

**Göğüs-Kalp-Damar
Anestezi ve
Yoğun Bakım
Derneği Dergisi**

Cilt/Volume 10
Sayı/Number 1
MART 2004

Sahibi:
Göğüs-Kalp-Damar
Anestezi ve Yoğun Bakım
Derneği Başkanı
ZUHAL AYKAÇ

Editör:
HÜSEYİN ÖZ

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı
34303 Aksaray/İstanbul
Tel: (90) (0212) 414 33 08
Fax: (90) (0212) 414 35 89
E-mail: huseyinoz@superonline.com



Yıldız Posta Cad.
Sinan Apt. No: 36 D.66-67
80300 Gayrettepe-İSTANBUL
Tel: 288 05 41 - 288 50 22
Fax: 211 61 85
e-mail: info@logos.com.tr
web: http://www.logos.com.tr

Hazırlık ve Baskı:
Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.

**Göğüs-Kalp-Damar
Anestezi ve Yoğun Bakım
Derneği Dergisi**
üç ayda bir yılda 4 sayı olarak
yayınlanır.

**ABBOTT LABORATUVARLARI
A.Ş.'nin
Katkısıyla Yayınlanmıştır.**

İÇİNDEKİLER

- Sıçanlarda Adrenalin ile İndüklenen Aritmi Üzerine
Midazolam ve Propofolün Etkilerinin Karşılaştırılması**
Comparison of the Effects of Midazolam and Propofol on
Adrenaline-Induced Arrhythmias in Rats
*F. ZEYDAN, H. HEPAGUŞLAR, A. SÖNMEZ, A. A. KAR,
Z. ELAR* **4-11**
- İntraabdominal Sepsis Modelinde İntravenöz Deksametazon
Kullanımının Akciğere Etkisi**
The Effect of Intravenous Dexamethasone Treatment on Lung in
Intraabdominal Sepsis Model
*G. MEYANCI KÖKSAL, C. SAYILGAN, M. ÇALIŞKAN, S. UZAN,
I. PAKIŞ, H. ÖZ* **12-16**
- Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Depresyonun Önlen-
mesinde İnterplevral Analjezinin Yeri**
The Role of Interpleural Analgesia on the Intervention of
Development of Depression Following Open Heart Surgery
*D. KARAASLAN, A. ERDOĞAN, T. YAVUZ,
T. TUNÇER PEKER, B. D. ASLAN, O. R. PEKER, Ş. KAPAN,
D. GÜNDOĞAR* **17-23**

Bu dergi Excerpta Medica/Electronic Publ. Veri tabanına dahildir.
This Journal is covered by Excerpta Medica/Electronic Publ. Div. Databasc.

Yayın Kurulu

Editör Hüseyin Öz

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Editör Yardımcıları

Lale Yüceyar

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uz. Dr.

Türkan Kuddisiöglü

Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs-Kalp-Damar Cer. Mer., Anesteziyoloji Kliniği, Uz. Dr.

ÜYELER

Fatma Aşkar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Işık Aydın

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Tülin Aydoğdu Titiz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Zuhal Aykaç

Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar
Cerrahi Merkezi, Anesteziyoloji Kliniği, Prof. Dr.

Osman Bayındır

Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Florance
Nightingale Hastanesi, Prof. Dr.

Emre Çamcı

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Enver Dayıoğlu

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp
Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Sacide Demiralp

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Murat Demirtaş

Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar
Cerrahi Merkezi, Doç. Dr.

Aslı Dönmez

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Pınar Durak

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Anesteziyoloji
Kliniği, Doç. Dr.

Özcan Erdemli

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi,
Anesteziyoloji Kliniği, Doç. Dr.

Hülya Erolçay

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Çiğdem Evren

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Suna Gören

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Yazarlara Bilgi

1. Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği'nin yayın organıdır.

2. Dergi, Göğüs-Kalp-Damar Anestezisi Yoğun Bakım ve Tedavisini içeren alanlarda bilimsel araştırmaları, derlemeleri, ilginç olgu bildirimlerini ve bilimsel panelleri yayımlar.

3. Dergi 6 ayda bir çıkar ve iki sayıda bir cilt tamamlanır.

4. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

5. Tüm yazılar Türkçe'dir. Özel koşullarda İngilizce dilinde yayımlama olanağı sağlanabilir.

6. Bilimsel yazıların dergide yer alabilmesi için Yayın Kurulu'nun onayından geçmesi ve uygun görülmesi gerekir. Yayın Kurulu, yayın koşullarına uymayan yazıları, yayınlamamak, düzeltmek üzere yazarına geri vermek, biçimde düzenlemek ve düzeltmek ya da kısaltmak yetkisinindedir.

7. Yazı koşulları:

a) Yazı, standart daktilo kağıtlarına makine ile yaprağın bir yüzüne, iki satır aralıklı olarak yazılmalı, her sayfasının iki yanında 3 cm boşluk bırakılmalıdır.

b) Başlık, Türkçe özet, İngilizce özet, Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular, Tartışma (Sonuç), Kaynaklar her bir bölüm ayrı sayfalarla başlanmalıdır.

c) Yazarların ünvan kullanmaksızın adı (küçük

harf), soyadı (büyük harf) başlığın altında ortaya yazılmalıdır.

d) İlk başlık sayfasında, dip not ile yazarların görev yeri ve ünvanları ve yazı ile ilgili bilgi (kongrede sunulmuş olması veya herhangi bir kurumun desteği), yazışma adresi, ev, iş telefon, varsa faks no'su yazılmalıdır.

e) Bilimsel çalışmalarda konu bölümleri aşağıdaki gibi sıralanmalıdır:

- Türkçe Özet (50-150 kelimelik)
- İngilizce özet (İngilizce başlığı ile bir arada)
Özet, çalışma veya araştırmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulguları, varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarla bildirilmeli, elde edilen sonuç açıklanmalıdır.

- Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar

f) Olgu bildirimlerin bölümleri aşağıdaki gibi sıralanmalıdır.

- İngilizce Özet (İngilizce başlığı ile bir arada)
- Olgu (veya olguların) sunumu,
- Tartışma, Kaynaklar

g) Kaynaklar yazı içinde parantez içinde numaralanmalıdır.

h) Kaynaklar aşağıdaki gibi bir düzende yazılmalıdır:

Makaleler için:

- (Yazarın soyadı isim baş harfleri, 2'inci veya devamındaki yazarların isim baş harflerinden sonra, son yazarın isim baş harfinden sonra): - (Makalenin adı) - (Derginin Index Medicus'a göre kısaltılmış adı veya tam başlığı) - (Cilt numarası): Sayı zorunlu değildir) - (Başlangıç sayfası) - (Yıl)

Örnek:

3. Fenel V, Vale GR, Brock GA: Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in human. J Appl Physiol 27:67, 1967.

Kitap için:

- (Yazarın soyadı isim baş harfleri, 2'inci veya devamındaki yazarların isim baş harflerinden sonra), (Kitabın adı), (Baskısı), (Yayınevi), (Şehir), (Sayfa), (Baskı yılı).

Örnek:

5. Nunn J: Applied Respiratory Physiology. 2nd Ed., Butterworths, London, 168, 1977.

j) Şekillerin (tablo, resim ve grafikler) no'ları yazı içinde parantez içinde belirtilmelidir. Fotoğraflar ayrı bir zarfa konulmalı ve arka yüzleri numarlanmalıdır. Şekillerin (tablo, resim, grafik, fotoğraf, slayt) alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalı ve sıra numarası verilmelidir.

8. Yazılar 2'si orjinal, 2'si de kör (Yazarların isimleri, adresleri ve yapıldığı yer çıkarılmış olarak) olmak üzere 4 nüsha yollanmalıdır.

9. Yazı ve şekiller yazarlara iade edilmez.

10. Yukarıda sıralanan koşullara uymayan yazı kabul edilmez ve eksiklerin tamamlanması için yazarına iade edilir.

11. Yazılar, "Prof. Dr. Hüseyin Öz. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı 34303 Aksaray-İstanbul" adresine gönderilmelidir.

İÇİNDEKİLER devam

**Epidural Anestezide Ön Yükleme Sıvısı Olarak Uygulanan
Hidroksietil Nişasta, Jelatin ve Laktat Ringer Solüsyonlarının
Plazma Viskozitesi, Onkotik Basıncı ve Serum Osmolalitesi
Üzerine Etkileri**

The Effects of Hydroxyethyl Starch, Gelatin and Ringer's Lactate Solutions on Plasma Viscosity, Plasma Viscosity, Plasma Oncotic Pressure and Serum Osmolality When Used for Preloading Before Epidural Anesthesia

L. YÜCEYAR, M. ERCAN, B. ÖNAL, H. EROLÇAY, B. AYKAÇ **24-28**

“Fast Track” Kardiyak Anestezi

Fast Track Cardiac Anesthesia

T. GÜLER **29-47**

ÜYELER (devam)

Tayfun Güler

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.*

Beyhan Karamanloğlu

*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Meral Kanbak

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Öner Süzer

*İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji
Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Belkıs Tanrıverdi

*Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Mehmet Tuğrul

*İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Sıçanlarda Adrenalin ile İndüklenen Aritmi Üzerine Midazolam ve Propofolün Etkilerinin Karşılaştırılması (*)

Ferruh ZEYDAN (**), Hasan HEPAĞUŞLAR (***), Ataç SÖNMEZ (****), Aysun Afife KAR (*****), Zahide ELAR (*****)

ÖZET

İnhalasyon ajanları katekolaminlerin ventriküler aritmogenik özelliklerini belirgin hale getirir. İntravenöz anestezi ajanları bu açıdan kıyaslanmamıştır. Çalışmamızda, sıçanlarda midazolam ve propofolün adrenalin ile indüklenen aritmi üzerine etkileri araştırılmıştır.

Elli sıçanın yer aldığı çalışma, Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu onayı sonrası üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada 20 sıçanda midazolamın infüzyon ED₅₀ dozu belirlenmiştir. İkinci aşamada, halotan anestezisi altında 30 erkek sıçanda adrenaline duyarlılık araştırılmıştır. Üçüncü aşamada, adrenaline duyarlılığın saptandığı sıçanlara, randomize olarak midazolam (ED₅₀) veya propofol (ED₅₀, 39 mg kg⁻¹ sa⁻¹) bir saat boyunca infüze edilmiş; sonrasında aritmeye neden olan adrenalin dozları belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirilmede lojistik regresyon analizi, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

Midazolamın infüzyon ED₅₀ dozu 9 mg kg⁻¹ sa⁻¹ olarak belirlenmiştir. Halotan anestezisi sırasında duyarlılığın saptandığı sıçanlarda aritmeyi indükleyen ortalama adrenalin dozu (n=16, 5.8±0.6 µg kg⁻¹), midazolam (n=8, 68.0±19.2 µg kg⁻¹) ve propofol (n=8, 102.0±17.0 µg kg⁻¹) uygulaması sırasında aritmi oluşturan ortalama adrenalin dozlarına kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla p<0.001, p<0.001). Midazolam ve propofol grupları arasında bu yönden anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.195).

Sıçanlarda adrenalinin ventriküler aritmogenik özelliği üzerine midazolam ve propofolün etkilerinin halotana kıyasla daha az olduğu; ayrıca, adrenalin ile indüklenen aritmi üzerine midazolam ve propofolün benzer etkilere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: aritmi, adrenalin, midazolam, propofol, halotan, sıçan

SUMMARY

Comparison of the Effects of Midazolam and Propofol on Adrenaline-Induced Arrhythmias in Rats

Arrhythmogenic properties of catecholamines become evident in the presence of inhalational agents. The effects of midazolam and propofol in this respect have not been compared before. The effects of midazolam and propofol on adrenaline-induced arrhythmias were compared in rats.

After approval from the Ethics Committee of Research of Laboratory Animals, the study was conducted in three stages in 50 rats. In the first stage, ED₅₀ dose of midazolam infusion was determined in 20 rats. In the second stage, the sensitivity of 30 male rats to adrenaline was investigated under halothane anesthesia. In the third stage, midazolam (ED₅₀) and propofol (ED₅₀, 39 mg kg⁻¹ hr⁻¹) were infused to sensitive male rats for an hr in a randomized manner. Thereafter, the doses of adrenaline that caused arrhythmias were determined. Analysis of logistic regression, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used.

ED₅₀ dose of midazolam infusion was determined as 9 mg kg⁻¹ hr⁻¹. The mean dose of adrenaline that caused arrhythmia in rats which were sensitive to the drug under halothane anesthesia (n=16, 5.8±0.6 µg kg⁻¹) was significantly lower than both the mean doses of adrenaline that caused arrhythmia after midazolam (n=8, 68.0±19.2 µg kg⁻¹) and propofol infusion (n=8, 102.0±17.0 µg kg⁻¹), (p<0.001, p<0.001, respectively). There was no significant difference between midazolam and propofol groups in this respect (p=0.195).

It is concluded that both midazolam and propofol have less effect than halothane on ventricular arrhythmogenic properties of adrenaline. Additionally, midazolam and propofol have similar effects on adrenaline-induced arrhythmias in rats.

Key words: arrhythmia, adrenaline, midazolam, propofol, halothane, rat

* Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği XXXVII. Ulusal ve II. Uluslararası Kongresi'nde (27 Kasım - 01 Aralık 2003, Antalya) sözlü olarak sunulmuştur.

** Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Uzm. Dr. (Şu anki ünvanı ve adresi)

*** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

**** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Uzm. Dr. (Şu anki ünvanı)

***** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Öğr. Gör. Uzm. Dr.

(*****) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Prof. Dr.

GİRİŞ

Literatürde adrenalinin aritmogenik özelliği üzerine inhalasyon ajanlarının etkilerinin araştırıldığı deneysel (1) ve klinik (2) araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda inhalasyon ajanlarının miyokardı, katekolaminlerin ventriküler aritmogenik özelliklerine karşı adrenerjik reseptör mekanizmaları üzerinden sensi-

tize ettikleri rapor edilmiştir (1,2).

Son yıllarda anestezi pratiğinde, intravenöz anestezi ajanlarının giderek artan bir önem kazandıkları gözlenmektedir (3). Bu ajanlardan propofol ve midazolam; kulak-burun-boğaz, nöroşirürji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi gibi intraoperatif lokal adrenalin uygulamasının yer aldığı cerrahi girişimler (2,4) yanı sıra, kardiyoversiyon ve pace-maker implantasyonu gibi kardiyovasküler prosedürler başta olmak üzere ameliyathane dışında gerçekleştirilen birçok diyagnostik ve terapötik işlemde kullanılmaktadır (5).

Kamibayashi ve ark. (6), köpeklerde propofol uygulaması ile aritmiye neden olan adrenalin dozunun azaldığını, Bernards ve Artru (7) ise tavşanlarda intraserebroventriküler bupivakain uygulaması ile oluşan aritmi ve hipertansiyonun midazolam ile sonlandığını bildirmişlerdir. Sıçan kalbinde gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, Suzer ve ark. (8) tiyopental kıyasla midazolamin, iskemi-reperfüzyon sonrasında aritmi yönünden daha güvenilir bir ajan olduğunu saptamışlardır. Bu deneysel çalışmalar yanında, midazolam ile indüklenen ventriküler irritabilite (9) veya propofol ile oluşan ciddi bradiaritmileri (10) içeren olgu sunumları da rapor edilmiştir. Bu verilerle dayanılarak, midazolam ve propofolün adrenalin ile indüklenen aritmiyi etkileyebilecekleri savı öne sürülebilir.

Tiyopental ve ketamin gibi intravenöz anestezi ajanlarının adrenalin ile indüklenen aritmi üzerine etkileri, inhalasyon ajanı varlığında deneysel olarak araştırılmış olmasına karşın (11,12), midazolam ve propofolün adrenalin ile indüklenen aritmi üzerine etkileri günümüze değin kıyaslanmamıştır. Bu deneysel çalışmada, sıçanlarda adrenalin ile indüklenen aritmi üzerine midazolam veya propofolün etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu deneysel araştırma; DEÜTF Deneysel Hayvan Araştırma-ları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, DEÜ Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan 50 adet erişkin Wistar-Albino sıçan (260-400 gr) kullanılarak DEÜTF Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Deneysel hayvanları, araştırma başlangıcına kadar adaptasyonlarının sağlanması için 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda tutulmuş; yaşamları için gerekli olan su ve yiyecek (standart pellet yemi) verilmiş, beslenmeleri sağlanmıştır.

Çalışma üç aşamada gerçekleştirilmiştir.

I. AŞAMA: Literatürde sıçanlarda midazolamin infüzyon ED50 dozu ile ilgili bir veriye rastlanmamış; bu nedenle çalışmamızın birinci aşamasında midazolamin infüzyon ED50 dozunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu aşamada, sıçanlarda propofolün infüzyon ED50 dozunu saptayan Carmichael ve ark.'nın (13) kullandıkları yöntemden yararlanılmıştır. Bu çalışmacıların sıçanlarda propofol ED50 dozunun anestezi potensini saptamak amacıyla uyguladıkları "kuyruk klemp tekniği" kullanılmıştır. Oksijen (4 L dk⁻¹) ve halotan (% 1.4) (Halothane, Abbott) içeren karışımın uygulandığı inhalasyon kutusunda anestezi sağlanan sıçanlar, ağırlıkları belirlendikten sonra 4 L dk⁻¹ oksijen ve % 1.4 halotan karışımı ile anestezi sürdürüldüğü bir başka düzeneğe alınmış ve intravenöz midazolam infüzyonu uygulanması amacıyla femoral venöz yol (26 G) açılmıştır. Femoral bölgenin cilt ve cilt altı dokusunu uygun bir şekilde kapatıldıktan sonra, halotan uygulaması kesilen sıçanlar kafeslerine alınmış ve bir saat boyunca derlenme bırakılmışlardır (14).

Halotanın eliminasyonu amacıyla önerilen bir saatlik derlenme sürecinin ardından deney hayvanları, her biri dört sıçan içeren (2 erkek, 2 dişi) beş farklı doz grubundan birine dahil edilmişlerdir. Bu amaçla mililitresinde 5 mg midazolam (Dormicum, Roche) içerecek şekilde hazırlanan solüsyon: I. grupta (n=4) 6 mg kg⁻¹ sa⁻¹, II. grupta (n=4) 8 mg kg⁻¹ sa⁻¹, III. grupta (n=4) 10 mg kg⁻¹ sa⁻¹, IV. grupta (n=4) 12 mg kg⁻¹ sa⁻¹, V. grupta (n=4) 14 mg kg⁻¹ sa⁻¹'lik infüzyon hızları ile uygulanmıştır. İnfüzyonun 15. dk'sında "kuyruk klemp tekniği" ile oluşturulan ağırlı uyarana alınan yanıt değerlendirilmiştir (sesli yanıt var-sesli yanıt yok). Bu yanıtla ilgili verilerle uygulanan istatistiksel analizle midazolamin infüzyon ED₅₀ dozu belirlenmiş; bu doz belirleme süreci tamamlandıktan sonra çalışmanın ikinci ve üçüncü aşamalarına geçilmiştir.

II: AŞAMA: Adrenalinin indüklediği aritmileri araştırarak Laster ve ark. (15), erkek ve dişi Sprague-Dawley türü sıçanlardan elde ettikleri sonuçlara dikkat çekmişlerdir. Çalışmacılar, bu sıçan türünde halotan anestezisi (% 1.4) sırasında dişi sıçanlara uygulanan intravenöz 64, 128 µg kg⁻¹ gibi yüksek adrenalin dozlarına rağmen aritmi oluşmadığını; buna karşın erkek sıçanların % 60'ında 4 µg kg⁻¹ gibi düşük adrenalin dozları ile aritmi gözlendiğini bildirmişlerdir. Bu verilere dayanarak Wistar-Albino türü sıçanlarda gerçekleştirdiğimiz bu deneysel çalışmamızda hem tür hem de cinsiyet farkının irdelenmesi, bir diğer deyişle adrenalin ile indüklenen aritmiye duyarlı olan deney hayvanlarının belirlenmesi amacıyla 30 erkek sıçana "screening test" (eleme testi) uygulanmıştır. Bu test için Laster ve ark. (15) ile Takada ve ark.'nın (16) adrenalin ile indüklenen aritminin araştırılmasında kullandıkları metodo-lojiden yararlanılmıştır. Oksijen (4 L dk⁻¹) ve halotan (% 1.4) içeren karışımın uygulandığı inhalasyon kutusunda anestezi sağlanan erkek sıçanlar, ağırlıkları belirlendikten sonra aynı karışım ile anestezi sürdürüldüğü bir başka düzeneğe alınmıştır. Femoral venöz yol (26 G) açılmış ve eşzamanlı olarak sürekli D-II takibinin yapılabildiği EKG monitörizasyonuna başlanmıştır. Uygulama sırasında kaybedilen kan, 3 kat volümdeki % 0.9'lük NaCl solüsyonu ile yerine konulmuştur (13). Venöz yolun

açılmasının ve EKG monitörizasyonunun sağlanmasının ardından halotan anestezisi altındaki erkek sıçanlara, $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ 'de adrenalin içeren solüsyon kullanılarak $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık doz intravenöz bolus şeklinde uygulanmıştır. Uygulanan adrenalin dozunun izleyen 60 saniye içinde 3 veya daha fazla ventriküler erken vuru (VEV) (aritmi) gözlenmemesi halinde 15 dakika beklenmiş ve $2 \mu\text{g mL}^{-1}$ adrenalin içeren solüsyon ile $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık doz basamağına geçilmiştir. Aritmi oluşmaması halinde aynı zaman aralıkları kullanılarak $4 \mu\text{g kg}^{-1}$ ve daha sonra $8 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık adrenalin bolusları sınanmıştır. Bu dozlardan herhangi birinde uygulamayı izleyen 60 saniye içinde aritmi oluşması, sıçanın adrenalin ile indüklenen aritmeye karşı duyarlı olduğu şeklinde yorumlanmış ve artan dozda adrenalin uygulamalarına gereksinim duyulmamıştır (15,16).

III: AŞAMA: Çalışmanın üçüncü aşamasında sadece "screening test" sonucunda adrenalin ile indüklenen aritmeye duyarlı olduğu saptanan deney hayvanları kullanılmış ve bu deney hayvanlarında halotan anestezisi sonlandırılarak üçüncü aşamaya geçilmiştir. "Screening test" aşamasında maksimum sınır olarak kabul ettiğimiz $8 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık adrenalin bolusuna karşın aritmi gözlenmeyen erkek sıçanlar çalışmanın üçüncü aşamasına dahil edilmemişlerdir. Çalışmanın üçüncü aşamasında adrenalin ile indüklenen aritmeye duyarlı olduğu saptanan 18 erkek sıçandan iki tanesi teknik sorunlar nedeniyle çalışmadan dışlanmış, üçüncü aşamaya dahil edilen 16 erkek sıçan randomize olarak Midazolam Grubu ve Propofol Grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Midazolam Grubu'na (n=8) araştırmamızın birinci aşamasında midazolamın infüzyon ED₅₀ dozu olarak belirlediğimiz $9 \text{ mg kg}^{-1} \text{ sa}^{-1}$ 'lik doz (2.5 mg mL^{-1}), Propofol Grubu'na (n=8) propofolün (Propofol, Abbott) infüzyon ED₅₀ dozu olarak bildirilen $39 \text{ mg kg}^{-1} \text{ sa}^{-1}$ 'lik doz (10 mg mL^{-1}) (13) bir saat süreyle uygulanmıştır. Çalışma ilaçlarının infüzyonunun gerçekleştirildiği bir saatlik dönem içinde deney hayvanlarında femoral arter kanüle edilmiş ve invaziv arter basıncının monitörizasyonuna başlanmıştır.

Her iki grupta bir saatlik infüzyon döneminin ardından adrenalin uygulaması başlatılmıştır. Deney hayvanlarında, ilk adrenalin dozu uygulaması öncesinde belirlenen ortalama arter basıncı değerleri başlangıç değerleri olarak kaydedilmiş; $4 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık ilk adrenalin dozunun ardından aritmi (3 veya daha fazla VEV) oluşması ve ortalama arter basıncı değişimi gözlenmiştir. Aritminin oluşmaması halinde ortalama arter basıncının başlangıç değerine dönmeye beklenmiş, ortalama arter basıncının başlangıç değerine döndüğü an, ilk dozun iki katı adrenalin bolus şeklinde uygulanmıştır. Aritmi oluşması halinde, aritmeyi indükleyen adrenalin dozu kaydedilip arteriyel kan gazları analizi için arter kanı alınmış ve adrenalin uygulaması sonlandırılmıştır.

Aritminin gözlenmediği sıçanlarda bir önceki adrenalin uygulaması ile artan ortalama arter basıncı bazal değere dönüncüye dek beklenmiş ve ardından son uygulananın iki katı dozunda adrenalin uygulanmıştır (4, 8, 16, 32, 64 $\mu\text{g kg}^{-1}$). Giderek artan ve $64 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'a kadar artırılan adrenalin dozuna karşın aritminin oluşmadığı sıçanlarda bir sonraki dozun ($128 \mu\text{g kg}^{-1}$) aritmeyi indüklediği şeklindeki protokollere (15) dayanılarak deney sonlandırılmıştır.

Ventriküler erken vuru dışında gelişen atriyal veya ventriküler aritmiler değerlendirilmeye alınmamıştır (15).

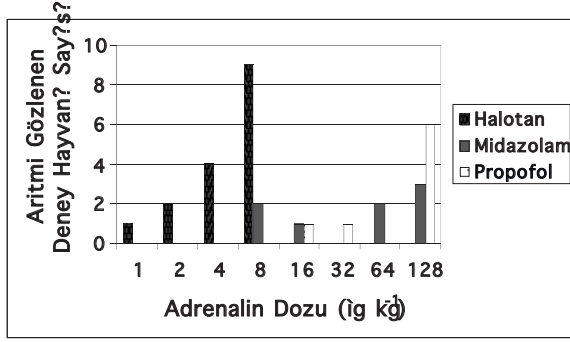
Çalışma boyunca kalp atım hızı ve ritmi (MP 150, Biopac Systems Inc., CA, USA), invaziv ortalama arter basıncı ve rektal ısı (Viridia, CMS; Hewlett Packard, MA, USA) monitörizasyonu yapılmıştır. EKG verileri, yüzeyel Ag/AgCl elektrod (EL 258S, Biopac Systems Inc., USA) ve EKG modülü (Electrocardiogram Amplifier Module-ECG100C) kullanılarak 200.000 örnek/saniye hızında kayıt ve analiz (AcqKnowledge Software, Versiyon 3.7, Biopac Systems Inc., CA, USA) edilmiştir. İnvaziv arter basıncı monitörizasyonunda tekli basınç seti (Pressure Monitoring Set-Mono, Bıçakçılar, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. Oksijen desteğinde spontan soluyan deney hayvanlarında gerçekleştirilen bu çalışmada arteriyel pH, PaO₂, PaCO₂ ve elektrolit değerlerinin saptanması için arter kan örnekleri, pozitif test sonucunun gözlemlendiği dozun uygulanmasından ardından veya negatif sonuç varlığında en yüksek adrenalin dozu uygulanmasından sonra alınmıştır (0.2-0.4 ml, 20 IU mL⁻¹ heparin içeren sıvı ile yıkanmış insülin enjektörü ile) (Nova Biomedical, Stat Profile 10, MA, USA). Deney sonunda yüksek doz intravenöz anestezik ajan enjeksiyonu ile deney hayvanlarının yaşamları sonlandırılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS Versiyon 10.0 kullanılmıştır. Midazolamın infüzyon ED₅₀ dozunun belirlenmesinde lojistik regresyon analiz yönteminden yararlanılmıştır. Halotan uygulaması sırasında duyarlılığın saptandığı adrenalin dozu, midazolam ve propofol gruplarında aritmeyi indükleyen adrenalin dozları Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile; midazolam ve propofol gruplarında arter basıncı değerleri, arteriyel kan gazları ve potasyum değerleri Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Veriler Ort.±SEM olarak verilmiştir. p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

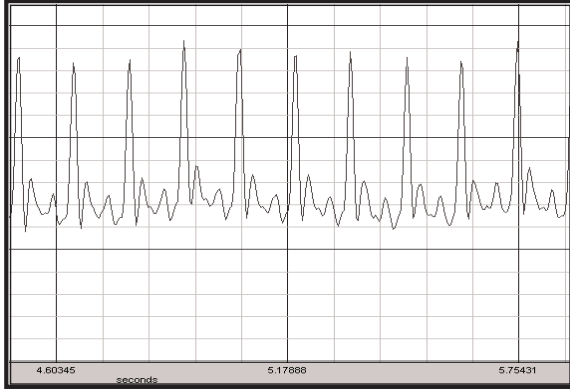
BULGULAR

Toplam 50 sıçanı içeren bu araştırmanın birinci aşamasında 20 sıçanın, midazolamın farklı infüzyon dozlarına yanıtı "kuyruk klemp tekniği" ile değerlendirilmiş; elde edilen verilere uygulanan istatistiksel analiz ile sıçanlarda midazolamın infüzyon ED₅₀ dozu $9 \text{ mg kg}^{-1} \text{ sa}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

İkinci aşamada, 30 erkek sıçana uygulanan eleme testinin ardından 18 sıçanın (% 60) adrenalin ile indüklenen aritmeye duyarlı olduğu saptanmıştır. Duyarlı olduğu saptanan 18 sıçandan ikisi teknik sorunlar nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Duyarlı olduğu belirlenen toplam 16 erkek sıçanda aritmeyi indükleyen ortalama adrenalin dozu $5.8 \pm 0.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak saptanmış ve bu sıçanların % 6.2'sinde $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık, % 12.5'inde $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık, % 25'inde $4 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık ve % 56.2'sinde $8 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık adrenalin dozları ile aritmi oluşmuştur (Şekil 1).



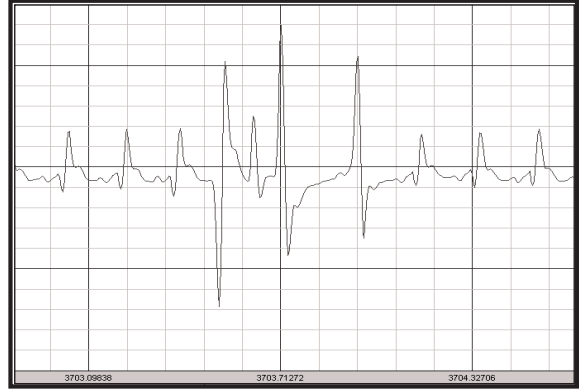
Şekil 1. Halotan, midazolam ve propofol anestezisi sırasında uygulanan adrenalin dozları ve bu dozların aritmi oluşturduğu deney hayvanı sayısı.



Şekil 2. Çalışmanın ikinci aşamasında yer alan deney hayvanlarından birine ait normal EKG trasesi.

Araştırmanın üçüncü aşamasında bir saatlik midazolam veya propofol infüzyonu sonrasında aritmiye neden olan adrenalin dozları; midazolam grubunda $68.0 \pm 19.2 \mu\text{g kg}^{-1}$, propofol grubunda $102.0 \pm 17.0 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Aritmiyi indükleyen adrenalin dozu, midazolam grubundaki sıçanların % 25'inde $8 \mu\text{g kg}^{-1}$, % 12.5'inde $16 \mu\text{g kg}^{-1}$, % 25'inde $64 \mu\text{g kg}^{-1}$ ve % 37.5'inde $128 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak saptanmıştır. Propofol grubundaki sıçanların % 12.5'inde $16 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık, % 12.5'inde $32 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık, % 75'inde $128 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık adrenalin dozları aritmi oluşturmuştur (Şekil 1).

Halotan, midazolam ve propofol anestezisi sırasında, aritmiyi indükleyen adrenalin dozları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$). İstatistiksel olarak anlamlı bulu-



Şekil 3. Çalışmanın üçüncü aşamasında midazolam grubuna ait deney hayvanlarından birinde adrenalin ile indüklenen aritmiyi yansıtan EKG trasesi.

nan bu farkın, çalışmanın üçüncü aşamasında midazolam ve propofol gruplarında aritmiyi indükleyen adrenalin dozlarının, araştırmanın ikinci aşamasında halotan anestezisi sırasında aritmi oluşturan adrenalin dozuna kıyasla yüksek bulunmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Buna karşın, propofol grubundaki sıçanlarda adrenalinin aritmiyi indükleyen dozuna kıyasla, midazolam grubunu oluşturan sıçanlarda belirlenen aritmojenik adrenalin dozunun daha düşük olduğu; ancak, gruplar arasında bu yönden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı belirlenmiştir ($p = 0.195$).

Çalışmanın 3. aşamasında, adrenaline duyarlı olduğu saptanan deney hayvanlarında midazolam veya propofol infüzyonu sürerken gerçekleştirilmiş olan arteriyel kanülasyon sonrasında elde edilen ortalama arter basıncı değerleri midazolam grubunda 98.8 ± 4.7 mmHg, propofol grubunda 92.1 ± 4.5 mmHg olarak saptanmış, başlangıç ortalama arter basıncı değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0.328$). Araştırmanın bu aşamasında, adrenaline duyarlı olduğu saptanmış deney hayvanlarında midazolam veya propofol anestezisi altında gerçekleştirilen adrenalin uygulaması fazında, hiçbir sıçanda ortalama arter basıncı değeri, başlangıç değerinin altına düşmemiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında yer alan deney hayvanlarından birine ait normal EKG trasesi Şekil 2'de, çalışmanın üçüncü aşamasında midazolam grubundan bir sıçanda saptanan aritmiyi yansıtan EKG trasesi Şekil 3'de, oksijen desteğinde spontan soluyan

Tablo I. Çalışmanın üçüncü aşamasında midazolam ve propofol gruplarından elde edilen arter kan gazlarına ait veriler ve potasyum klorid (K⁺) değerleri.

Gruplar	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mmol/L)	BE ⁻ (mmol/L)	SaO ₂ (%)	K ⁺ (mmol/L)
Midazolam Grubu (n=8)	7.2±0.0	142.7±19.7	55.1±3.7	23.8±1.7	3.4±1.7	97.7±0.5	3.6±0.2
Propofol Grubu (n=8)	7.2±0.0	138.3±11.5	52.4±3.4	23.8±1.0	3.0±0.8	98.2±0.3	3.9±0.2

Veriler Ort.±SEM olarak verilmiştir.

deney hayvanlarında gerçekleştirilen bu araştırmanın üçüncü aşamasında, randomize olarak midazolam veya propofol uygulanan 16 duyarlı erkek sıçanda adrenalin enjeksiyonu ile indüklenen aritmi sırasında veya aritminin oluşmadığı sıçanlarda en yüksek adrenalin dozunun uygulanmasından sonra alınan arteriyel kan örneklerine ait veriler ve K⁺ değerleri ise Tablo I’de sunulmuştur.

Midazolam ve propofol gruplarından elde edilen arter kan gazlarına ait veriler ve K⁺ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın, her iki grupta ortalama pH değerleri normal değerlerin altında, ortalama PaCO₂ değerleri ise normal değerlerin üstünde saptanmıştır. Çalışma ortamının ısısı korunarak ve ısıtıcı lamba kullanılarak sıçanların vücut ısıları normal değerler içinde tutulmuştur (rektal ısı 35.9-37.5°C).

TARTIŞMA

Sıçanlarda midazolam ve propofolün adrenalin ile indüklenen aritmi üzerine etkilerinin araştırılması amacı ile planlanan bu çalışma öncesinde yapılan literatür taramasında, her iki ajanın sıçanlar için belirlenmiş infüzyon ED₅₀ dozlarında uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Carmichael ve ark.’nın (13) 1993 yılında sıçanlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada propofolün infüzyon ED₅₀ dozunu 39 mg kg⁻¹ sa⁻¹ olarak belirledikleri gözlenmiştir; ancak, midazolam için sıçanlarda benzer şekilde belirlenmiş bir infüzyon ED₅₀ dozuna rastlanmamıştır. Araştırmamızın birinci aşamasında, midazolamın infüzyon ED₅₀ dozu 9 mg kg⁻¹ sa⁻¹ olarak saptanmıştır.

Pain ve ark. (17), sıçanlarda intraperitoneal yolla uygulanan 20 mg kg⁻¹ midazolam ile 100 mg kg⁻¹ propofolu “kuyruk klempine yanıtızlık” yönünden kar-

şılaştırdıkları deneysel araştırmanın sonuçlarını, midazolam ve propofolün söz konusu dozlarının benzer anestezi etkiler oluşturduğu şeklinde yorumlamışlardır. Sıçanlarda intraperitoneal yolla uygulanan 20 mg kg⁻¹ midazolam ile 100 mg kg⁻¹ propofolün “benzer anestezi etki” oluşturduğunu saptayan bu araştırmanın, çalışmamızın birinci aşamasında sıçanlarda midazolam için infüzyon ED₅₀ dozu olarak saptadığımız değeri destekler nitelikte olduğu kanısına varılmıştır. Zira, sıçanlarda intraperitoneal yolla uygulandığında “benzer anestezi etki” oluşturan midazolam dozu/propofol dozu oranının 1/5 olarak belirlendiği bu çalışma ile, sıçanlarda midazolam için infüzyon ED₅₀ dozu olarak belirlediğimiz 9 mg kg⁻¹ sa⁻¹’lık doz ve Carmichael ve ark.’nın (13) sıçanlarda propofol için infüzyon ED₅₀ dozu olarak saptadıkları 39 mg kg⁻¹ sa⁻¹’lık doz arasındaki oranın (1/4.3) benzerlik gösterdiği kanısındayız.

Araştırmamızın adrenalin ile indüklenen aritmiye duyarlı deney hayvanlarının belirlenmesini amaçlayan ikinci aşamasında, Wistar türü 30 erkek sıçandan 18 (% 60)’inde halotan anestezisi sırasında uygulanan adrenalin ile aritmi oluştuğu dökümanite edilmiştir. Sprague-Dawley türü sıçanlarda halotan ve izofluranı, adrenalin ile indüklenen aritmi üzerine etkileri yönünden karşılaştıran Laster ve ark. (15), screening test uygulaması sırasında 43 erkek sıçandan 26’sında duyarlılık (% 60) saptadıklarını bildirmişlerdir. Laster ve ark.’nın (15) Sprague-Dawley türü sıçanlar için sundukları bu duyarlılık oranının, Wistar türü sıçanlarda belirlediğimiz oranla aynı olmasının benzer metodolojinin kullanılmasıyla açıklanabileceği kanısına varılmıştır. Çalışmanın üçüncü aşamasına dahil edilen toplam 16 sıçanın 1’inde (% 6.2) 1 µg kg⁻¹, 2’inde (% 12.5) 2 µg kg⁻¹, 4’ünde (% 25) 4 µg kg⁻¹ ve 9’unda (% 56.2) 8 µg kg⁻¹ dozunda uygulanan adrenalin enjeksiyonları, halotan anestezi-

si sırasında aritmiyi indüklemiştir.

Katekolaminler, hem *re-entry* mekanizması ile oluşan aritmilere hem de otomatisite ile ilişkilendirilen aritmilere neden olurlar (18). Purkinje lifleri ve diğer yerlerdeki latent odaklarda diyastolik depolarizasyonu hızlandırarak ektopik atımlar oluşturabilirler. Volatil anestezi ajanlarla (özellikle halotan) gerçekleştirilmiş genel anestezi gibi, miyokard hücrelerinin katekolaminlere karşı duyarlılığını artıran koşullarda uygulanan adrenalin, VEV'lere neden olabilir (19).

Halotan-adrenalin kombinasyonu ile indüklenen ventriküler aritmilerin patogeneğinde $\alpha 1$ ile β adre-noseptörler arasında sinerjistik interaksiyonların rol oynadığı bildirilmiştir.

Adrenalin ile birlikte aritmi üzerine sinerjistik etki oluşturan halotan, His-Purkinje iletim süresi ile ventriküler iletim süresini uzatarak, ventriküler refrakter periyodun kısalmasına ve AV düğümde iletim süresinin doza bağımlı olarak uzamasına neden olur. Sensitizasyon, volatil anesteziyle katekolaminlerin interaksiyonu sonucunda, hem atriyal hem de ventriküler aritmiler için eşğin azalması ile sonuçlanır. Halotan-katekolamin sensitizasyonu aynı zamanda dominant ve latent atriyal pacemaker'ların anormal otomatisitesine neden olabilir. Bu etkiler His hüzmesinden köken alan ventriküler erken vurulara ve aritmilere yol açabilir (20).

Köpeklerde, adrenalinin aritmojenik dozlarını, halotan ve izofluran anestezisinin iki farklı döneminde araştıran Pettifer ve ark. (1), dört veya daha fazla VEV oluşturan adrenalin dozlarını, izofluran anestezisi sırasında $30.1 \mu\text{g kg}^{-1}$ ve $50.8 \mu\text{g kg}^{-1}$, halotan anestezisi sırasında ise $4.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ ve $4.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak saptamışlardır. Halotan uygulaması sırasında saptadıkları aritmojenik adrenalin dozları, çalışmamızın ikinci aşamasında halotan anestezisi altında belirlenen aritmojenik adrenalin dozuna ($5.8 \mu\text{g kg}^{-1}$) yakın değerlerdedir. Ayrıca, Pettifer ve ark.'nın (1) izofluran anestezisi sırasında saptadıkları aritmojenik adrenalin dozlarına kıyasla, çalışmamızda midazolam ve propofol anestezisi sırasında aritminin daha yüksek adrenalin dozları ile indüklenmiş olması, inhalasyon ajanlarına kıyasla, intravenöz anestezi ajanlarının adrenalinin aritmojenik özelliği üzerine etkilerinin daha az olduğu görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda, adrenalin ile indüklenen aritmi yönünden halotana kıyasla anlamlı derecede üstün bulunan midazolam ve propofolün ise birbiriyle benzer etkiler oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Midazolam grubundaki 8 sıçanın 2'sinde (% 25) $8 \mu\text{g kg}^{-1}$, 1'inde (% 12.5) $16 \mu\text{g kg}^{-1}$, 2'sinde (% 25) $64 \mu\text{g kg}^{-1}$ ve 3'ünde (% 37.5) $128 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak uygulanan adrenalin dozlarının aritmi oluşturduğu saptanmıştır. Propofol grubunda ise, 8 sıçanın 1'inde (% 12.5) $16 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık, 1'inde (% 12.5) $32 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık, 6'sında (% 75) $128 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık adrenalin enjeksiyonları aritmiye neden olmuştur.

Bednarski ve ark. (11), halotan ve izofluran anestezisi sırasında ketamin uygulamasının adrenalinin aritmojenik dozuna olan etkisini deneysel olarak araştırmışlar; adrenalinin aritmojenik dozunu halotan anestezisi sırasında $1.3 \mu\text{g kg}^{-1}$, izofluran anestezisi sırasında $9.3 \mu\text{g kg}^{-1}$, halotan-ketamin anestezisi sırasında $0.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ ve izofluran-ketamin anestezisi sırasında $6.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak saptamışlardır. Çalışmacılar kedilerde halotan veya izofluran gibi inhalasyon anesteziyle birlikte ketamin uygulamasının, adrenalinin aritmiyi indükleyen dozunu azalttığını vurgulamışlardır. Benzer şekilde, 1985 yılında köpeklerde yapılan bir diğer çalışmada, 20mg kg^{-1} dozunda uygulanan tiyopentalin, halotan anestezisi sırasında $3.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ olan adrenalinin aritmojenik dozunu, $1.8 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'a düşürdüğü saptanmış; bu sonuca dayanarak tiyopentalin adrenalin ile indüklenen aritmiyi potansiyalize ettiği bildirilmiştir (12). Halotan anestezisi uygulanmış köpeklerde, adrenalinin serum konsantrasyonu üzerine midazolam infüzyonunun etkisini araştıran Court ve ark. (21), midazolam infüzyonunun adrenalinin serum konsantrasyonunu değiştirmediğini ve halotan-adrenalin aritmojenisitesi üzerine midazolamın etkili olmadığını bildirmişlerdir.

Kamibayashi ve ark. (6) 1991 yılında köpeklerde yaptıkları bir deneysel çalışmada, adrenalin ile indüklenen aritmi üzerine propofol, halotan ve etomidat etkilerini araştırmışlar; propofol, halotan ve etomidat anestezisi sırasında aritmojenik etki gösteren adrenalin dozlarını sırasıyla $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$, $2.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ ve $9.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak saptamışlardır. Bu çalışmada dikkati çeken önemli bir özellik, adrenalin ile indüklenen aritmi yönünden diğer potent inhalasyon ajanlarından anlamlı bir farklılık sergileyen halotanın, bu özelliği yönünden propofol ile benzer bulunmuş olmasıdır.

Çalışmacılar bu sonuca dayanarak, propofolün yüksek dozlarının miyokardı adrenaline karşı duyarlı hale getirebileceğine dikkat çekmişler; ancak, köpeklerde sürekli adrenalini infüzyonu ile elde edilen bu sonuçların klinik koşullara uyarlanabilirliğinin sınırlı olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda sıçanlarda halotan ve propofol anestezileri altında aritmi oluşturan adrenalini dozları arasında anlamlı bir fark saptanmış olması propofolün bu özelliği ile daha avantajlı bir seçenek oluşturduğu şeklinde yorumlanmıştır. Sonuçlarımızın Kamibayashi ve ark.'nın (6) verilerinden farklı olmasının köpek yerine sıçan kullanmış, infüzyon yerine bolus adrenalini uygulamış olmamızdan kaynaklanmış olabileceği kanısına varılmıştır.

Suzer ve ark. (8), midazolama kıyasla tiyopental uygulamasının sıçanlarda iskemi-reperfüzyon sonrasında VEV ve ventriküler taşikardi insidansını artırdığını, buna karşın midazolamın iskemik kalplerde tek başına proaritmijenik özelliğe sahip olmadığını bildirmişlerdir.

Spontan solunumda sürdürülen bu çalışmada, aritmileri presipite edici faktörlerden biri olan hipoksi, intravenöz ajanların infüzyonu sırasında uygulanan 4 L dk⁻¹'lık oksijen desteği ile engellenmiş olmasına karşın, hem midazolam hem de propofol gruplarında, gruplararası istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmayan hiperkarbi saptanmıştır. Bu nedenle, deney hayvanlarında gelişen hiperkarbinin aritmiiyi indükleyen adrenalini dozunu etkilemiş olabileceği yadsınamaz (22). Aritmi oluşturan adrenalini dozlarının hiperkarbi varlığında saptanmış olması çalışmamızın limitasyonunu oluşturmaktadır. Aynı çalışma protokolünün, mekanik olarak ventile edilen ve hiperkarbi gelişmesi engellenen deney hayvanlarında yinelenmesi ile midazolam ve propofol grupları için belirlenen aritmijenik adrenalini dozlarının daha yüksek bulunabileceği öngörülebilir. Çalışmamızın birinci aşamasında midazolamın infüzyon ED₅₀ dozunun belirlenmesi ve bu amaç için Carmichael ve ark.'nın (13) metodolojisini kullanmamızdaki neden, bu çalışmacıların spontan solunum altında yürüttükleri çalışmalarında 30 dakikalık propofol infüzyonu sonrasında PaCO₂ değerlerini 40 mmHg civarında saptamış olduklarını bildirmeleridir. Buna karşın çalışmamızın üçüncü aşamasında, 1 saat süre ile aynı doz-

larda propofol infüzyonu daha yüksek PaCO₂ (52 mmHg) değerlerine neden olmuştur.

Sonuç olarak, Wistar türü sıçanlarda infüzyon ED₅₀ dozunda uygulanan midazolam ve propofolle oluşturulan anestezi sırasında, halotana kıyasla anlamlı derecede daha yüksek adrenalini dozlarıyla aritminin indüklendiği saptanmıştır. Midazolam uygulaması sırasında aritmiiyi indükleyen adrenalini dozu, propofol uygulaması sırasında aritmiiyi indükleyen adrenalini dozuna kıyasla daha düşük bulunmuş; ancak, bu yönden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle, bu iki intravenöz anestetik ajanın adrenalini aritmijenik özelliğini benzer şekilde etkiledikleri kanısına varılmıştır. Çalışmamızdan elde edilen veriler, daha önce yayınlanan deneysel ve klinik araştırmalara ait sonuçlarla birlikte irdelendiğinde, midazolam ve propofolün adrenalini ile indüklenen aritmi üzerine etkilerini konu alan klinik çalışmalara gereksinimin olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Pettifer G, Dyson D, McDonell W: The arrhythmogenic dose of epinephrine in halothane and isoflurane anesthetized dogs: an assessment of repeatability. *Can J Vet Res* 61:221, 1997.
2. Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI, Wilson C: Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 79:943, 1993.
3. Miller RD: *Anesthesia*. 5th Ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 228, 2000.
4. Kostakoglu N, Kayıkcıoğlu A: Late arterial insufficiency in a toe-to-finger transplantation following infiltration anesthesia with articaine plus epinephrine during septorhinoplasty. *Plast Reconstr Surg* 101:1146, 1998.
5. Miller RD: *Anesthesia*. 5th Ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2241, 2000.
6. Kamibayashi T, Hayashi Y, Sumikawa K, Yamatodani A, Kawabata K, Yoshiya I: Enhancement by propofol of epinephrine-induced arrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 75:1035, 1991.
7. Bernards CM, Artru AA: Hexamethonium and midazolam terminate dysrhythmias and hypertension caused by intracerebroventricular bupivacaine in rabbits. *Anesthesiology* 74:89, 1991.
8. Suzer O, Koseoğlu S, Senses V: Midazolam is a safe agent by comparison with thiopentone on arrhythmias in ischaemia and reperfusion conditions in isolated perfused rat hearts. *Pharmacol Res* 37:461, 1998.
9. Captain GJA: Midazolam-induced ventricular irritability. *Anesthesiology* 67:612, 1987.
10. Perrier N, Baerga-Varela Y, Murray M: Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 28:3071, 2000.
11. Bednarski RM, Majors LJ: Ketamine and the arrhythmogenic dose of epinephrine in cats anesthetized with halothane and isoflurane. *Am J Vet Res* 47:2122, 1986.
12. Bednarski RM, Majors LJ, Atlee JL: Epinephrine-induced ventricular arrhythmias in dogs anesthetized with halothane: potentiation by thiamylal and thiopental. *Am J Vet Res* 46:1829, 1985.
13. Carmichael FJ, Crawford MW, Khayyam N, Saldivia V: Effect of propofol infusion on splanchnic hemodynamics and liver oxygen consumption in the rat. *Anesthesiology* 79:1051, 1993.
14. Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, Ishii R, Yamato R:

Comparison of effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on atrioventricular conduction times in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 81:249, 1995.

15. Laster MJ, Johnson BH, Eger EI II, Taheri S: A method for testing for epinephrine-induced arrhythmias in rats. *Anesth Analg* 70:654, 1990.

16. Takada K, Sumikawa K, Kamibayashi T, Hayashi Y, Yamatodani A, Kawabata K, Yoshiya I: Comparative efficacy of antiarrhythmic agents in preventing halothane-epinephrine arrhythmias in rats. *Anesthesiology* 79:563, 1993.

17. Pain L, Oberling P, Sandner G, Di Scala G: Effect of midazolam on propofol-induced positive affective state assessed by place conditioning in rats. *Anesthesiology* 87:935, 1997.

18. Stoelting RK, Dierdorf SF: Anesthesia and co-existing disease. 4th Ed., Churchill Livingstone, New York, 67, 2002.

19. Kayaalp SO: Tıbbi farmakoloji. 9. baskı, Hacettepe Taş

Kitapçılık Ltd. Şti, Ankara, 1179, 2000.

20. Miller RD: Anesthesia. 5th Ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 96, 2000.

21. Court MH, Dodman NH, Greenblatt DJ, Agarwal RK, Kumar MSA: Effect of midazolam infusion and flumazenil administration on epinephrine arrhythmogenicity in dogs anesthetized with halothane. *Anesthesiology* 78:155, 1993.

22. Leiman BC, Katz J, Butler BD: Mechanisms of succinylcholine-induced arrhythmias in hypoxic or hypoxic:hypercarbic dogs. *Anesth Analg*. 66:1292, 1987.

Alındığı tarih: 20 Ocak 2004 (ilk)

10 Mart 2004 (1. revizyondan sonra)

17 Mart 2004 (2. revizyondan sonra)

İntraabdominal Sepsis Modelinde İntravenöz Deksametazon Kullanımının Akciğere Etkisi

Güniz MEYANCI KÖKSAL (*), Cem SAYILGAN (*), Melike ÇALIŞKAN (*), Suzan UZAN (***), Işıl PAKIŞ (****), Hüseyin ÖZ (**)

ÖZET

Çalışmamızda, intraabdominal sepsisin erken döneminde, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi ile birlikte intravenöz deksametazon kullanılmasının akciğerler üzerine olan koruyucu etkilerini araştırmayı amaçladık.

Kırk adet Yeni Zelanda tipi tavşanın kulak arter ve venine kanül yerleştirildi, arter kan basıncı monitorize edildi, arter kan gazları (AKG) ve plazma malondialdehit (MDA) ölçümü için ilk kan örnekleri alındı. Ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) başlangıçtan itibaren 60 dk aralarla kaydedildi. Tavşanlara çekum ligasyon ve perforasyonu yapıldıktan sonra rastgele 2 grup oluşturuldu (n:20) I.gruba tedavi uygulanmadı, II. gruba 3 mg kg⁻¹ intravenöz deksametazon uygulandı. Batın kapatıldıktan 1 saat sonra tavşanlara trakeostomi açıldı ve 180 dk süre ile akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulandı. Doksan ve 180.dk'larda AKG ve MDA için kan alındı. Yüzsekseninci dk'nın sonunda, akciğerler çıkarıldı. Yaş/kuru oranı belirlendi. Patolojik lezyonlar 0-4 arasında skorlandı.

Altmış, 120 ve 180. dk'larda, birinci grubun OAB (p<0.001), KAH (p<0.001), 90 ve 180.dk'larda PaO₂ (p<0.001, p<0.01), pH değerleri (p<0.05, p<0.001) II. gruba göre düşük bulundu. Birinci grubun 180. dk'daki HCO₃ değeri ikinci gruba göre düşük bulundu (p<0.001). Plazma MDA değerleri ve yaş/kuru oranı ise I.grupta (p<0.001) II. gruba göre yüksek bulundu. Histopatolojik değişiklikler en fazla I. grupta gözlemlendi.

Oluşturulan sepsis modelinde, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisiyle birlikte uygulanan intravenöz deksametazonun hemodinami, PaO₂, MDA, histopatolojik değişiklikler ve yaş/kuru oranları üzerine koruyucu etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: intraabdominal sepsis, kortikosteroid, hemodinami, arter kan gazları, lipid peroksidasyonu

SUMMARY

The Effect of Intravenous Dexamethasone Treatment on Lung in Intraabdominal Sepsis Model

The aim of this study was to investigate the effect of intravenous dexamethasone treatment with lung protective ventilation strategy in early term of sepsis. Cannulas were inserted to rabbits ear vein and artery. Ear artery was monitored for invasive arterial blood pressure and first blood samples were taken for arterial blood gases and malondialdehyde values. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) was recorded every 60 minutes. Laparotomy was performed under sedation. Caecum was tied and punctured. Before the closure of the abdomen, 40 rabbits were randomly divided into 2 groups (n:20). Group I which were not given dexamethasone treatment and, Group II had 3 mg kg⁻¹ dexamethasone administered via intravenous route. Tracheostomy was performed 1 hour after abdomen closure in all groups. All animals were ventilated with lung protective mechanical ventilation strategy for 180 minutes. At the 90 and 180 minutes of the study, blood samples were collected for arterial blood gases and malon dialdehyde determination. At the end of the study, all animals were sacrificed for histopathologic examination and determination of wet/dry ratio on lungs. Pathologic lesions were classified ranging from 0-4.

MAP (p<0.001), HR (p<0.001) at 60, 120, 180.min, PaO₂, (p<0.001, p<0.01), pH (p<0.05, p<0.001) at 90 and 180.min values were the lower in group I than group II. Plasma MDA values and wet/dry ratio were higher in group I than group II (p<0.001). Histopathologic changes were significant in group I than the other group.

Dexamethasone administered via intravenous route with lung protective mechanical ventilation had beneficial effects on hemodynamics, PaO₂ values, lipid peroxidation and histopathologic changes or wet/dry ratio in early term of intraabdominal sepsis model in rabbits.

Key words: intraabdominal sepsis, corticosteroid, hemodynamics, arterial blood gases, lipid peroxidation

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uzm. Dr
** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr
*** Ahmet Ermiş Hizmet Hastanesi Biyokimya, Uzm. Dr.
**** T C Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu Patoloji, Uzm. Dr.

GİRİŞ

Sistemik inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan mediyatörlere organizmanın verdiği cevaba “Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu-SIRS-” denir (1). SIRS ile birlikte bir infeksiyon odağının bulunması ise “Sepsis” olarak tanımlanır (2). Sepsiste doku perfüzyonu, oksijen talebi ve sunumu arasındaki denge bozulmuştur. Sonuç olarak önce hücresel, sonra organ düzeyinde disfonksiyon ortaya çıkar (3). Sepsis ve septik şokta uygulanan tedavilerin amacı etkili doku perfüzyonunu sağlamak ve hücre metabolizmasını düzenlemektir (4).

Sepsiste gelişen perfüzyon bozukluğundan ve nekrotik materyallerden çıkan maddelerden (sitokinler, çeşitli doku faktörleri, katalaz, hidrojen peroksit, vs) öncelikle akciğerlerin etkilendiği ve sekonder “Acute Respiratory Distress Syndrom” nun geliştiği bilinmektedir (5,6). Bu nedenle sepsis tanısı almış hastaların “akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi” kullanılarak ventile edilmesi önerilmektedir (7,8). Bu stratejilere ek olarak yıllardır yeni tedavi metodları da araştırılmaktadır. Kortikosteroidlerin sepsis ve septik şok tedavisinde kullanılması uzun süredir tartışılmaktadır. Bindokuzyüzseksenli yılların sonuna kadar yapılan çalışmaların hasta analizlerinden elde edilen veriler (9,10), kısa süreli, yüksek ve düşük doz uygulanan steroidlerin klinik fayda sağlamadığı şeklindedir. Bununla beraber, son yıllarda yapılan çalışmalarda görüş ise septik şok tedavisinde erken dönemde steroid kullanımının yarar sağladığı yönündedir (11,12).

Çalışmamızda, tavşanlarda çekum ligasyon ve perforasyonu ile oluşturulan intraabdominal sepsis modelinde, erken dönemde akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi ile birlikte intravenöz deksametazon kullanımının akciğerler üzerine olan koruyucu etkilerini (arter kan gazları, malondialdehid düzeyi, akciğerlerin histopatolojik incelenmesi ve yaş/kuru oranları ile) araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarında, uzman veteriner ve biyologların gözetimi altında, Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak, aynı şartlarda beslenip muhafaza edilen toplam 40 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşan üzerinde gerçekleştirildi.

Tüm tavşanlara 50 mg kg⁻¹ intramüsküler ketamin hidroklorür ile sedasyon uygulandı. Sedasyonu takiben V.aurikularis kaudalis ve A.aurikularis kaudalis’e 24 gauge kanül yerleştirildi. “Propaq 106 EL, USA” monitörü kullanılarak invaziv ortalama arter kan basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) monitörize edildi. İlk arter kan gazları örnekleri ve plazma malondialdehit (MDA) düzeyi için kan örnekleri alındı. Hemodinamik (OAB, KAH) ölçümler 60 dk aralıklar ile kaydedilmeye başlandı. V.aurikularis kaudalis’den 10 mL kg⁻¹ saat⁻¹ hızı ile %0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Anestezi idamesi ketamin hidroklorür (10 mg kg⁻¹ saat⁻¹) ile sağlandı. Batın orta hattına vertikal olarak % 1’lik lidokain ile lokal anestezi infiltrasyonunu takiben cilt, ciltaltı, fasiya, kas ve periton geçilerek batın içine girildi. Batın eksplorasyonu ile çekum bulundu, gaita ile dolması sağlandı, bağlandı, 18 gauge iğne ile bir kez delindi. Bundan sonra tavşanlar rasgele 2 eşit gruba ayrıldı (n:20). Birinci gruba herhangi bir ilaç uygulanmadı ve batın kapatıldı. İkinci gruba batın kapatılmadan önce intravenöz 3 mg kg⁻¹ (2 mL) deksametazon uygulandı. Çekum tekrar batın içine yerleştirilerek batın tek kat halinde kapatıldı. Bu işlemleri takiben 1 saat sonra tüm tavşanlara boyun bölgesine lokal anestezi infiltrasyonu uygulandıktan sonra trakeostomi açıldı. Tavşanlar daha sonra infüzyon olarak verilen ketamin hidroklorüre ek olarak atrakuryum besilat (0.5 mg kg⁻¹) ile kürarize edildi ve 0.1 mg kg⁻¹ saat⁻¹ atrakuryum besilat infüzyonuna başlandı. Tavşanlar 3 saat boyunca basınç kontrollü modda, FiO₂:1.0, PEEP:5 cmH₂O, “Insp. Pressure Level”:15 cmH₂O (bu basınç desteğinde ortalama tidal volüm 8 mL kg⁻¹), solunum frekansı başlangıç PaCO₂ değeri 35-40 mmHg olacak şekilde ayarlanarak mekanik ventilasyon (Servo 900C, Siemens, Elema, Sweden) uygulandı. Çalışmanın sonuna kadar parametrelerde değişiklik yapılmadı. Tavşanlara mekanik ventilasyon uygulanmaya başlanmasından ortalama 15 dk sonra ikinci ve 180. dk’da üçüncü arter kan gazları örnekleri, plazma MDA düzeyi için kan örnekleri alındı ve hemodinamik parametreler kaydedildi. Daha sonra tavşanlar 100 mg tiyopental verilerek sakrifiye edildiler. Histopatolojik inceleme ve yaş/kuru oranlarının belirlenmesi için akciğerler sternotomi ile çıkarıldı.

Sol akciğer lobları formol içinde fikse edilerek saklandı, sağ akciğerlerin ise hassas terazi ile yaş ağırlıkları ölçülerek 60°C’de 24 saat otoklavda bekletildi, kuru akciğerler aynı hassas terazi ile tartılarak yaş/kuru oranları hesaplandı (13). Histopatolojik incelemeler için çıkarılan akciğerler parafin ile 3 mm’lik bloklar halinde kesildi ve hematoxilen eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Akciğerdeki intraalveolar taze kanama; ödem, ateletaksi, nötrofil yaygınlığı ve yoğunluğu, alveolar konjesyon ve bronş epitel hasarı 0: hasarsız, 1: minimal hasarlı, 3: orta hasarlı, 4: şiddetli hasarlı olarak değerlendirildi (14). Plazma MDA ölçümü için alınan 2 mL’lik kuru kan örnekleri 3000 devirde 10 dk santrüfuj edildikten sonra -80°C’de donduruldu. Çözülen plazmalarda MDA ölçümü için “Tiyobarbiturik asit testi -TBARS-” kullanıldı (15).

İstatistik Yöntemi

Veriler ortalama±standart sapma (Ort±SD) olarak ifade edildi. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada t-testi, histopatolojik verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-

Tablo I. Grupların demografik veriler.

	I. Grup	II. Grup
Yaş (ay)	5.4±0.3	5.4±0.1
Cins (D/E) (n: 20)	10/10	10/10
Ağırlık (kg)	3.5±0.5	3.2±0.3

Tablo II. Grupların ortalama arter kan basınçları (OAB, mmHg), kalp atım hızları (KAH, vuru/dk) (Ort.±SD).

	I. Grup	II. Grup
OAB		
0 (dk)	78.4±2.3	79±4.1
60 (dk)	54.3±2.9	68.8±5.1***
120 (dk)	49.8±4.9xxx	68±4.4x***
180 (dk)	39.4±4.9xxx	65.9±4.1xx***
KAH		
0 (dk)	214±8.9	209±7.2
60 (dk)	159±9.3xx	178±5.9x***
120 (dk)	138±11.5xxx	173±5.3xx***
180 (dk)	120±6.8xxx	172±4.7xx***

x p<0.05, xx p<0.01, xxxp<0.001 Grup içi başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında,
* *p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001 Birinci gruba karşılaştırıldığında*

Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların demografik verileri arasında fark bulunmadı. Tavşanların demografik verileri Tablo I'de gösterilmiştir.

Grup içi OAB değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında; I. grubun 120 ve 180.dk (p<0.001), II.grubun 120 (p<0.05), ve 180.dk (p<0.01) değerleri düşük bulundu. Gruplararası OAB'ı değerleri karşılaştırıldığında; ikinci grubun OAB değerleri birinci grubun 60, 120 ve 180. dk OAB değerlerine göre yüksek bulundu (p<0.001) (Tablo II).

Grup içi KAH değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında; I.grubun 60 (p<0.01), 120 ve 180.dk (p<0.001) değerleri, II.grubun 60 (p<0.05), 120 ve 180.dk (p<0.01) değerleri düşük bulundu. Gruplararası KAH değerleri karşılaştırıldığında; ikinci grubun 60, 120 ve 180. dk KAH değerleri birinci grubun KAH değerlerine göre yüksek bulundu (p<0.001) (Tablo II).

Tablo III. Grupların ortalama PaO₂, PaCO₂, HCO₃, pH değerleri (Ort.±SD).

	I. Grup	II. Grup
PaO₂ (mmHg)		
0 (dk)	85±3.3	86.6±2
90 (dk)	59±5.1xx	81.6±5.4***
180 (dk)	87.1±4.4	187.5±7.4xxx**
PaCO₂ (mmHg)		
0 (dk)	40.9±3	41.8±3
90 (dk)	37.8±1.9	38.1±3
180 (dk)	37±3.5	37.8±1.2
HCO₃ (mmHg)		
0 (dk)	21.2±0.9	20.2±0.6
90 (dk)	19.4±0.6	20.3±0.5
180 (dk)	17.6±1.7x	19.6±0.9***
pH		
0 (dk)	7.38±0.02	7.36±0.02
90 (dk)	7.33±0.02	7.36±0.02*
180 (dk)	7.29±0.03xx	7.38±0.01***

x p<0.05, xx p<0.01, xxxp<0.001 Grup içi başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında,
* *p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001 Birinci gruba karşılaştırıldığında*

Grup içi PaO₂ değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında; I. grubun 90 (p<0.01), II. grubun 180. dk (p<0.001) değeri düşük bulundu. Gruplararası PaO₂ değerleri karşılaştırıldığında; ikinci grubun PaO₂ değeri 90 ve 180. dk'larda birinci grubun PaO₂ değerlerine göre yüksek bulundu (sırasıyla; p<0.001, p<0.01) (Tablo III). Grup içi ve gruplar arası PaCO₂ değerleri arasında fark bulunmadı. Grup içi HCO₃ ve pH değerleri karşılaştırıldığında; I. grupta 180. dk HCO₃ değeri (p<0.05) ve pH (p<0.01) değeri başlangıç değerlerine göre düşük bulundu. İkinci grubun HCO₃ değerleri 180. dk'da birinci gruba göre yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo III). Gruplararası pH değerleri karşılaştırıldığında ise ikinci grubun pH değeri 90 ve 180.dk'larda birinci gruba göre yüksek bulundu (p<0.05, p<0.001) (Tablo III).

Grup içi MDA değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında; I. grubun 90 (p<0.05) ve 180. dk (p<0.001), II. grubun 90 (p<0.05) ve 180. dk (p<0.01) değerleri artmış olarak bulundu. Gruplararası plazma MDA değerleri ve yaş/kuru oranları karşılaştırıldığında; ikinci grubun 180.dk plazma MDA değeri ve yaş/kuru oranı birinci gruba göre düşük bulundu (p<0.001) (Tablo IV).

Tablo IV. Grupların ortalama plazma malondialdehit düzeyleri (nmol/mL) ve yaş/kuru oranları (Ort.±SD).

	I. Grup	II. Grup
MDA		
0 (dk)	1.45±0.15	1.39±0.04
90 (dk)	2.53±0.41x	2.18±0.12x
180 (dk)	4.46±0.27xxx	2.89±0.31xx***
Yaş/kuru	6.09±1.59	1.89±0.64***

x p<0.05, xx p<0.01, xxxp<0.001 Grup içi başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında,

** p<0.01, ***p<0.001 Birinci gruba karşılaştırıldığında

Tablo V. Grupların histopatolojik verileri (Ort.±SD).

	I. Grup	II. Grup
İntraalv. taze kanama	2.5±0.6	0.3±0.2***
Ödem	1.8±0.4	0**
Atektazi	1.5±0.5	0.5±0.2*
Nöt. yaygınlığı	2.7±0.5	0.3±0.2**
Nöt. yoğunluğu	2.5±0.8	0.3±0.1**
Alveolar konjesyon	0.7±0.5	0*
Bronş ept. hasarı	0.8±0.3	0.7±0.5**

*p<0.05, **p<0.001 *** p<0.001 Birinci gruba karşılaştırıldığında

Grupların histopatolojik verileri karşılaştırıldığında ise, birinci gruptaki ödem (p<0.01), atelektazi (p<0.05), nötrofil yoğunluğu ve yaygınlığı (p<0.01), alveolar konjesyon (p<0.05) ve bronş epitel hasarı (p<0.01), intraalveolar taze kanama (p<0.001) ikinci gruba göre daha şiddetli idi (Tablo V).

TARTIŞMA

Günümüzde, sepsis ve septik şok yüksek mortaliteye (% 46-82) sahip klinik bir tablodur (16). Sepsis tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılması hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Steroidlerin, damar tonusunu, vasküler permeabilityi, endotel bütünlüğünü, vücut sıvısının vasküler kompartmanda dağılımını etkileyerek ve katekolaminlerin vasküler yanıtına katkıda bulunarak, hemodinamiği düzenleyici etkilerinin olduğu (17), akut inflamasyonda aktive olan nötrofil, monosit ve makrofajların postkapiller venüllerin çeperine yapışmalarını azalttığı da bilinmektedir (18,19).

Briegel ve ark. (20), prospektif ve randomize olarak yaptıkları insan çalışmalarında, septik şok tanısı koy-

dukları bir gruba intravenöz hidrokortizon verirken diğer gruba ise serum fizyolojik uygulamışlardır. Sonuç olarak steroid kullandıkları grubun hemodinamik stabilitesinin daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Bollaert ve ark. (21), prostektif, randomize olarak yaptıkları çalışmalarında 48 saatten fazla inotrop destek alan olgularının bir grubuna intravenöz hidrokortizon diğer grubuna ise aynı volümde % 0.9'luk NaCl uygulamışlar ve steroid uyguladıkları grubun inotrop ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir. Briegel ve ark. (22)'da, klinikte sepsisin erken döneminde kullandıkları intravenöz steroidin sepsis'de hemodinamik stabiliteyi sağladığı kanaatine varmışlardır.

Çalışmamızda, intraabdominal sepsis oluşturduğumuz tavşan modelinde, steroid kullanmadığımız grupta tüm çalışma boyunca OAB ve KAH değerleri diğer gruba göre düşük olarak seyretti. Hemodinamik ölçüm sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir (21,22).

Annane ve ark. (23)'nın, randomize, kontrollü, çift kör ve çok merkezli olarak yaptıkları, 299 olguyu kapsayan klinik çalışmalarında, septik şok kriterlerine uyan olgulara sepsis başlangıcından 8 saat sonra ve 7 gün süreyle intravenöz hidrokortizon uygulamışlar ve steroid tedavisinin sonunda olgularının PaO₂/FiO₂ oranlarının düzeldiğini göstermişlerdir. Bauachour ve ark. (24) ise adrenal yetersizliği saptadıkları olgularının yarısına intravenöz bolus, diğer yarısına ise 4 saat aralıklarla hidrokortizon uygulamışlar, 4.günün sonunda her iki grupta da PaO₂/FiO₂ oranlarının düzeldiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızın 180. dk'sında steroid uyguladığımız gruptaki PaO₂ değerinde başlangıç değerine göre artış olduğu görüldü. Steroid uygulamadığımız grubun PaO₂ değerlerinde düşme gördük. PaO₂ sonuçlarımız daha önce yapılan çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (23,24). Çalışmamızdaki PaCO₂, HCO₃ ve pH verilerimizi karşılaştırabileceğimiz benzer kaynaklara rastlayamadık. Gruplarımızın PaCO₂ değerleri arasında fark bulmadık ve PaCO₂ değerleri her iki grupta normale yakın olarak bulundu. Bunun nedeni tüm gruplara akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulamamız ve çalışma süremizin kısa olması olabilir. HCO₃ ve pH değerleri intravenöz steroid uyguladığımız grupta normal düzeylere daha yakındı.

Matsuda ve ark. (25), Yeni Gine domuzlarında oluşturdukları E.coli sepsisinde, intravenöz steroid uygulanan grupta bronkoalveolar lavaj sıvısında MDA düzeyi artmazken, uygulanmayan gruptaki MDA düzeylerinin attığını göstermişlerdir. Çalışmamızın sonunda steroid uyguladığımız gruptaki plazma MDA seviyelerinin, uygulamadığımız gruba göre düşük olduğunu bulduk. MDA sonucumuz daha önce yapılan çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (25).

Dudley ve Marshall (26), HCl ile akut akciğer hasarı oluşturdukları Yeni Zelanda tavşanlarına intravenöz uyguladıkları steroidin, yaş/kuru oranını azalttığını göstermişlerdir. Sonuç olarak, steroidlerin kapiller geçirgenliği düzelttiği ve antiinflamatuvar etki gösterdikleri kanaatine varmışlardır. Bu çalışmaya benzer şekilde biz de çalışmamızda, intravenöz steroid uyguladığımız grupta yaş/kuru oranının azaldığını, bunun da kapiller geçirgenliği, dolayısıyla akciğer ödemi azalttığı, böylece sepsisin tedavisi açısından önemli rolü olduğu kanaatine vardık. Yaş/kuru oranlarımızın sonuçları daha önce yapılan çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (26).

Lewinski ve ark. (27), intratrakeal HCl ile akut akciğer hasarı oluşturdukları kedilerde, intravenöz steroid kullandıkları gruplarda inflamatuvar değişikliklerin kullanmadıklarına göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaki akciğere ait histopatolojik verilerimizi karşılaştırabileceğimiz benzer bir kaynağa ulaşamadık. Kendi histopatolojik verilerimizi değerlendirdiğimizde ise steroid uyguladığımız gruptaki kriterlerin şiddetinin steroid uygulanmayan gruba göre oldukça az olduğunu bulduk. Bunu da deksametazonun antiinflamatuvar etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; intraabdominal sepsis modeli oluşturduğumuz tavşanlarda, sepsisin erken döneminde akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi ile birlikte uygulanan intravenöz deksametazonun hemodinami, PaO₂, MDA, akciğer yaş/kuru oranları ve histopatolojik değişiklikler üzerine iyileştirici etkisi olduğu kanatındeyiz.

Alındığı tarih: 10 Aralık 2003 (ilk)
20 Ocak 2004 (1. revizyondan sonra)
10 Şubat 2004 (2. revizyondan sonra)

KAYNAKLAR

- Matot I, Sprung CL:** Definition of sepsis. *Int Care Med* 27:3, 2001.
- Fein MA, Colucci CG:** Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 16:289, 2000.
- Jindal N, Hollenberg SM, Dellinger RP:** Pharmacologic issues in the management of septic shock. *Crit Care Med* 16:233, 2000.
- Marty C, Missett B, Tamion F:** Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 22: 673, 1994.
- Bela P, Bahl R, Sane AS:** Oxidative stress status: possible guideline for clinical management of critically ill patients. *Painnerv Med* 43:27, 2001.
- Dreyfuss D, Saumon S:** From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? *Intensive Care Med* 24:102, 1998.
- Hickling KG, Walsh J, Henderson S, et al:** Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low volume, pressure limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 22:1568-1678, 1994.
- Nahum A, Hoyt J, Schimitz L, et al:** Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia Coli* in dogs. *Crit Care Med* 25:1733, 1997.
- Cronin L, Cook D, Carlet J, et al:** Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 23 :1430, 1995.
- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al:** A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J* 317:653-8, 1987.
- Briegel J, Kellermann W, Frost H, et al:** Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Invest* 72: 782, 1994.
- Matot I, Sprung CL:** Corticosteroids in septic shock: resuscitation of the last rites? *Crit Care Med* 26:627, 1998.
- Collins JA, Braitberg A, Bucther HR:** Changes in lung and body weight and lung water content in rats treated for hemorrhage with various fluids. *Surgery* 73: 401, 1973.
- Takao Y, Mikawa K, Nishina K, et al:** Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand* 40: 318, 1996.
- Okhawa D:** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95: 351, 1979.
- Abraham E:** Sepsis; rapidly expanding horizons. *New Horizons* 1: 1, 1993.
- Schroeder S, Wichers M, Klingüller D, et al:** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin releasing hormone. *Crit Care Med* 29:310, 2001.
- Cash JM, Hoffmann GS:** Clinical immunology principles and practice. *Crit Care Med* 27: 672, 1999.
- Meduri U, Headley S, Golden E, et al:** Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *Jama* 280: 159, 1998.
- Briegel J, Kilger E, Schelling G:** Stress dose of hydrocortisone in septic shock: Beyond the hemodynamic effects. *Year book of intensive care and emergency medicine*. (ed) JL Vincent, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 189, 1999.
- Bollaert EP, Charpentier C, Levy B, et al:** Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26:645, 1998.
- Briegel J, Frost H, Hellinger H, Haller M:** Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* 308:507-508, 1991.
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al:** Effects of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862, 2002.
- Bauaachour G, Tirot P, Varache N, et al:** Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Int Care Med* 20:138, 1994.
- Matsuda T, Onda MM, Miyashita M, et al:** Endotoxin-induced lung injury. The roles of leukocytes and oxidants and the efficacies of steroids and antioxidants. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 62:150, 1995.
- Dudley RW, Marshall BE:** Steroid treatment for acid-aspiration pneumonia. *Anesthesiology* 40:136, 1974.
- Lewinski A:** Evaluation of methods employed in the treatment of chemical pneumonia of aspiration. *Anesthesiology* 26: 37, 1965.

Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Depresyonun Önlenmesinde İnterplevral Analjezinin Yeri (*)

Dilek KARAASLAN (**), Ayşen ERDOĞAN (***), Turhan YAVUZ (****),
Tülay TUNÇER PEKER (**), Berrin Dilek ASLAN (*****), Oktay Recep PEKER (****),
Şahin KAPAN (*****), Duru GÜNDOĞAR (*****)

ÖZET

Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda interplevral analjezinin postoperatif ağrı kontrolündeki etkisini saptamayı; sağlanan analjezinin postoperatif depresyon bulgularının şiddeti üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Koroner arter baypas grefileme (KABG) veya kapak replasmanı operasyonu geçirecek, ASA II-III grubuna dahil 60 hasta rastgele üç eşit gruba ayrıldı. Bupivakain grubundaki (Grup B) hastalara 20 mL % 0.25'lik bupivakain, ropivakain grubundaki (Grup R) hastalara ise 20 mL % 0.25'lik ropivakain interplevral kateterden postoperatif 48 saat boyunca 4 saatte bir uygulandı. Kontrol grubundaki (Grup K) hastalara interplevral kateter yerleştirilmedi. Postoperatif VAS (Visual Analogue Scale) değerleri, ek analjezik ihtiyacı (VAS skoru ≥ 4 ise i.m. 75 mg diklofenak sodyum uygulandı), BDE (Beck Depresyon Envanteri) skorlarına ek olarak preoperatif dönem ile postoperatif 1, 2 ve 7. günlerdeki kortizol, AKŞ (Açlık Kan Şekeri), CRP (C-Reaktif Protein) ve ESR (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) değerleri kaydedildi.

Postoperatif 20, 24 ve 28. saatlerde Grup B'nin, 20, 24, 28 ve 48. saatlerde Grup R'nin VAS değerleri Grup K'ya göre daha düşük bulundu. Grup B ve Grup R'nin ek analjezik ihtiyacı Grup K'dan düşüktü. BDE skorları ile VAS değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Kortizol, AKŞ ve ESR değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. CRP değerleri Grup B'de postoperatif 1. ve 2. günlerde, Grup R'de ise preoperatif dönem ile postoperatif 1 ve 2. günlerde Grup K'ya göre daha yüksekti ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda bupivakain veya ropivakain ile uygulanan interplevral bloğun postoperatif analjezi sağladığı, ancak depresyon gelişiminde ağrının tek başına etken olmadığı kanısına vardık.

Anahtar kelimeler: açık kalp cerrahisi, depresyon, interplevral analjezi

SUMMARY

The Role of Interpleural Analgesia on the Intervention of Development of Depression Following Open Heart Surgery

Depression following open heart surgery is not uncommon. We aimed to assess the effect of interpleural analgesia both on postoperative pain and Beck Depression Inventory Scores (BDI scores) of patients who underwent coronary artery bypass graft (CABG) or valve replacement surgery. Twenty patients received 20 mL of % 0.25 bupivacaine via interpleural catheter at every 4 hours during 48 hours postoperatively (Group B), 20 patients received 20 mL of % 0.25 ropivacaine via the catheter (Group R) and 20 patients had no catheter (Group K). Postoperative VAS (Visual Analogue Scale) scores, analgesic consumption (patients with a VAS score ≥ 4 were given diclofenac sodium 75 mg intramuscularly), BDI scores (before and after premedication, at the 2nd, 7th and 30th day postoperatively) were recorded. Plasma cortisol and CRP (C-Reactive Protein), blood glucose levels and ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) were also recorded preoperatively and at the first, second and seventh day postoperatively. Postoperative analgesic consumption and VAS values at 20th, 24th and 28th hours of Group B were significantly lower than Group K. Postoperative analgesic consumption and VAS values at 20th, 24th and 28th and 48th hours of Group R were significantly lower than Group K. BDI scores were not correlated with analgesia level. Plasma cortisol, blood glucose levels and ESR did not differ between groups. Plasma CRP levels of Group B were higher than Group K at the first and second day postoperatively. CRP levels of Group R were higher than Group K preoperatively and at the first and second day postoperatively.

We conclude that interpleural block with bupivacaine or ropivacaine offers analgesia after open heart surgery and pain does not seem the only reason of depression.

Key words: open heart surgery, depression, interpleural analgesia

* Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği XXXVI. Ulusal ve I. Uluslararası Kongresi'nde sunulmuştur (Antalya, 2002).

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Yard. Doç. Dr.

*** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Araş. Gör. Dr.

**** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp-Damar Cerrahisi AD, Yard. Doç. Dr.

***** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uz. Dr.

***** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp-Damar Cerrahisi AD, Araş. Gör. Dr.

***** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Uz. Dr.

GİRİŞ

Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda sıklıkla depresyon gelişebilmektedir (1). Bu majör cerrahiden sonra hastaların derlenmesinde psikolojik durumları çok önemli rol oynamakta; depresyon bulgularının varlığı bu süreci olumsuz yönde etkilemektedir. Ağrı

hastanın postoperatif dönemde hastalığının seyriyle ilgili beklentilerini değiştirebilir; olumsuz beklentiler duygudurumun depresyon yönüne kaymasına yol açabilir. Diğer yandan, ağrı algısı da duygudurumdaki değişikliklerden etkilenebilir. Koroner arter cerrahisi sonrasında taburcu olan hastaların yeniden hastaneye yatışını gerektirecek majör kardiyak hadise gelişme insidansı postoperatif depresyonla ilişkili bulunmuştur (2). Açık kalp cerrahisinden sonra depresyon gelişiminde etkili faktörler incelendiğinde kadınlarda ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi uzun olan hastalarda riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (3).

Psikiyatri ve psikiyatri dışı uygulamalarda ruhsal durum değerlendirilmesinde sıklıkla Beck depresyon envanteri (BDE) kullanılmaktadır (4). Beck depresyon envanteri depresif bulguların şiddetini saptamakta yararlanan, hastanın kendisinin doldurduğu, 21 sorudan oluşan bir testtir. Hastanın umutsuzluğunu, kendine yönelik olumsuz duygularını, bedensel kaygılarını ve suçluluk duygularını değerlendirilmeye yöneliktir. Her sorunun 4 cevabı olup, 0 ila 3 arasında puanlanmakta ve skorun 17 ve üzerinde olması depresyon mevcudiyetini göstermektedir. Bu testin Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (5).

İnterplevral analjezinin kolesistektomi, meme cerrahisi, renal cerrahi, torakotomi ve pnömotoraks tedavisinde göğüs tüpü uygulanmasına bağlı ağrının kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir (6-10).

Açık kalp cerrahisi sonrasında hastalar en çok göğüs drenaj tüplerinin giriş yerindeki ağrıdan yakınır. Biz bu çalışmamızda açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda interplevral analjezinin postoperatif ağrı kontrolündeki etkisini saptamayı; sağlanan analjezinin postoperatif depresyon bulgularının şiddeti üzerine etkisini ve preoperatif depresyon bulgularının şiddetinin de postoperatif ağrı algısı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Üniversite etik kurulu onayı ve hastaların izni alındıktan sonra, koroner arter baypas greftleme (KABG) veya kapak replasmanı operasyonu geçirecek, ASA II-III grubuna dahil 60 hasta rastgele üç eşit gruba ayrıldı. Operasyon öncesinde psikiyatrik hastalık, diabetes mellitus, akciğer hastalığı veya lokal anestezi alerjisi öyküsü olan ve kardiy-

pulmoner baypas (KPB) sonlandırıldıktan sonra ciddi hemodinamik dengesizliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Operasyondan önceki akşam p.o. 5 mg diazepam (Diazem®, Deva) ve p.o. 40 mg famotidin (Famodin®, İlsan) ile operasyondan 1 saat önce i.m. 0.1 mg kg⁻¹ morfin (Morfin HCl®, Biosel) ve p.o. 5 mg diazepam ile premedikasyonun ardından hastalar operasyon odasına alındı. Anestezi induksiyonu 5 mg kg⁻¹ fentanil (Fentanyl Citrate®, Abbott), 1-2 mg kg⁻¹ propofol (Propofol®, Fresenius Kabi) ve 0.2 mg kg⁻¹ sisatrakuryum (Nimbex®, Glaxo Smith Kline) ile sağlandıktan sonra idamede 2-4 mg kg⁻¹ saat⁻¹ propofol, 0.5-1 mg kg⁻¹ dk⁻¹ remifentanil (Ultiva®, Glaxo Smith Kline) ve 1 mg kg⁻¹ dk⁻¹ sisatrakuryum ile total intravenöz anestezi uygulandı. Göğüs kapanmadan önce cerrahi ekip tarafından, plevrası açılmış olan hastalarda direkt görüş altında 18G 45 cm Cavafix, kateter (Braun) interplevral aralığa yerleştirilip apekse doğru ilerletildi. Cerrahi işlemin sonunda propofol, remifentanil ve sisatrakuryum infüzyonu sonlandırılmadan 10 dk önce i.v. 0.1 mg kg⁻¹ morfin uygulandı ve hastalar yoğun bakım ünitesine taşındı. Hastanın göğüs tüplerinden drenaj sağlandıktan ve hemodinamik bulguları stabilize olduktan sonra, tüpler kleplendi ve interplevral kateterden bupivakain grubundaki (Grup B) hastalara 20 mL % 0.25'lik bupivakain (Marcaine., Astra Zeneca), ropivakain grubundaki (Grup R) hastalara 20 mL % 0.25'lik ropivakain (Naropin®, Astra Zeneca) enjekte edildi. Yoğun bakımda yarı-oturma pozisyonunda izlenen hastaların işlem sırasında pozisyonu değiştirilmedi. Otuz dakika sonra klemp kaldırıldı. Postoperatif ilk 4 saat içinde ekstübe edilen hastalarda çalışmaya devam edilirken, 4. saatte henüz ekstübe olmayanlar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmanın devamında postoperatif 48 saat boyunca 4 saatte bir interplevral kateterden lokal anestezi enjeksiyonu tekrarlandı ve 30. dk'da klemp açıldıktan hemen sonra 10 cm'lik cetvel ile istirahat halindeki "Visual Analogue Scale" (VAS) değerleri sorgulandı. VAS skoru ≥4 ise ek analjezik olarak i.m. 75 mg diklofenak sodyum (Dikloron®, Deva) uygulandı. İnterplevral kateterler postoperatif 48. saatte lokal anestezi enjeksiyonunun ardından klemp açıldıktan sonra çekildi. Kontrol grubundaki (Grup K) hastalara interplevral kateter yerleştirilmedi, postoperatif 4 saatte bir VAS değeri sorgulandı ve VAS skoru ≥4 ise ek analjezik verildi. Ağrı subjektif bir bulgu olduğundan, destekleyici veri olarak, hastaların preoperatif dönem ile postoperatif 1., 2. ve 7. günlerdeki kortizol, AKŞ (Açlık Kan Şekeri), CRP (C-Reaktif Protein) ve ESR (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) değerleri kaydedildi.

Grup B'de 4, Grup R'de 5 ve Grup K'da 4 hasta postoperatif 4. saatte ekstübe olmadıkları için çalışmadan çıkarıldı.

BDE preoperatif dönemde premedikasyon öncesinde ve sonrasında, postoperatif dönemde ise 2., 7. ve 30. günlerde uygulandı.

Grup B, Grup R ve Grup K hastaların yaşları, cinsiyetleri, yoğun bakımda kalış ve taburcu olma süreleri, VAS ile BDE skorları, kortizol, AKŞ, CRP, ESR düzeyleri yönünden karşılaştırıldı.

Kortizol, AKŞ, CRP ve ESR değerleri ile eşzamanlı VAS ölçümleri arasındaki ilişki incelendi.

Kortizol, AKŞ, CRP ve ESR düzeyleri ile hastaların yoğun

bakımda kalış ve taburcu olma süreleri arasındaki ilişki incelendi.

Premedikasyonun BDE skorları üzerine etkisi araştırıldı.

Postoperatif VAS düzeyleri ile postoperatif BDE skorları arasındaki korelasyon araştırıldı.

Preoperatif BDE skorları ile postoperatif VAS skorları arasındaki bağlantı incelendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, yoğun bakımda kalış ve taburcu olma sürelerinin postoperatif depresyon gelişimi ile ilişkisi incelendi.

Hastalar lokal anestezi toksisitesi açısından gözlemlendi. Ayrıca diyafragma paralizisi gelişimi fizik muayene ve PA akciğer grafisi ile değerlendirildi.

Gruplar arasında cinsiyetlerin karşılaştırılmasında "Fisher's exact test" kullanıldı. Grupların yaş, yoğun bakımda kalış süreleri ve taburcu olma süreleri, VAS ve BDE skorları, kortizol, AKŞ, CRP, ESR değerleri yönünden karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis" testini takiben "Mann-Whitney-U" testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda "Wilcoxon Signed Ranks" testinden yararlanıldı. Korelasyon araştırmalarında "Pearson korelasyon analizi" uygulandı. $P < 0.05$ ise istatistiksel anlamlılık olduğu kabul edildi.

BULGULAR

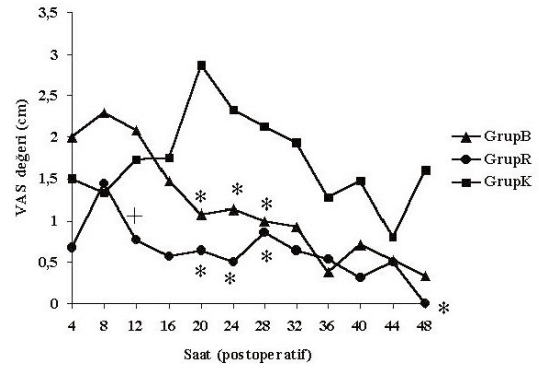
Hastaların yaşları, cinsiyetleri, yoğun bakımda kalış süreleri ve taburcu olma süreleri açısından gruplar arasında fark gözlenmedi (Tablo I).

Grupların VAS değerleri karşılaştırıldığında, Grup B'nin VAS değerleri postoperatif 20, 24 ve 28. saatlerde Grup K'ya göre daha düşük bulundu ($p < 0.05$); Grup R'nin VAS değerleri ise postoperatif 20, 24, 28 ve 48. saatlerde Grup K'dan daha düşüktü ($p < 0.05$). Postoperatif 12. saatte sorgulanan VAS değeri Grup R'de Grup B'ye göre daha düşük ölçüldü ($p < 0.05$) (Şekil 1).

Tablo I: Grup B, Grup R ve Grup K'nın yaş, cinsiyet, yoğun bakımda kalış ve taburcu olma süreleri

	Grup B (n=16)	Grup R (n=15)	Grup K (n=16)
Yaş (yıl)	53.67±11.79 (36-76)	50.93±12.56 (31-72)	50.5±16.49 (27-75)
Cinsiyet (E/K)	10/6	9/6	9/7
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	2.64±1.15 (2-5)	2.93±1.28 (2-6)	2.77±1.01 (2-5)
Taburcu olma süresi (gün)	8.57±4.11 (6-21)	8.73±3.26 (7-19)	8.23±2.74 (6-15)

Yaş, yoğun bakımda kalış süresi ve taburcu olma süreleri ortalama±SD ve (min-max) değerler olarak verilmiştir.



Şekil 1. Grup B, Grup R ve Grup K'nın postoperatif 48 saatlik VAS değerlerinin karşılaştırılması.

Grup B: Bupivakain grubu

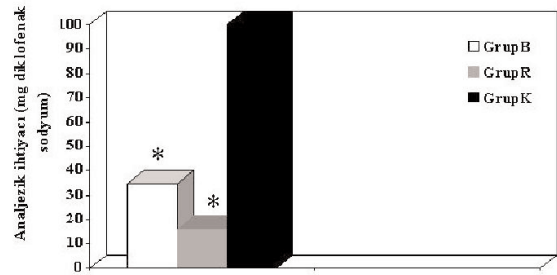
Grup R: Ropivakain grubu

Grup K: Kontrol grubu

VAS: Visual Analogue Scale

* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

+ Grup B ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$



Şekil 2. Grup B, Grup R ve Grup K'nın toplam postoperatif analjezik ihtiyaçlarının karşılaştırılması.

Grup B: Bupivakain grubu

Grup R: Ropivakain grubu

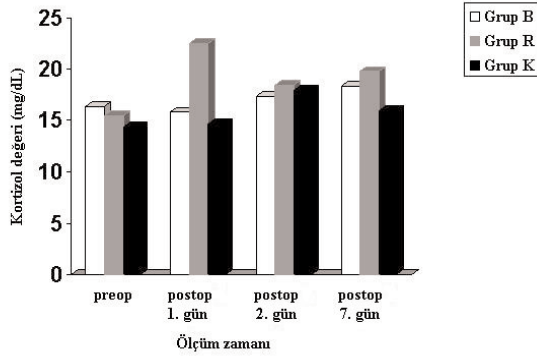
Grup K: Kontrol grubu

* Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.01$

Postoperatif toplam ek analjezik ihtiyacı Grup B ve Grup R'de Grup K'ya göre belirgin derecede düşüktü ($p < 0.01$). Grup B ve Grup R arasında postoperatif ek analjezik ihtiyacı yönünden farklılık saptanmadı (Şekil 2).

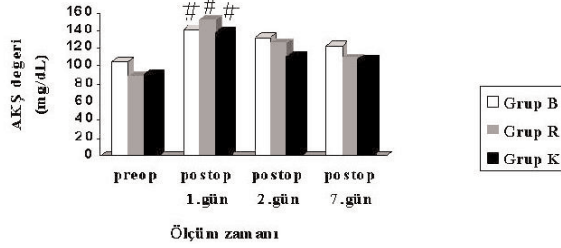
Kortizol değerleri açısından gruplar arasında ve grup içi farklılık saptanmadı (Şekil 3).

AKŞ değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmada, her üç grupta da postoperatif 1. günde ölçülen AKŞ değeri preoperatif değerden yüksekti ($p < 0.05$) (Şekil 4).



Şekil 3. Grup B, Grup R ve Grup K'nın preoperatif, postoperatif 1, 2 ve 7. günlerdeki kortizol değerlerinin karşılaştırılması.

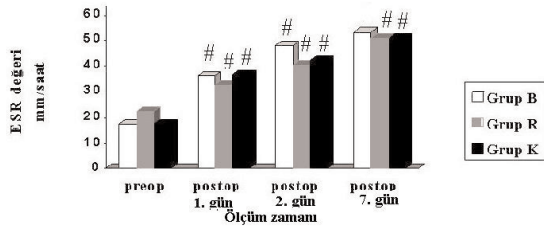
Grup B: Bupivakain grubu
Grup R: Ropivakain grubu
Grup K: Kontrol grubu



Şekil 4. Grup B, Grup R ve Grup K'nın preoperatif, postoperatif 1, 2 ve 7. günlerdeki AKŞ değerlerinin karşılaştırılması.

Grup B: Bupivakain grubu
Grup R: Ropivakain grubu
Grup K: Kontrol grubu
AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Grup içinde preoperatif değer ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

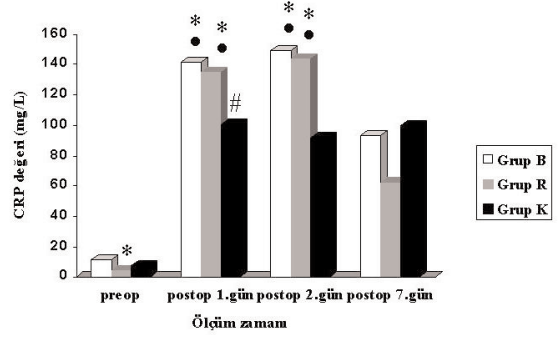


Şekil 5: Grup B, Grup R ve Grup K'nın preoperatif, postoperatif 1, 2 ve 7. günlerdeki ESR değerlerinin karşılaştırılması.

Grup B: Bupivakain grubu
Grup R: Ropivakain grubu
Grup K: Kontrol grubu

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Grup içinde preoperatif değer ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$



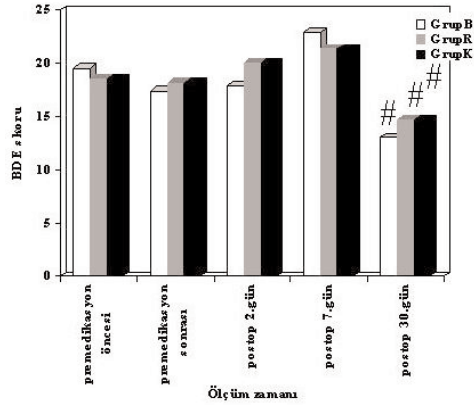
Şekil 6. Grup B, Grup R ve Grup K'nın preoperatif, postoperatif 1, 2 ve 7. günlerdeki CRP değerlerinin karşılaştırılması.

Grup B: Bupivakain grubu
Grup R: Ropivakain grubu
Grup K: Kontrol grubu
CRP: C-Reaktif Protein

* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

Grup içinde preoperatif değer ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

• Grup içinde preoperatif değer ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$



Şekil 7. Grup B, Grup R ve Grup K'nın premedikasyon öncesi, premedikasyon sonrası, postoperatif 2, 7 ve 30. günlerdeki BDE skorlarının karşılaştırılması.

Grup B: Bupivakain grubu
Grup R: Ropivakain grubu
Grup K: Kontrol grubu

BDE: Beck Depresyon Envanteri

Grup içinde diğer değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

ESR değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmada, Grup R ve Grup K'da postoperatif 1, 2 ve 7. günlerde, Grup B'de ise postoperatif 1 ve 2. günlerde ölçülen ESR değerleri preoperatif değere göre daha yüksekti ($p < 0.05$) (Şekil 5).

CRP değerleri Grup B'de postoperatif 1 ve 2. günlerde Grup K'ya göre daha yüksekti ($p < 0.05$). Preoperatif dönem ile postoperatif 1 ve 2. günlerde ölçülen CRP değerleri Grup R'de Grup K'ya göre daha

yüksekti ($p<0.05$). Grup içi karşılaştırmada, Grup B ve Grup R'de postoperatif 1 ve 2. günlerde ölçülen CRP değerleri preoperatif değere göre daha yüksekti ($p<0.01$). Grup K'da ise postoperatif 1. günde ölçülen CRP değeri preoperatif değere göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Şekil 6).

Kortizol, AKŞ, CRP ve ESR ile eşzamanlı VAS değeri ölçümleri arasında korelasyon saptanmadı.

Kortizol, AKŞ, ESR değerleri ile hastaların yoğun bakımda kalış ve taburcu olma süreleri arasında korelasyon yoktu.

Postoperatif 2. günde ölçülen CRP değerleri ile hastaların taburcu olma süreleri arasında pozitif yönde korelasyon belirlendi.

BDE skorları yönünden gruplar arasında fark gözlenmezken, her üç grupta da postoperatif 30. günde kaydedilen değerler daha önceki ölçümlere göre daha düşüktü. Premedikasyon öncesinde ve sonrasında değerlendirilen BDE skorları arasında fark yoktu ($p<0.05$) (Şekil 7).

Preoperatif BDE skorları ile postoperatif VAS değerleri arasında korelasyon saptanamadığı gibi, VAS değerleri ile postoperatif BDE değerleri arasında da korelasyon yoktu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yoğun bakımda kalış süreleri ve taburcu olma süreleri ile postoperatif depresyon gelişimi arasında korelasyon gözlenmedi.

Hiçbir hastada interplevral lokal anestezi uygulamasına bağlı toksik reaksiyon veya diyafragma paralizisi gözlenmedi.

TARTIŞMA

İnterplevral analjezinin kolesistektomi, meme cerrahisi, renal cerrahi ve torakotomi sonrasında ağrı kontrolünde kullanıldığı bilinmektedir (6-9). Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda interplevral analjezi uygulanan tek çalışma Demirbaş ve ark.'ları (11) tarafından bildirilmiştir. Açık kalp cerrahisi sonrasında hastalar en çok göğüs drenaj tüplerinin giriş yerindeki ağrıdan yakınır. Pnömotoraks tedavisinde göğüs tüpü ile drenajda 8 saat arayla uygulanan %

0.5'lik 20 mL bupivakainin 5 dakika içinde ağrıyı giderdiği, etkisinin de 4 saatten kısa olduğu bildirilmektedir (10). Bu verilerden yola çıkarak öncelikle iki farklı lokal anestezi ile uygulanan interplevral analjezinin açık kalp cerrahisine bağlı ağrı üzerindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

İnterplevral analjezi için önerilen uygulama, % 0.25-0.5 konsantrasyonda 20-25 mL bupivakainin 4-8 saatte bir tekrarlanması şeklindedir (12). Literatür taramamızda interplevral analjezide ropivakain kullanımıyla ilgili çalışmalara rastlayamadık. Önerilen ropivakain dozları bupivakainle paralel seyrettiği için ropivakaini bupivakainle aynı dozda kullanmayı tercih ettik.

İnterplevral analjezinin torakotomi sonrasında etkinliği hakkındaki sonuçlar tartışmalıdır. Brockmeier ve ark. (13), torakotomi sonrasında analjezi sağlamada interplevral tekniğin torasik epidural blok kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir. Haak-van der Lely ve ark. (9) da induksiyondan sonra interplevral aralığa sufentanil veya bupivakain verilen olgularda torakotomi sırasında intravenöz sufentanil ihtiyacının azaldığını belirtmişlerdir. Diğer yandan, Richardson ve ark.'nın (14) çalışmasının sonucu ise torasik cerrahide interplevral analjezinin paravertebral analjezi kadar etkin olmadığı yönündedir. İnterplevral analjezinin torakotomiden sonra etkisiz olduğunu savunanlar arasında Bachmann-Mennenga ve ark. (15) ile Silomon ve ark. (16) da sayılabilir.

Demirbaş ve ark. (11) açık kalp cerrahisinden sonra 8 saatte bir tek interplevral kateterden 25 mL % 0.25 veya çift kateterden 1.5 mg/kg dozda uygulanan bupivakainin analjezi sağlamada etkin olduğunu, ancak doz ve doz aralığının gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda 20 mL % 0.25 bupivakain veya aynı dozda ropivakain ile 4 saatte bir interplevral analjezi uygulanan gruplarda postoperatif VAS skorlarının ve ek analjezik ihtiyaçlarının kontrol grubuna göre daha düşük olması interplevral bloğun açık kalp cerrahisi sonrasında analjezi sağladığını göstermektedir. VAS değeri ölçümlerinde postoperatif 20. saate kadar kontrol grubunda dahi yükseklik gözlenmemiştir. Kontrol grubu VAS değerleri postoperatif 20, 24 ve 28. saatlerde bupivakain grubundan, 20, 24, 28 ve 48. saatlerde ropivakain grubundan yüksek bulunmuştur. Bu durum

VAS değeri ölçümlerinin istirahatte yapılmış olması ve hastaların operasyondan bir gün sonra mobilize edilmeye başlanmasıyla ilişkili olabilir. Ancak Silomon ve ark. (16), torakotomi sonrasında öksürüğün tetiklediği ağrı üzerine interplevral bloğun etkisini araştırmışlar, ne istirahatte ne de öksürme ile VAS skorlarında kontrol grubuna göre fark gözleyememişlerdir.

Ağrı algısı subjektif bir veri olduğundan, çalışmamızda ağrı ölçümlerini desteklemek için objektif kriter olarak stres yanıtta yükselen kortizol, AKŞ, CRP ve ESR düzeyleri de çalışıldı. Postoperatif 1. ve 2. günlerde ölçülen CRP değerlerinin interplevral analjezi uygulanan Grup B ve Grup R'de kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olması interplevral analjezin etkinliğini desteklemiyor gibi görünmektedir. Ancak kortizol, AKŞ, CRP ve ESR ile eşzamanlı VAS düzeyi ölçümleri arasında korelasyon saptanmamış olması, çalışmamızda bu laboratuvar ölçümlerinin hastanın ağrı düzeyini yansıtmadığına dikkat çekmektedir. Ayrıca preoperatif CRP değerinin ropivakain grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olması CRP değeri yüksekliklerinin ağrı dışındaki faktörlere veya gruplardaki hasta sayılarının azlığına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte "Pearson korelasyon analizi"nde postoperatif 2. gündeki CRP değeri yükseklikleri ile hastaların taburcu olma süreleri arasında pozitif yönde bağlantı saptanmıştır. CRP değeri yüksek olan hastaların taburculuk sürelerinin uzun olması bu hastalarda ek problemler yaşandığını düşündürmekte ve CRP düzeyindeki yükselmelerin ağrı dışındaki faktörlere bağlı olabileceği görüşünü desteklemektedir. Kronik ağrı nedeniyle takip edilen hastalarda emosyonel değişiklikler gelişebildiği bilinmektedir (17,18). Kronik ağrı ile depresyon arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar mevcut olup, ağrı ve psikiyatri kliniklerinin birlikte çalışmaları ile hastaların ek analjezik ihtiyacında azalma olduğu saptanmıştır (19). Demirci ve ark. (20) da bel ağrısı veya epizodik tipte baş ağrısı çeken hastalarda yaptıkları çalışmada ağrı şiddeti ile BDE skorları arasında korelasyon saptamışlardır.

Opioidler emosyonel değişikliklere ve sedasyona neden olarak BDE skorlarını doğrudan etkileyebileceğinden, çalışmamızda postoperatif analjezi sağlamak amacıyla interplevral lokal anestezi ve non-ste-

roidal antiinflamatuar ilaç kullanmayı tercih ettik.

Bu çalışmada ameliyat öncesinde uygulanan premedikasyonun BDE skorunda değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir. Preoperatif BDE değerleri ile VAS ölçümleri arasında korelasyon saptanmaması preoperatif duygudurumun postoperatif ağrı algısını etkilemediğine işaret etmektedir. VAS değerleri ile postoperatif BDE değerleri arasında korelasyon bulunmaması da ağrı düzeyinin depresyon gelişimini etkilemediğini düşündürmektedir. Hastalar ameliyattan sonra birkaç gün süren ağrıları olabileceğini bilmektedir. Postoperatif ağrının kronikleşmemesi çalışmamızda ağrı ile depresyon gelişimi arasında korelasyon bulunmamasını açıklayabilir. Bu durumda postoperatif depresyon gelişimiyle ilgili olabilecek diğer faktörler akla gelmektedir. Açık kalp cerrahisi sonrasında depresyon gelişiminde etkili faktörler araştırıldığında kadınlarda ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi uzun olan hastalarda daha sıklıkla depresyon geliştiği saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda depresyon gelişimi ile cinsiyet, yaş, yoğun bakımda kalış süresi ve taburcu olma süresi arasında ilişki gözlenmemiştir. Postoperatif depresyon gelişimi ile ağrı ve diğer faktörler arasında bağlantı saptayamamış olmamız hasta sayısının azlığına bağlanabilir. Ayrıca emosyonel durum değerlendirmesinin depresyon ölçeği yanında anksiyete ölçümü ile desteklenmesi uygun olacaktır. Ancak iki ölçeğin birlikte uygulanması hasta uyumu açısından güçlük taşıyabileceğinden çalışmamızda sadece depresyon envanteri kullanmayı tercih ettik.

Her üç grupta da postoperatif 30. gündeki depresyon düzeyinin daha önceki ölçümlere göre daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. Postoperatif uyum sürecinde, hastaların fiziksel semptomlarının azalmasıyla birlikte afektif durumda meydana gelen düzelmelerle bu durum açıklanabilir.

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda bupivakain veya ropivakain ile uygulanan interplevral bloğun postoperatif analjezi sağladığı, ancak depresyon gelişiminde ağrının tek başına etken olmadığı kanısına vardık. Konuya açıklık kazandırmak amacıyla ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. **Timberlake N, Klinger L, Smith P, et al:** Incidence and patterns of depression following coronary artery bypass graft surgery. *J Psychosom Res* 43(2):197, 1997.
2. **Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, et al:** Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 358(9295):1766, 2001.
3. **Szekely A, Benko E, Varga A, Meszaros R:** Postoperative depression after open heart surgery. *Orv Hetil* 142(41):2263, 2001 (Abstract).
4. **Beck AT:** An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-71, 1961.
5. **Hisli N:** Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 7:3, 1989.
6. **Abdulatif M, al-Ghamdi A, Gyamfi YA, et al:** Can pre-emptive interpleural block reduce perioperative anesthetic and analgesic requirements? *Reg Anesth* 20(4):296, 1995.
7. **Crystal Z, Katz Y:** Analgesia in breast surgery with interpleural bupivacaine. *Harefuah* 133(10):430, 1997 (Abstract).
8. **Kaukinen S, Kaukinen L, Kataja J, et al:** Interpleural analgesia for postoperative pain relief in renal surgery patients. *Scand J Urol Nephrol* 28(1):39, 1994.
9. **Haak-van der Lely F, van Kleef JW, Burm AG, Bovill JG:** Preoperative interpleural administration of sufentanil or bupivacaine reduces intraoperative intravenous sufentanil requirements during thoracotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 7(5):526, 1993.
10. **Engdahl O, Boe J, Sandstedt S:** Interpleural bupivacaine for analgesia during chest drainage treatment for pneumothorax. A randomized double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*

37(2):149, 1993.

11. **Demirbaş I, Kayhan Z, Akpek, E:** Açık kalp cerrahisinde interplevral analjezi. XXXIV. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi Özet Kitabı Bildiri Özetleri 466, 2000.
12. **Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN:** Pain control after thoracic surgery: A review of current techniques. *Anesthesiology* 81:737, 1994.
13. **Brockmeier V, Moen H, Karlsson BR, et al:** Interpleural or thoracic epidural analgesia for pain after thoracotomy. A double blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 38(4):317, 1994.
14. **Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ, et al:** A prospective, randomized comparison of interpleural and paravertebral analgesia in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 75(4):405, 1995.
15. **Bachmann-Mennenga B, Biscopling J, Kuhn DF, et al:** Intercostal nerve block, interpleural analgesia, thoracic epidural block or systemic opioid application for pain relief after thoracotomy? *Eur J Cardiothorac Surgery* 7(1):12, 1993.
16. **Silomon M, Claus Thorsten, Huwer Hanno, et al:** Interpleural analgesia does not influence postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 91:44, 2000.
17. **Zvolensky MJ, Goodie JL, Mc Neil DW, et al:** Anxiety sensitivity in the prediction of pain-related fear and anxiety in heterogeneous chronic pain population. *Behav Res Ther* 39: 683, 2001.
18. **Greenberg J and Burns JW:** Pain anxiety among chronic pain patients: specific phobia or manifestation of anxiety sensitivity? *Behav Res Ther* 41(2):223, 2003.
19. **Kollner V, Oster O, Gress H, et al:** Consultation or liaison psychotherapy service- what difference does it make for an outpatient pain clinic? *Anaesthesist* 51(11):897, 2002.
20. **Demirci S, Savaş S:** The auditory event related potentials in episodic and chronic pain sufferers. *Eur J Pain* 6:239, 2002.

Alındığı tarih: 24 Nisan 2003 (ilk)
10 Temmuz 2003 (1. revizyondan sonra)

Epidural Anestezide Ön Yükleme Sıvısı Olarak Uygulanan Hidroksietil Nişasta, Jelatin ve Laktat Ringer Solüsyonlarının Plazma Viskozitesi, Onkotik Basıncı ve Serum Osmolalitesi Üzerine Etkileri

Lale YÜCEYAR (*), Meltem ERCAN (**), Burak ÖNAL (***), Hülya EROLÇAY (****),
Bora AYKAC (****)

ÖZET

Bu çalışmada alt ekstremitelere yönelik damar cerrahisi geçirecek hastalarda lomber epidural anestezi öncesi ön yükleme amacıyla kullanılan kristalloid ve kolloid solüsyonların plazma viskozitesi, plazma onkotik basıncı ve serum osmolalitesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Fakülte etik kurul onayı ve hasta izni alındıktan sonra 30 hasta çalışmaya dahil edilerek epidural anestezi öncesi ön yükleme sıvısı olarak hidroksietil nişasta (Varih 6 % 450/0.7- Grup H), modifiye sıvı jelatin (Gelofusine 4% - Grup J) ve Laktat Ringer solüsyonu (Grup LR) verilme üzere rasgele 3 eşit gruba ayrıldı. Ön yükleme öncesi, sonrası, epidural anestezi sonrası 30. ve 60. dk.'larda alınan kan örneklerinden plazma viskozitesi, plazma onkotik basıncı ve serum osmolalitesi değerlendirildi. Ön yükleme öncesi ve anestezinin 60. dk.'sında ise fibrinojen ve hematokrit değerleri ölçüldü. Hct, kolloid alan gruplarda belirgin olarak azalırken (Grup H için $p<0.001$, Grup J için $p<0.01$), fibrinojen seviyesindeki düşüş gruplar arasında farklıydı. Epidural anestezinin 60. dk.'sında plazma viskozitesi belirgin olarak düştü ancak gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı. Serum osmolalitesi ön yükleme sonrası kolloid alan gruplarda yükseldi (her iki grup için $p<0.05$) epidural anestezinin 60. dk.'sında başlangıç değerlerine döndüler. Plazma onkotik basıncı Grup LR'de 30. ve 60. dk.'da başlangıca göre belirgin olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Ön yükleme sonrası ve epidural anestezinin 30. dk.'sında onkotik basınç Grup H'de diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Bu çalışmada epidural anestezi öncesi ön yükleme sıvısı olarak kullanılan her üç sıvıda fibrinojen ve plazma viskozitesini düşürdüğü ancak kan viskozitesinin en önemli belirleyicilerinden olan hematokritteki düşüşün kolloid gruplarında daha belirgin olduğu görülmektedir. Her iki koloidin ön yükleme sonrasında osmolalite ve onkotik basıncı artırdığı da göz önüne alındığında ön yüklemede kolloidlerin kullanılmasının daha yararlı olduğu ve bu olumlu etkilerin hidroksietil nişasta ile daha da belirginleştiği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: epidural anestezi, ön yükleme, Laktat Ringer, % 6 HES, % 4 jelatin, viskozite, osmolalite, onkotik basınç

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uz. Dr.
** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biofizik Anabilim Dalı, Uz. Dr.
*** İstanbul Açıbadem Hastanesi, Uz. Dr.
**** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Prof. Dr.
**** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Prof. Dr.

SUMMARY

The Effects of Hydroxyethyl Starch, Gelatin and Ringer's Lactate Solutions on Plasma Viscosity, Plasma Oncotic Pressure and Serum Osmolality When Used for Preloading Before Epidural Anesthesia

The aim of this study was to investigate the effect of cristalloid and colloid solutions used before lumbar epidural anesthesia on plasma viscosity, plasma oncotic pressure and serum osmolality in patients undergoing vascular surgery.

After approval of ethic committee and informed consent 30 patients were equally randomized to receive hydroxyethylstarch solutions (Varih 6 % 450/0.7) or modified fluid gelatin solutions (gelofusine 4 %) or Ringer's lactate solution for preloading before epidural anesthesia. Blood samples taken before and after preloading, 30 and 60 minutes following epidural anesthesia were sent for the analysis of plasma viscosity, plasma oncotic pressure and serum osmolality. Hematocrit and fibrinogen levels obtained before preloading and 60 minutes following epidural anesthesia were also analyzed colloids. The decrease in the Hct levels were significantly more with colloides (Group H $p<0.001$, Group G $p<0.01$). The reduction in fibrinogen was not statistically different between the groups. Statistically significant decrease observed in plasma viscosity in all groups however the values were similar in between the groups. After preloading serum osmolality increased in colloid groups ($p<0.05$ for each groups), and returned to baseline values at the 60 th min of epidural anesthesia. Plasma oncotic pressure decreased at 30th and 60th min of epidural anesthesia in Group LR ($p<0.05$). In Group H, oncotic pressure was found to be increased compared to the other groups after preloading and 30th min of epidural anesthesia ($p<0.05$).

It was observed that each liquid used for preloading before epidural anesthesia, decreased fibrinogen and plasma viscosity, however the decrease in hematocrit which is one of the major determinants of blood viscosity was found to be more significant in colloid groups. When the significant increase in the serum osmolality and plasma oncotic pressure with both collids were taken into consideration, it was suggested that preloading with colloids are preferable. All these beneficial effects seem to be more significant in patients receiving hydroxyethylstarch.

Key words: epidural anesthesia, preloading, Ringer's lactate, HES 6%, gelatin 4 %, viscosity, osmolality, oncotic pressure

GİRİŞ

Yaygın aterosklerotik tıkaçıcı damar hastalıklarında fibrinojen, plazma viskozitesi ve lökosit aktivasyonunda artma, antitrombin III seviyelerinde azalma gibi nedenlerle hiperkoagülopati yaygındır (1,2). Gerek yerleştirilen sentetik greftlerin ömürlerinin uzatılmasında gerekse embolik ve trombotik komplikasyonların önlenmesinde kan akım hızının artırılmasının büyük önemi vardır. Kan akım hızını etkileyen en önemli faktörlerden biri olan kan viskozitesinin temel belirleyicileri ise hematokrit, plazma fibrinojen düzeyi ve plazma viskozitesidir (3). Bu bağlamda epidural anestezi, pregangliyonik sempatik liflerin bloğuna bağlı olarak oluşan vasküler direnç kaybı nedeniyle ekstremitelere kan akımını artırması, trombosit agregasyonunu azaltması, fibrinojen, Faktör VIII ve von Willebrand faktöründe azalma meydana getirerek trombolizi kolaylaştırması, kan ve plazma viskozitesinde azalmaya neden olması gibi özellikleri nedeni ile damar cerrahisinde tercih edilen bir anestezi yöntemidir (4). Yöntem gereği oluşturulan hemodilüsyonun bu etkilerin oluşmasında etkin bir rol oynadığı düşünüldüğünde, epidural anestezi öncesi ve sırasında uygulanan sıvıların cinsi önem kazanmaktadır.

Epidural anestezi (EP) öncesi uygulanan ön yükleme sıvılarının beklenen hemodinamik etkilerinin yanında kan, plazma ve serum üzerinde biyofiziksel ve biyokimyasal etkileri de bulunmaktadır. Kan ve plazma viskozitesi, serum osmolalitesi ve plazma onkotik basıncına olan farklı etkiler, özellikle damar hastalarında ön yüklemede kullanılacak sıvının seçimini önemli hale getirmektedir.

Bu çalışmada damar cerrahisi geçirecek hastalarda lomber epidural anestezi öncesi kullanılan değişik ön yükleme sıvılarının plazma viskozitesi, plazma onkotik basıncı, serum osmolalitesi, fibrinojen ve hematokrit seviyesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz etik kurul onayı alındıktan sonra aortailiak veya iliofemoral tıkaçıcı damar hastalıkları nedeni ile opere olacak ASA II-III grubundan 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma kapsamına alınma kriterleri, olguların 40 ila 65 yaşları arasında olması, diyabet, böbrek yetersiz-

liği ve kontrolsüz hipertansiyonlarının bulunmaması ve antikoagülan tedavisi almamaları olarak belirlendi. Olgular epidural anestezi öncesi ön yükleme sıvısı olarak hidroksi-etil nişasta (HES) (Varihes % 6, 450/0.7 Baxter, Eczacıbaşı), (Grup H), modifiye sıvı jelatin (Gelofusine %4, B.Braun Almanya), (Grup J) ve Laktat Ringer (Baxter, Eczacıbaşı) (Grup LR) verilmek üzere rasgele 3 eşit gruba ayrıldı. Ameliyathaneye alınan hastaların EKG, SpO₂ ve noninvaziv arter basınçları monitörize edildi. Antekübital bölgeden 18 G kanül ile venöz damar yolu açıldı. Nondominant eline Allen testi yapıldıktan sonra radyal arterine 20 G kanül yerleştirilerek invaziv arter basıncı monitörize edildi ve olgulara daha önce belirlenen ön yükleme sıvıları yarım saat içinde 7 mL kg⁻¹ dozunda verildi. Epidural anestezi uygulanımı için olgular lateral dekubitus pozisyonuna getirildi. Cilt ve ciltaltının % 2'lik lidokain ile infiltrasyonunu takiben, L_{3,4} veya L_{4,5} vertebral aralıktan uygun olanı seçilerek 18G Touhy iğnesi ile ponksiyon yapıldı, direnç kaybı yöntemi uygulanarak epidural aralık tespit edildi. Epidural kateter kranial yönde 4-5 cm ilerletilerek tespitlendi. Epidural anestezi T8 dermatom seviyesine ulaşacak şekilde % 0.5 bupivakain (Marcain % 0.5, Astra Zeneca, İngiltere) ile sağlandı. Analjezi seviyesi ve kalitesi iğne ucu testi ile kontrol edildi. İdrar çıkışı takibi için idrar sondası takıldı.

Tüm olgulardan ön yükleme öncesi ve sonrası, epidural anestezinin 30. ve 60. dakikasında olmak üzere 4 dönemde kan örnekleri alınarak plazma viskozitesi, plazma onkotik basıncı ve serum osmolalitesi değerlendirildi. Ön yükleme öncesi ve epidural anestezinin 60. dk.'sında alınan kan örneklerinde plazma fibrinojen seviyesi ve hematokrit (Hct) değerleri incelendi. Kan örneklerinin alınmasından sonra genel anestezi uygulanarak operasyona başlandı.

Plazma viskozitesi ölçümleri için alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek şekilli elemanlar plazmadan ayrıştırıldı. Ayrıştırılma sonunda elde edilen plazmanın viskozitesi Harkness kapiller viskozimetresi (Coulter Electronics LTD, İngiltere) ile mPa cinsinden ölçüldü.

Plazma onkotik basıncı, Osmomat 050 Colloid Osmometer (Gonotec GmbH, Almanya) ile mmHg ve serum osmolalitesi Osmomat 030-D Cryoscopic Osmometer (Gonotec GmbH, Almanya) ile mOsm kg⁻¹ cinsinden ölçüldü.

Fibrinojen değerleri Dade Behring BCT Optic reader (Dade Behring Tech., Almanya) cihazı ile mg dL⁻¹ cinsinden ölçüldü.

Elde edilen veriler ortalama ± standart sapma (ort.±ss) olarak verildi. Grupların zaman içinde değişimleri 'Repeated Measures ANOVA' ile değerlendirildi. Bağımsız grupların karşılaştırmaları "Kruskal Wallis testi" ile, nonparametrik verilerin değerlendirilmesi ise "ki-kare testi" ile yapıldı ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, ASA sınıflaması açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptan-

Tablo I. Grupların demografik verileri (Ort.±SS).

	Grup H	Grup J	Grup LR
Yaş (yıl)	56.38±8.37	59.25±7.11	57.0±6.63
Cins (E/K)	7/3	8/2	9/1
Boy (cm)	165.0±7.87	168.28±4.15	171.4±4.16
Ağırlık (kg)	64.12±7.49	65.57±5.59	67.7±8.79
ASA (II/III)	8/2	7/3	7/3

Tablo II. Gruplarda plazma viskozitesi değerleri (Ort±SS).

	Başlangıç	Ön yükleme sonrası	Ep anestezi 30. dk	Ep anestezi 60. dk
Plazma viskozitesi (mPa)	H 1.54±0.17	1.51±0.16	1.45±0.14*	1.43±0.13**
	J 1.52±0.19	1.60±0.19	1.53±0.20	1.47±0.18†
	LR 1.54±0.16	1.45±0.15	1.43±0.17	1.38±0.18**

* $p < 0.05$ Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında** $p < 0.01$ Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında† $p < 0.01$ Ön yükleme sonrası ile karşılaştırıldığında

madı (Tablo I). Olguların rutin biyokimyasal değerleri normal sınırlar içindeydi. Çalışma süresince olguların hemodinamik parametrelerinde tedaviyi gerektirecek (başlangıç değerlerinin±% 20 si) değişim saptanmadı.

Grupların başlangıç viskozite değerleri benzer bulundu. Plazma viskozitesi her 3 grupta da ön yükleme sonrası değişmezken, Grup H'de EP anestezinin 30. ve 60. dakikasında (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$), Grup LR'de ise 60. dk.'sında ($p < 0.01$) başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Grup J'de ise 60. dk değerleri ön yükleme sonrası değerlere göre düşük saptandı ($p < 0.01$). Gruplar arası karşılaştırmada hiçbir dönemde farklılık gözlenmedi (Tablo II). Grupların başlangıç serum osmolalite değerleri benzer bulundu. Grup H ve Grup J'de ön yükleme sonrası serum osmolalitesi yükselirken (her iki grup için $p < 0.05$), EP anestezi sonrası 60. dk değerleri ön yük-

leme sonrası değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$). Laktat Ringer grubunda ise osmolalite değerlerinde çalışma süresince farklılık saptanmadı. Gruplar arası karşılaştırmada Grup J'de serum osmolalitesi, ep anestezi sonrası 30. ve 60. dakikalarda Grup H'ye göre anlamlı olarak düşük bulunurken (her iki zaman için $p < 0.05$), 60. dk'da Grup LR'ye göre de düşük bulunmuştur ($p < 0.05$), (Tablo III).

Grupların başlangıç plazma onkotik basınç değerleri benzer bulundu. Grup H ve Grup J'de EP anestezi sonrası 60. dk değerleri ön yükleme sonrası değerlere göre düşük bulundu (her iki grup için $p < 0.01$). Grup LR'de ise 30. ve 60. dk değerlerinin başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük oldukları saptandı (her iki zaman için $p < 0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada ön yükleme sonrası ve EP anestezinin 30. dk.'daki onkotik basınç değerleri Grup H'de diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her iki grup için $p < 0.05$), (Tablo III).

Hct değeri Grup H'de EP anestezi sonrası 60. dk.'da başlangıç değerine göre % 17.5 oranında bir düşme gösterirken (% 38.7±6.2'den 31.9±5.1'e, $p < 0.001$) Grup J'de bu oran % 6.25 (% 34.6 ± 5.8'den 32.4±5.5'e $p < 0.01$), Grup LR'de ise % 3 (% 39±5.6'dan 37.4±5.4'e) olarak bulunmuştur (Tablo IV).

Fibrinojen değerleri Grup H, Grup J ve Grup LR de EP anestezi sonrası 60. dk.'da başlangıç değerine göre düşük bulundu (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p = 0.01$). Gruplar arası karşılaştırmada farklılık gözlenmedi (Tablo IV).

Tablo III. Grupların serum osmolalite ve plazma onkotik basınç değerleri (Ort ± SS).

		Başlangıç	Ön yükleme sonrası	Ep anestezi 30. dk	Ep anestezi 60. dk
Serum osmolalitesi (mOsm kg-1)	H	293.9±7.4	299 ± 8*	296 ± 8.12	290.3±8.29**
	J	285 ±12	290.9 ± 8.1*	285.4 ± 4.57#	282.3±4.71†††
	LR	289.5 ± 3	293 ± 4.1	292.62 ± 1.7	292.1 ± 2
Plazma onkotik basıncı (mmHg)	H	21.83±2.01	24.04 ± 2	22.19 ± 1	19.58±2.2**
	J	20.17±1.1	21.8 ± 2.3#	19.39 ± 1.7#	17.57±1.65**
	LR	19.6 ± 1.8	18.11 ± 2.5#	16.4 ± 1.3*#	15.8 ± 1.1*

* $p < 0.05$ Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında** $p < 0.01$ Ön yükleme sonrası ile karşılaştırıldığında† $p < 0.05$ Ön yükleme sonrası ile karşılaştırıldığında# $p < 0.05$ Grup H ile karşılaştırıldığında†† $p < 0.05$ Grup LR ile karşılaştırıldığında

Tablo IV. Grupların hematokrit ve fibrinojen değerleri (Ort±SS).

		Grup H	Grup J	Grup LR
Hct (%)	Başlangıç	38.7±6.2	34.6±5.8	39±5.6
	60. dk	31.9±5.1#	32.4±5.5†	37.4±5.4
Fibrinojen (mg dL ⁻¹)	Başlangıç	432.2±138	497.9±186.4	437±178.5
	60. dk	370.1±148†	410.6±131.3*	404.7±194.6†

Hct: Hematokrit

*p<0.05 Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında

† p<0.01 Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında

#p<0.001 Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Aterosklerotik tıkaçıcı damar hastalığında damar lümeninin aterosklerotik plakları ile daralmasının yanında kan ve plazma viskozitesi, hematokrit, fibrinojen, lökosit ve koagülasyon aktivasyonundaki artışın da hastalığın patolojisinde önemli rol oynadıkları öne sürülmektedir (3). Cerrahi yöntemlerle damarsal devamlılık sağlansa da doku perfüzyonunun yeterli düzeyde olabilmesi için kanın akışkanlığını belirleyen faktörlerin yeterli kan akımını sağlayacak optimum koşullarda olması gerekmektedir (5,6).

Spinal veya epidural anesteziye bağlı olarak gelişen arteriyel ve venöz dilatasyon sonucunda, vücut sıvılarında ekstrasellüler kompartmandan intravasküler kompartmana doğru bir yer değiştirme oluşmaktadır. Toplam kan hacmindeki bu hemodilüsyonel artışın kan reolojisi üzerine yararlı etkileri olduğu (6), postoperatif tromboemboli insidensini azalttığı (7) bildirilmiştir.

Odoom ve ark. (6) epidural ve spinal anestezi uyguladıkları olgularda, kan viskozitesinde anlamlı düşüş saptamışlardır. Replasman sıvısı olarak sadece izotonik sodyum klorürün kullanıldığı bu çalışmada bu değişimlerin nedeni olarak İV sıvı verilmesine bağlı hemodilüsyon veya sempatik blokaja bağlı vücut sıvılarının yer değiştirmesi veya bu iki faktörün kombinasyonu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise epidural anestezi öncesi ön yükleme sıvısı olarak hidrosietil nişasta ve modifiye sıvı jelatin gibi iki kolloid ve sıklıkla kullanılan bir kristalloid olan laktat ringerin etkileri karşılaştırılmıştır.

Plazma viskozitesinin en önemli belirleyicisi plazma proteinleridir. Plazma proteinlerinden olan albumin

ve globulinler plazmanın iki temel proteini olmakla beraber, plazma viskozitesi üzerindeki etkileri sınırlıdır. Fibrinojen plazmanın daha önemsiz bir bileşeni gibi görülse de, fibrinojen değerindeki değişimler plazma viskozitesini ve dolayısı ile kan viskozitesini ciddi şekilde etkilemektedir (8).

Preoperatif normovolemik akut hemodilüsyon yapmak amacıyla farklı kolloidler kullanarak plazma genişleticilerinin reolojik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada HES ve jelatin ile yapılan hemodilüsyon sonrasında plazma viskozitesinin arttığı bildirilmiştir (9). Çalışmamızda ise başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, epidural sonrası 60. dk'da HES ve LR verilen gruplarda plazma viskozitesinde belirgin düşüş saptanmıştır. Bu azalma fibrinojenin epidural sonrası 60. dk'da gözlenmiş olan düşüşü ile uyumlu olabilir. Fibrinojen değerinde meydana gelen düşme miktarının HES ve LR grubunda jelatin grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı olması bunu desteklemektedir. Audibert ve ark.'nın (9) bu çalışmalarında kan örnekleri cerrahi sırasında ve sonrasında alındığından bir akut faz reaktanı olan fibrinojenin cerrahi strese bağlı olarak artması plazma viskozitesindeki artışın nedeni olabilir. Çalışmamızda plazma viskozitesinde gözlenen düşüş, verilen sıvıların dilüsyon etkisi ile fibrinojen değerinde zaman içinde görülen düşmeye bağlı olabileceği gibi buna ek olarak uygulanan epidural anestezinin damar içi sıvı hacmini artırmasında etkin bir rolü olduğunu düşünüyoruz.

Hematokrit değeri kan viskozitesinin en önemli belirleyicisidir (10,11). Hematokrit ile kan viskozitesi arasındaki ilişki logaritmiktir. Yine akut normovolemik hemodilüsyon yaptıkları çalışmalarında Fryburger ve ark. (12) kan viskozitesinin HES ile jelatine göre daha fazla düştüğünü saptamışlar ve bunda hematokritteki düşüşün büyük etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Epidural anestezi sonrası 60. dk.'da yapılan ölçümlerde bizim çalışmamızda da HES grubunda daha belirgin olmakla beraber her iki kolloid grubunda Hct azalmıştır. Ancak aynı miktarda verilen LR hematokritte istatistiksel anlamlı bir düşüş meydana getirmemiştir.

Peroperatif dönemde verilen modifiye sıvı jelatin ve HES'in plazma viskozitesi ve kolloid ozmotik basınca olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışma-

da ise viskozitedeki düşüşün HES ile daha belirgin olduğu, kolloid osmotik basınca olan etkilerin ise benzer olduğu bildirilmiştir⁽¹³⁾. Karabeyoğlu ve ark. ise⁽¹⁴⁾ spinal anestezide % 6 HES önyüklemesinin 60. dakikada serum osmolalitesinde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda serum osmolalitesi ve plazma onkotik basıncı kolloid gruplarında ön yükleme sonrası artarken epidural anestezisi sonrasında başlangıç değerlerine dönmüşlerdir. Her iki grupta serum osmolalite değerindeki ön yükleme sonrası bulunan anlamlı artışın kullanılan her iki kolloidin hiperosmolar solüsyonlar olmasından kaynaklandığı, zaman içinde izlenen osmolalite değerindeki düşüşün ise, kolloidlerin plazma genişletme etkilerine bağlı olarak gelişen hemodilüsyon etkisi ile olduğu düşüncesindeyiz⁽¹⁵⁾. LR grubunda ise zaman içinde serum osmolalitesinde anlamlı bir değişiklik oluşmazken plazma onkotik basıncı giderek düşmüştür.

Ağır dehidratasyon yada hipovolemik şok hastalarında HES solüsyonları ile yapılan resüsitasyonun normal salin solüsyonları ile yapılan aksine kolloid osmotik basıncı artırdığı, dolayısı ile daha az sıvı replasmanı ile daha çok intravasküler hacim elde edildiği ve pulmoner ödem insidansının azaldığı bulunmuştur⁽¹⁶⁾.

HES, jelatin ve albumin ile yapılan hemodilüsyonun koagülasyon üzerine etkilerinin trombolastografi ile değerlendirildiği bir başka çalışmada ise koagülasyon üzerine olumsuz etkilerin en çok HES ile olduğu ancak hiperkoagülopati durumlarında postoperatif tromboz riskini de azaltabileceği öne sürülmüştür⁽¹⁷⁾.

Bu çalışmada, periferik iskemi nedeni ile damar cerrahisi uygulanacak olgularda, epidural anestezisi öncesi ön yükleme sıvısı olarak kullanılan her üç sıvının da fibrinojen ve plazma viskozitesini düşürdüğü, ancak kan viskozitesinin en önemli belirleyicilerinden olan hematokritteki düşüşün kolloid gruplarında daha belirgin olduğu görülmüştür. Ön yükleme sonrası her iki kolloid ile oluşan osmolalite ve onkotik basınç artışı intravasküler volümü genişleterek, epidural anestezisi sonrası oluşabilecek hipotansiyonu ve

operasyon sırasındaki kanamalara bağlı kan hücre kaybını azaltabilir. Bütün bu etkilerin HES verilen olgularda daha belirgin olduğu görülmektedir. Yaptığımız literatür araştırmalarında kristalloid ya da kolloidlerin epidural ya da spinal anestezisi önyüklemesinde kullanıldıklarında kan reolojisine olan etkilerine ilişkin bir çalışma bulamadık. Olgu sayılarının az olmasına rağmen bu çalışmanın daha geniş kapsamlı çalışmalara rehberlik edebileceği kanısındayız.

Sonuç olarak, kan reolojisine olumlu etkileri olduğunu düşündüğümüz kolloidlerin bu etkilerinin olgulara uygulanmış olan epidural anestezisi ile artmış olabileceği ve ve bu etkilerin HES ile daha da belirginleştiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Smith FB, Lowe GD, Lee AJ, et al:** Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *J Vasc Surg* 28:129,1998.
2. **Bode RH Jr, Lewis KP:** Regional anesthesia is not better than general anesthesia for lower extremity revascularization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 8: 118, 1994.
3. **Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J, et al:** Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 87: 1915, 1993.
4. **Steele SM, Slaughter TF, Greenberg CS, et al:** Epidural anesthesia and analgesia: implications for perioperative coagulability. *Anesth Analg* 73: 683, 1991.
5. **Lowe GD:** Blood rheology in arterial disease. *Clin Sci* 71: 137, 1986.
6. **Odoom JA, Bovill JG, Hardeman MR, et al:** Effects of epidural and spinal anesthesia on blood rheology. *Anesth Analg* 74: 835, 1992.
7. **Tuman KJ, Ivankovich AD:** Regional anesthesia is better than general anesthesia for lower extremity revascularization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 8: 144, 1994.
8. **Nash GB:** Blood rheology and ischemia. *Eye* 5(Pt 2): 151, 1991.
9. **Audibert G, Donner M, Lefevre JC, et al:** Rheologic effects of plasma substitutes used for preoperative hemodilution. *Anesth Analg* 78: 740, 1994.
10. **Stone HO, Thompson HK Jr, Schmidt-Nielsen K:** Influence of erythrocytes on blood viscosity. *Am J Physiol* 214: 913, 1968.
11. **Crowell JW, Smith EE:** Determinant of the optimal hematocrit. *J Appl Physiol* 22: 501,1967.
12. **Freyburger G, Dubreuil M, Boisseau MR, et al:** Rheological properties of commonly used plasma substitutes during preoperative normovolaemic acute haemodilution. *Br J Anaesth* 76 :519, 1996.
13. **Beyer R, Harmening U, Rittmeyer O, et al:** Use of modified fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal volume replacement in major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 78: 44, 1997.
14. **Karabeyoğlu I, Gümüş T, Gümüş H, Gögüş N, Deren S, Cuvuş O, Aksu C:** TURP-P girişimlerinde uygulanan spinal anestezide % 0.9 NaCl, % 6 HES ve % 3 NaCl önyüklemesinin hemodinami ve serum osmolalitesine etkileri. *Türk Anest Rean Dern Dergisi* 27: 102,1999.
15. **Veroli P, Benhamou D:** Comparison of hypertonic saline (5%), isotonic saline and Rringer's lactate solutions for fluid preloading before lumbar extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 69: 461, 1992.
16. **Haupt MT, Rackow EC:** Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with hetastarch, albumin and saline solutions. *Crit Care Med* 10: 159, 1982.
17. **Egli GA, Zollinger A, Seifert B, et al.** Effect of progressive hemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth* 78: 684, 1997.

Alındığı tarih: 9 Ocak 2004 (ilk)
17 Şubat 2004 (1. revizyondan sonra)

“Fast Track” Kardiyak Anestezi

Tayfun GÜLER (*)

ÖZET

Kardiyak cerrahi uygulamaları, özellikle koroner arter cerrahisi, dünyada en sık uygulanan operasyonlar arasındadır. Kardiyak cerrahinin yüksek maliyetini düşürme çabaları fast track cerrahi kavramını popüler hale getirmiştir. Fast track cerrahi kavramı, bir yandan cerrahi tekniklerini değiştirmeyi hedeflerken diğer yandan postoperatif dönemde ekstübasyon ve mekanik ventilasyon desteği süresini kısaltmaya yönelik çabaları içermektedir. Bu yazıda fast track kardiyak anestezi uygulamasının tarihçesi, tanım ve güvenilirliği, kullanılmakta olan anestezikler, kas gevşeticiler, hasta seçimi, hipotermi, intraoperatif uyanıklık, postoperatif sedasyon ve analjezi yöntemleri özetlenmektedir.

Anahtar kelimeler: kardiyak anestezi, “fast-track”

SUMMARY

Fast-Track Cardiac Anesthesia

Cardiac surgery, particularly coronary artery bypass grafting, has become one of the most common operations in world wide. In an attempt to decrease the costs of cardiac surgery, fast-track programs have become popular. These programs aim both less invasive surgical techniques and modified anesthetic techniques that allow prompt extubation instead of the traditional overnight mechanical ventilation. In this paper, the history, definition and safety of fast-track program, anesthetics and muscle relaxants used in this technique, hypothermia, intraoperative awareness, postoperative sedation and analgesia methods were reviewed.

Key words: cardiac anesthesia, “fast-track”

GİRİŞ

Anestezi, cerrahi, ekstrakorporal perfüzyon teknikleri ve perioperatif tıbbi bakımdaki ilerlemelerin postoperatif sonuçları iyileştirmesi ile birlikte giderek daha fazla sayıda hastaya kardiyak cerrahi uygulanır hale gelmiştir. Kardiyak cerrahi uygulamalarının oldukça pahalı girişimler olması, yoğun bakım olanaklarının artması ve teknolojik gelişmeler ile birlikte yoğun bakım maliyetinin yükselmesi ile birleşince son 10 yılda dikkatler kardiyak cerrahi uygulanan hastaların yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve maliyetine odaklanmıştır. Yalnızca A.B.D.’de bir yıl içinde koroner arter cerrahisi için harcanan para yaklaşık 27 milyar dolar civarındadır⁽¹⁾. Bu nedenle kardiyak cerrahi uygulanan hastalardaki çalışmaların bir kısmını artık, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini azaltmaya yönelik maliyet çalışmaları oluşturmaya başlamıştır. Kardiyak cerrahi maliyetini düşürmeye yönelik önemli bir adım fast track cerrahi kavramı içinde cerrahi tekniklerini değiştirmeye

yönelik iken (ekstrakorporal dolaşım kullanılmaksızın (off-pump) yapılan cerrahi uygulamalar) önemli bir diğer adımı da postoperatif dönemde ekstübasyon ve mekanik ventilasyon desteği süresini kısaltmaya yönelik çalışmalar oluşturmaktadır.

Yüksek doz opioid anestezisinin kullanılmaya başlaması ile birlikte kalp cerrahisinin morbidite ve mortalitesinde önemli azalmaların yaşandığı 1970 ve 1980’li yıllarda hem anestezi tekniğine hem de cerrahi tekniğe bağlı olarak operasyon sonrasında uzun süreli mekanik ventilasyon desteği verilmesi kaçınılmazdı. Bu uygulamanın başlıca endikasyonları arasında, 1) ciddi hemodinamik dengesizlik, 2) beklenen solunum yetersizliği, 3) santral sinir sistemi anormallikleri ve yüksek doz opioid anestezisine bağlı bilinç depresyonu, 4) yeniden operasyon odasına dönme olasılığı taşıyan kanama varlığı, 5) acil reintübasyon gerektiğinde sorun çıkaracağı bilinen intübasyon güclüğü ve 6) erken postoperatif dönemde miyokard iskemisi korkusu ilk sıraları almaktaydı. Bu dönemde en sık kullanılan anestezi tekniği yüksek doz opioidler (fentanil, 50-100 µg kg⁻¹) ile dengeli anestezi teknikleri idi. Uzayan solunum dep-

* Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

resyonundan kaçınmak amacıyla bir süre sonra kendiliğinden opioid dozu sorgulanmaya ve azaltılmaya başlandı. Ancak özellikle kaynak tüketimi konusundaki yeniden düzenlemelerin getirdiği baskı sonucu mekanik ventilasyon süresini ve sonuçta yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini kısaltmaya yönelik fast track kavramının ortaya atılmasından sonra anestezi uygulamasında da önemli değişiklikler yapılması kaçınılmaz hale geldi (2,3).

Fast track cerrahi, elektif operasyon uygulanan hastalarda postoperatif mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltmak amacıyla anestezi yönetiminde değişiklikler, minimal invaziv cerrahi teknikler kullanılması, optimal postoperatif ağrı kontrolü ve agresif bir postoperatif rehabilitasyon (erken oral nütrisyon da dahil olmak üzere) komponentlerini içeren yeni bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım ile stres yanıt ve organ disfonksiyonunda azalma ile hızlı ve tam bir derlenme beklenmektedir (4-6).

Fast track programlarının üç ana yararından bahsedilebilir; 1) hasta konforunda artış, 2) bakım kalitesinde artış, 3) maliyette azalma. Bu yararların elde edilebilmesi ise öncelikle erken ekstübasyonun gerçekleştirilmesine bağlıdır. Erken ekstübasyon bir yandan hızlı bir ambulasyon sağlarken diğer yandan solunumsal komplikasyonların azalmasına, kardiyak işlevin düzelmesine, inotropik desteğin daha çabuk sonlandırılmasına, pulmoner arter kateterlerinin daha erken çıkarılmasına ve hasta konforunun artmasına da olanak sağlayacaktır. Fast track yaklaşımı ile kalp cerrahisi uygulanan hastaların postoperatif 4.günde hastaneden çıkarılmaları mümkün hale gelebilecektir (4-6).

Bu yazıda fast track kardiyak anestezi uygulamasının tarihçesi, tanım ve güvenilirliği, kullanılmakta olan anestezipler, kas gevşeticiler, hasta seçimi, hipotermi, intraoperatif uyanıklık, postoperatif sedasyon ve analjezi yöntemleri özetlenecektir.

TARİHÇE

Yüksek riskli cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif mekanik ventilasyon desteği verilmesine ilişkin ilk bildiri 1955'de yayınlandı. Kardiyak cerrahi uy-

gularanan hastalarda mekanik ventilasyon uygulamasına ilişkin ilk bildiri de Bjork ve Engstrom'a aittir. 1962 yılında Dammann ve ark. kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda tüm yüksek riskli kardiyak cerrahi hastalarının derin anestezi altında yoğun bakıma alınmalarını ve hemodinamileri stabilize etmeye dek mekanik ventilasyon uygulanmasını önerdiler. 1965-1967'lerde bu görüşe paralel, ancak prospektif ve randomize olmayan makaleler yayınlanmaya başladı. Bu çalışmalarda mekanik olarak ventile edilen hastaların daha düşük morbiditeye sahip olduklarını ileri sürdüler. Buna karşılık 1970'de Sykes ve ark., postoperatif mekanik ventilasyonun yararlarını destekleyen çalışmalarında aynı zamanda mekanik ventilasyonun ciddi tehlikeleri olabileceği, morbidite ve mortaliteyi arttırabileceğine dikkat çektiler, hastaların mümkün olduğunca erken ekstübe edilmelerini önerdiler (3).

Rutin postoperatif mekanik ventilasyon kavramı tartışılırken Lowenstein ve ark., kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda yüksek doz (0.5-3.0 mg/kg) iv morfin anestezisinin diğer anesteziklere kıyasla daha stabil bir hemodinami sağladığını ileri sürdüler. 1978'de Stanley ve ark., kardiyak cerrahide yüksek doz fentanil anestezisini tanımladılar. Ardından yüksek doz opioid anestezisi kardiyak cerrahide ve hatta diğer yüksek riskli hastaların majör cerrahilerinde standart bir anestezi uygulaması haline geldi. Bu anestezi tekniğinin uygulandığı hastalarda uzun süreli postoperatif mekanik ventilasyon desteğinin verilmesi de neredeyse zorunlu hale geldi (3).

Erken ekstübasyon uygulamasına yönelik ilk bildiriler 1974'te yayınlandı. Midell ve ark., halotan anestezi altında kapak cerrahisi uygulanan 100 hastadan yalnızca 10'unda postoperatif mekanik ventilasyon desteğinin gerektiğini bildirdiler. İzleyen 20 yılda kardiyak cerrahi sonrasında erken ve geç ekstübasyonu karşılaştıran çok sayıda çalışma yapıldı. 1980'de Quasha ve ark, erken ve geç ekstübasyonu karşılaştıran ilk prospektif çalışmayı yayınladılar. Bu çalışmada erken ekstübasyonun kolaylık ve güvenle uygulanabileceğini ve maliyeti ve kardiyopulmoner morbiditeyi azaltabileceğini ileri sürdüler. Bu çalışmadan sonra erken ekstübasyonu destekleyen çalışma sayısında önemli artışlar oldu ve anestezipler,

kardiyak cerrahide erken ekstübasyonun güvenli ve maliyet düşürücü bir teknik olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yayınladılar.

Çok yakınlarda operasyon odasında ya da yoğun bakıma alındıktan hemen sonra ekstübasyon uygulamasının pek çok hastada mümkün olabileceği ve işlemin güvenle uygulanabileceğine ilişkin çalışmalar görülmeye başlandı (3).

Günümüzde koroner arter cerrahisi (CABG) pek çok ülkede en sık uygulanan kardiyak cerrahi işlem olup en pahalı cerrahi işlemlerden de birisidir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 800.000 civarında koroner arter cerrahisi uygulandığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini kısaltmaya yönelik çalışmalar daha çok CABG hastalarında yapılmaktadır (4).

TANIM

Özellikle ABD.'de olmak üzere maliyetlerin düşürülmesine yönelik olarak giderek artan baskı, hastaların yoğun bakıma kabulünden 12-24 saat sonra ekstübe edilmelerine kadar uzun süreli ventilatör desteği uygulamasını gerektiren klasik anlayışın sorgulanmasına neden olmaktadır. Bunun yerine hastaların cerrahi sonrasında erken dönemde yoğun bakımdan çıkarılmalarını hedefleyen ve fast-track kardiyak cerrahi programları olarak adlandırılan yeni yaklaşımlar ortaya çıkmakta ve yoğun miktarda çalışma konusu olmaktadır. Bu tür programlar, preoperatif dönemdeki hazırlıklar ile başlamakta, intraoperatif dönemde anestezi uygulaması ve cerrahi işlemdeki değişiklikler ile sürmekte ve postoperatif dönemde ilk 1-6 saat içinde ekstübasyon kriterlerinin sağlanması ve ekstübasyonun gerçekleştirilmesi ile sonlanmaktadır (3-9).

Bu multidisipliner yaklaşımın bir bacağı olan fast-track kardiyak anestezi kavramı da hastaların cerrahiyi izleyen ilk 1-6 saat içinde ekstübe edilmelerini hedefleyen bir yaklaşımdır. Pek çok merkezde bu sürenin 8-10 saate kadar çıktığı da görülmektedir. (1,3-9).

GÜVENİLİRLİK

Son yıllardaki yayınlarda erken ekstübasyon tekniğinin başarı ile uygulanabileceği, etkili bir yöntem olduğu, maliyetin düşürülmesine katkıda bulunduğu gösterilmektedir (6-10). Ancak her yeni tekniğin geliştirilmesinde olduğu gibi bu yöntemin gelişmesinde de önemli basamaklardan biri hasta güvenliğini tehlikeye sokmadığını kanıtlayan çalışmalara duyulan güvenin olmamasıdır.

Erken ekstübasyon planlanan hastaların güvenliğinin artırılması; anestezi yönetiminin değiştirilmesi, anestezinin intraoperatif hemodinami, stres yanıtları ve uyanıklık üzerine etkilerinin gözden geçirilmesi; erken postoperatif dönemde ağrı, titreme ve miyokard iskemisinin kontrolü ile mümkün olabilir (11-17). Bu noktalardan hareket eden pek çok çalışmada fast track kardiyak cerrahi yaklaşımının güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Reis ve ark.'nın (12) çalışmasında ortalama 30 dk içinde ekstübe edilen CABG hastaları ile ortalama 7 saat 50 dk da ekstübe edilen hastalar arasında morbidite ve mortalite yönünden fark olmadığı gösterilmiştir. Moon ve ark. da (13) CABG uygulanan 617 hastadan erken ekstübe edilen 219 hastadaki mortalite oranının (% 0.9) erken ekstübe edilmeyen 398 hastadakinden (% 1.3) farklı olmadığını, buna karşılık postoperatif komplikasyon oranının erken ekstübe edilen grupta daha düşük (% 9.1 ve % 21.4) olduğunu bildirmişlerdir. Silbert ve ark. (14), 100 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında CABG cerrahisi sonrasında hastaların erken ekstübe edilmelerinin perioperatif morbiditeyi arttırmadığını göstermişlerdir. London ve ark. (15) da çalışmalarında postoperatif morbidite ve mortalitede artış saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Cheng ve ark. (16) prospektif, randomize çalışmalarında erken ekstübasyon ile postoperatif kardiyorespiratuar, sempatoadrenal stres, morbidite ve mortalitede artış saptamadıklarını bildirmişlerdir. Yakın bir tarihte, benzer çalışmalardan hareket ile oluşturulan sistematik bir derlemede Myles ve ark. (17) klasik yüksek doz opioid teknikleri ile karşılaştırıldığında düşük doz opioid kullanılan fast-track kardiyak anestezi yönteminin mortalite ve morbiditeyi arttırmadığını göstermişlerdir.

ULTRA "FAST TRACK" KARDİYAK ANESTEZİ

Fast track kardiyak anestezi yaklaşımında hastaların postoperatif dönemdeki ilk 1-6 saat içinde ekstübe edilmeleri amaçlanmasına karşın gelişen anestezi teknikleri ve anestezikler sayesinde hastaları operasyon bitiminde operasyon masasında ekstübe etmek mümkün hale gelmiştir (18-20).

Bu yaklaşımı benimseyen merkezlerde ameliyat masasında ekstübasyonun ventilatör malzemeleri ve sedatif ilaç kullanımına gerek kalmaması nedeniyle maliyeti düşürdüğü, hemşire bağımlılığını azalttığı, daha az havayolu ve akciğer travması olduğu, kardiyak output ve renal perfüzyonun spontan ventilasyon ile daha iyi olduğu savunulmaktadır. Ayrıca hastaların operasyon masasında uyandırılmaları ile hastanın nörolojik durumunun da hemen değerlendirilmesi mümkün hale gelebilecektir (18-20).

Koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda propofol anestezi, kısa etkili opioidler, inhalasyon anestezikleri ve bölgesel anestezi yöntemlerinin değişik birliktelikleri ile masada ekstübasyon gerçekleştirilebilir. Royse ve ark. (18) kardiyak cerrahi uygulanan 109 hastanın 100'ünü masada ekstübe ettikleri çalışmalarında yalnızca 1 hastanın ilk 24 saat içinde reintübasyon gereksinimi gösterdiğini bildirmişlerdir. Bunun için yüksek doz opioid anestezi yerine iv propofol ve sevofluran anestezi kullanılması, rutin aralıklı antegrad ve retrograd ılık kan kardiyoplejisini, bazı olgularda yüksek torakal epidural blok uygulanması önermektedirler. Erken ekstübasyona kontrendikasyon olarak kardiyopulmoner baypas (CPB) süresinin 2.5 saatin üstünde olması, hemodinamik stabilitenin olmaması, ciddi pulmoner hipertansiyon, kontrol altına alınamayan kanama, konjestif kalp yetersizliğini bildirmektedirler.

Doğumsal kalp hastalıklarının onarımında da çok erken ekstübasyon uygulaması mümkün olabilir (21-24). Vricella ve ark. (21) yaşları 0-18 yıl arasında değişen 198 pediyatrik olguda 201 elektif kardiyovasküler cerrahi uygulamasından sonra 175 olguyu operasyon odasında (% 87.1), toplam 188 olguyu (% 93.6) ise postoperatif ilk 4 saat içinde ekstübe ettiklerini

bildirmişlerdir. Geniş bir konjenital kalp hastalığı spektrumunda olmak üzere seçilmiş pediyatrik olgularda; aynı gün hasta kabülü, sınırlı sternotomi, çok erken ekstübasyon ve hastaneden erken çıkışın mümkün olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Marianeschi'nin (22) çalışmasında ostium sekundum atriyal septal defekt, sinüs venozus atriyal septal defekt, basit ve kompleks ventriküler septal defektler ve biküspit aort valv stenozu bulunan 88 pediyatrik olgunun çoğunluğunun ameliyat masasında veya ilk 2 saat içinde ekstübe edildiği bildirilmektedir. Bu çocukların ortalama hastanede kalış süreleri ise 3.9 gündür.

Kompleks konjenital kardiyak cerrahi sonrasında da (özellikle derin hipotermik kardiyak arest uygulanan) masada ekstübasyon bildiren çalışmalar bulunmaktadır (23,24). Bu çalışmalarda benzer anestezi yöntemleri kullanılmıştır. Hastaların çoğunda midazolam (0.5 mg/kg), geri kalanlarda ise im. morfin veya skopolamin ile premedikasyon uygulanmıştır. Anestezi indüksiyonu im. ketamin (ventrikül fonksiyonu deprese olan hastalarda) ya da halotan inhalasyonu ile sağlanmış, damar yolu açık olan çocuklarda ise hastanın durumuna bağlı olarak sodyum tiyopental ya da ketamin ile anestezi başlatılmıştır. Anestezi idamesi isofluran ile sağlanmıştır. Cilt insizyonu, CPB ve vital bulgulara göre endike olduğunda fentanil (10-20 mcg/kg toplam) ile anestezi desteklenmiştir. Panküronyum tercih edilen kas gevşetici olup CPB sonrasında daha kısa etkili olan roküronyuma geçilmiştir. Ekstübasyon için standart pediyatrik ekstübasyon kriterleri kullanılmıştır. Hemodinamisi stabil olan hastalarda inotrop kullanımı, ekstübasyonu engelleyen bir kriter olmamıştır. Hastaların çoğunda ya cilt kapatılmasını izleyen 15 dk.'ya da ilk 4 saat içinde ekstübasyon gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak pediyatrik olgularda pek çok doğumsal patolojinin ultra fast track stratejisi ile morbidite ve mortalite artışı olmaksızın onarımı mümkün gibi görünmektedir. Sınırlı bir sternotomi, masada ekstübasyon ve hastaneden çıkış süresinin kısaltılması aralarında hipotermik dolaşım aresti gerektiren kompleks onarımlar da olmak üzere olguların büyük bir çoğunluğunda güvenle uygulanabilmektedir.

Operasyon odasında ekstübasyon kavramına karşı çıkan çalışmacılar, operasyon odasında geçen sürenin kardiyak cerrahi maliyetini doğrudan etkileyen bir değişken olduğunu, bu nedenle kardiyak cerrahi sonrasında masada ekstübasyon çabalarının bu süreyi arttıracığını, bir sonraki hastanın alınmasını engelleyebileceğini ve maliyeti arttırdığını ileri sürmektedir. Örneğin Peragallo ve ark. (25), kardiyak cerrahi sonrasında hastaları masada uyandırma çabasının bir sonraki hastayı geciktireceğini ya da ertelenmesine neden olabileceğini ve böylece ameliyathane masraflarını arttıracığını vurgulamaktadır. Buna karşılık Oxelbark (26) kardiyak cerrahi uygulanan 250 hastanın ortalama ekstübasyon süresini 10 dk. olarak bildirmiştir. Aynı şekilde Montes'nin (27) çalışmasında koroner arter cerrahisi uygulanan 100 hastanın 5-20 dk. (medyan:15 dk) içinde ekstübe edildikleri bildirilmektedir.

Görüldüğü gibi ultra fast track uygulamalarının operasyon odasında kalış süresini uzattığına ilişkin yeterli veriler olmadığı halde yine de operasyon bitiminde hipotermi, kanama varlığı ve kardiyorespiratuar dengesizlik nedeni ile pek çok merkezde çok erken ekstübasyon uygulanmamaktadır. Ayrıca şu ana dek, ultrafast track yaklaşımının yoğun bakımda erken ekstübasyon ile karşılaştırıldığında daha güvenli ve daha ekonomik bir yaklaşım olduğunu gösteren uzun süreli, prospektif ve randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle hastaların operasyon bitiminde masada ekstübe edilmelerine bir alternatif olarak postoperatif ilk 1-2 saat içinde de ekstübe edilebileceklerini hatırlatmak uygun olabilir. Bu süreçte morfin ve fentanil gibi opioidlerin düşük dozları, hasta konforunu arttırmak, trakeal stimülasyona aşırı yanıtı baskılamak üzere kullanılabilir. Bu amaca paralel olarak da komplikasyon gelişmeyen/beklenmeyen hastalar için yoğun bakımlara kıyasla daha az maliyetli kardiyak derlenme alanlarının düzenlenmesi düşünülmüş hale gelmiştir. Özellikle yoğun bakım ve ara ünitelerdeki hemşire maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle kaynakların etkili kullanılması zorunlu hale gelmektedir. Kardiyak derlenme alanlarının oluşturulması ile hemşire hizmetinin daha ekonomik şekilde kullanılması mümkün olacaktır. Ancak bu yaklaşım içerisinde anesteziğin rolü de daha ön plana çıkacak, postoperatif sorumluluğu ve

yükü daha ağırlaştıracaktır.

HASTA SEÇİMİ

Pek çok çalışmada kardiyak cerrahi hastalarında perioperatif morbidite ve mortalitenin hastaların hastalıklarının preoperatif dönemdeki ciddiyeti ve postoperatif komplikasyonlardan önemli oranda etkilendiği ortaya konmuştur (28-31). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda erken ekstübasyon belki de bu nedenle yalnızca seçilmiş hastalarda uygulanmıştır. Özellikle perioperatif miyokard iskemisi yönünden CABG uygulanan her hastanın erken ekstübasyon adayı olabilmesi konusunda şu an için fikir birliği bulunmamaktadır. Miyokard korumasının yeterli olmadığı, cerrahinin başarılı olmadığı operasyonlarda erken ekstübasyonun denenmesinin yararlı olamayacağı açıktır. Benzer şekilde yüksek riskli hastaların (1 haftadan daha taze preoperatif miyokard infarktüsü, ileri yaş, kadın cinsiyet, acil cerrahi, kötü sol ventrikül fonksiyonu, intraaortik balon kullanımı) da erken ekstübasyon için uygun adaylar olmayabileceği söylenebilir. Düşük kardiyak output, aritmi varlığı, inme, perioperatif miyokard infarktüsü de erken ekstübasyon için çekince doğurmada ise de bazı çalışmalarda erken ekstübasyonun bu tür komplikasyonların sıklığını arttırmadığı da gösterilmiştir. Yoğun bakımda kalış süresini uzattığı gösterilmiş hasta gruplarında da erken ekstübasyon kararı verilirken hastanın durumu daha dikkatlice değerlendirilmelidir.

Bu veriler doğrultusunda erken ekstübasyonun tüm hastalarda olmamakla birlikte çoğunda uygulanabilir bir yöntem olduğu, ancak anestezi ve cerrahi ekipleri ile hemşireler, solunum terapisi ve diğer destekleyici servisler arasında üst düzeyde bir koordinasyonun gerekli olduğu da açıktır. Bu koşulların sağlandığı durumlarda bile erken ekstübasyon protokolünün katı kuralları ile sınırlandırılması yerine her hasta için bu kuralların yeniden gözden geçirilmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır (32).

Geriatrik olgular. Geriatrik olgular da fast track kardiyak anestezi adayı olabilirler. Ancak psikolojik komplikasyonların bu yaş grubunda daha sık görülmesi, mental derlenmelerinin daha uzun sürme-

si, metabolizmalarındaki yavaşlama, anestezik ve sedatif ilaçların dağılımlarındaki değişiklikler uyanmayı geciktirebilir (15,32).

London ve ark.'nın (15) çalışmasında kardiyak cerrahi uygulanan 304 ileri yaşlı hastanın %48.3'ü erken dönemde (ilk 10 saat) ekstübe edilebilmiştir. Bu hastalardan yalnızca birinde reintübasyon gereksinimi olmuştur. Dowd ve ark. (32) da geriatrik olgularda (65-79 yaş) iki farklı fast track anestezisi yönteminin mental derlenme üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bir guruba 0.15 mg/kg im morfin premedikasyonu sonrasında propofol (2-6 mg/kg/saat) ve fentanil (10-15 mcg/kg) anestezisi diğer guruba ise sublingual lorazepam (0.5-2.0 mg) premedikasyonu sonrasında midazolam (0.05-0.75 mg/kg) ve fentanil (10-15 mcg/kg) anestezisi uygulamışlardır. İki grupta da isofluran kullanılmıştır. Propofol gurubunda % 41, midazolam gurubunda ise % 83 oranında postoperatif mental bozukluk tespit etmişlerdir. Propofol grubu daha erken ekstübe edilmiştir (1.4 saat / 1.9 saat).

Pediyatrik olgular. Teorik olarak kardiyak cerrahi uygulanan hemen hemen her çocuk, erken ekstübasyon adayı olarak kabul edilebilir. Çocuk hastalar genellikle operasyon masasına nispeten stabil bir durumda gelirler, kalp yetersizlikleri, siyanozları kontrol altındadır. Erişkinler ile kıyaslandığında preoperatif morbidite riski daha düşüktür. Pek çok çalışmada yenidoğanlarda, yineleyen sternotomi uygulanan çocuklarda, derin hipotermik dolaşım arrest uygulanmış çocuklarda erken ekstübasyon gerçekleştirildiğine ilişkin veriler bulunmaktadır (33-35). Buna karşılık ayırım gözetmeksizin her çocukta erken ekstübasyon uygulamasının reintübasyon riskini arttırabileceği ve dolayısı ile postoperatif komplikasyon ve maliyet artışını da beraberinde getireceğini vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca bazı yazarlar da, pediyatrik miyokardın iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı daha duyarlı olduğunu (özellikle yaşamlarının ilk bir yılında) ileri sürmekte, daha yavaş bir ekstübasyon politikasının uygulanmasını önermektedirler (23). Bu nedenle en azından erken ekstübasyon uygulanacak pediyatrik hastaların seçiminde bazı kriterlerin gözetilmesi daha uygun olabilir.

Preoperatif dönemde ciddi bir konjestif kalp yetersi-

zliği ya da pulmoner patolojinin bulunması hastanın erken ekstübasyon için uygun olmadığı anlamına gelebilir. Bu yaklaşımdan hareket edildiğinde pek çok yenidoğan ve ufak bebeğin erken ekstübe edilmemeleri gerekebilir. Yüksek doz inotropik destek, antiaritmik kullanımı, pulmoner patolojiye bağlı olarak yetersiz ventilasyon veya hipoksemi varlığı, CPB sonrasında kanama kontrolünün sağlanamaması da erken ekstübasyon için birer engel oluşturmaktadır (34-36). Buna karşılık sekundum ve sinüs venosus tipindeki atriyal septal defektlerin kapatıldığı, nispeten sağlıklı ve büyük, kısa süreli CPB kullanılmış, iyi kanama kontrolü yapılmış ve inotropik destek gerektirmeyen çocuklarda ise erken ekstübasyon güvenle kullanılabilir. Ventriküler septal defekt onarımı uygulanan, komplikasyon gelişmemiş ve CPB sonrası pulmoner arter basınçları sistemik basıncın yarısından daha az olan çocuklar ile seçilmiş Fallot olguları da erken ekstübasyon için uygun aday olabilirler (37). Ayrıca Fontan operasyonu uygulanan çocukların da spontan solunumun toraks içi basıncı düşürmesi nedeniyle erken ekstübasyondan yarar görmeleri beklenebilir.

Erken ekstübasyon planlanan çocukların anestezisi uygulamasında yüksek doz opioid kullanımından kaçınılmalıdır. Nispeten hafif bir premedikasyon (oral midazolam veya lorazepam), düşük dozlarda fentanil (5-15 mcg/kg), propofol infüzyonu veya inhalasyon anesteziklerinin dikkatle titrasyonu ve bir kas gevşetici ajan ile birlikte kullanılabilir. Bu dengeli anestezik tekniklerinin, perioperatif stres yanıtı baskılamada yüksek doz opioid tekniği kadar etkili olabildiği gösterilmiştir. Bu anesteziklerin dikkatle titrasyonu ve nöromusküler bloğun yeterli bir şekilde geri döndürülmesi ile cerrahinin bitiminde spontan solunumun başlaması sağlanabilir.

Çocuklarda erken ekstübasyon uygulaması bazı sorunları beraberinde getirebilir. Bu çocuklarda yoğun bakıma getirildiklerinde en sık karşılaşılan sorun, solunumsal asidozdur. Anestezik ajanların artık etkisi hipoventilasyona hem santral hem de periferik (obstrüksiyon vb) yollar ile katkıda bulunabilir. Ekstübasyon öncesinde bir oral havayolu yerleştirilmesi, ekstübasyon sonrasında obstrüksiyonu ve hipoventilasyonu önleyebilir. Pediyatrik olguların yoğun ba-

kimda karşılaşılabilecekleri bir diğer sorun ise bulantı ve kusmadır. Bu komplikasyon hem çocuk için rahatsız edici bir deneyim olduğu hem de yoğun bakımdan çıkışı geciktirebileceği için profilaktik antiemetik kullanımı yararlı olabilir.

Son olarak anestezi uygulamasında opioid dozu düşürüldüğünden postoperatif dönemde etkin bir ağrı tedavisi planlanmalı ve solunumsal asidoz ortadan kalkar kalkmaz başlatılmalıdır. Büyük çocuklarda operasyon öncesinde kullanımı öğretilmiş olmak koşulu ile postoperatif dönemde hasta kontrollü analjezi yöntemlerinin kullanımı mümkün olabilir. Bu yöntemle uygulanan opioid analjezisi, intravenöz ketorolak ile desteklenebilir. Yüksek doz opioid anestezisinin yan etkilerinden kaçınmak üzere genel anestezide ek olarak uygulanan intraoperatif bölgesel anestezi teknikleri de nonkardiyak cerrahi uygulanan pediatrik hastalarda iyi bir postoperatif analjezi sağladığından kardiyak cerrahi uygulanan çocuklarda da araştırma konusu olmaktadır (14,38).

ANESTEZİ YÖNTEMİ

Premedikasyon: Kardiyak cerrahi uygulamaları nispeten uzun süren cerrahi işlemler olmasına karşın premedikasyon amacıyla kullanılacak ilaçların etkilerinin erken ekstübasyonu geciktirmeyecek kadar kısa etkili olmasının tercih edilmesi uygun olabilir. Bu amaçla opioidlerden ve benzodiazepinlerden sık olarak yararlanılmaktadır. Pek çok çalışmada oral, sublingual lorazepam (1-3 mg), oral diazepam (10 mg), intramusküler morfin (0.1 mg/kg) tercih edildiği görülmektedir (1,10,12).

İntramusküler papaveratum (0.3 mg/kg) ve skopolamin (0.006 mg/kg) premedikasyon amacıyla kullanılabilir. Arter ve pulmoner arter kateterlerinin yerleştirilmesi sırasında ayrıca midazolam (maksimum 0.1 mg/kg) uygulanabilir (14).

Anestezi indüksiyonu: Bu hastalarda da, kardiyovasküler rezervin düşük olması nedeniyle klasik olarak benimsenen, indüksiyon ajanlarının düşük dozda ve düşük hızda verilmesi prensibi geçerlidir. Herhangi bir ilacın anestezi indüksiyonunda kullanılması mümkünse de genel olarak etkisi hemen başlayan ve

kısa süren ilaçların tercih edilmesi kabul görmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan indüksiyon ajanlarından biri propofoldür. Propofol, 0.5 mg/kg⁻¹ dk.'da gidecek şekilde uygulandıktan sonra bilinç kaybı oluşana dek her 30 sn.'de bir 10 mg bolus tekrarlanarak anestezi indüksiyonu sağlanabilir (39). Anestezi indüksiyonunda propofol yerine tiyopental (1-2 mg/kg), düşük doz opioidler (10-15 mcg/kg fentanil, sufentanil 3-5 micro g/kg vb), midazolam (1-3 mg) tercih edilebilir (39,40).

Genel anestezi, bir opioid ve propofol birlikteliği ile de başlatılabilir. Bu amaçla 7.5–10 mcg/kg fentanil ve 0.4-1.0 mg/kg propofol (12) ya da sürekli remifentanil infüzyonu ve tek doz propofol tercih edilebilir (41). Propofolün sürekli infüzyonu (3-4 mg/kg/saat), alfentanil (500 mcg) ile birlikte indüksiyon amacıyla kullanılabilir (42). Bir diğer seçenek de fentanil (25 mcg/kg) ve midazolam (1.5 to 3 mg) birlikteliği olabilir (42). Bowler ve ark. (43) çalışmalarında anestezi indüksiyonunu etomidat (0.3 mg/kg) ve 1 mcg/kg/dk remifentanil ile sağlamışlardır.

Anestezi idamesi: Fast track kardiyak anestezi yaklaşımında en sık tercih edilen teknik, düşük dozlarda kısa etkili opioidler (fentanil, sufentanil; bolus veya infüzyon), propofol (sürekli infüzyon), midazolam (iv bolus) ve inhalasyon anesteziklerinden (isofluran ya da desfluran) oluşan dengeli genel anestezidir (10,16). CPB öncesinde izofluran (% 0.5-2), CPB'ta propofol (2-6 mg/kg/saat) uygulanabilir. Anestezi idamesinin sürekli remifentanil infüzyonu ve oksijen/hava karışımı içinde isofluran inhalasyonu ile sağlanması mümkündür (41). Anestezi yalnızca izofluran ile de sürdürülebilir. Anestezi idamesinin CPB öncesinde isofluran (% 0.5-1.5) + oksijen/hava (% 80-100), CPB sonrasında ise 2-6 mg/kg/saat propofol + isofluran ile sağlanması da tercih edilebilir (12,44).

Anestezi idamesinin propofol (3-6 mg/kg/saat) ve alfentanil (30 mcg/kg/saat) infüzyonu ya da fentanil (7 mcg/kg/saat) ile sürdürülmesi de mümkündür. Gerektiğinde midazolam (1.5-3 mg) veya fentanil (250 mcg) bolus dozları verilebilir (43). Howie ve ark.'nın (39) çalışmasında CABG cerrahisinde anestezi idamesi remifentanil 1 mcg/kg/dk ya da 10 mcg/kg fen-

tanil ile sağlanmıştır.

Remifentanil gibi çok kısa etkili opioidlerin fast track kardiyak anesteziye yeri güvenilirlik ve maliyet açısından araştırma aşamasındadır. İlk çalışmalarda intübasyon, cilt insizyonu ve cerrahi uyarılara hemodinamik yanıtı etkin bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Daha sonra propofol ile birlikte kullanıldığında bir kas gevşetici kullanımına gerek kalmaksızın endotrakeal intübasyon için yeterli koşulları sağlayabildiği bildirilmiştir. Desfluran (% 3-10) ile birlikte 0.1 mcg/kg/dk infüzyon hızında kullanılabilirliği bildirilmiştir. Ancak remifentanil kullanımı, intübasyon öncesinde ciddi bradikardi de oluşturabilmektedir. Günümüzde gerek total intravenöz anestezinin bir parçası olarak gerekse postoperatif analjezide remifentanilin başarı ile kullanılabilirliği kabul edilmektedir. Bu özellikleri ile hem yüksek doz opioid anestezisinin cerrahiye hemodinamik ve endokrin stres yanıtı önleyen özelliklerine sahip hem de erken ekstübasyona olanak sağlayabilen özellikte bir opioid olarak fast track kardiyak anestezi protokolünün önemli bir parçası haline gelmeye adaydır (44-49).

Aynı şekilde kısa etkili bir sentetik opioid olan sufentanil de düşük dozda (0.9-1.8 mcg/kg/dk) (50) veya daha yüksek dozlarda (0.3 mcg/kg/dk) (48) kullanılabilir.

Bölgesel anestezi: Fast track kardiyak anesteziye gerek anestezi yönetimini kolaylaştırmak gerekse postoperatif analjeziye katkıda bulunmak amacıyla torakal epidural ya da intratekal uygulamaların etkinliği de araştırılmaktadır. Genel anestezinin torakal epidural anestezi (TEA) ile desteklenmesi, CPB öncesi ve sonrasında hemodinamik stabiliteyi arttırmakta, adrenal ve noradrenalin salınımını azaltmakta, kardiyak cerrahi sonrasında erken derlenme ve ekstübasyonu kolaylaştırmaktadır. Postoperatif vazodilatatif ve inotropik gereksinimi de TEA ile azalmaktadır. Bununla birlikte TEA kullanımının rutine sokulmasından önce sorumlu anestezistin etkili bir kardiyak aferent ve eferent sempatik blok sağlayacak kadar yüksek vertebral düzeyde kateter yerleştirilmesinde deneyim kazanması gerekmektedir. Ayrıca bypass öncesinde vazodilatatif ilaç kullanımının gerektiği hallerde TEA ile oluşan sempatik bloğun hipo-

tansiyona katkısının iyi değerlendirilmesi de gereklidir. Minimal invaziv koroner cerrahide ise torasik epidural anestezi özellikle önerilmektedir (49-53).

Bettex ve ark.'nın (49) çalışmasında CABG cerrahisi uygulanan hastalarda propofol infüzyonu ile birlikte bir grupta intratekal tek doz sufentanil (50 µg) ve morfin (500 µg) ya da düşük doz sufentanil (0.9-1.8 µg/kg/dk) infüzyonu kullanıldığında intratekal morfin ve sufentanil uygulanan grupta ekstübasyon süresinin 104±56.5 dk, diğer grupta ise 213±104 dk olduğu saptanmıştır. Her iki yöntemin de fast track kardiyak anestezi protokolünün gereklerini yerine getirdiği vurgulanmıştır.

Latham ve ark. (47) desfluran (% 3-10) ile birlikte ya remifentanil infüzyonu (0.1 µg/kg/dk) ve intratekal morfin (8 µg/kg) ya da sufentanil infüzyonu (0.3 µg/kg/saat) kullandıkları çalışmalarında ekstübasyon sürelerinin benzer olduğunu (5.1 saat ve 5.8 saat), intratekal morfin ile birlikte kullanılan remifentanil anestezisinin trakeal ekstübasyonu hızlandırmadığını bildirmektedirler.

Liem ve ark.'nın (50) CABG hastalarında torakal epidural anestezinin (TEA) etkilerini araştırdıkları çalışmalarında midazolam ve azot protoksit anestezisinin % 0.375 bupivakain ve 5 mg/ml sufentanil ile T1-10 arasında epidural anestezi ile kombine edildiği olguların hemodinamik sonuçları ile postoperatif sonuçlarının ve adrenerjik yanıtlarının yalnızca genel anestezi verilen guruba kıyasla daha iyi olduğunu bildirilmektedir. Hemodinamik stabilite ve kalp hızının daha düşük olması, miyokard iskemisi için nitroglicerinin kullanımının azalmasını sağlamıştır. Bu çalışmada ayrıca plazma norepinefrin konsantrasyonunun daha düşük, epinefrin düzeyindeki oynamaların ise daha az olduğu gözlenmiştir.

Kirno ve ark. (51) T1-5 düzeyindeki bir epidural bloğun cerrahiye hemodinamik yanıtı azalttığını göstermişlerdir. Stenseth ve ark. da (52) çalışmalarında bupivakain ile TEA ve düşük doz fentanil anestezisi verilen hastalarda hemodinamik stabilitenin, yüksek doz fentanil anestezisi verilen hastalara kıyasla daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Fillinger ve ark. (53), T3-T10 arasında direnç kaybı

yöntemi ile girerek 3 cm ilerlettikleri kateterden epidural aralığa 3 ml % 1.5 lidokain+1:200.000 epinefrin ile test dozundan sonra preservatifsiz morfin (20 mcg/kg), 4-10 ml/saat infüzyonu uygulamışlardır. Genel anestezi altında cerrahi uyarıya hemodinamik yanıt olması durumunda infüzyon solüsyonundan 3 ml bolus uygulayıp infüzyon hızını da 1 ml/saat arttırmışlardır. Bu çalışmada, iki gurup arasında derlenme ve ekstübasyon zamanı, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri arasında farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.

Bowler ve ark.'nın (43) çalışmalarında 0.25 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağladıkları anestezi 2 mg intratekal morfin ile desteklenmiştir.

Kardiyak cerrahi hastalarında bölgesel anestezi/analjezi tekniklerinin avantajlarını ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmasına karşın bu ameliyatlarda kullanılan heparin nedeniyle ortaya çıkabilecek epidural/spinal komplikasyonlardan da çekinilmektedir. Nörolojik komplikasyonlara ilişkin bildirilen oranlar değişkenlik göstermektedir. Auray ve ark. (54) 103.730 rejyonel blok uygulanan olguda 23 adet kalıcı nörolojik defisit bildirmişlerdir (% 0.01). Dahlgren ve ark. (55) ise 9232 epidural anestezi uygulamasında 10 komplikasyon bildirmişlerdir (% 0.1). Buna karşılık heparin kullanılan kardiyak cerrahi uygulanan olgularda spinal hematoma sıklığının 150.000 olguda 1 olduğu bildirilmektedir (56). TEA kullanımına bağlı sinir hasarı sıklığının ise % 0.1±0.001 olduğu kabul edilmektedir. En korkulan komplikasyon ise epidural hematoma bağlı olarak ortaya çıkan paraplejidir. CABG sırasında yüksek doz heparin kullanılıyor olmasına karşın TEA'a bağlı spinal hemoraji bildirilmemiştir (54-58).

Birkaç prospektif çalışmadan ve derlemelerden çıkarılabilecek bazı öneriler ise şunlar olabilir: epidural kateter yerleştirilmesinden en az 3 gün önce oral antikoagülan tedavisi sonlandırılmalı ve kateter yerleştirilmesinden hemen önce koagülasyon testleri yenilenmelidir. İkinci olarak preoperatif aspirin tedavisi en az 7 gün önce sonlandırılmalıdır. Üçüncü öneri epidural kateterin yerleştirilmesi ile heparin uygulaması arasında yeterli bir sürenin geçmesine izin verilmesidir. Bu amaçla 12 saatlik bir sürenin

yeterli olacağı ileri sürülmektedir, ancak 1 saatlik süreyi yeterli gören çalışmacılar da bulunmaktadır. Kateterin operasyon öncesindeki akşam yerleştirilmesi daha uygun olabilir. Travmatik bir epidural kateterizasyon işleminden sonra operasyonun ertelenmesi düşünülmelidir. Dikkat edilmesi gereken dördüncü nokta, minimal dozda heparin kullanılması ve intraoperatif aktive pıhtılaşma zamanının 600-700 sn.'yi aşmamasıdır. Beşinci öneri, epidural venöz kanamayı önlemek için CPB sırasında kaval venlerin drenajında obstrüksiyon oluşmamasına dikkat edilmesidir. Bir diğer önemli nokta, CPB sonrasında ACT değerinin protamin uygulaması ile operasyon öncesi değerine indirilmesi ve eşlik eden diğer pıhtılaşma sorunlarının (trombositopeni vb.) düzeltilmesidir. Son olarak epidural kateter çıkarılmadan hemen önce koagülasyon parametreleri kontrol edilmeli ve normal sınırlar içinde olduğundan emin olunmalıdır (57-60).

KAS GEVŞETİCİLERİN KULLANIMI

Fast track kardiyak anestezi protokolünde kısa etkili nöromusküler blokerlerin kullanılması ekstübasyon süresini kısaltabilir. Hızlı başlayan ve kısa süren etkisi ile rapaküronyum avantaj sağlayabilir, ancak histamin salınımı ile bronkospazma neden olması kullanımını kısıtlayabilir. Mivaküryumun da etkisinin yavaş başlaması bir dezavantaj oluşturabilir. Ancak çok sayıda kardiyak anesteziğin hala panküronyum kullandığı da bildirilmektedir (61-65). Murphy ve ark.'nın (61) çalışmasında 3295 kardiyak anestezi tektup gönderilerek sorulduğunda anesteziistlerin önemli bir kısmının kardiyak anestezi de panküronyum tercih ettikleri görülmüştür. Anesteziistlerin yalnızca % 28'i operasyon sırasında periferik sinir stimülatörü kullanmakta olduklarını bildirmiş, anesteziistlerin yalnızca % 9'unun operasyon bitiminde kas gevşekliğini geri döndürdükleri saptanmıştır.

Murphy ve ark.'nın (62) bir diğer çalışmasında panküronyum kullanılan grupta ekstübasyon süresinin (240-1305 dk., medyan 500 dk.), roküronyum kullanılan hastalardan (210-1140 dk., medyan 350 dk.) daha uzun olduğu, panküronyum kullanılan olguların yoğun bakımda daha fazla kas güçsüzlüğü yakınmasında buldukları bildirilmiştir. Thomas ve

ark.'nın (63) panküronyum (0.1 mg/kg) ile roküronyum (1 mg/kg) karşılaştırdıkları çalışmalarında kas gevşekliğinin kendiliğinden derlenme süresinin akseleromiyografi ile panküronyum için yaklaşık 7 saat 52 dk., roküronyum için ise 3 saat 38 dk. olduğu gösterilmiştir. Roküronyum gurubunda ekstübasyonda gecikme olmazken panküronyum gurubunda 10 hastada ekstübasyonun geciktiğini bildirmişlerdir. Buna göre özellikle opioidlerin kalp hızında oluşturdukları azalmayı dengelemek üzere panküronyum gibi kalp hızını arttıran nöromusküler blokerlerin kullanıldığı fast track hastalarında operasyon bitiminde kas gevşekliği mutlaka geri döndürülmeli, residüel bir blok varlığı rutin olarak kontrol edilmelidir (64,65).

Veküronyum da kardiyovasküler yan etkilerinin olmaması ve etki süresinin tahmin edilebilir olması nedeniyle sıkça kullanılan bir nöromusküler blokerdir. Butterworth ve ark.'nın (66) çalışmasında, veküronyum ve panküronyum kullanılan 1094 hastada intübasyon süresi açısından farklılık olmadığı, kısa etkili kas gevşetici ya da opioid kullanımının yoğun bakım ya da hastanede kalış süresini etkilemediği bildirilmiştir.

Endotrakeal intübasyon, atraküryum veya sisatraküryum ile de kolaylaştırılabilir ve kas gevşekliği atraküryumun sürekli infüzyonu ile sağlanabilir. Outtara ve ark.'nın (67) çalışmasında 0.15-0.3 mg/kg iv bolus sisatraküryum ile sağlanan ve sternum kapatılana dek 1.1-3.2 mcg/kg/dk sisatraküryum ile sürdürülen kas gevşekliği, yoğun bakıma kabul edilen tüm hastalarda residüel paralizi ile sonuçlanmıştır. Train of four oranının 0.9'a ulaşması için geçen süre ortalama 102 dk'dır (74-144 dk). 18 hastadan 15'i (% 83) sisatraküryum infüzyonunun durdurulmasından sonraki ilk 8 saat içinde başarı ile ekstübe edilmiştir. Çalışmacılar, sisatraküryumun fast track kardiyak anestezi protokolü için uygun bir ajan olduğunu ileri sürmektedirler.

HİPOTERMİ

Kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda anestezi sırasında termoregülasyon sık olarak bozulmaktadır. Isının vücutta dağılımındaki değişme ve çevreye ısı kaybı nedeniyle CPB öncesinde bile hafif bir hipotermi

oluşabilmektedir. Aynı koşulların CPB sonrasında da geçerli olduğu hatırlanması, CPB çıkışından itibaren normotermi korunması için çaba gösterilmesi erken ekstübasyonu kolaylaştırabilir. Hipotermi, aralarında anestezi ve kas gevşeticiler de olmak üzere pek çok ilacın dağılımını değiştirebilir, metabolizmasını yavaşlatabilir ve derlenmeyi geciktirebilir. Hipotermi neden olacağı postoperatif dönemdeki titreme de metabolik hızı artırır ve miyokard iskemisini tetikleyebileceğinden kalp cerrahi sonrasında erken ekstübasyonun başarısı için önemli bir engel olabilir. Ancak hipotermi serebral iske mi ve hipokse mide koruyucu bir etkisinin olması da bir avantaj olarak kabul edilebilir. Bu nedenle orta dereceli bir hipotermi (yaklaşık 34°C) fast track hastalarında karzarar açısından optimal bir denge oluşturacağı kabul edilebilir (68).

İNTRAOPERATİF UYANIKLIK

Fast track kardiyak anestezi de sık görülmeyen ancak çekinilen komplikasyonlardan birisi de intraoperatif olayların hasta tarafından hatırlanmasıdır. Fast track koşullarının sağlanması için kardiyak anestezi de düşük doz opioidler, kısa etkili anestezi ve sedatif ajanların kullanılması intraoperatif uyanıklık nedeni olabilir (15,44,69-71).

Genel anestezi verilen hastalardaki farkındalık sıklığı, farklı anestezi yöntemleri uygulamalarında Hutchinson tarafından % 1.2, Pederson and Johansen ark. tarafından % 0.1 ve Liu ve ark. tarafından % 0.2 olarak bildirilmektedir (44,69). Diğer cerrahi tiplerine kıyasla kardiyak cerrahide daha yüksek bir farkındalık sıklığı beklenir. Bu oran, düşük doz opioid+benzodiazepin+volatil anestezi ile % 1.1'den yüksek doz fentanil+halotan veya azot protoksit anestezi de % 23'e kadar ulaşabilir (70,71). Dowd ve ark. (44) çalışmalarında fast track kardiyak cerrahi uygulanan 617 hastadan yalnızca 2'sinin (% 0.3) intraoperatif olayları hatırladığını saptamışlardır. Çalışmacılar kardiyak anestezi de intraoperatif uyanıklık sıklığını daha yüksek olarak bildiren çalışmalar olmasına karşın kendi oranlarının çok düşük olmasını fast track kardiyak anestezi de dengeli anestezi tekniklerinin kullanılması ile açıklamışlardır. CPB sırasında sürekli propofol infüzyonu ile daha iyi

Tablo I. Fast track kardiyak anestezide reintübasyon oranları (77).

Kaynak	Hasta sayısı	Reintübasyon oranı (%)
Wong,1999	885	1,6
Engoren, 1999	1000	3
Rady ve Ryan, 1999	11,330	6,6
London, 1997, 1998	559 (FT öncesi:255; FT:304)	FT öncesi:6,3; FT:5,0
Plümer, 1998	228	0,8
Reyes, 1997	121 erkek,151 gece	5,8 ; 1,3
Cheng, 1996	51 erkek	1,9
Habib, 1996	492	2,8 (<8 st), 3,5 (>8 st)
Arom, 1995	645	<1 (<12 st), <1 (>12 st)

FT: Fast-track kardiyak cerrahi.

bir anestezi kontrolü mümkün olabilir. Bu dönemde bir volatil anestetik kullanılıyorsa, CPB çıkışında miyokardiyal depresyondan kaçınmak amacıyla kon-santrasyonunun düşürülmesi sık uygulanan bir yaklaşım-dır. Bu nedenle özellikle normotermnin de sağ-landığı bu dönemde bu tür bir yaklaşım uyanıklığa neden olabilir. Aynı şekilde bu dönemde standart bir propofol ve opioid infüzyon hızı korunmalıdır, aksi taktirde hipotansiyon korkusu ile dozun azaltılması durumunda intraoperatif uyanıklık ve hatta ağrı bile oluşabilir (69-71).

TRAKEAL EKSTÜBASYON KRİTERLERİ

Trakeal ekstübasyon için geçerli kriterler hemodina-mik stabilite, normotermi, minimal kanama, yeterli nöromusküler ve pulmoner fonksiyon, bilincin açık olması ve yeterli bir analjezidir. Vazoaktif ilaç tedavisi, çok yüksek dozlarda olmadıkça erken ekstü-basyon için engel oluşturmamaktadır. Perioperatif miyokard iskemisi veya infarktüsüne bağlı kardiyak sorunlar ile aktif kanama komplikasyonu (reoperas-yon gerektiren aktif kanama, kardiyak cerrahi uy-gulanan hastaların % 3.6'sında görülür) çoklukla post-operatif ilk saatte görülmektedir (3,21,31). Erken dönemde ekstübe edilecek hastalarda residüel nöro-musküler blok olabileceğinden intraoperatif dönem-de verilen nöromusküler blokerlerin etkisi mutlaka geri döndürülmüş olmalıdır. Aksi taktirde özellikle panküronyum gibi uzun etkili nöromusküler bloker-ler kullanıldığında Van Oldenbeek ve ark.'nın gös-terdiği gibi yoğun bakımda ilerleyen saatlerde ekstü-basyon amacıyla propofol infüzyonu sonlandırılan hastaların % 65'inde train of four oranı 0.8'in altında kalabilir (65).

Fast track kardiyak cerrahi protokolünde trakeal eks-

tübasyon kararı için aşağıdaki kriterler kullanılabilir (5,23,72,73):

a. Objektif kriterler:

- Yeterli oksijenasyon: $PaO_2 > 60$ mmHg ($FiO_2=0.40$), $SpO_2 > \% 95$ ($FiO_2<0.50$), $PEEP < 5-10$ cmH₂O, $PaO_2/FiO_2 = 150-300$
- Yeterli ventilasyon: $PaCO_2 < 55$ mmHg
- Yeterli pH: ($>7.25-7.30$)
- Stabil kardiyovasküler sistem: Kalp hızı< 140/dk, stabil kan basıncı, pressör gereksinimi yok/minimal, kontrol altına alınamayan aritmi olmaması
- Normotermi (36 - 38°C)
- Yeterli hemoglobin ($> 8-10$ g/dL)
- Yeterli kanama kontrolü: Göğüs tüpü drenajı < 50 mL/30 dk

b. Klinik kriterler:

- Yeterli bilinç açıklığı (sözlü emirlere itaat, uyandırılabilme, Glasgow koma skalası > 13 , sedatif infüzyonu sonlandırılmış olmalı)
- Yeterli oksijenasyonu sürdürebilecek güçte solunum eforunun varlığı (Negatif inspiratuar kuvvet $> - 20$ cmH₂O)
- Minimal mediastinal kanama
- Ciddi nörolojik komplikasyon olmaması
- Residüel nöromusküler blok olmaması
- Yeterli bir ağrı kontrolü

Öte yandan ekstübasyonun kendisi de hasta için stres-li bir dönem olabilir, taşikardi ve iskemi oluştu-rabilir. Bu nedenle endotrakeal tüpün hasta hala propo-fol gibi bir ajan ile oluşturulan sedasyonun etkisi al-tında iken çıkarılması daha güvenli, hemodinamik dalgalanma ve miyokard iskemisi riskini azaltan bir yaklaşım olabilir (74,75).

REİNTÜBASYON ORANI

Fast track kardiyak anestezi için çekinilen komplikasyonlarından birisi de yetersiz solunum eforuna bağlı olarak hastaların yeniden entübasyon gereksiniminin doğmasıdır. Reintübasyon oranı çeşitli çalışmalarda % 0.8 ile % 6,6 arasında bildirilmektedir. Farklı çalışma guruplarında bildirilen reintübasyon oranları tabloda sunulmuştur (16,74-77).

POSTOPERATİF SEDASYON

Kardiyak cerrahi sonrasında klasik uygulama, yoğun bakıma alınan hastaların hemodinamik açıdan stabil olana dek sedatize edilmeleri ve mekanik ventilatöre uyumlarının artırılmalarıdır. Bu amaca paralel olarak yakın zamana kadar endokrin stres yanıtının basılanması ve miyokard iskemisinin önlenmesi için ağır bir sedasyon uygulanması kabul görmekteydi. Bu dönemde sedasyonun kardiyovasküler etkilerini araştıran çalışmalardan bazılarında etkin bir analjezinin miyokard iskemisi riskini azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte hem uzun süreli opioid infüzyonu kullanımının hem de ağır sedasyon tekniklerinin uyanmayı ve ekstübasyonu geciktirebileceği de açıktır (78).

Erken ekstübasyon planlanan hastalarda ise bu dönemde uygulanacak optimal sedasyon tekniği, çeşitli stimülasyonlara (trakeal aspirasyon, ağrılı girişimler vb.) kardiyovasküler yanıtları minimize eden, buna karşın hızlı uyanmayı ve ekstübasyonu kolaylaştıran, kardiyovasküler komplikasyonların sıklığını arttırmayan özellikte olmalıdır (16).

Erken ekstübasyon planlanan olgularda uygulanan sedasyonun hastanın solunumsal performansını etkilememesi ve istenildiği an kısa sürede uyandırmaya olanak vermesi gerekir. Daha önceki çalışmalar, propofol infüzyonunun yoğun bakım hastalarında postoperatif sedasyon amacıyla başarı ile kullanıldığını göstermiştir. Bu amaçla iyi titre edilmek koşulu ile kardiyak cerrahi hastalarında da propofol infüzyonu kullanılabilir (40,44,79-82). Propofol infüzyonu (2-6 mg/kg/st), Ramsay sedasyon skoru 3-4 olacak şekilde titre edilebilir (44). Hall ve ark.'nın (40) çalışmalarında postoperatif dönemde sedasyon amacıyla

sufentanil infüzyonu (0.1 mcg/kg/saat) ile birlikte bir guruba 0-1.5 diğer gruba ise 1.6-3.0 mg/kg/saat propofol uygulanmış, ağır sedasyon uygulanan (Ramsay sedasyon skoru=4) olgulara kıyasla hafif sedasyon uygulanan (Ramsay sedasyon skoru=2) hastalarda endokrin stres yanıtının veya miyokard iskemisi riskinin artmadığı gösterilmiştir.

Midazolamın aksine uzun süreli propofol infüzyonunda ne birikici etki, ne de tolerans görülmektedir (79,80). Midazolam ile kıyaslandığında propofol, sedasyon düzeyinin hızlı kontrolüne olanak sağlamaktadır. Bu avantajlarına karşın propofol kullanımına eşlik eden hipotansiyon kardiyak cerrahi hastalarının sedasyonundaki yerini sınırlandırmaktadır (78,79). Propofolün midazolam ile birlikte kullanımı da bir seçenek olabilir. Düşük doz propofol ve midazolam birlikteliği ile sağlanan sedasyonun, oluşturacağı sinerjistik etki ile yalnız propofol uygulamasına kıyasla daha ekonomik bir sedasyon ve daha iyi bir hemodinamik stabilite sağlayacağı da ileri sürülmektedir (81). Buna karşılık Sherry ve ark. (82), yoğun bakımda yalnızca propofol ile sağlanan sedasyonun midazolam ile sağlanan sedasyona kıyasla % 13 oranında daha ekonomik olduğunu göstermişlerdir.

POSTOPERATİF ANALJEZİ

Kardiyak cerrahi sonrası ağrı, sternotomi, göğüs tüpleri, plevral ve perikardiyal iritasyon, bacak ya da koldaki insizyonlardan kaynaklanmaktadır. Majör cerrahilerden sonra ağrı tedavisindeki gelişmeler derlenmeyi hızlandırmış, hastanede kalma süresini ise kısaltmıştır. Erken ekstübasyon planlanan hastalarda, anestezi etkisi postoperatif döneme sarkmadığı için postoperatif ağrı kontrolü özel bir önem kazanır. Bu hastalarda postoperatif dönemde yeterli bir ağrı kontrolü sağlanamaması durumunda oluşacak nöroendokrin stres yanıtı, bir yandan koronerlerin oksijen gereksinimini ve tüketimini arttıracak diğer yandan miyokarda oksijen sunumunu da azaltacaktır. Solunum sırasında hastanın ağrı duyması, yeterli göğüs ekspansiyonunu önleyecek, bu da hem erken ekstübasyonu geciktirecek, hem de ekstübe edilmiş hastalarda yeterli kan oksijenasyonunun sağlanmasını engelleyecektir. Her iki tablo da özellikle koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda olmak

üzere erken postoperatif dönemde miyokard iskemisi ve infarktüsü riskini arttıracaktır (83-85).

Kardiyak cerrahi sonrasında etkin bir analjezi, bir yandan ağrıyı giderirken diğer yandan hastaların hareketlenmesini, derin nefes almalarını ve etkili bir şekilde öksürmelerini sağlamaktadır. Ciddi ağrı varlığı pulmoner fonksiyonu tehlikeye düşürebileceği için de etkili bir postoperatif analjezi zorunludur. Kardiyak cerrahi anesteziinde sık olarak kullanılan opioidlerin operasyon sonrasında da sarkan etkileri nedeniyle özellikle intübe olan hastalarda etkili bir analjezinin sağlanması konusundaki titizlik, erken ekstübe edilen olgularda artık çok daha üst düzeyde uygulanmaktadır. Bir yandan erken ekstübasyonu geciktirebilecek uzun etkili ve yüksek doz opioidlerden kaçınılması, diğer yandan koroner arter cerrahisi uygulanan hastaların da fast track protokolüne alınmış olması ve ağrının yol açacağı miyokard iskemisi riski, etkin bir postoperatif analjezi uygulanmasını fast track protokolünün önemli bir parçası haline getirmektedir (83-85).

Kardiyak cerrahi sonrasında erken ekstübe edilen hastalara ilişkin yeterli veri bulunmamakla birlikte operasyonu izleyen ilk 3 gün içinde akciğer volümlerinde azalma, vital kapasite ve diğer spirometrik ölçümlerde % 30-35'e varan azalmalar ile karakterize restriktif solunumsal sorunlar yaşandığı iyi bilinmektedir. Aynı şekilde şant fraksiyonu ve alveolar-arteryel oksijen farkındaki artışlara bağlı olarak arteriyel oksijen basıncındaki azalmalar da sık olarak gözlenmektedir. İnterstisyel ödem, plörotomi, diyafragmatik anormallikler ve kotların ekspansiyon yeteneğindeki azalma ve koordinasyon kaybı gibi diğer faktörlere de bağlı olmakla birlikte operasyonu izleyen ilk 24-72 saat süresince pulmoner disfonksiyona önemli oranda katkıda bulunan faktörlerden biri de ağrıya bağlı olarak göğüs kafesinin ekspansiyonundaki bozulmadır (85-87).

Fast track kardiyak anestezi uygulanan hastalarda erken postoperatif dönemde analjezi sağlanmasında nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, opioidler, rejyonel analjezi tekniklerinden veya bunların kombinasyonlarından (multimodal yaklaşımlar) yararlanılabilir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAI), yan etki-

leri arttırmaksızın opioidlerin etkilerini arttırdığından yararlı olurlar (88).

Opioidler

Bu süreçte morfin ve fentanil gibi opioidlerin düşük dozları, hasta konforunu arttırmak, trakeal stimülasyona aşırı yanıtı baskılamak üzere kullanılabilir. Bu hastalarda en sık tercih edilen opioid, morfindir. Morfin ya aralıklı olarak parenteral yolla uygulanır ya da ekstübe edilmiş hastalarda hasta kontrollü analjezi yöntemi ile kullanılabilir (90-93).

Hall ve ark.nın (40) çalışmasında postoperatif analjezi sufentanil infüzyonu (0.1 mcg/kg/saat) ve aralıklı morfin uygulamaları ile sağlanmıştır. Kısa etkili yeni bir sentetik opioid olan remifentanil de bu hastaların postoperatif analjezi protokolünde yer bulabilir. Vaneck ve ark. (41) çalışmalarında erken ekstübe edilen hastalarda düşük doz iv remifentanil infüzyonu ile başarılı bir postoperatif analjezi sağladıklarını bildirmişlerdir. Ancak yoğun bakımda remifentanil kullanımının bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar arasında bir infüzyon pompası ve infüzyon seti kullanımının zorunlu olması, doz titrasyonunda güçlük (özellikle pediatrik olgularda) ve maliyet artışı sayılabilir.

Hasta kontrollü analjezi yöntemi (PCA), kardiyak cerrahi hastalarında henüz popüler değildir. Bunun başlıca nedenleri uzun süreli mekanik ventilasyon desteği gerektiren hastalarda yöntemin zaten kullanılmayacak oluşu, CPB kullanılmış hastalarda ya da anestezinin (opioidlerin) artık etkisine bağlı olarak hasta ile yeterli kooperasyon kurulamayışı olabilmektedir. Ancak ultra fast track protokolü ile ameliyat masasında uyandırılan hastalarda ve ilk 1-6 saat içinde ekstübe edilen hastalarda PCA kullanımı mümkün olabilmektedir (84,91-94). Gust ve ark. (84), CABG uygulanan hastalarda hasta kontrollü analjezi yönteminin etkinliğini ve pulmoner komplikasyonlar üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında morfin ile PCA (\pm rektal indometasin) uygulanan hastaların atelettazi skorlarında azalma, vizüel ağrı skorlarında iyileşme saptamışlardır. Ancak bu çalışmada atelettazi skorları ile PaO₂'deki azalma arasında korelasyon saptanamamıştır. Hasta kontrollü aralıklı

morfin analjezinin erken ekstübe edilen CABG hastalarında yeterli analjezi sağladığı, sürekli morfin infüzyonu ile birlikte uygulanan aralıklı morfin şeklindeki PCA tekniğinin ise ek bir yarar sağlamadığı da bildirilmektedir (93).

Bazı çalışmalarda ise gerek hastanın kendisi, gerekse hemşire tarafından uygulanan morfin analjezi ile benzer ağrı skorları elde edildiği de bildirilmiştir (90-92).

Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar

Postoperatif analjezide kullanılan ilaç gruplarından biri de nonsteroid antienflamatuvar ilaçlardır. Parenteral uygulanabilen nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, tek başlarına yeterli bir postoperatif analjezi sağlamamakla birlikte yan etki artışına neden olmaksızın diğer analjezi yöntemlerinin etkinliğini arttırmada başarılı olmaktadır (89,95).

İndometasin veya diklofenak (50-100 mg parenteral) uzun etkileri nedeniyle operasyonda CPB sonrasında uygulanabilir. İndometasin, ibuprofen veya ketorolak gibi nonsteroid analjeziklerin kullanılması ekstübasyonu geciktirebilecek opioid kullanımının azaltılmasını sağlayabilir. Hynninen ve ark. (89) CABG cerrahisi uygulanan 120 hastada 75 mg diklofenak, 100 mg ketoprofen veya 100 mg indometasin kullanımının morfin analjezi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında diklofenakın morfin tüketimini azalttığını göstermişlerdir. Dowd ve ark. (44) rektal indometasin 100 mg + ekstübasyondan sonra iv morfin (1-6 mg/st) kombinasyonu ile yeterli analjezi sağladıklarını bildirmişlerdir. Bununla birlikte bu tür ilaçların yaşlılarda kullanımına dikkat edilmeli; renal hastalık, ülser veya kanama sorunu olan hastalarda ise kullanımından kaçınılmalıdır.

Rejyonel analjezi

Erken ekstübasyon planlanan kardiyak cerrahi hastalarının postoperatif analjezisinde son zamanlarda daha popüler olan teknikler ise bölgesel analjezi/anestezi teknikleridir. Çok sayıda çalışmada bölgesel anestezinin perioperatif stres yanıtı ve postoperatif trombotik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (96,97). Bunun ötesinde torasik epidural anestezi/anal-

jezi ile sağlanan geçici torasik sempatektominin kardiyoprotektif olabileceği de ileri sürülmüştür. Bu kardiyoprotektif etki, nöroendokrin stres yanıtın azalmasına bağlı olarak taşikardinin kontrol edilebilmesi, miyokardın oksijen gereksinim-sunum dengesini düzeltmesi, subendokardiyal ve kolateral kan akımını arttırması, anjınanın giderilmesi, miyokardiyal stunningin azaltılması ve koroner arter hastalarında global sistolik ve diyastolik fonksiyonun düzelmesine bağlanmaktadır (98-101).

Priestley ve ark. (98), çalışmalarında 50 CABG hastasına yüksek (T1-T4) torasik epidural anestezi (ropivakain %1, 3-5 ml/saat ve fentanil 100 mcg bolus + 15-25 mcg/saat infüzyon) ile birlikte propofol infüzyonu (6 mg/kg/saat) uygulanmıştır. Diğer 50 hastaya ise fentanil (15 mcg/kg) ve propofol (5 mg/kg/saat) anestezi, postoperatif ağrı tedavisi için hasta kontrollü iv morfin analjezi uygulanmıştır. TEA grubunda postoperatif dönemde öksürük ile ağrı düzeyinin daha düşük, ekstübasyon süresinin ise daha kısa olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık iki grup arasında hastanede kalma süreleri arasında farklılık saptanmamıştır.

Oxelbark ve ark. (26) kardiyak cerrahi uygulanan 250 hastada torasik epidural analjezi ile hem erken ekstübasyon, hem de etkin bir postoperatif analjezi elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada torasik epidural kateter operasyondan 24 saat önce, torakal 2-3 ya da 3-4 düzeyinden yerleştirilmiş, kateterin yeri, 3 ml lidokain ile test edilmiştir. Anestezi indüksiyonundan önce 8-10 ml bupivakain/sufentanil (4.5 mg/ml bupivakain / 5 mcg/ml sufentanil) ile torakal epidural anestezi sağlanmış, genel anestezi için propofol ve remifentanil kullanılmıştır. Tüm hastalar, cildin kapatılmasından sonraki 10 dk içinde ekstübe edilebilmiş, reintübasyon gereksinimi ise olmamıştır. Aynı şekilde Loick ve ark. (101) genel anestezi ile birlikte TEA uygulanan koroner arter hastalarında perioperatif stres yanıtta azalma olduğu gösterilmiştir.

Fentanil ve sufentanilin aksine remifentanil kullanılan kardiyak anestezi sonrasında bir yandan stabil bir perioperatif hemodinami elde edilirken diğer yandan uzayan etkisinin olmaması nedeniyle postoperatif dö-

nemde solunum depresyonu oluşmamakta, bu nedenle intratekal morfin ile birlikte daha güvenle kullanılabilir (43,48,102). Zarate ve ark. (48) 8 mcg/kg intratekal morfin, 0.1 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu ve desfluran (% 3-10) anestezisi ile sufentanil (0.3 mcg/kg/dk) ve desfluran anestezisini karşılaştırdıkları çalışmalarında trakeal ekstübasyon sürelerinde farklılık oluşmazken, postoperatif analjezi kalitesinin ilk grupta daha iyi olduğunu bildirmektedirler. Chaney ve ark. (101) da operasyonun başında uyguladıkları intratekal morfinin (10 mcg/kg) postoperatif analjezi kalitesini arttırdığını, ancak optimal dozunu tespiti için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu vurgulamışlardır.

Bowler ve ark.'nın (43) çalışmasında CABG uygulanan hastalarda remifentanil infüzyonu (0.25-1.0 mcg/kg/dk) ile birlikte 2 mg intratekal morfin uygulanan grupta ortalama ekstübasyon süresi 156±82 dk iken, 12 mcg/kg (üç bölünmüş dozda) fentanil anestezisi verilen gruptaki ekstübasyon süresi 258±91 dk olarak verilmektedir. İlk grupta derlenme süresi daha düşük, analjezi daha iyi, sedasyon düzeyi daha az, solunum fonksiyonları ise daha iyidir.

Bununla birlikte intratekal morfin (10 mcg/kg) uygulamasının kardiyak cerrahi sonrasında ekstübasyon süresini kısaltmadığına (10.9 saate karşın 7.6 saat) ilişkin sonuçlar da bildirilmektedir (101).

ARİTMİ KONTROLÜ

Atriyal fibrilasyon (veya flutter) kardiyak cerrahi uygulanan hastaların % 30'undan fazlasında görülmekte, inme riski ve hastane kalış süresinde artış ile sinüs ritminde olan hastalara kıyasla maliyet artışına neden olmaktadır. Postoperatif atriyal fibrilasyon ve hasta sonuçlarının yakın ilişkisi, hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik profilaktik tedavilerin yoğun bir şekilde araştırılmasını getirmektedir. Günümüzde postoperatif atriyal fibrilasyon sıklığını azalttığı gösterilmiş tek ilaç grubu, beta blokerlerdir. Bu nedenle kardiyak cerrahi öncesinde kullanılması önerilmektedir. Sotalol ve amiodaronun etkili bir profilaksi sağlayabileceğini ileri süren çalışmalar olmasına karşın etkinliklerinin beta blokerler kadar açık olmadığı konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Atriyal pace

uygulanmasına ilişkin ilk çalışmalar cesaret verici olmasına karşın en etkin tipi henüz saptanamamıştır (103-105).

Fast track kardiyak cerrahi hastalarının postoperatif atriyal fibrilasyon profilaksisinde ve tedavisindeki amaçlar diğer cerrahi gruplarında olduğu gibidir. Hemodinamik stabilitenin bulunmadığı hastalarda acil elektriksel kardiyoversiyon endikedir. Hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda ise tedavi, ventrikül hızının düşürülmesini amaçlar ve farmakolojik kardiyoversiyondan ibarettir. Farmakolojik tedavi, proaritmik etki (tedavinin yeni bir aritmi başlatması) yönünden her hasta için dikkatlice seçilmeli ve uygulanmalıdır. Aynı şekilde antikoagülasyon profilaksisi de her hastanın hemorajik komplikasyon olasılığı gözönünde bulundurularak başlatılmalıdır (103).

Postoperatif aritmi profilaksisi için CPB sonrasında rutin magnezyum uygulamasının başlatılmasını öneren çalışmacılar da bulunmaktadır (104,105).

YENİ CERRAHİ TEKNİKLER

Son birkaç yılda daha ufak insizyonlar kullanarak (kısmi alt sternotomi; minimal invaziv direkt CABG –MIDCAB) ya da ekstrakorporeal dolaşım kullanmaksızın (off-pump) uygulanan yeni cerrahi teknikler ile bir yandan maliyetler düşürülmeye bir yandan da postoperatif dönemde hasta konforu artırılmaya çalışılmaktadır. Bu tür yöntemler genellikle tek damar anostomozu yapılacak hastalarda kullanılmakla birlikte off-pump koroner arter cerrahisi (OPCAB) giderek cazibesi artan bir teknik olup bazı kalp cerrahisi merkezlerinde % 40-70 oranına kadar yaklaşmaktadır. Fraund ve ark. (106), MIDCAB tekniği ile sol ön inen arter (LAD) revaskülarizasyonu uyguladıkları 217 hastanın 182'sinde (% 83.9) operasyon masasında ekstübasyonun mümkün olduğunu bildirmişlerdir.

OPCAB tekniği ile oksidatif stresin önemli oranda azaldığı ve CPB kullanımına eşlik eden inflamatuvar yanıtın önemli oranda baskılandığı gösterilmiştir (107). Ayrıca postoperatif kanama miktarı, ekstübasyon süresinde de önemli azalmalar sağlamaktadır. Kochamba ve ark. (108) OPCAB hastalarında postoperatif

peratif pulmoner şant miktarının azaldığı, ancak ekstübasyon süresinin değişmediğini göstermişlerdir. Çalışmalarda bildirilen bu tür olumlu etkilerine karşın CPB kullanımından kaçınılmasının postoperatif morbiditeyi azalttığına ilişkin retrospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle uzun süreli, randomize ve prospektif çalışmaların sonuçlarının beklenmesi daha uygun olacaktır.

Yoğun bakımda kalış süresinin kısaltılmasına yönelik çabaların uç noktası genel anestezinin kullanılmasına ulaşmıştır. Bu tür bir yaklaşım ilk kez Karagöz ve ark. tarafından tanımlanmıştır (109). Bu çalışmada yüksek TEA altında minitorakotomi ile tek damar CABG uygulanan, uyanık ve kendi soluyan 5 hasta bildirilmiştir. Karagöz ve ark. 2003 yılındaki makalelerinde aynı yöntem ile bu kez 137 olguluk deneyimlerini paylaşmış ve bu yöntemin güvenli ve kullanılabilir bir yöntem olduğunu teyid etmişlerdir (110).

Benzer bir çalışmada Kessler ve ark. (111), yüksek torakal epidural anestezi altında parsiyel alt sternotomi ile 10 uyanık hastada tek damar CABG uygulamasını, MIDCAB tekniği ile karşılaştırmıştır. Bu hastalarda epidural kateter T1-2 veya T2-3 aralığından yerleştirilmiş, ropivakain % 0.5 ve sufentanil 1.66 mcg/ml infüzyonu başlatılmıştır. OPCAB için C5-6, MIDCAB için T1-2 anestezisi hedeflenmiştir. OPCAB 9 hastada, MIDCAB ise 8 hastada başarılıdır. Toplam 3 hastada yetersiz anestezi, cerrahi pnömotoraks ve frenik sinir paralizisi nedeniyle genel anestezie geçilmiştir. Bu çalışmada hastaların TEA'den memnun kaldıkları bildirilmiştir.

“FAST TRACK” PROGRAMLARI İÇİN ENGELLER

Fast track kardiyak cerrahinin gelişmesini engelleyebilecek dört potansiyel engel bulunmaktadır (7):

1. Hekimlerin günlük pratiklerini değiştirmedeki isteksizlikleri,
2. Kliniklerin kaynaklarını yoğun bakım dışındaki bir alana kaydırmak istememeleri,
3. Hasta bakımında görev alan tüm sağlık çalışanları arasındaki iletişim kopukluğu,

4. Hasta veya ailesinin isteksizliği

Bu nedenle “fast track” kardiyak cerrahi protokolünün başarı ile gerçekleştirilmesi için yalnızca cerrahi tekniğin ya da anestezi tekniğinin değiştirilmesi yeterli olmayacak, hasta ve ailesi ile birlikte tüm kardiyak cerrahi ekibinin eğitimi gerekli olacaktır.

SONUÇ

Kardiyak cerrahinin yüksek maliyetinin getirdiği baskı nedeniyle gündeme gelen arayışlardan biri olan fast track kardiyak cerrahi protokolü, erken ekstübasyona olanak sağlayan anestezi yaklaşımları ile birlikte mümkün olabilmekle birlikte henüz gelişiminin çocukluk döneminde olarak kabul edilebilir. Yoğun bakıma alınmaksızın ara ünitelerden kliniklere çıkarılan kardiyak cerrahi hastalarının olduğu cerrahi merkezler henüz çok az sayıdadır. Ameliyat masasında ekstübe edilen hastaların önemli bir kısmı hala ciddi bir yoğun bakım gereksinimi duymaktadır. Ancak yine de intraoperatif anestezi ve cerrahi tekniklerindeki düzenlemeler, iyi bir postoperatif analjezi ile pek çok kardiyak cerrahi hastasının erken dönemde ekstübe edilmeleri mümkün olmakta, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ile hastane maliyetleri azaltılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N: A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanyl for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 93(4):859-64, 2001.
2. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M: Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 76:342-353, 1992.
3. Lee TW, Jacobsohn E: Pro: tracheal extubation should occur routinely in the operating room after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14(5):603-10, 2000.
4. Cheng DC: Impact of early tracheal extubation on hospital discharge. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:35-40, 1998.
5. Staples JR, Ramsay JG: Advances in anesthesia for cardiac surgery: An overview for the 1990s. *AACN Clinical Issues* 8:41-49, 1997.
6. Cheng DCH: Pro: Early extubation after cardiac surgery decreases intensive care unit stay and cost. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9:460-464, 1995.
7. Brown MM: Implementation Strategy: One-Stop Recovery for Cardiac Surgical Patients. *AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute & Critical Care. Managing Clinical and Economic Outcomes* 11(3):412-423, 2000.
8. Engelman RM, Rousou JA, Flack III JE, Deaton DW, Humphrey CB, Ellison LH, Allmendinger PD, Owen SG, Pekow PS: Fast track recovery of coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 58:1742-1746, 1994.
9. Karski JM: Practical aspects of early extubation in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9(Suppl 1):30-33, 1995.
10. Cheng DCH, Karski J, Peniston C, Raveendran G, Asokumar B, Carroll J, David T, Sandler A: Early tracheal extubation

after coronary artery bypass surgery reduces costs and improves resource use: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 85:1300-1310, 1996.

11. Higgins TL: Safety issues regarding early extubation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9(5):24-9, 1995.

12. Reis J, Mota JC, Ponce P, Costa-Pereira A, Guerreiro M: Early extubation does not increase complication rates after coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 21(6):1026-30, 2002.

13. Moon MC, Abdoh A, Hamilton GA, Lindsay WG, Duke PC, Pascoe EA, Del Rizzo DF: Safety and efficacy of fast track in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 16(4):319-26, 2001.

14. Silbert BS, Santamaria JD, O'Brien JL, et al: Early extubation following coronary artery bypass surgery: A prospective randomized controlled trial. The Fast Track Cardiac Care Team. *Chest* 113:1481-1488, 1998.

15. London MJ, Shroyer AL, Jernigan V, et al: Fast-track cardiac surgery in a Department of Veterans Affairs patient population. *Ann Thorac Surg* 64:134-141, 1997.

16. Cheng DCH, Karski J, Peniston C, et al: Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:755-64, 1996.

17. Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, Lee A, Cheng DC: A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology* 99(4):982-7, 2003.

18. Royse CF, Royse AG, Soeding PF: Routine immediate extubation after cardiac operation: a review of our first 100 patients. *Ann Thorac Surg* 68: 1326-1329, 1999.

19. Djaiani GN, Ali M, Heinrich L et al: Ultra-fast-track anesthetic technique facilitates operating room extubation in patients undergoing off-pump coronary revascularization surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:152-157, 2001.

20. Jindani A, Aps C, Neville E, Sonmez B, Tun K, Williams BT, Tung K, Tun K: Postoperative cardiac surgical care: an alternative approach. *Br Heart J* 69(1):59-63, 1993.

21. Vricella LA, Dearani JA, Gundry SR, Razzouk AJ, Brauer SD, Bailey LL: Ultra fast track in elective congenital cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 69(3):865-71, 2000.

22. Marianeschi SM, Seddio F, McElhinney DB, Colagrande L, Abella RF, de la Torre T, Meli M, Iorio FS, Marcelletti CF: Fast-track congenital heart operations: a less invasive technique and early extubation. *Ann Thorac Surg* 69(3):872-6, 2000.

23. Taggart DP, Hadjinkolas L, Hooper J, Albert J, Kemp M, Hue D et al: Effects of age and ischemic times on biochemical evidence of myocardial injury after pediatric cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 728-735, 1997.

24. Brauer SD, Van Arsdell G, Bailey LL: Is immediate extubation safe after profound hypothermic circulatory arrest? *Anesth Analg* 82:S49, 1996.

25. Peragallo RA, Cheng DC: Con: tracheal extubation should not occur routinely in the operating room after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14(5):611-3, 2000.

26. Oxelbark S, Bengtsson L, Eggensen M, Kopp J, Pedersen J, Sanchez R: Fast track as a routine for open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 19(4):460-3, 2001.

27. Montes FR, Sanchez SI, Giraldo JC, Rincon JD, Rincon IE, Vanegas MV, Charris H: The lack of benefit of tracheal extubation in the operating room after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 91(4):776-80, 2000.

28. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD: Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 91:677-84, 1995.

29. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L: Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA* 267:2344-8, 1992.

30. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, Nowicki ER, Levy DG, Tryzelaar JF, Hernandez F: Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 85:2110-8, 1992.

31. Becker RB, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Seneff MG, Draper EA, Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD: The use of APACHE III to evaluate ICU length of stay, resource use, and mortality after coronary artery by-pass surgery. *J Cardio-*

vasc Surg 36:1-11, 1995.

32. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Gajula S, Seneviratne P, Munro JA, Fiducia D: Fast-track cardiac anaesthesia in the elderly: effect of two different anaesthetic techniques on mental recovery. *Br J Anaesth* 86(1):68-76, 2001.

33. Schuller JL, Bovill JG, Nijveld A, Patrick MR, Marcelletti C: Early extubation of the trachea after open heart surgery for congenital heart disease. A review of 3 years' experience. *Br J Anaesth* 56(10):1101-8, 1984.

34. Heinle JS, Diaz LK, Fox LS: Early extubation after cardiac operations in neonates and young infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114(3):413-8, 1997.

35. Barash PG, Lescovich F, Katz JD, Talner NS, Stansel HC Jr: Early extubation following pediatric cardiothoracic operation: a viable alternative. *Ann Thorac Surg* 29(3):228-33, 1980.

36. Heard GG, Lamberti JJ Jr, Park SM, Waldman JD, Waldman J: Early extubation after surgical repair of congenital heart disease. *Crit Care Med* 13(10):830-2, 1985.

37. Manners JM, Monro JL, Edwards JC: Corrective cardiac surgery in infants. A review of 136 patients including the contribution of postoperative ventilation. *Anaesthesia* 35(12):1149-56, 1980.

38. Miller BE, Spitzer KK: Anesthetic and perfusion issues in contemporary pediatric cardiac surgery. *Crit Care Nurs Q* 25(3):48-62, 2002.

39. Howie MB, Cheng D, Newman MF, Pierce ET, Hogue C, Hillel Z, Bowdle TA, Bukenya D: A randomized double-blinded multicenter comparison of remifentanyl versus fentanyl when combined with isoflurane/propofol for early extubation in coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 92(5):1084-93, 2001.

40. Hall RI, MacLaren C, Smith MS, McIntyre AJ, Allen CT, Murphy JT, Sullivan J, Wood J, Ali I, Kinley E: Light versus heavy sedation after cardiac surgery: myocardial ischemia and the stress response. *Anesth Analg* 85(5):971-8, 1997.

41. Vanek T, Brucek P, Straka Z: Fast track as a routine for open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 21(2):369-70, 2002.

42. Collard E, Delire V, Mayne A, Jamart J, Louagie Y, Gonzalez M, Ducart A, Broka S, Randour P, Jocken K: Propofolalfentanil versus fentanyl-midazolam in coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10(7):869-76, 1996.

43. Bowler I, Djaiani G, Abel R, Pugh S, Dunne J, Hall J: A combination of intrathecal morphine and remifentanyl anesthesia for fast-track cardiac anesthesia and surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16(6):709-14, 2002.

44. Dowd NP, Cheng DC, Karski JM, Wong DT, Munro JA, Sandler AN: Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology* 89(5):1068-73, 1998.

45. Mollhoff T, Herregods L, Moerman A, Blake D, MacAdams C, Demeyere R, Kirno K, Dybvik T, Shaikh S: Remifentanyl Study Group. Comparative efficacy and safety of remifentanyl and fentanyl in 'fast track' coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 87(5):718-26, 2001.

46. Friesen RH, Veit AS, Archibald DJ, Campanini RS: A comparison of remifentanyl and fentanyl for fast track paediatric cardiac anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 13(2):122-5, 2003.

47. Latham P, Zarate E, White PF, Bossard R, Shi C, Morse LS, Downing LK, Chi L: Fast-track cardiac anesthesia: a comparison of remifentanyl plus intrathecal morphine with sufentanil in a desflurane-based anesthetic. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14(6):645-51, 2000.

48. Zarate E, Latham P, White PF, Bossard R, Morse L, Downing LK, Shi C, Chi L: Fast-track cardiac anesthesia: use of remifentanyl combined with intrathecal morphine as an alternative to sufentanil during desflurane anesthesia. *Anesth Analg* 91(2):283-7, 2000.

49. Bettex DA, Schmidlin D, Chassot PG, Schmid ER: Intrathecal sufentanil-morphine shortens the duration of intubation and improves analgesia in fast-track cardiac surgery. *Can J Anaesth* 49(7):711-7, 2002.

50. Liem TH, Williams JP, Hensens AG, Singh SK: Minimally invasive direct coronary artery bypass procedure using a high thoracic epidural plus general anesthetic technique. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12(6):668-72, 1998.

51. Kirno K, Friberg P, Grzegorzczak A, Milocco I, Ricksten SE, Lundin S: Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth Analg* 79(6):1075-81, 1994.

52. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Christensen O, Levang OW, Givold SE: Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. II: Effects on the endocrine metabolic response. *Acta Anaesthesiol Scand* 38(8):834-9, 1994.
53. Fillinger MP, Yeager MP, Dodds TM, Fillinger MF, Whalen PK, Glass DD: Epidural anesthesia and analgesia: effects on recovery from cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16(1):15-20, 2002.
54. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K: Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 87(3):479-86, 1997.
55. Dahlgren N, Tornebrandt K: Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18,000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years. *Acta Anaesthesiol Scand* 39(7):872-80, 1995.
56. Tyagi A, Bhattacharya A: Central neuraxial blocks and anticoagulation: a review of current trends. *Eur J Anaesthesiol* 19(5):317-29, 2002.
57. Giebler RM, Scherer RU, Peters J: Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology* 86(1):55-63, 1997.
58. Scherer R, Schmutzler M, Giebler R, Erhard J, Stocker L, Kox WJ: Complications related to thoracic epidural analgesia: A prospective study in 1071 surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:370-4, 1993.
59. O'Higgins F, Tuckey JP: Thoracic epidural anaesthesia and analgesia: United Kingdom practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 44(9):1087-92, 2000.
60. De Tommaso O, Caporuscio A, Tagariello V: Neurological complications following central neuraxial blocks: are there predictive factors? *Eur J Anaesthesiol* 19(10):705-16, 2002.
61. Murphy GS, Szokol JW, Vender JS, Marymont JH, Avram MJ: The use of neuromuscular blocking drugs in adult cardiac surgery: results of a national postal survey. *Anesth Analg* 95(6):1534-9, 2002.
62. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Vender JS, Avram MJ, Rosengart TK, Alwawi EA: Recovery of neuromuscular function after cardiac surgery: pancuronium versus rocuronium. *Anesth Analg* 96(5):1301-7, 2003.
63. Thomas R, Smith D, Strike P: Prospective randomised double-blind comparative study of rocuronium and pancuronium in adult patients scheduled for elective 'fast-track' cardiac surgery involving hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 58(3):265-71, 2003.
64. McEwin L, Merrick PM, Bevan DR: Residual neuromuscular blockade after cardiac surgery: pancuronium vs rocuronium. *Can J Anaesth* 44(8):891-5, 1997.
65. Van Oldenbeek C, Knowles P, Harper NJ: Residual neuromuscular block caused by pancuronium after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 83(2):338-9, 1999.
66. Butterworth J, James R, Prielipp RC, Ceresse J, Livingston J, Burnett DA, and the CABG Clinical Benchmarking Data Base Participants: Do shorter-acting neuromuscular blocking drugs or opioids associate with reduced intensive care unit or hospital length of stay after coronary artery bypass grafting? *Anesthesiology* 88:1437-46, 1998.
67. Ouattara A, Richard L, Charriere JM, Lanquetot H, Corbi P, Debaene B: Use of cisatracurium during fast-track cardiac surgery. *Br J Anaesth* 86(1):130-2, 2001.
68. Leslie K, Sessler DI: The implications of hypothermia for early tracheal extubation following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12(6 Suppl 2):30-4, 1998.
69. Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR: Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 46:435-7, 1991.
70. Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM: Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 40:922-6, 1993.
71. Goldman L, Shah MV, Hebden MW: Memory of cardiac anaesthesia-Psychological sequelae in cardiac patients of intraoperative suggestion and operating room conversation. *Anaesthesia* 42:596-603, 1987.
72. Meade MO, Guyatt GH, Cook DJ: Weaning from mechanical ventilation: the evidence from clinical research. *Respir Care* 46(12):1408-15, 2001.
73. Cook D, Meade M, Guyatt G, Butler R, Aldawood A, Epstein S: Trials of Miscellaneous Interventions to Wean From Mechanical Ventilation. *Chest* 120: 438S-444, 2001.
74. Barnham NJ, Boomers OW, Sherry KM, Locke TJ: Myocardial ischaemia during tracheal extubation in patients after cardiac surgery; an observational study. *Br J Anesth* 80:832-833, 1998.
75. Conti J, Smith D: Hemodynamic responses to extubation after cardiac surgery with and without continued sedation. *Br J Anesth* 80:834-836, 1998.
76. Wong DT, Cheng DCH, Kustra R, Tibshirani R, Karski J, Carroll-Munro J, Sandler A: Risk factors for delayed extubation, prolonged length of stay in the intensive care unit, and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft with fast-track cardiac anesthesia: A new cardiac risk score. *Anesthesiology* 91:936-44, 1999.
77. London MJ, Shroyer AL, Coll JR, MaWhinney S, Fullerton DA, Hammermeister KE, Grover FL: Early extubation following cardiac surgery in a veterans population. *Anesthesiology* 88: 1447-58, 1998.
78. Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG, Reeves J, Jain U, Ley C, Wilson R, Mangano DT: Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization. Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Institutions of the McSPI Research Group. *Anesthesiology* 84(6):1350-60, 1996.
79. Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenbam AR, Collins CH, Smith MB, Ledingham IM, Wallace PG: Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 2(8665):704-9, 1989.
80. Harris CE, Grounds RM, Murray AM, Lumley J, Royston D, Morgan M: Propofol for long-term sedation in the intensive care unit: A comparison with papaveretum and midazolam. *Anaesthesia* 45:366-72, 1990.
81. Carrasco G, Cabre L, Sobrepere G, et al: Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 26:844-851, 1998.
82. Sherry KM, McNamara J, Brown JS, Drummond M: An economic evaluation of propofol/fentanyl compared with midazolam/fentanyl on recovery in the ICU following cardiac surgery. *Anaesthesia* 51(4):312-7, 1996.
83. O'Connor CJ: Pain relief and pulmonary morbidity after cardiac surgery. *Crit Care Med* 27: 2314-2316, 1999.
84. Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffmann V, Bohrer H, Martin E: Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 27(10):2218-23, 1999.
85. Shenkman Z, Shir Y, Weiss YG, et al: The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:1193-1199, 1997.
86. Locke TJ, Griffiths TL, Mould H, et al: Rib cage mechanics after median sternotomy. *Thorax* 45:465-468, 1990.
87. Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, et al: Influence of atelectasis on pulmonary function after coronary artery bypass grafting. *Chest* 104:434-437, 1993.
88. Kehlet H: Postoperative pain relief: What is the issue? *Br J Anaesth* 72:375-379, 1994.
89. Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I, Carroll J, Aumbhagan SS, Yue R, Karski JM: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 47(12):1182-7, 2000.
90. Munro AJ, Long GT, Sleight JW: Nurse-administered subcutaneous morphine is a satisfactory alternative to intravenous patient-controlled analgesia morphine after cardiac surgery. *Anesth Analg* 87:11-15, 1998.
91. Myles PS, Buckland MR, Cannon GB, et al: Comparison of patient-controlled analgesia and nurse-controlled infusion analgesia after cardiac surgery. *Anaesth Intens Care* 22:672-678, 1994.
92. O'Halloran P, Brown R: Patient-controlled analgesia compared with nurse-controlled infusion analgesia after heart surgery. *Intens Crit Care Nurs* 13:126-120, 1997.
93. Dal D, Kanbak M, Caglar M, Aypar U: A background infusion of morphine does not enhance postoperative analgesia after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 50(5):476-9, 2003.
94. Checketts MR, Gilhooly CJ, Kenny GN: Patient-maintained analgesia with target-controlled alfentanil infusion after cardiac surgery: a comparison with morphine PCA. *Br J Anaesth* 80(6):748-51, 1998.
95. Rapanos T, Murphy P, Szalai JP, et al: Rectal indomethacin reduces postoperative pain and morphine use after cardiac surgery. *Can J Anesth* 46:725-730, 1999.
96. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia

- for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 79:422-434, 1993
97. Liu S, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82:1474-1506, 1995.
98. Priestley MC, Cope L, Halliwell R, Gibson P, Chard RB, Skinner M, Klineberg PL: Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: the effects on tracheal intubation time and length of hospital stay. *Anesth Analg* 94(2):275-82, 2002.
99. Meissner A, Rolf N, Van Aken H: Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks, and controversies. *Anesth Analg* 85:517-528, 1997.
100. Pastor MC, Sanchez MJ, Casas MA, Mateu J, Bataller ML: Thoracic epidural analgesia in coronary artery bypass graft surgery: seven years' experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17(2):154-9, 2003.
101. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, Junker R, Erren M, Berendes E, Rolf N, Meissner A, Schmid C, Scheld HH, Mollhoff T: High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 88(4):701-9, 1999.
102. Chaney MA, Furry PA, Fluder E, et al: Intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting in early extubation. *Anesth Analg* 84:241-248, 1997.
103. Hill LL, De Wet C, Hogue CW Jr: Management of atrial fibrillation after cardiac surgery-part II: prevention and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16(5):626-37, 2002.
104. Toraman F, Karabulut EH, Alhan HC, Dagdelen S, Tarcan S: Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting.

Ann Thorac Surg 72(4):1256-61, 2001.

105. Kaplan M, Kut MS, Icer UA, Demirtas MM: Intravenous magnesium sulfate prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125(2):344-52, 2003.
106. Fraunda S, Behnkeb H, Boeninga A, Cremera J: Immediate postoperative extubation after minimally invasive coronary artery surgery (MIDCAB). *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 1: 41-45, 2002.
107. Matata B, Sosnowski A, Galianes M: Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 69:785-791, 2000.
108. Kochamba GS, Yun KL, Pfeffer TA, et al: Pulmonary abnormalities after coronary artery bypass grafting operation: cardiopulmonary versus mechanical stabilization. *Ann Thorac Surg* 69:1466-1470, 2000.
109. Karagoz HY, Sonmez B, Bakkaloglu B, et al: Coronary artery bypass grafting in the conscious patient without endotracheal general anesthesia. *Ann Thorac Surg* 70:91-6, 2000.
110. Karagoz HY, Kurtoglu M, Bakkaloglu B, Sonmez B, Cetintas T, Bayazit K: Coronary artery bypass grafting in the awake patient: three years' experience in 137 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125(6):1401-4, 2003.
111. Kessler P, Neidhart G, Bremerich DH, Aybek T, Dogan S, Lischke V, Byhahn C: High thoracic epidural anesthesia for coronary artery bypass grafting using two different surgical approaches in conscious patients. *Anesth Analg* 95(4):791-7, 2002.

Alındığı tarih: 4 Ocak 2004 (ilk)

4 Mart 2004 (reviziyondan sonra)
