factorial experiments*. New York: John Wiley & Sons, 2002.
63. Czonsyka M, Smeilewski P, Piechnik S, Steiner L, Pickard D. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg* 2001;95:756-63.
64. Costello TG, Cormack JR, Mather LE, LaFertila B, Murpy MA, Harris K. Plasma levobupivacaine concentrations following scalp block in patients undergoing awake craniotomy. *Br J Anaesth* 2005;94 (6):848-51.
65. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Kortilla K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: Analyses of direct costs immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:545-9.
66. Bithal PK, Pandia MP, Chouhan RS, Sharma D, Bhagat H, Dash HR, Arora R. Hemodynamic and bispectral index changes following skull pin attachment with and without local anesthetic infiltration of the scalp. *J Anesth* 2007;21:442-4.

67. Castagnini H, Van Eijs F, Salevski FC, Nathanson MH. Sevoflurane for interventional neuroradiology is associated with more rapid early recovery than propofol. *Can J Anesth* 2004;51 (5):486-91.
68. Gauthier A, Girard F, Boudreult D, Ruel M, Todorov A. Sevoflurane provides faster recovery and postoperative neurological assessment than isoflurane in long-duration neurosurgical cases. *Anesth Analg* 2002;95:1384-8.
69. Conti A, Iacopina DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB. Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: Transcranial doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth* 2006;97 (3):333-9.
70. Brixius K, Bundkirchen A, Bölck B, Mehlhorn U, Schwinger R. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001;133:1330-8.
71. Ravensbergen NJC, Voute MT, Poldermans D. Safety of perioperative beta blocker use: How do beta blockers compare in terms of side effects? *Expert Opin Drug Saf* 2011;10 (4):545-58.
72. Ghosh I, Bithal PK, Dash HH, Chaturvedi A, Prabhakar H. Both clonidine and metoprolol modify anesthetic depth indicators and reduce intraoperative propofol requirement. *J Anesth* 2008;22:131-4.
73. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinette E, Jacobs E, Krol M, Bodian C, Reich DL, Silverstein JH. Beneficial effects from beta adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1999;91:1674-86.
74. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001;92:352-7.