

KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL RESEARCH

**RENİN ANJİYOTENSİN BLOKAJİ YAPILAN HASTALARDA HANGİ
İNTRAVENÖZ İNDÜKSİYON AJANI?****WHICH INTRAVENOUS INDUCTION AGENT FOR PATIENTS WITH
RENIN-ANGIOTENSIN BLOCKADE?****Reyhan ŞAHİN, Mehmet İlke BÜGET, Kemalettin KOLTKA, Zerrin SUNGUR ÜLKE,
Tülay ÖZKAN SEYHAN, Ayşen YAVRU, Emre ÇAMCI****İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ana bilim Dalı, İstanbul**

Istanbul University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

ÖZET

Amaç: Genel anestezi indüksiyonu sonrası görülen hipotansiyon özellikle hipertansif hastalar için özel bir sorun oluşturmaktadır. Bu çalışmada hipertansiyon tedavisi nedeniyle kronik olarak ADEİ veya ARA kullanan hastalarda üç değişik intravenöz ajanla yapılan genel anestezi indüksiyonu sonrası gelişen hipotansiyonu araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların, kan basınçları, demografik bilgileri, ilaç geçmişleri sorgulandı. Kullanılan son ADEİ veya ARA dozundan ameliyata kadar geçen süre kaydedildi. Hastalar propofol, etomidat ve tiyopental olmak üzere üç gruba randomize edildi. Arteriyel kan basıncı ve kalp hızının postindüksiyon ilk 15 dakika ve ekstübasyondaki değerleri kaydedildi. Tedavide öncelikle pozisyon ve bolus sıvı uygulaması, cevap alınamazsa efedrin uygulaması denendi. Hipotansiyon sıklığı ve uygulanan tedaviler kaydedildi.

Bulgular: Anestezi indüksiyonu sonrası hastaların sistolik kan basıncı (SKB) 4. ve 10. dakikalarda farklılık gösterdi. Dördüncü dakikada propofol ve tiyopental gruplarında ölçülen SKB etomidat hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu (p:0.003), indüksiyon sonrası 10. dakikada ise tiyopental grubunun SKB'ı diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu (p:0.007). Diyastolik ve ortalama kan basınçları değerlerinin de etomidat grubunda diğer gruplara göre yüksek olduğu saptandı. İndüksiyonu takip eden ilk onbeş dakika içinde hipotansiyon gelişme sıklığı propofol ile indüklenen grupta anlamlı olarak yüksek (p:0.049), ancak tedavi ve tedaviye yanıt gruplar arasında benzer bulundu.

Sonuç: Kronik olarak RAS blokajı yapılmış hastaların anestezi indüksiyonunu takip eden ilk 15 dakika içinde özellikle indüksiyonu propofol ile yapılan hastalarda kan basıncında gözlenen düşüş, tiyopental ve etomidat hastalarına göre daha çok yaşanmıştır. Kısmen tiyopental ama özellikle etomidat ile yapılan anestezi indüksiyonunun bu grup hastada daha güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Renin anjiyotensin; indüksiyon; propofol; etomidat; tiyopental**SUMMARY**

Aim: Hypotension after induction of general anesthesia is a special consideration in hypertensive patients. In this study, we aimed to investigate the incidence of occurrence of hypotension after the induction of general anesthesia following administration of three different intravenous agents in patients who were being chronically treated with ACEI and/or ARA.

Methods: Ninety patients were enrolled in the study. Blood pressures, demographic information and drug use, and the time passed after the last use of ACEI and/or ARA dosage till the surgery were recorded. Patients were randomized to three groups according to the anesthetic agents used during induction; propofol, etomidate, and thiopental, respectively. Arterial blood pressure and heart rate values within the first 15 minutes of post-induction period and during extubation period were recorded. Hypotension was treated with position, bolus fluid infusion and ephedrine bolus administration, in case of no response. The frequency of hypotension and applied treatments were recorded.

Results: The systolic blood pressure (SBP) showed differences in the 4th and 10th minutes after induction. SBP was significantly lower in propofol and thiopental groups than in etomidate group in the 4th minute (p:0.003). SBP was significantly lower in the 10th minute in thiopental group than in other groups (p:0.007). Diastolic and mean arterial pressure values of etomidate group were higher than the other groups. The frequency of hypotension was significantly higher in propofol group (p:0.049) 15 minutes after induction, but the treatment and the reaction to treatment were similar between groups.

Conclusion: The decrease observed in blood pressure was higher in propofol group, compared to thiopental and etomidate groups for hypertensive patients who were being chronically treated with RAS blocking agents, within the first 15 minutes after induction. We conclude that, for this patient group, anesthetic induction with thiopental, although partially, and etomidate are safer compared to propofol.

KEY WORDS: Renin, angiotensin, induction, propofol, etomidate, thiopental

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 12/04/2013

Kabul tarihi/Accepted: 29/05/2013

Yazışma Adresi (Correspondence):**Dr. Mehmet İlke BÜGET,** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Fatih / İstanbul**E-posta (E-mail):** mbuget@yahoo.com

GİRİŞ

Renin-anjiyotensin sistem (RAS) antagonistleri, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kalp hastalıklarında mortalite ve morbiditede azalma sağladığını gösteren olgularla birlikte, artan şekilde kullanılmakta (1, 2, 3) ve aldıkları bu tedaviden dolayı anestezi pratiğinde özel bir sorun oluşturmaktadırlar (4). Sorunun sebebi ise, bu hastalarda anestezi indüksiyonu ile oluşan ve kimi zaman tedaviye dirençli bir karakter alan hipotansiyonla başa çıkabilecek anestetik yaklaşım ve perioperatif tutumun tam bir netliğe kavuşmamış olmasıdır. Bu konuda yapılan birçok çalışma değişik önerilerle sonuçlanmıştır (5-8).

Bu çalışmalarda anestezi indüksiyonunun seçimi ve standardizasyonu tam olarak sağlanmamış ve araştırmalar kullanılan indüksiyon ajanının seçimine odaklanmamıştır. Dolayısıyla anestezi indüksiyonunda hipnotik ajan tercihlerinin bu sorunu ne ölçüde etkilediği ortaya konamamıştır. Ancak konuyla ilgilenen tüm araştırmacıların vurguladığı ortak nokta; anestezi indüksiyonunun, RAS blokajına ara verilmeksizin ameliyata gelen hastalarda ciddi bir sorun oluşturabildiğidir.

Bu tedavi altında ameliyata gelen hastalarda intravenöz anestezi indüksiyonu için hangi hipnotik ajan uygulanabilir sorusuna yanıt arayan çalışmamızda, günlük anestezi pratiğinde erişkin hasta grubu için en sık kullanılan üç hipnotik ajan olan propofol, tiyopental ve etomidatın indüksiyon sonrası yol açtığı kan basıncı değişiklikleri incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için etik kurul izni İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulundan 2007/236 dosya numarası ile 23/02/2007 tarihinde alındı. Çalışmamız prospektif olarak planlandı. Genel cerrahi, üroloji, ortopedi ve kadın doğum klinikleri tarafından elektif cerrahi girişim planlanan ve "American Society of Anesthesiology" (ASA) sınıflandırmasına göre sınıf II veya III olan, 35-75 yaş arası, mental kusuru olmayan, ameliyat öncesi hipertansiyon tanısı konmuş ve en az 3 ay önceden itibaren anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) veya anjiyotensin reseptör antagonisti (ARA) kullanan toplam 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yazılı onamı alındı. 75 yaş üstü 35 yaş altı olanlar ile, konjestif kalp yetmezliği, ciddi karotis lezyonu, hipertansiyonu tetikleyen hormonal bozukluğu (feokromasitoma, karsinoid sendrom) ve hepatorenal yetersizliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi en az 3 ay süreyle antihipertansif tedavi olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) veya anjiyotensin reseptör antagonisti (ARA) kullanmış olması şartı arandı.

Ameliyat öncesi değerlendirmede ADEİ ve ARA dışında ek antihipertansif ilaç olarak beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, nitratlar ve alfa bloker kullananlar ile bunların çoklu kombinasyonlarını kullananlar kaydedildi. Hastalara ADEİ/ARA'yı kullanmaları veya kesmeleri konusunda herhangi bir öneride bulunulmadı ve bu karar ameliyathanenin esas sorumlu anesteziistin tercihine bırakıldı. Sistemik hipertansiyon dışında mevcut olan diğer hastalıkları sorgulanarak kaydedildi ve ASA skorlaması yapıldı. Hipertansiyona ek olarak özellikle diyabetik olanlar, iskemik kalp hastalığı olanlar ve ikisinin birlikte olduğu hastalar kaydedildi. Hastaların anestezi muayenesi esnasındaki kan basıncı ve tedavi gördüğü cerrahi servisteki ölçülmüş kan basıncı değerlerinin ortalaması kaydedildi.

Tüm hastalara ameliyattan iki saat önce premedikasyon olarak oral alprazolam (>70 kg olanlar için 1 mg, < 70 kg olanlar için 0,5 mg) uygulandı. Tüm hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) ölçülerek ADEİ/ARA sınıfı ilaçlarını en son ne zaman aldıkları soruldu ve kaydedildi. Son ilaç alım zamanı karşılaştırılması amacıyla hastalar ilacı 10 saat ve daha kısa süre önce alanlar ve 10-24 saat arası alanlar olarak gruplanarak kaydedildi. EKG (elektrokardiogram), SpO₂ (pulse oksimetre), sistemik arter basıncı (esas sorumlu anesteziistin tercihine bağlı olarak invaziv veya non-invaziv) monitörizasyonu yapıldı ve giriş değerleri kaydedildi (t₀). Hastaya periferik damar yolu açılarak indüksiyon öncesi 8-10 mL kg⁻¹ laktatlı ringer ile prehidrasyon yapıldı. İndüksiyonun hemen sonrasında ikinci bir damar yolu açılarak (18-16 G) bu damar yoluna bir kolloid solüsyon (% 4 süksinil jelatin veya % 6 HES) takıldı ve hazır bekletildi.

Randomizasyon "kapalı zarf" yöntemi ile yapıldı ve hastalar indüksiyon aşamasında üç gruba ayrıldı. Buna göre anestezi indüksiyonu etomidat (%10) grubuna etomidat 0,3 mg kg⁻¹ + fentanyl 2 µg kg⁻¹, tiyopental (%5) grubuna; tiyopental 5 mg kg⁻¹ + fentanyl 2 µg kg⁻¹ ve propofol (%1) grubuna; propofol 2 mg kg⁻¹ + fentanyl 2 µg kg⁻¹ olarak uygulandı. Propofol grubunda indüksiyon propofol 5 mL dk⁻¹ hızında infüze edilerek gerçekleştirildi, tiyopental ve etomidat gruplarında 60 saniye standart enjeksiyon hızı olarak kullanıldı ve endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak için tüm hastalara veküronyum 0,1 mg kg⁻¹ uygulandı.

İndüksiyon sonrası ilk on dakika, iki dakika aralıklarla (t₁, t₂, t₃, t₄, t₅) ve 15. dakikada (t₆) kalp tepe atımı (KTA), SAB, DAB, OAB değerleri kaydedildi. İlk 15 dakika boyunca hiçbir volatil ajan kullanılmadı. İlk 15 dakika boyunca yapılan ölçümler tamamlanmadan cerrahi insizyona izin verilmedi.

Ortalama arter basıncı temel alınarak; OAB<70 mmHg ölçüldüğünde hipotansiyon, OAB<60 mmHg ölçüldüğünde ise ciddi hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyonda veya ciddi hipotansiyonda tedavi için ilk olarak hastaya Trendelenburg pozisyonu verilip ikinci damar yolundan kolloid mümkün olduğunca hızla infüze edildi. Bu tedaviden iki dakika sonra yanıt alınmadığında 5 mg efedrin intravenöz (i.v.) olarak uygulandı. Sıvı ve efedrin uygulamasına yanıt alınana dek bu tedavi şekline devam edildi. Karşılaşılan hipotansiyon sayısı, yapılan tedaviler, tedaviye yanıt kaydedildi.

Hastaların ameliyat sonrası hastanede kalış süreleri kaydedildi. Ameliyat sonrası taburcu olana dek geçen süre boyunca gelişen kardiyak komplikasyonlar kaydedildi. Bunlar; yeni gelişen miyokard iskemisi (EKG'de değişiklik, enzim yüksekliği), kontrolsüz hipertansiyon atakları, inme, yeni gelişen aritmi, müdahale gereken hipotansiyon olarak sıralandı.

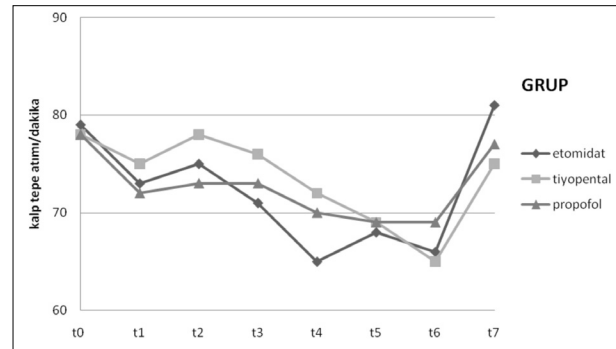
Verilerin değerlendirilmesinde "SPSS for Windows 10.0" paket program kullanıldı. Demografik veriler ANOVA, kategorik veriler ise üçlü ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Hemodinamik verilerin (KTA, arter basınçları) gruplar arası karşılaştırılması ANOVA testi ile yapıldı. Ayrıca her çalışma grubu, hemodinamik veriler açısından kendi içinde zamana karşı değerlendirildi. Bu değerlendirme ise "Tekrarlayan Ölçümlerde ANOVA" testi ile gerçekleştirildi. ANOVA testi ile anlamlı sonuç çıkması halinde Tukey veya Dunnet post-hoc testi kullanıldı. Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verildi ve $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arasında kan basıncında ortalama olarak % 30'luk bir düşüşün klinik olarak anlamlı kabul edilmesi durumunda $p < 0,05$ için 30'ar denekli bu çalışmanın % 85 gücünde olduğu saptandı.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri, ASA statüleri, ek hastalıkları (hipertansiyona ek olarak sadece diyabetik

olanlar, sadece iskemik kalp hastalığı olanlar ve hem diyabetik hem iskemik kalp hastalığı olanlar), tedaviye başladıkları süre ve ameliyat öncesi son doz alım zamanı (son ilaç alım zamanı 10 saat ve daha kısa süre önce alanlar ve 10-24 saat arası alanlar olarak), ADEİ ve/veya ARA dışında ek olarak kullandıkları diğer antihipertansif ilaçlar (β bloker, kalsiyum kanal blokeri, nitratlar, β bloker) ve serviste ölçülmüş kan basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. (Tablo I)

Çalışma dönemi boyunca kalp tepe atımı hiçbir ölçüm döneminde gruplar arası karşılaştırmada ve grupların kendi içinde zamana karşı ölçümlerde farklılık göstermedi (Şekil 1). Bu esnada gerçekleştirilen kan basıncı ölçümlerinde ise gerek gruplar arası gerek grupların kendi içlerinde kontrol ölçüm olan t_0 ölçümüne göre anlamlı değişiklikler saptandı.



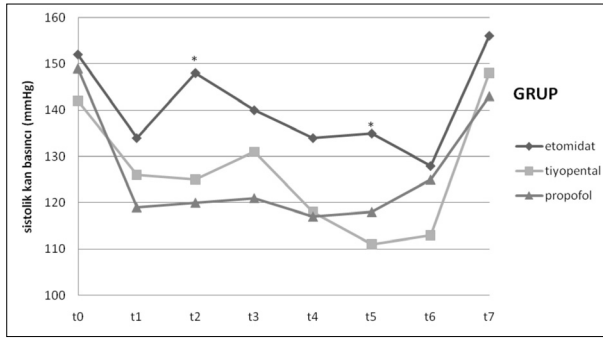
Şekil 1. Kalp Tepe Atımı Değişiklikleri

Sistolik kan basıncının gruplar arası karşılaştırılmasında t_2 ve t_3 zamanlarında etomidat grubunda saptanan kan basıncı tiyopental ve propofol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (t_2 için $p: 0,003$ ve t_3 için $p: 0,007$). Gruplar kendi içinde zamana karşı değerlendirildiğinde; etomidat grubunda t_6 ölçümü, tiyopental grubunda t_5 ve t_6 ölçümü, propofol grubunda ise tüm ölçümler kontrol ölçümüne (t_0) göre anlamlı olarak düşük bulundu (Şekil 2).

Tablo I. Demografik veriler ve preoperatif özellikler

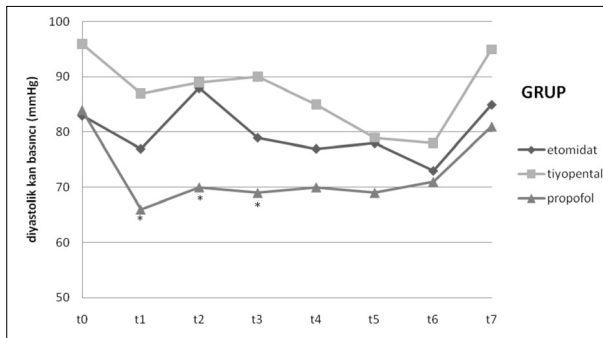
	Etomidat (n=30)	Tiyopental (n=30)	Propofol (n=30)	p
Yaş (yıl)	62 ± 11	60 ± 10	62 ± 10	0.822*
Cinsiyet (E/K)	13 / 17	8 / 22	11 / 19	0.398**
ASA II / III	22 / 8	18 / 12	23 / 7	0.329**
Ek hastalık DM / İKH / DM+İKH	4 / 1 / 0	11 / 1 / 1	5 / 0 / 1	0.236**
Tedavi süresi (ay)	38 ± 45	42 ± 51	51 ± 56	0.610*
Son ilaç alım zamanı (saat) 0-10 / 10-24	26 / 4	27 / 3	28 / 2	0.690**
Kombine ilaç kullanan hasta	8	12	9	0.646**
Servis sistolik kan basıncı (mmHg)	136±20	137±15	143±19	0.343*

*= t-testi, **= ki-kare testi



Şekil 2. Sistolik Kan Basıncı Değişiklikleri

* t_2 ve t_5 'te etomidat grubunda saptanan kan basıncı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (t_2 için $p:0,003$ ve t_5 için $p:0,007$)

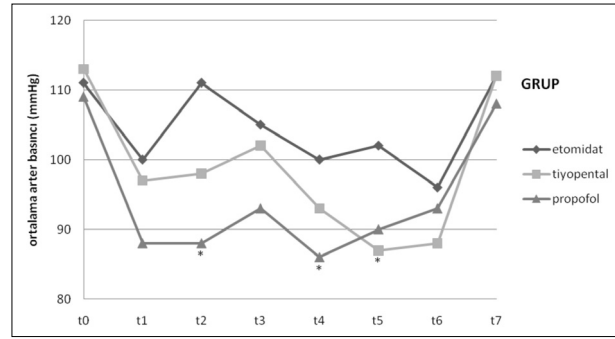


Şekil 3. Diyastolik Kan Basıncı

* t_1 , t_2 ve t_3 ölçüm zamanlarında propofol grubu, etomidat ve tiyopental gruplarına göre daha düşük diyastolik basınçla seyretti. (t_1 için $p:0,003$; t_2 için $p:0,003$ ve t_3 için $p:0,002$)

Diyastolik kan basıncı izlemesinde gruplar arası karşılaştırılarda t_1 , t_2 ve t_3 ölçüm zamanlarında propofol grubunun etomidat ve tiyopental gruplarına göre daha düşük diyastolik basınçla seyrettiği saptandı (t_1 için $p:0,003$; t_2 için $p:0,003$ ve t_3 için $p:0,002$). Diyastolik kan basıncı, grupların kendi içinde zamana karşı değişimleri açısından etomidat ve tiyopental gruplarında anlamsızken propofol grubunda t_1 , t_3 ve t_5 ölçüm anlarında kontrole (t_0) göre anlamlı düşük bulundu (Şekil 3).

Hastaların ortalama arter basıncı değerlerine bakıldığında t_2 , t_4 , t_5 zamanlarında gruplar arasında görülen OAB farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. t_2 ($p:0,001$) ve t_4 ($p:0,044$) zamanlarında propofol hastaları



Şekil 4. Ortalama Arter Basıncı Değişiklikleri

* t_2 , t_4 ve t_5 zamanlarında gruplar arasında OAB farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu t_2 ($p:0,001$) ve t_4 ($p:0,044$) zamanlarında propofol grubu diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük basınçlı ve t_5 'te ($p:0,018$) tiyopental grubu diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük basınçlı bulundu.

diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük basınçlı bulunurken t_5 zamanında ise tiyopental hastaları diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük basınçlı bulundu ($p:0,018$). Gruplar zamana karşı kendi içlerinde değerlendirildiğinde her üç grupta da OAB'de anlamlı düşmeler olduğu görüldü. Ancak bu düşme etomidat grubunda sadece t_6 zamanında iken ($p<0,05$), tiyopental grubunda t_3 hariç tüm zamanlarda ($p:0,001$), propofolde ise tüm ölçüm zamanlarında ($p:0,0013$) kontrol değerine göre düşük OAB saptandı (Şekil 4).

Hastalarda indüksiyondan itibaren ilk onbeş dakika içerisinde görülen hipotansiyon sıklığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Propofol grubunda 16 hipotansiyon olgusu (% 53) görülürken bunların üç tanesi ciddi hipotansiyon olarak değerlendirildi. Tiyopental grubu içinde 10 hastada (% 33) hipotansiyon gelişti ancak sadece birinde ciddi hipotansiyon sınırını aştı. Etomidat grubunda ise 7 hasta (% 23) hipotansiyonla karşılaşırken hiçbir hastada ciddi hipotansiyon gelişmedi ($p:0,049$). Hipotansiyon gelişen tüm hastalarda pozisyon ve sıvı bolus tedavisi uygulandı ancak yanıt alınamayan 8 propofol hastası (hipotansif olan propofol hastalarının % 50'si), 5 tiyopental hastası (hipotansif olan tiyopental hastalarının % 50'si) ve 4 etomidat hastası (hipotansif olan etomidat hastalarının % 57'si) efedrine ihtiyaç gösterdi. Efedrine ihtiyaç duyulan hasta ora-

Tablo II. Grupların hipotansiyona karşı yapılan tedaviye yanıt değişiklikleri

	yan etki ve tedavi sıklığı				
	toplam	hipotansiyon	pozisyon	sıvı	efedrin
etomidat	30	7**	7**	7	4
tiyopental	30	10	10	10	5
propofol	30	16	16	15	8
<i>p</i>		0.049*	0.049*	0.093*	0.390*

* Ki-kare testi kullanılmıştır

**Post-test ile diğer iki gruba göre anlamlı

nı gruplar arası aynı idi. Bu hastalara uygulanan toplam efedrin dozu ise gruplar arasında istatistiki anlamlı fark olmamakla birlikte propofol ve tiyopental grubunda daha yüksek bulundu. Buna göre propofol grubunda hasta başına $8,75 \pm 4,4$ mg, tiyopental grubunda toplam hasta başına $8 \pm 4,4$ mg ve etomidat grubunda hasta başına $5 \pm 2,1$ mg efedrin yapıldığı saptandı.

Hastaların hastanede kalış süresinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hastanede kalış süreleri sırasıyla etomidat için $5,47 \pm 7,33$ gün, tiyopental için $5,80 \pm 5,54$ gün ve propofol için $6,20 \pm 5,92$ gün olarak gerçekleşti. Bu süreler zarfında hiçbir hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) bloker grubunda yer alan ilaçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim blokerleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARA) ve doğrudan renin inhibitörleridir. Hipertansiyon sebebiyle renin anjiyotensin sistemi (RAS) bloke edilerek tedavi edilen hastalar aldıkları bu tedavi nedeniyle anestezi pratiğinde özel bir sorun oluşturmaktadırlar. Renin anjiyotensin sistemi, anestezi indüksiyonu gibi sempatik sistemin hızla deprese olduğu ve damar direnci düşüşüne bağlı akut hemodinamik değişikliklerin yaşandığı süreçlerde, venöz dönüş ve arteriyel kan basıncı düzenlenmesini sağlayan önemli mekanizmalarından birisidir (9). Anjiyotensin II güçlü vazokonstriktör etkisi ve arginin-vazopressin (AVP) salınımını uyarmasıyla, anestezi indüksiyonunda kullanılan ajanlarını sempatik sinir sistemine etkileri nedeniyle ortaya çıkan hipotansiyonu engeller. Bu nedenle renin anjiyotensin antagonistleriyle uzun dönemlerde tedavi almış hastalarda indüksiyonu takiben azalmış periferik damar direnci ve kardiyak dolum nedeniyle ciddi hipotansiyon gelişebilir (4, 10, 11).

RAS bloke edici ajanların perioperatif dönemde kesilmesi ya da devam edilmesinin hemodinamik etkilerini araştırmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır (6, 7, 8). Ancak bu çalışmalarda anestezi indüksiyonunun standardizasyonu tam olarak yapılmadığı için değişik indüksiyon tercihlerinin bu sorunu ne ölçüde etkilediği ortaya konamamış, bir anlamda bu hastalarda en güvenli anestezi indüksiyonu seçeneğinin hangisi olduğu konusunda net bir sonuca ulaşılamamıştır. Anestezi pratiğinde en çok kullanılan indüksiyon ajanları olan propofol, tiyopental ve etomidatın ADEİ-ARA kullanan hastalara indüksiyon ajanı olarak randomize edildiği çalışmamızda indüksiyonu takip eden ilk onbeş dakika içinde propofol hastalarında belirgin olmak üzere tüm gruplarda kan basıncının düştüğü görülmüştür. Etomidat hastaları düşüşün daha az olduğu hasta grubu olurken, tiyopental has-

taaları iki grup arasında bir profil sergilemiştir. Bu dönemde propofol grubuna hipotansiyon nedeniyle daha fazla müdahale edilmiş, ancak efedrin ihtiyacı gibi geçici vazopresör ihtiyacı her üç grupta benzer seyretmiştir.

Reich ve ark. (12) 2005 yılında yaptıkları 4096 hastayı kapsayan retrospektif analizlerinde, anestezi indüksiyonu sonrası ciddi hipotansiyon görülmesinde en önemli risk faktörlerini, giriş ortalama arteriyel basıncının 70 mmHg'nin altında olması, ASA skorunun III-IV oluşu, yaşı 50'nin üstünde olması, dozla artmak kaydıyla fentanil kullanımı ve propofol indüksiyonu olarak saptamışlardır. Propofol indüksiyonun, etomidat ve tiyopentale göre daha ciddi hipotansiyon oluşturmaya ve anestezi indüksiyonu sonrası ciddi hipotansiyon görülmesinin özellikle 5. ve 10. dakikalar arası geliştiğinin saptanmış olması bizim verilerimizle de uyum göstermektedir (12). Çalışmamızda diyastolik ve ortalama kan basıncı verileri de paralel bir seyirle özellikle propofol grubunda kontrol zamana göre tüm ölçümlerde düşük bulunurken, etomidat grubunda hem diğer iki gruba göre yüksek, hem kontrol değerine göre sadece bir ölçüm döneminde düşük bulunmuş, böylelikle bu hastalarda kan basıncının indüksiyon sonrası süreçte korunmuş olduğu saptanmıştır. Etomidat için bilinen bir özellik olan bu avantaj kronik ADEİ-ARA kullanıcıları için de geçerliliğini kanıtlamıştır. İlk 15 dakika içinde hipotansiyon sıklığı propofol ile indüklenen grupta anlamlı olarak yüksek saptanmış, ancak gelişen hipotansif epizodun tedavi gerektirecek düzeyde olması ve grupların tedaviye yanıtı benzer bulunmuştur. Bu bulgulara bakarak genel olarak etomidat ile anestezi indüksiyonu uygulanan ADEİ-ARA kullanan hastalarda kan basıncının daha iyi korunmuş olduğunu söylemek mümkün olup kan basıncı azalmasının en sık ve ciddi olduğu grubun da propofol grubu olduğu ortaya çıkmıştır.

Bizim düşüncemize paralel olarak, Park 2005 yılında yayınladığı derlemede (13) ADE inhibitörü veya ARB kullanmanın hipotansiyonla ilişkili olduğunu söyleyen çalışmaların (7, 14, 15) ortak zayıf noktası olarak, bu çalışmalarda anestezi indüksiyonu için doz ayarlamasının mevcut olmadığını belirtmiştir. Fentanil ve midazolamla (7) yapılan indüksiyonda propofol ve sufentanile göre (16) daha az hipotansiyon görülmesi de dikkat çekicidir. Bu bilgilerin ışığında Parker, RAS blokajı mevcut olan hastalarda indüksiyon sonrası ciddi hipotansiyon tehdidinin önemine dikkat çekmiş; ancak bu sorunun indüksiyon ajanlarının dozunu değiştirerek veya daha az hipotansiyona yol açabilecek etomidat gibi farklı bir indüksiyon ajanını kullanarak daha kolay yönetilebileceğini belirtmiştir (13).

Shulte ve ark. 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada (5), total intravenöz anestezi uygulanmış minör cerrahi olgularında kronik ADE inhibitörü kullanımının hemodinami üzerine etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmada ADE inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda induksiyon sonrası hipotansiyon oranı benzer bulunmuştur. Bunun muhtemel nedenleri arasında araştırmacıların uyguladığı propofolün 2 mg kg⁻¹ dozunda ve 2 dakikalık bir enjeksiyon hızında verilmesiyle optimal kan basıncı kontrolünün sağlanmasıdır. Ayrıca hastalara etkin prehidrasyon uygulanmış olması ve muhtemelen yüksek remifentanil dozunun propofol ihtiyacını azaltması bu nedenler arasında sayılmıştır (5). Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamızın da yola çıkış noktası olan RAS'ı bloke hastalarda değişik induksiyon ajanları arasında seçim yapma ve seçilen ajan propofol gibi hipotansif etkisi belirgin bir ajansa uygulama şeklini daha titizlikle ayarlama fikrimizi destekler niteliktedir. İndüksiyon ajanını değiştirme yerine propofol kullanımı konusunda kararlılık var ise bu kez doz titrasyonu ve yavaş enjeksiyon ile ADE inhibitörü kullanan hastalarda da kabul edilebilir güvenlik sınırları içinde anestezi induksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşımın da alternatif olarak uygun olduğu düşüncesindeyiz.

Bazı araştırmacılar RAS antagonistlerinin acil durumlar gibi özel vakalar hariç genel kural olarak preoperatif dönemde kesilmesini önerse de (9), Colson ve ark. RAS antagonistlerinin sistemik antihipertansif tedavideki etkinliklerinin yanı sıra bölgesel kan akımını da düzenleme yeteneği olduğunun, dolayısıyla kesilmemeleri suretiyle bazı (böbrek, kalp) organların bölgesel dolaşımının perioperatif dönemde daha iyi korunabileceğinin altını çizmişlerdir (10). Rosenman'ın (17) meta-analizinde, kronik RAS bloke edici ilaçların kullanımının devamının cerrahi sırasında vazopresör ihtiyacı gerektirebilecek ciddi hipotansiyona neden olduğu saptanmış, ancak RAS bloke eden ilaçların devam ya da durdurulması yönünde bir görüş belirtilememiştir. Bunun yanı sıra anlamlı bir ilişki kuramaları da perioperatif miyokard infarktüsü geçiren üç hastanın, tedavinin ara verildiği grupta olduğunu belirtmişlerdir (17). Elimizdeki mevcut veriler, induksiyon sonrası hipotansiyon gelişen hastalarda herhangi bir yan etki veya uzun dönemde klinik bir sorun olduğunu değerlendirmekte yetersizdir. Bu nedenle bu konuda literatürde karar vermeye yetecek bilgi sahibi olana kadar hipotansiyondan kaçınmak amacıyla, RAS blokleri kullanılan hastaların induksiyonunda propofol yerine etomidat kullanılmasının ya da propofol ilaç dozunun titrasyonla azaltılmasının makul bir seçenek olduğunu düşünülebilir.

Brabant ve ark. (15) çalışmalarında benzer hasta grubunda sufentanil-propofol uygulaması yapmışlar ancak çalışmamızda kullandığımız propofol dozuna (2 mg kg⁻¹) göre daha düşük bir doz seçmişlerdir (1,5 mg kg⁻¹). Hastalarında saptadıkları hipotansiyon (% 100) ve refrakter hipotansiyon sıklığı (%30) bizim çalışmamızda indüklenen ADEI-ARA kullanıcısı hastalarda görülen hipotansiyon sıklığına (%53) göre oldukça yüksektir. Bizim çalışmamızda refrakter hipotansiyon diye bir tanımlama olmamasına karşın pozisyon ve bolus sıvı tedavisine cevap vermeyerek efedrin ihtiyacı gösteren hastaları "refrakter hipotansiyona" benzer kabul edersek buradaki oran bizim verilerimizle (%26) Brabant ve ark.'ninkine benzerdir. Bertrand ve ark. (16) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ARA kullanan periferik damar cerrahisi adayı hastaları ameliyata giderken ilacı 24 saat önce kesenler ve ameliyattan 1 saat önce alanlar olarak ikiye ayırmışlar ve anestezi induksiyonuna gösterdikleri hemodinamik yanıtı araştırmışlardır. Tüm hastalarda 10 mL kg⁻¹ prehidrasyon sonrası sufentanil (0,4 mg kg⁻¹) ve propofolle (1,5 mg kg⁻¹) induksiyon uygulandığı çalışmada beklendiği gibi ARA kesilmeksizin ameliyata alınan grupta daha sık ve daha ciddi hipotansif epizodlar saptanmıştır. Bu grupta bulunan 19 hastanın tamamı en az bir kez hipotansif epizod geçirmiş tedavi için 17'si efedrin, 6'sı terlipressin gerektirmiştir. Ayrıca bu hastalarda hipotansif epizodların süresi de ilacın kesildiği gruba göre anlamlı olarak uzun olmak kaydıyla 8 dakika civarında sürmüştür. Bu grubu gene bizim propofol grubuyla karşılaştırdığımızda ARA kullanımını ve propofol induksiyonu bir araya geldiğinde % 100 hipotansiyon, %90 hastada efedrin kullanımı, ve % 30 hastada terlipressin ihtiyacı gibi bizim çalışmamıza göre yine oldukça yüksek bir hipotansiyon oranı ve tedavi ihtiyacı görmekteyiz. Propofol ve ADE inhibitörü veya ARA kullanımının bizim çalışmamızda daha az hipotansiyona yol açması konusunda yapılabilecek iki yorum bizim hastalarımızın genel cerrahi, kadın doğum, ortopedi ve üroloji gibi geniş bir yelpazeyi içermesi ve bu hastaların periferik damar cerrahisi adayı hasta gruplarına göre kardiyovasküler açıdan daha iyi bir durumda olmaları ve bizim çalışmamızda, propofol uygulamasında temel kural olan 5 dakikalık bir enjeksiyon hızına sıkı sıkıya bağlı kalmamız olabilir.

Sonuç olarak uzun dönemli ADEI, ARA veya direkt renin inhibitörleri ile renin anjiyotensin sistem blokajı yapılmış hastalarda anestezi yönetimi hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Ancak günlük hayatta kullanımı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların tedavi protokolleri nedeniyle oldukça artmış olan RAS

blokajı yapan ilaçların rutin anestezi pratiğinde görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu şartlar altında kronik olarak ADEI ve/veya ARA ile RAS blokajı yapılmış hipertansif hasta grubunda anestezi indüksiyonunu takip eden ilk 15 dakika içinde özellikle indüksiyonu propofol ile yapılan hastalarda kan basıncında gözlenen düşüş, kısmen tiyopental ama özellikle etomidat kullanarak sınırlandırılabilir. Post indüksiyon hemodinamik profile bakıldığında tiyopental ve özellikle etomidat ile yapılan anestezi indüksiyonunun bu grup hastada daha güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak indüksiyonda propofol kullanmak vazgeçilmez ise bu durumda injeksiyon hızına dikkat ederek yavaş injeksiyonla güvenliğin sağlanabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649–1654.
- Moser M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and calcium channel blocking agents: review of potential benefits and possible adverse reactions. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1414–1421.
- Oh YJ, Lee JH, Nam SB, Shim JK, Song JH, Kwak YL. Effects of chronic angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatments on neurohormonal levels and haemodynamics during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2006; 97: 792–798.
- Behnia R, Molteni A, Igic R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: mechanisms of action and implications in an anesthesia practice. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 763–776.
- Schulte E, Ziegler D, Philippi-Höhne C, Kaczmarczyk G, Boemke W. Angiotensin-converting enzyme inhibition and blood pressure response during total intravenous anaesthesia for minor surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 435–443.
- Kataja JH, Kaukinen S, Viinamäki OV, Metsä-Ketelä TJ, Vapaatalo H. Hemodynamic and hormonal changes in patients pretreated with captopril for surgery of the abdominal aorta. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3: 425–432.
- Ryckwaert F, Colson P. Hemodynamic effects of anaesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 1997; 84: 945–949.
- Licker M, Neidhart P, Lustenberger S, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1996; 84: 789–800.
- Auron M, Harte B, Kumar A, Michota F. Renin-angiotensin system antagonists in the perioperative setting: clinical consequences and recommendations for practice. *Postgrad Med J* 2011; 87: 472–481.
- Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin angiotensin system antagonists and anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89: 1143–55.
- Groban L, Butterworth J. Perioperative management of chronic heart failure. *Anesth Analg* 2006; 103: 55–75.
- Reich DL, Hossain S, Krol M, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 622–628.
- Park KW. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, AG receptor blockers, and aldosterone receptor antagonists. *Int Anesthesiol Clin* 2005; 43: 23–37.
- Coriat P, Richer C, Douraki T, et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994; 81: 239–307.
- Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, et al. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999; 88: 1388–1392.
- Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonist be discontinued before surgery? *Anesth Analg* 2001; 92: 26–30.
- Rosenman DJ, McDonald FS, Ebbert JO, Erwin PJ, LaBella M, Montori VM. Clinical consequences of withholding versus administering renin-angiotensin-aldosterone system antagonists in the preoperative period. *J Hosp Med*. 2008; 3: 319–325.