

Menstrüel Siklusun Kontrollü Hipotansiyonda Kullanılan Remifentanil Gereksinimine Etkisi

Effect of the Menstrual Cycle on Requirement of Remifentanil for Controlled Hypotension

Dr. Nurçin GÜLHAŞ,^a
Dr. Hüseyin İlksen TOPRAK,^a
Dr. Feray AKGÜL ERDİL,^a
Dr. Erdoğan ÖZTÜRK,^a
Dr. Zekine BEGEÇ,^a
Dr. M. Özcan ERSOY^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 06.09.2009

Bu çalışma TARK 2006'da poster olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nurçin GÜLHAŞ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
ngulhas@inonu.edu.tr

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, elektif septoplasti veya timpanoplasti geçirecek olgularda, luteal fazdaki hormonal değişikliklerin remifentanil gereksinimi üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Etik Kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra septoplasti veya timpanoplasti uygulanacak, ASA I-II grubu, 18-47 yaş arası toplam 60 olgunun çalışmaya alınması planlandı. Rutin monitörizasyondan sonra, serum FSH, LH, östrojen ve progesteron örneklemesi için 5 mL kan alınıp invaziv arteriyel kan basıncı monitorizasyonu için radyal arter kanüle edildi. Menstrüel siklusun 1-10. günü olan olgular Grup F (folliküler) ve menstrüel siklusun 18-24. günü olan olgular ise Grup L (Luteal) olarak adlandırıldı. Tüm olgulara, remifentanil 1 µg kg⁻¹ bolus doz ve sonrasında 0,25 µg kg⁻¹ dk⁻¹ infüzyon olarak uygulanıp, propofol 1,5-2 mg kg⁻¹ ve 0,1 mg kg⁻¹ vekuroniyum ile indüksiyon sağlandı. Anestezi idamesinde %2 sevofluran ve 4 L dk⁻¹ hava/O₂ karışımı kullanıldı. Cerrahi girişim süresince kontrollü hipotansiyon sağlamak için remifentanil infüzyonu ortalama arter basıncı (OAB) 60-70 mmHg arasında olacak şekilde ayarlandı. **Bulgular:** Grup L'de tüketilen ortalama remifentanil dozu Grup F'den anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,005). Grup L'de progesteron ve östrojen düzeyleri Grup F'den anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla p=0,017, p=0,015). Kontrollü hipotansiyon sırasında her iki grubun SAB ve OAB değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. **Sonuç:** Menstrüel siklusun ikinci fazındaki (luteal faz) hormonal değişikliklerin kontrollü hipotansiyon için kullanılan remifentanil gereksinimini artırdığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Menstrüel siklus; remifentanil; kontrollü hipotansiyon

ABSTRACT Objective: We aimed to evaluate the effect of hormonal changes in the luteal phase of menstrual cycle on the requirement of remifentanil in the patients undergoing elective septoplasty and tympanoplasty. **Material and Methods:** Sixty patients (ASA group I-II, ranged 18-47 years) scheduled for septoplasty or tympanoplasty were included into the study after the approval of the patients and local ethical committee. After monitoring, blood sample was taken to evaluate the serum levels of FSH, LH; estrogen and progesterone. Radial artery was cannulated for monitoring invasive blood pressure. Patients were allocated into two groups, and named as group F (Follicular group, patients with menstrual cycle days from 1 to 10 days), and group L (Luteal group, patients with menstrual cycle days from 18 to 24 days). All patients were given bolus dose remifentanil 1 µg kg⁻¹, followed by 0.25 µg kg⁻¹ min⁻¹ continuous infusion. Induction was induced with propofol 1.5-2 mg kg⁻¹ and 0.1 mg kg⁻¹ vecuronium. Anesthesia was maintained with 2% sevofluran and 4 L min⁻¹ air/O₂ mixture. Remifentanil infusion was modulated so that MAP was 60-70 mmHg throughout the surgery. **Results:** The requirement of remifentanil was significantly higher in group L than group F (p= 0.005). Estrogen and progesterone levels were significantly higher in group L than group F (p= 0.017, p= 0.015, respectively). SAP and MAP were not different between the groups. **Conclusion:** As a result; we have considered that the hormonal changes in the second (Luteal) phase of menstrual cycle increase the requirement of remifentanil which used for controlled hypotension.

Key Words: Menstrual cycle; remifentanil; hypotension, controlled

Östradiol ve progesteron yalnızca kadınlara özgü olarak ovaryan siklus sırasında büyük dalgalanmalar gösterir.¹ Siklusun fazlarıyla birlikte anestezi gereksiniminin,² postoperatif analjezik gereksiniminin ve bulantı kusma insidansının değişebileceği gösterilmiştir.^{3,4} Bundan yola çıkarak elektif cerrahilerin menstrüel siklusun folliküler fazında planlanmasının hastane maliyetini düşürebileceği belirtilmiştir.³ Yine siklusun luteal fazında ise luteinizan hormonların opiyoid reseptörlerinde de sensitizasyonuna neden olduğu ve ağrıya duyarlılığı artırdığı öne sürülmüştür.⁵

Siklusun luteal fazında ağrı duyarlılığının artışıyla orantılı olarak kan basıncının da daha yüksek seyrettiğini bildirilmektedir.⁶ Timpanoplasti, rinoplasti gibi cerrahilerde kan basıncının yüksek olması cerrahi için istenmeyen bir durumdur. Kontrollü hipotansiyon anestezi pratiğinde uygun hasta gruplarında uygulanan bir yöntem olup; timpanoplasti ve rinoplasti geçirecek olgularda kanamayı azaltarak cerraha iyi bir görüş alanı sağlar.⁷⁻¹²

Remifentanil son yıllarda gündeme gelen yeni bir opiyoid analjezik olup kontrollü potansiyon sağlamadaki etkinliği gösterilmiştir.⁷⁻¹⁰ Ancak menstrüel siklusun fazlarının kontrollü hipotansiyonda kullanılan remifentanil gereksinimi üzerine olan etkisi yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada elektif septoplasti veya timpanoplasti geçirecek olgularda, luteal fazdaki hormonal değişikliklerin remifentanil gereksinimi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik Kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra septoplasti veya timpanoplasti uygulanacak, ASA I-II grubu, 18-47 yaş arası toplam 60 olgunun çalışmaya alınması planlandı. Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, karaciğer veya böbrek hastalığı, serebrovasküler yetmezliği olan, alkol veya herhangi bir sedatif, opiyoid ajan kullanan, menstrüel düzensizliği olan, ovulatuvar siklusu etkileyecek ilaç veya hormon alan, amenoreli hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Premedikasyon uygulanmayan olguların operasyon odasına alındıktan sonra EKG, kalp atım hızı

(KAH), noninvaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu monitörize edildi. Periferik ven kanülasyonu sonrası serum FSH, LH, östrojen ve progesteron örnekleme için 5 mL kan alınıp, 5 mL kg⁻¹ iv Laktatlı Ringer infüzyonu uygulandı. İndüksiyon öncesinde, %2 prilokain ile lokal anestezi altında invaziv arteriyel kan basıncı monitorizasyonu için radiyal arter kanüle edildi.

Tüm olgulardan menstrüel siklusuyla ilgili bilgi alındı. Menstrüel siklusun günleri son siklusun ilk gününden itibaren saymaya başlanarak belirlendi. Menstrüel siklusun 1-10. gününde olan olgular Grup F (Foliküler) ve menstrüel siklusun 18-24. gününde olan olgular ise Grup L (Luteal) olarak adlandırıldı. Olguların izlenmesi olguların hangi grupta olduğunu bilmeyen aynı anesteziyolog tarafından yapıldı. Tüm olgulara, remifentanil 1 µg kg⁻¹ bolus doz (60 sn'de) ve sonrasında 0.25 µg kg⁻¹dk⁻¹ infüzyon olarak uygulanıp, propofol 1.5-2 mg kg⁻¹ ve 0.1 mg kg⁻¹ vekuronyum ile indüksiyon sağlandı. Anestezinin idamesinde %2 sevofluran ve 4 L dk⁻¹ hava/O₂ karışımı kullanıldı. Tüm olgular dakika solunum sayısı 10-12, tidal volüm 6-8 mL kg⁻¹ ve ETCO₂ 35-45 olacak şekilde ventile edildi. Cerrahi süresince kontrollü hipotansiyon remifentanil (mL'de 25 µg) infüzyonu ile sağlandı ve infüzyon hızı ortalama arter basıncı (OAB) 60-70 mmHg arasında olacak şekilde ayarlandı. OAB > 70 mmHg ise remifentanil dozu %100 artırılıp 5 dk beklenecek, yanıt alınamayan olgularda sevofluran konsantrasyonları %0.5 artırıldı. İki kez doz ayarlamasına karşın OAB < 70 mmHg ulaşılamayan olgularda 0.5 mg iv metoprolol 5 dk'lık aralar ile uygulandı. OAB < 60 mmHg ise, önce remifentanil infüzyon hızı %50 azaltılıp 5 dk beklendi ve yanıt alınamayan olgularda sevofluran konsantrasyonları %0.5 azaltıldı. İki kez doz ayarlamasına karşın yanıt alınamayan olgularda 10 mg efedrin uygulandı. Bradikardi KAH < 45 atım dk⁻¹ olarak tanımlandı ve geliştiğinde iv 0,5 mg atropin ile tedavi edildi.

Hemodinamik parametreler (SAB, OAB, KAH); bazal, indüksiyon öncesi, entübasyon öncesi ve sonrası, ekstübasyondan önce ve ekstübasyondan sonra kaydedildi. Tüm olgularda kontrollü hipotansiyon süresince 2 dk ara ile SAB, OAB ve KAH değerlerinin kaydı sürdürüldü. Ancak stan-

ardizasyonu sağlamak amacıyla her iki grupta, en kısa operasyon süresi olması nedeniyle ilk 48 dk'lık ölçümler karşılaştırma için kullanıldı. Tüm olgularda toplam kullanılan remifentanil miktarı kaydedildi.

Cerrahi işlemin bitiminde kas gevşetici etkisinin sonlandırılması 20 µg kg⁻¹ atropin + 50 µg kg⁻¹ neostigmin ile sağlandı. Derlenme odasında izlenen olgular, Aldrete derlenme skoru 9 ve üzerinde olduğunda servislerine taburcu edildi.

Ortalama kan basıncını 65 mmHg sağlamak amacıyla Power: 0.80, alfa 0.05 için her grupta en az 28 olgunun çalışmaya alınması gerektiği saptandı. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ilişki katsayılarını bulurken "Pearson correlation coefficient", gruplar arası fark olup olmadığını inceleyen de "Independent t testi" kullanıldı. Değerler ortalama±standart deviasyon (SD) olarak verildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

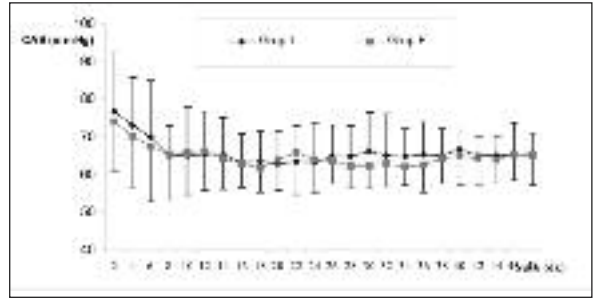
BULGULAR

Grupların bireysel özellikleri benzer bulundu (Tablo 1).

Hemodinamik parametreler (SAB, OAB, KAH) açısından; bazal, indüksiyon öncesi, entübasyon öncesi ve sonrası, ekstübasyondan önce ve ekstübasyondan sonra gruplar arası fark saptanmadı. Kontrollü hipotansiyon süresince grupların OAB (Şekil 1), SAB ve KAH değerleri benzer bulundu. Olguların hiç birinde kan basıncı regülasyonunu sağlamak için ek metoprolol veya efedrin gereksinimi olmadı. Grup F'de 1, Grup L'de 1 olmak üzere toplam 2 olguda atropinle tedavi edilen bradikardi gelişti.

TABLO 1: Olguların bireysel özellikleri (Ort. ± SD, n).

	Grup F (n:30)	Grup L(n:30)
Yaş (yıl)	24.8 ± 5.7	27.2 ± 5.8
Ağırlık (kg)	60.7 ± 9.5	60.0 ± 9.5
Boy (cm)	164.8 ± 5.6	163.3 ± 5.1
ASA I/II	29/1	29/1
Operasyon türü (n)		
Rinoplasti / Timpanoplasti	15/15	16/14



ŞEKİL 1: Grupların kontrollü hipotansiyon süresince OAB değerleri (Ort. ±SD).

TABLO 2: Grupların hormon değerleri ve remifentanil gereksinimi (Ort.±SD).

	Grup F (n=30)	Grup L (n=30)
FSH (mIU mL ⁻¹)	4.46 ± 1.7	3.83 ± 2.1
LH (mIU mL ⁻¹)	8.16 ± 8.9	8.16 ± 9.0
Östrojen (pg mL ⁻¹)	62.16 ± 61	119.7 ± 82*
Progesteron (ng mL ⁻¹)	2.86 ± 2.6	5.00 ± 3.6*
Remifentanil gereksinimi (µg)	472 ± 28	858 ± 58*

*Grup F ile karşılaştırıldığında (p< 0.05) FSH:follikül stimulan hormon; LH:luteinizan hormon.

Grup L'de tüketilen ortalama remifentanil dozu (858 ± 58 µg), Grup F'den (472 ± 28 µg) anlamlı olarak yüksek bulundu (p= 0.005) (Tablo 2). Grup L'de progesteron ve östrojen düzeyleri Grup F'den anlamlı olarak yüksek saptandı (Grup L, Progesteron= 5.00 ± 3.6, Östrojen=119.7 ± 82; Grup F, Progesteron=2.86 ± 2.6, Östrojen= 62.16 ± 61) (sırasıyla p= 0.017, p= 0.015) (Tablo 2). Grupların FSH ve LH değerleri benzer bulundu (Tablo 2).

TARTIŞMA

Menstrüel siklusun folliküler ve luteal fazı arasında östrojen ve progesteron düzeyleri büyük değişim gösterir. Preovulatuvar fazda kandaki progesteron miktarı <1 mg/dL, iken ovulasyon sonrası miktarı artar ve 8. günde luteinizan hormonlar pik yapar.² Sonuçta hormonların fazlar arası değişikliği anestezi açısından ağrı duyarlılığını değiştirebilir¹³ veya kan plazma volümünü etkileyebilir.^{14,15} İntraoperatif kan basıncı regülasyonunun sağlanmasında bu iki faktör önemli etmenlerdir. Bu nedenle çalışmamızda grupları menstrüel siklusun 1-10. günleri ile 18-24. günlerinde olan olgulardan oluşturduk.

Akut ağrı tipik olarak ağrının şiddeti ile orantılı bir nöroendokrin stres yanıtla birlikte. Kardiyovasküler etkiler sıklıkla ön plandadır ve hipertansiyon, taşikardi, artmış miyokardial iritabilite ve artmış sistemik vasküler direnç vardır.¹⁶ Pfleeger ve ark.⁶ luteal fazdaki artmış ağrı duyarlılığı ile kan basıncı yüksekliği arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle luteal fazdaki olguların ağrıya daha duyarlı olmaları kontrollü hipotansiyonu sağlayacak remifentanil gereksiniminin artışının nedeni olabilir.

Riley ve ark.¹⁷ menstrüel siklusun luteal fazında; değişen uyarı tipine göre ağrı duyarlılığının farklı olabileceğini bildirmişlerdir. Luteal fazda elektriksel uyarının doğurduğu ağrıya karşı daha fazla tolerans olmasına karşın, mekanik ve termal uyarıya ağrı duyarlılığı daha fazladır. Cildin mekanik olarak uyarılmasını takiben oluşan ağrıya toleransın menstrüel siklusun folliküler fazında daha iyi olduğu gösterilmiştir.^{13,17} Çalışmamızda luteal fazdaki olgularda remifentanil gereksinimi arttı. Bunun olası nedeni lütenizan hormon düzeyine bağlı olarak opioid reseptörlerinin desensitizasyonu⁵ veya hormonal değişikliklerin afferent ağrı yollarını modifiye etmesi¹ ve sonuçta ağrı duyarlılığının artması olabilir. Olgularda septoplasti veya timpanoplasti için uygulanan cerrahi, mekanik ve termal uyarı tipini gerektiriyordu. Elektriksel uyarı hiç kullanılmadı.

Tofoli ve ark.⁵ dental anestezi uyguladıkları hastalarda menstrüel siklusun fazlarıyla injeksiyon ağrısı arasında bir ilişki olmadığını söylemişlerdir. Bunun nedeni hasta gruplarına lokal dental injeksiyon uygulaması olabilir. Diğer yandan Erden ve ark.² çalışmalarında progesteronun analjezik etkili

olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar buldukları sonucun diğer çalışmalarla çelişkili olmasının nedeninin luteal fazda değişen ilaç metabolizmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Pecins ve ark.¹⁸ gonadal steroidlerin kan basıncı kontrolü ve sıvı dengesini etkilediğini rapor etmişlerdir. Kan basıncı ve sıvı regülasyonu için plazma volümü ve ekstrasellüler sıvı volümünün yeterli olması gereklidir. Stachenfeld ve ark.¹⁴ progesteronun östradiolden bağımsız olarak plazma volümünü artırdığını bildirilmişlerdir. Stachenfeld ve ark.¹⁵ progesteronu östrojenle birlikte verdikleri olgularda ekstrasellüler sıvı volümü artmıştır. Çalışmamızda luteal faz olgularındaki artmış östrojen ve progesteron düzeylerinin plazma volümü ve ekstrasellüler sıvı volümüne etkisi remifentanil gereksiniminin daha fazla olmasının nedeni olabilir.

Driziene ve ark.¹⁹ kan basıncının gündüzle gece arasında sirkadiyan ritm izlemekle birlikte menstrüel siklusun fazlarına göre farklı olmadığını vurgulamıştır. Chidambaram ve ark.²⁰ çalışmasında luteal fazda dolaşımdaki renin anjiyotensin sistem komponentlerinin artışına karşın sistemin bunlara kör kaldığını, aktive olmak yerine baskılandığını, sonuçta luteal ve folliküler fazda renal ve periferik hemodinamik yanıtın benzer olduğu söylenmiştir. Hastanemizde serum renin anjiyotensin sistem komponentleri çalışılmadığı için olgularımızın kan basıncına olabilecek etkisini değerlendiremedik.

Sonuç olarak, menstrüel siklusun luteal fazında planlanan timpanoplasti ve septoplastilerde, kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla kullanılan remifentanil gereksiniminin arttığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Lenzmeier B, Moore RL, Cordts P, Garrett N. Menstrual cycle-related variations in postoperative analgesia with the preemptive use of N-methyl D-aspartate antagonist ketamine: a pilot study. *Dimens Crit Care Nurs* 2008;27(6):271-6.
2. Erden V, Yangin Z, Erkalp K, Delatioğlu H, Bahçeci F, Seyhan A. Increased progesterone production during the luteal phase of menstruation may decrease anesthetic requirement. *Anesth Analg* 2005;101(4):1007-11.
3. Sener EB, Kocamanoglu S, Cetinkaya MB, Ustun E, Bildik E, Tur A. Effects of menstrual cycle on postoperative analgesic requirements, agitation, incidence of nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(1):49-53.
4. Yaşar MA, Erhan ÖL, Yücel O, Uğur F, Abdulhayağlı B. [Influence of menstrual cycle on postoperative nausea and vomiting]. *J Turkish Anaesthesiology and Reanimation Society* 1995;23(4):176-8.
5. Tófoli GR, Ramacciato JC, Volpato MC, Meechan JG, Ranali J, Groppo FC. Anesthetic efficacy and pain induced by dental anesthesia: the influence of gender and menstrual cycle. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(2):e34-8.

6. Pflieger M, Straneva PA, Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS. Menstrual cycle, blood pressure and ischemic pain sensitivity in women: a preliminary investigation. *Int J Psychophysiol* 1997;27(2):161-6.
7. Degoute CS, Ray MJ, Gueugniaud PY, Dubreuil C. Remifentanil induces consistent and sustained controlled hypotension in children during middle ear surgery. *Can J Anaesth* 2003;50(3):270-6.
8. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M, Dubreuil C, Banssillon V. Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. *Can J Anesth* 2001;48(1):20-7.
9. Sivrikaya GU, Erol MK, Hancı A, Kılıç LT, Do-brucalı H. [Comparison of the remifentanil sevoflurane and remifentanil propofol hypotensive anesthesia middle ear surgery]. *J Turkish Anaesthesiology and Reanimation Society* 2005;33(5):400-5.
10. Tavlan A, Topal A, Tuncer S, Kara İ, Otelcioğlu Ş. [Comparison of remifentanil combined with propofol or desflurane anesthesia on hemodynamics and recovery]. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2006;4(3):95-100.
11. Bonnet C, Roche B, d'Athis F, du Cailar J. [Nicardipine vs trinitrin for controlled hypotension in maxillo-facial surgery]. *Cah Anesthesiol* 1992;40(3):171-5.
12. Nassery W. [Rhinoplasty using controlled hypotension]. *Z Plast Chir* 1981;5(2):117-22.
13. Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(4):485-501.
14. Stachenfeld NS, Taylor HS. Progesterone increases plasma volume independent of estradiol. *J Appl Physiol* 2005;98(6):1991-7.
15. Stachenfeld NS, Taylor HS. Effects of estrogen and progesterone administration on extracellular fluid. *J Appl Physiol* 2004;96(3):1011-8.
16. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Pain Management. Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. New York: Mc-Graw Hill; 2002. p. 320.
17. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999;81(3):225-35.
18. Pecins-Thompson M, Keller-Wood M. Effects of progesterone on blood pressure, plasma volume, and responses to hypotension. *Am J Physiol* 1997;272(1 Pt 2):R377-85.
19. Driziene Z, Jakutiene E, Stakisaitis D, Pundziene B, Sveikata A. Characteristics of gender-related circadian arterial blood pressure in healthy adolescents. *Medicina (Kau-nas)* 2008;44(10):768-74.
20. Chidambaram M, Duncan JA, Lai VS, Cattran DC, Floras JS, Scholey JW, et al. Variation in the renin angiotensin system throughout the normal menstrual cycle. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):446-52.