

Granisetronun Spinal Anestezi Kaynaklı Hipotansiyona Etkisi

Effects of Granisetron on Spinal Anesthesia-Induced Hypotension

Cem Koray Çataroğlu ©
Alp Alptekin ©
Aysel Gezer ©
Murat Sayın ©
Aslı Dönmez ©

Öz

Amaç: Bulantı kusma profilaksisi için kullanılan intravenöz granisetronun spinal anestezi kaynaklı hipotansiyon ve bradikardi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Spinal anestezi altında elektif opere edilen, ASA 1-2 sınıfında olan 120 hasta rastgele olarak Grup G (Granisetron; n=60) ve Grup P (Plasebo; n=60) gruplarına ayrıldı. Spinal anestezi-den 5 dk önce, G grubuna 10 mL %0.9 serum fizyolojikle seyreltilmiş 1 mg intravenöz granisetron ve P grubuna ise 10 mL intravenöz %0.9 serum fizyolojik uygulandı. İki gruptaki tüm hastalara 15 mg hiperbarik bupivakain %0.5 ile L4-5 seviyesinden spinal anestezi yapıldı. Motor blok derecesi ve seviyesi, sensoryal blok seviyesi ve hemodinamik veriler, anestezi-den önce bir kez ve sonra ise 20 dk boyunca her 5 dk'da bir kaydedildi.

Bulgular: Her iki grubun demografik verilerinde anlamlı fark yoktu. İlk değerlere göre hemodinamik verilerde her iki grupta da düşme görülse de G grubunda sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Kalp atım hızında anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: İntravenöz olarak uygulanan granisetron spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyonu azaltır, ancak kalp atım hızı üzerine belirgin etkisi yoktur.

Anahtar kelimeler: Spinal anestezi, hipotansiyon, arter basıncı, granisetron, kalp atım hızı

ABSTRACT

Objective: It was aimed to evaluate the effect of intravenous (IV) granisetron used for nausea and vomiting prophylaxis on hypotension and bradycardia caused by spinal anesthesia.

Methods: 120 ASA 1-2 patients undergoing elective surgery under spinal anesthesia were randomly divided into Group G (Granisetron; n=60) and Group P (Placebo; n=60) groups. Five minutes before spinal anesthesia, Group G received 1 mg intravenous granisetron diluted in 10 mL of isotonic sodium chloride solution and Group P received 10 mL of isotonic sodium chloride solution. Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine 0.5%, 15 mg at the level of L4-5 was applied for both groups. Hemodynamic data, sensory and motor block parameters were recorded before and after spinal anaesthesia every 5 minutes during 20 minutes of surgery.

Results: There was no difference in the demographic data of both groups. Although hemodynamic data showed a decrease in both groups according to initial values, blood pressure measurements in group G were significantly higher than the first measure values. There was no significant difference in heart rate values between the groups.

Conclusion: Intravenous granisetron reduces hypotension after spinal anesthesia, but it has no significant effect on heart rate.

Keywords: Spinal anaesthesia, hypotension, arterial pressure, granisetron, heart rate

Received/Geliş: 12 February 2021

Accepted/Kabul: 30 March 2021

Publication date: 28 April 2021

Cite as: Çataroğlu CK, Alptekin A, Gezer A, Sayın M, Dönmez A. Granisetronun spinal anestezi kaynaklı hipotansiyona etkisi. JARSS. 2021;29(2):132-9.

Cem Koray Çataroğlu

TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Hastanesi,
Ankara - Türkiye

✉ koraycataroglu@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1729-1628

A. Alptekin 0000-0002-6975-3954

M. Sayın 0000-0003-3479-6185

A. Dönmez 0000-0002-7378-1632

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Ankara, Türkiye

A. Gezer 0000-0002-8382-9775

Sağlık Bakanlığı Bitlis Tatvan

Devlet Hastanesi

Bitlis, Türkiye



GİRİŞ

Günümüzde yaygın olarak kullanılan spinal anestezi, sayısız avantajlarına rağmen, hipotansiyon, baş ağrısı, bel ağrısı, nörolojik sekeller, bulantı/kusma, menenjit ve meningismus, idrar retansiyonu gibi komplikasyonları olan bir yöntemdir ⁽¹⁾. Spinal anesteziye bağlı hipotansiyon, en sık rastlanan komplikasyondur ⁽²⁾. Non-obstetrik popülasyonda hipotansiyon ve bradikardi insidansı sırasıyla %33 ve %13 olarak rapor edilmiştir ^(3,4).

Hipotansiyon ve bradikardinin nedeni sempatik blokaja bağlı sistemik vasküler direnç ve kalp debisindeki azalma ile parasempatik sistemin kısmi hâkimiyeti, Bezold-Jarish refleksinin (BJR) aktive olması ve baroreseptör aktivitesindeki artıştır. BJR'yi mekanoreseptör ve kemoreseptör stimülasyonu tetikler. Her iki reseptör de spinal blok sonrası hipotansiyon ve bradikardiden sorumludur ⁽¹⁾.

Günümüzde spinal anesteziye bağlı gelişen hipotansiyon profilaksisi ve tedavisinde, venöz dönüşü artıran fizik yöntemler, intravenöz sıvı yüklenmesi ve çeşitli vazopressörler kullanılması gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler ayrı ayrı veya birlikte kullanılabilirse de hala ideal profilaksi konusu netlik kazanmamıştır ^(2,5,6).

Bazı çalışmalarda, kan hacmi azaldığında BJR'nin serotonin tarafından aktive edildiği ⁽⁷⁻⁹⁾ ve 5-HT3 reseptör antagonistleri ile BJR'nin inhibe edilebildiği gösterilmiştir ^(9,10). Bazı insan ve hayvan çalışmaları da BJR'nin 5-HT3 antagonistleri ile azaltılabileceğini desteklemektedir ⁽¹⁰⁻¹³⁾. Granisetron, bulantı/kusma tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir 5-HT3 reseptör antagonistidir.

Çalışmamızın amacı; bulantı/kusma profilaksisinde kullandığımız intravenöz (iv) granisetronun spinal anestezi kaynaklı hipotansiyon ve bradikardi üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizin 12.06.2017 tarihli Etik Kurul onayı (Etik kurul onay No. 39/03) alındıktan sonra çalışmaya

alınacak hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildi, aydınlatılmış onamları ve yazılı izinleri alındı. Çalışmaya 20-70 yaş arası, ASA (American Society of Anesthesiologist) sınıflamasına göre ASA değeri I ve II olan, minor elektif cerrahi için spinal anestezi uygulanan toplam 120 hasta dahil edildi.

Operasyon öncesinde yüksek ateşi ($>37.3^{\circ}\text{C}$), spinal anestezi için kontraendikasyonu, granisetron ve lokal anestetik allerjisi, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, mental ve nörolojik hastalığı olan, hipotansiyona yol açan ilaç tedavisi alan hastalar ile çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Spinal anestezi uygulanan ancak "pin-prick" testi ile sensoriyal blok seviyesi yetersiz kalan ve bu nedenle genel anestezi uygulanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Premedikasyon yapılmadan ameliyat odasına alınan hastalara standart elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen satürasyonu (SpO_2), non-invaziv arteriyel kan basıncı (Sistolik Arter Basıncı=SAB, Diastolik Arter Basıncı=DAB, ortalama arter basınçları=OAB) monitörizasyonları uygulandı. 20G periferik venöz kanül ile damar yolu açıldı. Ameliyat odasının sıcaklığı $22-24^{\circ}\text{C}$ arasındaydı ve kullanılan tüm ilaç ve mayiler oda sıcaklığında bekletildi.

Hastalar kapalı zarf yöntemiyle rastgele olarak 2 gruba ayrıldı, Grup G (Granisetron) ($n=60$) ve Grup P (Plasebo) ($n=60$) olarak adlandırıldı. Grup G'ye spinal anestezi yapılmadan 5 dk önce 10 mL %0.9'luk serum fizyolojik ile seyreltilen 1 mg granisetron (Neoset 1 mg mL^{-1} , 3 mL, Deva Holding) iv (30 saniyede yavaş) uygulandı. Grup P'ye ise spinal anesteziden 5 dk önce 10 mL %0.9 serum fizyolojik iv (30 saniyede yavaş) verildi.

İlaçlar verilmeden ve spinal anesteziden önceki SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO_2 değerleri kaydedildi. 500 mL %0.9 NaCl ile hidrasyonu sağlanan hastalara oturur pozisyonda antisepsi kurallarına uyularak 24 G "Quincke" iğne ile $\text{L}_4\text{-L}_5$ interspinal aralıktan dural ponksiyon yapıldı. BOS'un serbestçe akışı görülüp, 3 mL (15 mg) %0.5 hiperbarik bupivakain (Marcaine Spinal Heavy %0.5 4 mL, Astra Zeneca İlaç San. Tic.

A.Ş. İstanbul) solüsyonu uygulandı. Uygulamayı takiben hastalar supin pozisyona alındı.

Spinal anestezi sonrası, 20 dk boyunca 5 dk aralıklarla SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO₂ ölçülerek kaydedildi. Granisetron veya serum fizyolojik verilmeden önceki değer baz alınarak, bazal değerine göre SAB'nın %25'ten fazla azalması veya 90 mmHg'nın altına inmesi hipotansiyon olarak değerlendirildi. SAB'nın 90 mmHg'nın altına indiğinde, öncelikle 5mg efedrin iv verildi, yeterli etki gözlenmediğinde aynı doz yinelenildi. KAH'nın 50/dk'nın altında olması bradikardi olarak değerlendirildi ve iv 0.5 mg atropin verildi. Bulantı/kusma, bradikardi, dispne, kaşıntı ve titreme gibi komplikasyonlar spinal anestezi sonrası ilk 20 dk boyunca 5 dk aralıklarla kaydedildi.

Pin-prick metodu ile duyuşal blok seviyesi ölçüldü. Motor blok derecesi modifiye Bromage skalası kullanılarak değerlendirildi. Ponksiyondan sonra ilk 20 dk boyunca her 5 dk bir duyuşal blok seviyeleri ve motor blok derecesi kaydedildi.

Hastalar, cerrahi bittikten sonra derlenme odasında takip edildi. Vital fonksiyonları stabil olan, komplikasyon gelişmeyen ve duyuşal blok seviyesi T10'un altına gerileyen hastalar servise nakledildi.

İstatistiksel Analiz

Bazale göre, herhangi bir takip zamanında ortalama kan basıncında meydana gelen yüzdesel değişim yönünden Student's t testine göre 0.80'lik bir etki büyüklüğü dikkate alındığında, kontrol ve granisetron grupları arasındaki farkın %90 güç ve Bonferroni düzeltmesine göre %5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için grupların her 1'ine en az 55'er kişinin dâhil edilmesi öngörülmüştür. 0.80'lik etki büyüklüğü klinik öngörüler doğrultusunda dikkate alınmıştır. Örneklem genişliği hesaplamaları G*Power 3.0.10. (Franz Faul, Universität Kiel, Kiel, Germany) paket programında yapılmıştır.

Verilerin analizi SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc. Released 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc.) paket programında yapıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterip göster-

mediği Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, nicel değişkenler için ortalama±standart sapma veya medyan (çeyrekler arası genişlik) şeklinde, kategorik değişkenler ise frekans ve (%) biçiminde gösterildi.

İki grup arasında normal dağılım gösteren değişkenler Student's t testi ile normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher'in kesin ki-kare ve Yates'in süreklilik düzeltmeli ki-kare testi kullanıldı. İzlem zamanlarına göre elde edilen ölçümlerde yüzde değişim değerleri hesaplanarak gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Gruplar içerisinde izlem zamanlarına göre hemodinamik ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı tekrarlı ölçümler varyans analizinde Wilks'in Lambda testi kullanılarak, motor blok ve duyuşal blok seviyelerindeki değişimin anlamlılığı Friedman testiyle araştırıldı. Wilks'in Lambda veya Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması hâlinde farka neden olan izlem zaman(lar)ını saptamak amacıyla sırasıyla; Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma veya Wilcoxon İşaret testleri kullanıldı. Aksi belirtilmedikçe p<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için bu çalışmada Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.649 ve p=1.000). Ortalama vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve beden kitle indeksi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.910; p=0.127 ve p=0.353). ASA dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.844) (Tablo I).

Kontrol ve Granisetron grupları arasında bazal hemodinamik ölçümler yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık gözlenmedi (p>0.05) (Tablo II).

Kontrol grubunun sistolik, diastolik ve ortalama kan

Tablo I. Grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=60)	Granisetron (n=60)	p-değeri
Yaş (yıl)	44.2±16.6	42.9±14.1	0.649 [†]
Cinsiyet			
Kadın	20 (%33.3)	21 (%35.0)	1.000 [‡]
Erkek	40 (%66.7)	39 (%65.0)	
Vücut ağırlığı (kg)	81.2±15.1	80.9±13.8	0.910 [†]
Boy uzunluğu (cm)	171.1±9.2	168.5±9.1	0.127 [†]
Beden kitle indeksi (kg m ⁻²)	27.8±4.9	28.6±5.2	0.353 [†]
ASA			
I	20 (%33.3)	18 (%30.0)	0.844 [‡]
II	40 (%66.7)	42 (%70.0)	

[†]Student's t testi, [‡]Süreklilik düzeltmeli Ki-kare testi

Tablo II. Gruplara göre bazal hemodinamik ölçümleri

	Kontrol (n=60)	Granisetron (n=60)	p-değeri [†]
Sistolik kan basıncı (mmHg)	134.32±12.90	134.45±15.59	0.959
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79.48±11.00	78.70±12.22	0.713
Ortalama kan basıncı (mmHg)	98.33±11.54	97.75±11.59	0.783
Kalp atım hızı (atım dk ⁻¹)	77.63±15.56	77.57±15.59	0.981
Saturasyon (%)	96.82±1.81	96.18±2.88	0.153

Veriler ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi, [†]Student's t testi.

Tablo III. Grup içi izlem zamanlarına göre hemodinamik ölçümlerin karşılaştırılması

	0. dk	5. dk	10. dk	15. dk	20. dk	p-değeri [†]
Sistolik kan basıncı (mmHg)						
Kontrol	134.32±12.90	125.27±14.75 ^a	121.73±13.93 ^a	111.12±13.48 ^{a,b,c}	108.25±12.62 ^{a,b,c}	<0.001
Granisetron	134.45±15.59	127.50±15.80 ^a	125.25±14.39 ^a	124.90±15.60 ^a	124.08±14.39 ^a	<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)						
Kontrol	79.48±11.00	72.40±11.31 ^a	70.67±13.62 ^a	65.32±11.69 ^{a,b,c}	64.70±9.79 ^{a,b,c}	<0.001
Granisetron	78.70±12.22	74.05±12.24 ^a	72.40±11.07 ^a	72.83±12.38 ^a	71.70±11.00 ^a	<0.001
Ortalama kan basıncı (mmHg)						
Kontrol	98.33±11.54	90.85±11.77 ^a	88.55±13.04 ^a	81.92±11.73 ^{a,b,c}	80.73±10.21 ^{a,b,c}	<0.001
Granisetron	97.75±11.59	92.30±12.39 ^a	90.55±11.29 ^a	91.27±12.82 ^a	89.77±11.39 ^a	<0.001
Kalp atım hızı (atım dk ⁻¹)						
Kontrol	77.63±15.56	75.47±16.66	73.08±15.51	71.95±14.00 ^d	70.73±13.69 ^{a,e}	<0.001
Granisetron	77.57±15.59	78.10±14.21	77.98±13.01	75.38±13.38	73.32±12.66 ^{a,b,c}	<0.001
Saturasyon						
Kontrol	96.82±1.81	97.72±1.78 ^a	98.08±1.57 ^a	97.83±1.44 ^a	97.97±1.67 ^a	<0.001
Granisetron (%)	96.18±2.88	96.73±2.78	97.37±2.58 ^{a,b}	97.78±2.63 ^{a,b}	97.72±2.45 ^{a,b}	<0.001

Veriler ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi. [†]Gruplar içerisinde izlem zamanları arasında yapılan karşılaştırmalar. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (Wilks'in Lambda testi). ^a: 0. dk ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001). ^b: 5. dk ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001). ^c: 10. dk ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001). ^d: 0. dk ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.003). ^e: 5. dk ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.021).

basınçları, tüm izlem zamanlarında bazal ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı azaldı (p<0.001). Yine 15. ve 20 dk'lardaki ölçümlerde 5. ve 10. dk ölçümlerine kıyasla istatistiksel olarak azalmıştı (p<0.001). Granisetron grubunda da sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları, tüm izlem zamanlarında bazal ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı azaldı (p<0.001). Kontrol grubunun 15 ve 20. dk'lardaki kalp atım hızı 0. dk'ya göre anlamlı olarak düştü (sırasıyla p=0.003 ve p<0.001). Yine, 20. dk'daki kalp atım hızı 5. dk'ya göre daha yavaştı (p=0.021). Granisetron grubunun 20. dk'daki kalp atım hızı, tüm izlem zamanlarından (15. dk hariç) istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (p<0.001). Kontrol grubunda 5, 10, 15 ve 20. dk'lardaki SpO₂ değerleri, bazale göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Granisetron grubunda ise

bazale göre 10, 15 ve 20. dk'lardaki SpO₂ değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). Ayrıca, 10, 15 ve 20. dk'lardaki SpO₂ değerleri de 5. dk'ya göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p<0.012; p<0.001 ve p<0.001) (Tablo III).

Kontrol ve granisetron grupları arasında bazale göre sırasıyla; 5. ve 10. dk'lardaki sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçlarındaki yüzdesel değişimler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.005). Buna karşın bazale göre sırasıyla; 15. ve 20. dk'lardaki sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları yüzdesel olarak kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha az azalmıştı (p<0.001) (Tablo IV).

Tablo IV. Başlangıca göre diğer izlem zamanlarında sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncında meydana gelen yüzdesel değişimler

	Kontrol (n=60)	Granisetron (n=60)	p-değeri [†]
Sistolik kan basıncı			
5. dk	-6.70±6.89	-5.04±6.45	0.176
10. dk	-9.25±7.37	-6.47±8.15	0.053
15. dk	-17.10±8.01	-6.81±8.31	<0.001
20. dk	-19.27±7.05	-7.35±7.95	<0.001
Diastolik kan basıncı			
5. dk	-8.48±11.54	-5.35±11.81	0.144
10. dk	-10.90±12.99	-7.42±10.07	0.104
15. dk	-17.50±11.48	-7.14±10.04	<0.001
20. dk	-18.07±10.66	-8.44±8.94	<0.001
Ortalama kan basıncı			
5. dk	-7.42±7.87	-5.43±7.89	0.170
10. dk	-9.91±8.61	-7.11±7.75	0.064
15. dk	-16.43±9.45	-6.50±8.33	<0.001
20. dk	-17.61±8.05	-7.97±7.22	<0.001

Veriler ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi. [†]Student's t testi.

Tablo V. Gruplara göre olguların diğer klinik sonuçları

	Kontrol (n=60)	Granisetron (n=60)	p-değeri [†]
Efedrin kullanımı n(%)	7 (%11.7)	1 (%1.7)	0.061 [†]
Bradikardi n(%)	7 (%11.7)	1 (%1.7)	0.061 [†]
Bulantı/Kusma n(%)	6 (%10.0)	0 (%0.0)	0.027 [†]
Dispne n(%)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Kaşıntı n(%)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Titreme n(%)	9 (%15.0)	2 (%3.3)	0.058 [†]

[†]Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi. [‡]Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare testi.

Gruplar arasında sırasıyla; 5, 10, 15 ve 20. dk'lardaki motor ve duyuşal blok seviyeleri yönünden "Bonferroni Düzeltmesi"ne göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.0125).

Hem kontrol hem de granisetron gruplarının motor blok seviyeleri; 10, 15 ve 20. dk'larda 5. dk'ya, 15 ve 20. dk'larda da 10. dk'ya göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Kontrol grubunun 15. ve 20. dk'lardaki motor blok seviyeleri arasında Bonferroni düzeltmesine göre anlamlı fark yokken (p=0.014), granisetron grubunun 20. dk'daki motor blok seviyesi 15. dk'dakinden anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). Kontrol ve granisetron gruplarının duyuşal blok seviyeleri incelendiğinde, 10, 15 ve 20. dk'larda 5. dk'ya göre, 15 ve 20. dk'larda 10. dk'ya göre, 20. dk'da 15. dk'ya göre blok seviyelerinde anlamlı yükselme olduğu bulunmuştur (p<0.001).

Kontrol ve granisetron grupları arasında 5. dk'ya göre sırasıyla; 10, 15 ve 20. dk'larda, 10. dk'ya göre 15 ve 20. dk'larda ve de 15. dk'ya göre 20. dk'da motor ve duyuşal blok seviyesinde meydana gelen değişimler yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0.0083).

Kontrol grubu ile granisetron grubu arasında efedrin kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.061). Yine gruplar arasında bradikardi ve titreme görülme sıklıkları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.061 ve p=0.058). Buna karşın, kontrol grubunun bulantı/kusma insidansı granisetron grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0.027). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte kontrol grubunun efedrin kullanımı ile titreme ve bradikardi sıklığı granisetron grubuna göre daha yüksekti (Tablo V).

TARTIŞMA

Bulantı/kusma profilaksisinde kullandığımız intravenöz granisetronun spinal anestezi kaynaklı hipotansiyon ve bradikardi üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda, granisetron verilmiş hastalarda hipotansiyon sıklığının daha az, hemodinamik stabilizasyonun daha iyi olduğunu bulduk.

Spinal anestezi sırasında görülen hipotansiyon sıklığı, farklı çalışmalarda %5-77 aralığında değişmektedir (4,14,15). Hipotansiyonun temel nedeni; sempatik sinir blokajı nedeniyle vasküler direncin düşmesi, gelişen vazodilatasyon sonucu kanın periferde göllenmesi ve venöz dönüşünün azalmasıdır (2,3,6). Diğer bir neden de parasempatik aktivitenin artmasına bağlı vagal sinir uçlarındaki kemoreseptörün (5-HT3 reseptörleri) ve sol ventrikülde bulunan hipervolemi, hipovolemi duyarlı mekanoreseptörün uyarılması sonucu Bezold-Jarisch refleksinin (BJR) tetiklenmesidir (7,16-18).

Eksojen serotoninin BJR ile ilişkili olarak bradikardi ve hipotansiyon oluşturduğunu gösteren çalışmalar vardır (19-21). White ve ark. (10) tavşanlarda iv granisetron uygulamasının, BJR aktivasyonuna bağlı gelişen hipotansiyon ve paradoksal bradikardiyi önlediğini bildirmişlerdir. Yine benzer olarak, iv granisetronun eğik

masa testine (*tilt table test*) bağlı senkopun tekrarını hastaların %47'sinde önlediği saptanmıştır ⁽²²⁾. Chatterjee ve ark. ⁽²³⁾ yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada, elektif sezaryen olan hastalarda, plasebo grubunda %67 olguda hipotansiyon gördüklerini ancak granisetron kullanılan olgularda hipotansiyon sıklığının %33 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, granisetron, spinal anestezi sırasında görülen hipotansiyon, bradikardi ve vazopressör kullanımını önlemek amacıyla kullanılmıştır. Çalışmamızda, iv 1 mg granisetronun olumlu hemodinamik etkileri erken dönemde (5. ve 10. dk'larda) ortaya çıkmamakla beraber, 15. ve 20. dk'larda sistolik, diastolik ve ortalama arter basınç düşüşünü anlamlı olarak azalttığını ve hipotansiyonu engellediğini bulduk. Bunun nedeninin bupivakainle yapılan spinal anestezinin sempatik blokaj etkisinin ve venöz dönüşteki azalmanın geç ortaya çıkması olduğunu düşünüyoruz.

Sistolik arter basıncının 90 veya 100 mmHg'nın altında olması ⁽²⁴⁾ veya kan basıncının ölçülen ilk değerden %20-30'dan fazla düşmesi ^(25,26) hipotansiyon olarak değerlendirilmektedir. Biz de granisetron verilmeden önceki, bazal sistolik basınç değerindeki $\geq$ %25 düşüşü ya da sistolik kan basıncının <90 mmHg olmasını hipotansiyon olarak kabul ettik. Sağlıklı bireylerde, total spinal blokta bile arter ve arteriyollerin otonom tonusu nedeniyle, total periferik dirençteki azalma %12-14 oranındadır. Ven ve venüllerde de arter ve arteriyollerdeki kadar tonus kaybı olur. Ancak, denerve olmuş venlerde tonus korunamadığından, dilatasyon çok daha fazladır ⁽²⁷⁾. Granisetron, BJR'ye bağlı gelişen vazodilatasyonu bastırarak venöz dönüşteki bozulmayı azaltmaktadır. Granisetron grubunda gözlenen sistolik, diastolik ve arteriyel kan basıncındaki düşüşün kontrol grubuna göre daha sınırlı olma nedeni bu mekanizma olabilir.

Spinal anestezi sırasında bradikardi sıklığı %8.9-13 arasında değişmektedir ⁽²⁸⁾. Çalışmamızda, hem granisetron hem de plasebo grubunda spinal anestezi sonrası KAH'da düşüş gözlemlendi. Bu düşüş, spinal anestezi kaynaklı sempatik bloğa bağlı venöz dönüşte azalma nedeniyle beklenen bir düşüştü. Çalışmamızda, istatistiksel farklılık olmamakla beraber bradikardi, granisetron grubunda 1 (%1.7), kontrol grubunda ise 7 (%11.7) hastada görüldü. Bu sıklık

literatürle uyumluydu.

Çalışmamızda, spinal anesteziye bağlı hipotansiyon sıklığı, bradikardi sıklığına göre yaklaşık %60 daha fazlaydı. Spinal anesteziyi takiben bradikardi olmadan hipotansiyon gelişmesinde, sempatik tonus üstüne parasempatik sistemin rölatif hâkimiyetinin gelişmesi etkili olmuş olabilir.

Spinal bloğun seviyesi hipotansiyonun derinliğini belirler. Seviye yükseldikçe hipotansiyon derinleşir ve bir komplikasyon halini alır. Duyusal blok seviyesinin T5 ve üstünde olmasının hipotansiyon ve bradikardi için risk faktörü olduğu bilinmektedir ⁽²⁹⁾. Manal ve ark. ⁽³⁰⁾ granisetron ve ondansetronu kıyasladıkları çalışmada, duyusal bloğun granisetron grubunda daha hızlı gerilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda, gruplar arasında duyusal blok açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun nedeni standart olarak 3 mL (15 mg hiperbarik bupivakain) ile spinal anestezi yapmamız ve spinal bloğun ortalama dermatomal yayılımının T8 seviyesinde kalması olabilir.

Titreme insidansı plasebo grubunda %15 (9 olgu) görülürken granisetron grubunda %3.3 (2 olgu) görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da efedrin kullanımı, titreme ve bradikardi sıklığı kontrol grubunda daha yüksekti. Ayrıca granisetron grubunda bulantı/kusma görülmezken, plasebo grubunda 6 (%10) hastada bulantı/kusma oldu. Bu bulgular, granisetronun bulantı/kusma profilaksisinde etkin olduğunu göstermekle birlikte, granisetron grubunda hipotansiyonun daha az görülmesi bu farkı yaratmış olabilir.

Sonuç olarak, serotoninin BJR ile ilişkili olarak bradikardi ve hipotansiyon oluşturduğu, 5-HT₃ reseptör antagonistleri ile BJR'nin inhibe edilebildiği düşünüldüğünde; granisetronun spinal anesteziye bağlı hipotansiyon, bradikardi, vazopressör kullanımı ve titremeyi azalttığını söyleyebiliriz. Özellikle hipotansiyon, bradikardi ve titremenin morbidite ve mortaliteyi artırma riski olduğu hastalarda granisetron kullanımının akılda bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Etik Kurul Onayı: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (12.06.2017-39/03)

Çıkar Çatışması: Yoktur

Finansal Destek: Yoktur

Katılımcı Onamı: Alınmıştır

Ethics Committee Approval: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (12.06.2017-39/03).

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Obtained

KAYNAKLAR

- Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology*. 2003;98:1250-60.
<https://doi.org/10.1097/00000542-200305000-00030>
- Tuncer Uzun S, Reisli R, Santral Sinir Blokları, Göldeğuş F, Gürkan Y, Rejyonal Anestezi. İstanbul, NobelTıp Kitabevleri, 2013;93-120.
- Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2001;94:888-906.
<https://doi.org/10.1097/00000542-200105000-00030>
- Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1992;76:906-16.
<https://doi.org/10.1097/00000542-199206000-00006>
- Morgan GE, Mikhail MS, Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Klinik Anesteziyoloji (LANGE), Beşinci Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi. 2015. s.937-75.
- Kayhan Z. Klinik Anestezi, Santral Bloklar Spinal ve Epidural Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004: 570-86.
- Martinek RM. Witnessed asystole during spinal anesthesia treated with atropine and ondansetron: a case report. *Can J Anesthesia*. 2004;51:226-30.
<https://doi.org/10.1007/BF03019100>
- Veelken R, Sawin LL, DiBona GF. Epicardial serotonin receptors in circulatory control in conscious Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol*. 1990;258:H466-H72.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1990.258.2.H466>
- Veelken R, Hilgers KF, Leonard M, et al. A highly selective cardiorenal serotonergic 5-HT3-mediated reflex in rats. *Am J Physiol*. 1993;264:H1871-H7.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.6.H1871>
- White CM, Chow MS, Fan C, Kluger J, Bazunga M. Efficacy of Intravenous Granisetron in Suppressing the Bradycardia and Hypotension Associated with a Rabbit Model of the Bezold-Jarisch Reflex. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:172-7.
<https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04407>
- Owczuk R, Wenski W, Polak-Krzeminska A, Twardowski P, Arszulowicz R, Dylczyk-Sommer A, et al. Ondansetron given intravenously attenuates arterial blood pressure drop due to spinal anesthesia: a double-blind, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33:332-9.
- Kelsaka E, Baris S, Karakaya D, Sarihasan B. Comparison of ondansetron and meperidine for prevention of shivering in patients undergoing spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31:40-5.
<https://doi.org/10.1016/j.rapm.2005.10.010>
- Sahoo T, SenDasgupta C, Goswami A, Hazra A. Reduction in spinal-induced hypotension with ondansetron in parturients undergoing caesarean section: a double-blind randomised, placebo-controlled study. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21:24-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.08.002>
- Hartmann B, Junger A, Klasen J, et al. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg*. 2002;94:1521-9.
<https://doi.org/10.1213/00000539-200206000-00027>
- Critchley L, Stuart J, Short T, Gin T. Haemodynamic effects of subarachnoid block in elderly patients. *Br J Anaesth*. 1994;73:464-70.
<https://doi.org/10.1093/bja/73.4.464>
- Gyermek L. Pharmacology of serotonin as related to anesthesia. *J Clin Anesth*. 1996;8:402-25.
[https://doi.org/10.1016/0952-8180\(96\)00093-1](https://doi.org/10.1016/0952-8180(96)00093-1)
- Villalón CM, Centurión D. Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytryptamine: a pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2007;376:45-63.
<https://doi.org/10.1007/s00210-007-0179-1>
- Mao HZ, Li Z, Chapleau MW. Platelet activation in carotid sinuses triggers reflex sympathoinhibition and hypotension. *Hypertension*. 1996;27:584-90.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.27.3.584>
- Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol*. 1991;260:H305-18.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.260.2.H305>
- Zucker IH, Cornish KG. Reflex cardiovascular and respiratory effects of serotonin in conscious and anesthetized dogs. *Circ Res*. 1980;47:509-15.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.47.4.509>
- Saxena PR, Mylecharane EJ, Heiligers J. Analysis of the heart rate effects of 5-hydroxytryptamine in the cat: mediation of tachycardia by 5-HT1-like receptors. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1985;330:121-9.
<https://doi.org/10.1007/BF00499904>
- Tsikouris JP, Kluger J, Chow MS, White CM. Usefulness of intravenous granisetron for prevention of neurally mediated hypotension upon head upright tilt testing. *Am J Cardiol*. 2000;85:1262-4.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)00743-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)00743-8)
- Chatterjee A, Gudiwada B, Mahanty PR, et al. Effectiveness of Granisetron in Prevention of Hypotension Following Spinal Anaesthesia in Patients Undergoing Elective Caesarean Section. *Cureus*. 2020;12:e12113. Published. 2020 Dec 16.

- <https://doi.org/10.7759/cureus.12113>
24. Rout C, Akoojee S, Rocke D, Gouws E. Rapid administration of crystalloid preload does not decrease the incidence of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth.* 1992;68:394-7.
<https://doi.org/10.1093/bja/68.4.394>
25. Bhagwanjee S, Rocke D, Rout C, Koovarjee R, Brijball R. Prevention of hypotension following spinal anaesthesia for elective caesarean section by wrapping of the legs. *Br J Anaesth.* 1990;65:819-22.
<https://doi.org/10.1093/bja/65.6.819>
26. Somboonviboon W, Kyokong O, Charuluxananan S, Narasethakamol A. Incidence and risk factors of hypotension and bradycardia after spinal anesthesia for cesarean section. *J Med Assoc Thai.* 2008;91:181.
27. Çelikyürek D. Spinal Anesteziye Bağlı Gelişen Hipotansiyonun Önlenmesinde Kristaloid, Kolloid ve Kristaloid+Kolloid Önyüklemesinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul - 2007.
28. Tarkkila PJ, Kaukinen S. Complications during spinal anesthesia: a prospective study. *Reg Anesth.* 1991;16:101-6.
29. Kyokong O, Charuluxananan S, Sriprajittichai P, Poomseetong T, Naksin P. The incidence and risk factors of hypotension and bradycardia associated with spinal anesthesia. *J Med Assoc Thai.* 2006;89:58-64.
30. Manal MR, Manal S. Farmavy.effects of intravenous ondansetron and granisetron on hemodynamic changes and motor and sensory blockade induced by spinal anesthesia in parturients undergoing cesarean section. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2013;29:369-74.
<https://doi.org/10.1016/j.egja.2013.04.004>