

Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi

Cilt/Volume 1
Sayı/Number 2
AĞUSTOS-ARALIK, 1995

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

Editör:
HÜSEYİN ÖZ

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı
34303 Aksaray/İstanbul
Tel: (90) (0212) 586 15 26
Fax: (90) (0212) 529 56 00



Yıldız Posta Cad.
Sinan Apt. No: 36 D.66-67
80300 Gayrettepe-İSTANBUL
Tel: 288 05 41 - 288 50 22
Fax: 211 61 85

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

1995 yılına ait 2 sayı ücretsiz dağıtılacaktır. 1996 yılı abone hazırlıkları için arka sayfadaki "abone formu"nun doldurulup editör adresine yollanması rica olunur.

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

İÇİNDEKİLER

Kardiyak Anestezide Son Gelişmeler

Recent Developments in Cardiac Anesthesia

Z. AYKAÇ..... 46-53

Adenozin ve "Stunned" Miyokard

Adenosine and Stunned Myocardium

K. PEMBEÇİ..... 54-56

İskemi-Reperfüzyon Kalp Modelinde Ginkgo Biloba'nın Etkileri

The Effects of Ginkgo Biloba on the Ischemia-Reperfusion Heart Model

A. BABACAN, A. BİLGİHAN, A. OĞUZ, E. ÖCAL, U. HODOĞLU,
K. KAYA, B. GÜNAYDIN, Ş. YARDIM..... 57-61

Premedikasyon için İ.M. Olarak Uygulanan Midazolam'ın Solunum, Hemodinami ve İndüksiyonda İ.V. Olarak Uygulanan Midazolam Dozuna Etkisi

The Effect of I.M. Midazolam Used for Premedication on Respiration
Hemodynamics and the Dosage of I.V. Midazolam Used Anesthesia
Induction

H. EROLÇAY, N. İPEK, S. İLTER, B. AYKAÇ..... 62-65

Yayın Kurulu

Editor

Hüseyin Öz

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Ü Y E L E R

Aydın Aytaç

İ. Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Kalp ve Damar
Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr.

Çiğdem Yakut

Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji Bölüm Başkanı, Uzm. Dr.

Hülya Erolçay

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

Kutay Akpir

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

Osman Bayındır

Florange Nightingale Hastanesi
Anesteziyoloji Bölüm Başkanı, Doç. Dr.

Oya Kutlay

Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Anesteziyoloji

Anabilim Dalı, Başkanı, Prof. Dr.

Sabahattin Uslu

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı,
Prof. Dr.

Sevim Ebil

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi,
Uzm. Dr.

Uğur Oral

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı,
Prof. Dr.

Yener Karadenizli

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr.

Yılmaz Göğüş

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı,
Prof. Dr.

Yüksel Bozer

Hacettepe Üniversitesi Rektörü, Prof. Dr.

Zahide Elar

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

Zeynep Esener

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı,
Prof. Dr.

Zuhal Aykaç

İstanbul Göğüs Kalp Damar Cerrahisi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi,
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 bildirilerini ve bilimsel panelleri yayınlar.

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

4. Yazarların sorumluluğu yazarlara aittir.

5. Tüm yazılar Türkçe'dir. Özel koşullarda İngilizce dilinde yayınlama 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 yetkisindedir.

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 sayfalardan 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 bildirilerin bölümleri aşağıdaki gibi sıralanmalıdır.

- İngilizce Özet (İngilizce başlığı ile birarada)

- 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 sayı) - (Yıl 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), (Yayinevi), (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, "Doç. Dr. Hüseyin Öz. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı 34303 Aksaray-İstanbul" adresine gönderilmelidir.

İÇİNDEKİLER devam

Torakotomi Sonrası Analjezide İntramüsküler Sürekli Ketorolak İnfüzyonu

Continuous Intramuscular Ketorolac Infusion in the Control of Postthoracotomy Pain

A. BABACAN, B. GÜNAYDIN, M. AKÇABAY, S. GÜNAYDIN, K. KAYA, Y. KARADENİZLİ..... 66-69

Karotis Endarterektomi Operasyonlarında Anestezi Özellikleri

Anesthetic Considerations in Carotid Endarterectomy

H. EROLÇAY, N. AVCI, B. AYKAÇ..... 70-73

Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Hastalarda Peroperatif Farkında Olma

Perioperative Awareness in Cardiovascular Surgical Patients

S. ŞEKERCİ, A. DÖNMEZ, I. ÖZTEPE, G. ARSLAN..... 74-78

Açık Kalp Cerrahisi ve Erken Ekstübasyon

Open Heart Surgery and Early Extubation

D. YÖRÜKOĞLU, A. DÖNMEZ..... 79-83

Açık Kalp Cerrahisinde Heparin Rezistansı ve Antitrombin III Kullanımı (Olgu Sunumu)

Heparin Resistance and Antithrombin III Administration in Open Heart Surgery (Case Report)

M. KANBAK, E. BAŞGÜL, E. BULUTÇU, Ü. AYPAR, İ. PAŞAOĞLU..... 84-88

EDİTÖRDEN

Sevgili okurlar;

Dergimizin 1995 yılına ait ikinci sayısını biraz gecikerek de olsa sizlere sunmaktan mutluyuz. Burada gecikme sebeplerini sıralamak istemiyorum. Fakat bu sebepleri sizlerin de yardımınızla, elbirliğiyle aşıp, daha düzenli ve kaliteli bir dergi çıkaracağımıza inanıyorum.

Birinci sayının çıkışından hemen sonra "Anesteziyoloji Camiası'nı yasa boğan bir olayı yaşadık. Evet, Türkiye'de Anesteziyoloji Bilimi'ni ve Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği'ni kuran, bunların gelişip yerleşmesi için ömür boyu çalışan, derneğimizin kurucuları arasında yer alan ve dergimizin yayın kurulu başkanı, çok sevgili hocamız Sayın Prof. Dr. Sadi SUN'u kaybettik. Beklenmedik, ani bir kayıp. Prof. Dr. Mois Bahar'ın TARC Mecmuası, Ocak sayısında dediği gibi; "Bazı olayların gerçekliğine inanmak zor, kabullenmek ise zaman alıyor. Hocamın vefatı buna en güzel örnek". Gerçekten kabullenmek zaman alacak, hem de çok... Bu vesileyle sayın Hocam Prof. Dr. Sadi SUN'u saygıyla anıyorum.

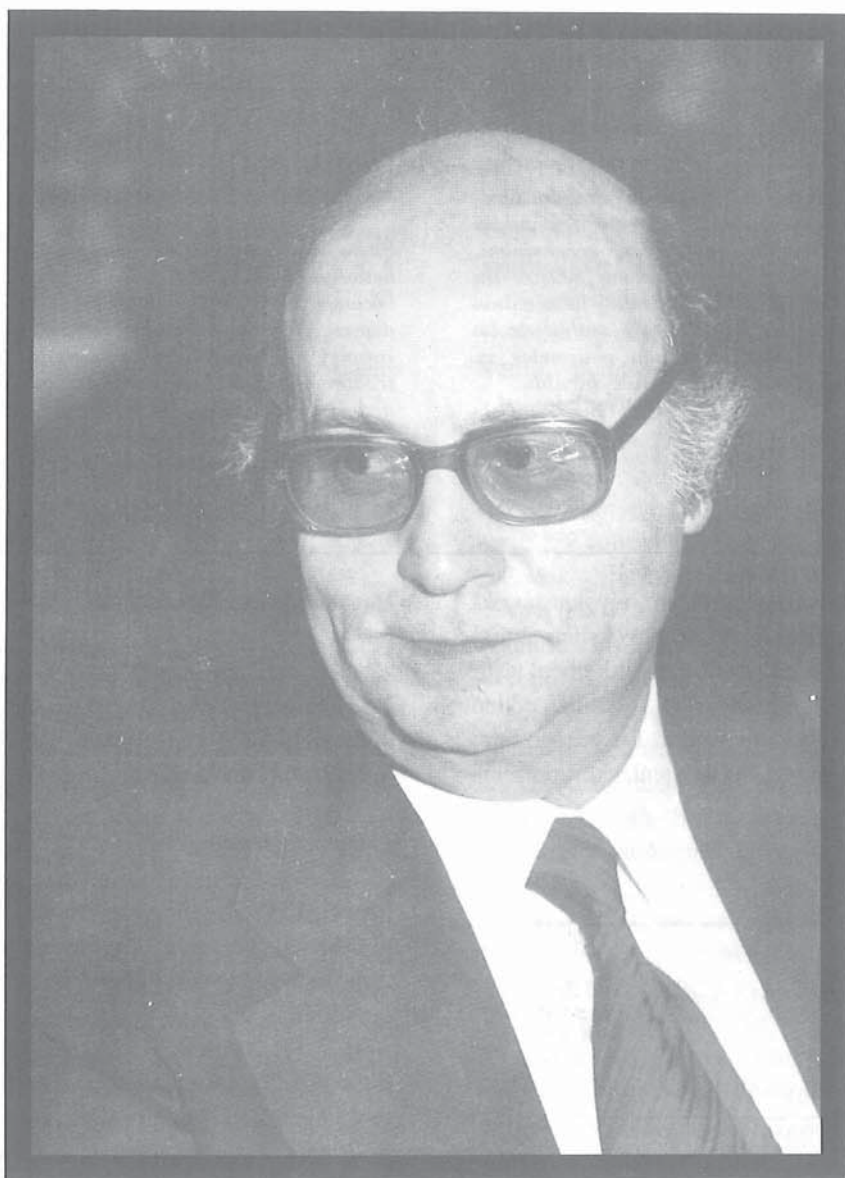
Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği'nin, "Society of Cardiovascular Anesthesiologists" ve "European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists ile birlikte düzenlediği "5th International Congress of Cardiac, Thoracic Vascular Anesthesia" 12-16 Eylül 1995 tarihinde İstanbul Swissotel'de yapıldı. Göğüs-Kalp-Damar Anestezisi ve Yoğun Bakımıyla ilgili birçok konunun sunulup, tartışıldığı bu uluslararası kongreye, dünyanın dört bir yanından gelen katılımcı sayısı 400'ün üzerinde idi. Türkiye'den katılanların sayısının çok az olması dikkat çekici olmuştur.

Derneğimizin 1996 yılına ait 4. kongresinin, Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği'nin XXX. Kongresi ile birlikte 24-29 Ekim 1996 tarihinde İstanbul'da yapılması planlanmıştır. Detaylı bilgi "XXX. TARK Düzenleme Kurulu'nca" duyurulacaktır.

Sevgili okurlar, ilk sayıda da belirttiğim gibi, sürekliliğimiz sizlerin ilgisine, önerilerine, eleştirilerine ve desteğine bağlı olacaktır. Sizlerin yardımıyla iyiye, daha da iyiye mükemmele doğru yol alacağımıza inanıyorum.

Saygılarımla,

Editör
Hüseyin Öz



7 Mayıs 1922 - 18 Ağustos 1995

Kardiyak Anestezide Son Gelişmeler (*)

Zuhal AYKAÇ (**)

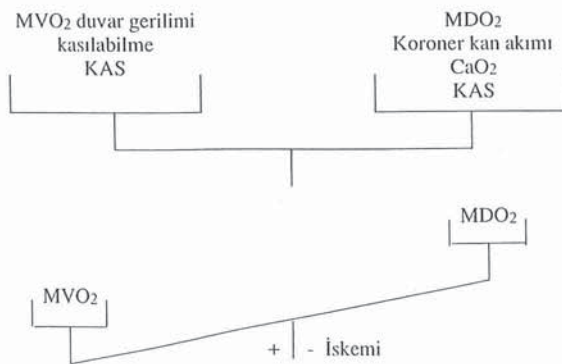
ÖZET

Kalp aerobik bir organ olduğundan miyokardın oksijen tüketimi ile miyokarda oksijen temini arasındaki denge önemlidir. Miyokardın oksijen gereksinimi, temin edilen oksijenden fazla ise iskemi gelişir. Bu yüzden kardiyak anestezide hem önlemler hem tedavi bu dengenin korunmasına yönelir. Bu makalede bu denge ve kardiyak anestezideki son gelişmeler ve özellikle tartışmalı olan konular üzerinde duruldu.

Anahtar kelimeler: Kardiyak anestezi

Kalp aerobik bir organ olduğundan, miyokardın oksijen tüketimi (MVO₂) ile miyokarda oksijen temini (MDO₂) arasındaki denge özellikle kritik önem taşır. Miyokardın oksijen gereksinimi, temin edilen oksijenden fazla ise iskemi gelişir. Bu yüzden hem önlemler, hem de tedavi bu dengenin korunmasına yöneliktir (Şekil 1).

Şekil 1.



(*) XXIX. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde kurs programında sunulmuştur (Mersin 1995)

(**) Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi Anestezi ve Reanimasyon Servis Şefi, Doç. Dr.

SUMMARY

Recent Developments in Cardiac Anesthesia

Since the heart is an aerobic organ, the balance between myocardial oxygen supply and demand becomes critical in the presence of coronary artery disease. When myocardial oxygen demand outweighs supply, ischemia results. Both prevention and treatment involve improvement of this balance. This article concentrates on determinants of this balance and recent developments in some of the more controversial aspects of cardiac anesthesia.

Key words: Cardiac anesthesia

Miyokardın oksijen tüketimini belirleyen 3 ana faktör:

1. Duvar gerginliği
2. Kasılabilme
3. Kalp atım sayısı (KAS)'dır.

1. Duvar gerginliği

Miyokardın oksijen gereksinimi Laplace yasası ($T=Pr/2h$) gereğince ventrikülü geren basınç ve ventrikülün iç çapı ile doğru, duvar kalınlığı ile ters orantılıdır.

a. Önyük: Diyastol sonunda ventrikülün duvar gerilimi olarak ifade edilen önyük, Frank Starling yasası gereği diyastol sonunda miyokardiyal liflerin uzunluğunun tayin ettiği ventrikül volümü ile ifade edilir ve miyokardın iş gücünü ileri derecede etkiler. Klinikte önyük, sol ventrikül diyastol sonu volümü (LVEDV), sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP), sol atrium basıncı (LAP) veya pulmoner kapiller uç basıncı (PCWP) ölçümleri ile belirlenir.

b. Ardyük: Sistolik ventriküler duvar gerilimi yani atım volümünün ejeksiyonu sırasında ventrikül duvarına yayılan gücü ifade eden ardyük, ejeksiyon sırasındaki ventrikül basıncına eşittir ve zamanla

değişir. Laplace yasasına göre düşünülürse ventrikül çapına da bağlıdır.

Ardyük aynı zamanda ventrikül ejeksiyonuna karşı ekstra kardiyak güç (impedans) olarak da düşünülebilir. Klinikte ardyük, aort stenozu yoksa sistolik arter basıncı ile izlenir.

Bunlar tarif edilirken genellikle *gerginlik* (stress), *güç* (force) ve *gerilim* (tension) ile karıştırılır. Ancak bunların ejeksiyon sırasındaki büyüklükleri hayli farklıdır. Ejeksiyon sırasında ventrikül duvarlarında etkili olan güç, yüzey ve basınç ile orantılıdır, gr veya din (1 gr=981 din) ile birimlendirilir.

Gerilim (tension) miyokard çevresinde 1 cm alana isabet eden güçtür, g cm⁻¹ veya din cm⁻¹ ile birimlendirilir. Gerginlik (stress) ise ventrikül duvar kalınlığı boyunca etkili olan güçtür ve din cm⁻² ile birimlendirilir. Ventrikül duvar kalınlığını da içeren tek tanımdır.

Bu anlattıklarımızı biraz kliniğe uyarlayalım. Miyokardın O₂ tüketim-sunum dengesini sağlayabilmek için duvar geriliminin azaltılması yönündeki önlemler MVO₂'yi azaltır. Bunun için venöz ve arteriyel vazodilatatörler ile ventrikülün diyastol sonu volümü (EDV)'nin azaltılması gerekir. Bu amaçla en sık nitrogliserin, morfin, nitroprussid kullanılabilir.

2. Kasılabilme (kontraktilite):

Kalbin önündeki yüke bağlı olmaksızın ventrikülün geliştirebildiği güçtür.

Klinikte ölçüm: İnvazif tekniklerle Vmax (kasılmanın maksimal hızı), dp/dt (ventrikül basınç zaman indeksi), LVESP/V oranı, non-invazif olarak ise PEP/LVET (pre ejeksiyon periyodu / sol ventrikül ejeksiyon zamanı) ve ekokardiyografi ile ventrikülün duvar hareketleri takibi ile mümkündür.

Normal kalpte sempatik stimülasyon ve inotropar miyokardın kasılabilmesini dolayısıyla O₂ tüketimini artırır. Duvar gerilimi sabitse kasılabilmenin azaltılması MVO₂'yi azaltır. Kontraktilitenin arttığı durumlarda kalsiyum antagonistleri, beta-blokerler, inhalasyon anestezikleri kullanılarak MVO₂ düşürülebilir.

Fakat gerilmiş ve yetersiz ventrikülde durum farklıdır. Kalbin kasılma yeteneğinin artışı kalbin boşalmasını sağlayarak ventrikül büyüklüğünü ve duvar gerilimini azaltır, böylece MVO₂ de düşer, ki katekolaminler bu amaçla kullanılır.

3. Kalbin atım sayısı (KAS)

Kalbin atım hızının artışı; dakikadaki kontraksiyon sayısını arttırarak:

- sistolün kısılmasını,
- diyastolün kısılmasını sağlar,
- sol ventrikülün perfüzyon zamanı kısalar,
- ventrikülün dolum zamanı kısalar,
- atım volümü azalır,
- kalp debisi azalır,
- inotropi azalır.

Kalp hızının semptomimetik stimülasyonla artışı ile vagolitik yoldan artışı arasında fark vardır. Sempatometik stimülasyonla KAS'nın artışı aksiyon potansiyelini, sistol ve özellikle de diyastolü kısaltır. Vagolitik taşikardi ise, diyastolü kısaltır fakat aksiyon potansiyeli ve sistol uzar. Bu özellikle koroner dolum ve miyokardiyal perfüzyon açısından önemli sonuçlar getirir. Bu, koroner arter hastalığında (KAH) atropinle neden angina gelişebileceğini ve iskemiye bağlı bradi aritmilerde neden atropin kullanılmaktan kaçınılması gerektiğini izah eder.

Miyokardın O₂ gereksinimini hesaplamak için RPP (hız-basınç ürünü=SAPxKAS) ve TI (üçlü indeks=SAPxKASxPCWP) kullanılır.

Yüksek RPP ve TI miyokard iskemi tehlikesini artırır. RPP: 15000, TI: 20000'nin üzerinde anginanın tetiklenmesi olasıdır. Ancak, bunların normal oluşu, iskemi riskini ortadan kaldırmaz. Örneğin hipotansiyonda ancak taşikardisi olan bir hastada RPP normal sınırlarda olabildiği halde; taşikardi, O₂ gereksinimini arttırarak ve O₂ teminini azaltarak miyokardiyal iskemiye neden olabilir.

En önemli nokta SAP, KAS ve PCWP'nin normal sınırlar içinde tutulabilmesidir. Böylece RPP: 12000, TI 15000'in altında kalır.

Miyokarda oksijen teminini etkileyen faktörler:

1. Koroner kan akımı
2. Kanın arteriyel O₂ içeriği (CaO₂)
3. KAS (kalp atım sayısı)

$$1. \text{ Koroner kan akımı} = \frac{\text{Koroner perfüzyon basıncı}}{\text{Direnc}} \text{ formülüyle hesaplanır}$$

Koroner kan akımını etkileyen faktörler:**a. Koroner perfüzyon basıncı=DAP-LVEDP**

Koroner perfüzyon basıncı, aortik diyastolik basınç ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı arasındaki farktır. Dolayısıyla koroner kan akımı diyastolik arteriyel basınç (DAP), sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP), koroner arterlerin durumu, koroner damar tonusuna bağlıdır. Fenilefrin ve nitroglicerinin kullanarak aortik diyastolik basıncın artırılması ve LVEDP'nin düşürülmesi ile koroner perfüzyon basıncının artması sağlanır.

b. Total koroner arter direnci:

Sempatik tonus ve doku pH, PCO₂, PO₂'si gibi faktörlerden etkilenen otoregülatuar direnc, diyastol sırasındaki bazal direnc ve sistol sırasındaki sıkıştırıcı direncden oluşur.

c. Subendokardiyum:

İskemiye karşı ileri derecede hassastır. Çünkü, kan akımından fakir fakat metabolik gereksinimi en fazla olan ve sıkıştırıcı direncin en çok etilediği yerdir.

2. Arteriyel O₂ içeriği (CaO₂):

$$\text{CaO}_2 = \text{Hb'e bağlı O}_2 + \text{plazmada erimiş O}_2 \\ 1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 + 0.0031 \times \text{PaO}_2 = \% 20$$

(FiO₂=0.21, normal şartlarda) formülünden hesaplanır.

Anemi, dokuya O₂ teminini azaltır ve iskemiye yol açar. Kanın O₂ taşıma kapasitesi, O₂ tedavisi ve kan transfüzyonları ile anemi düzeltilerek artırılabilir.

3. KAS

Kalp atım hızı artarsa koronerlerin dolum zamanı kısalır. Bu etki özellikle düşük hızlarda daha belirgindir. Örneğin iskemik kalpte KAS'ın 60'dan 80'e çıkması koroner dolum zamanını ileri derecede azaltır. KAS'ın 50-60 vuru/dakika oluşu, diyastol sırasında koroner dolum için maksimum zaman sağlayan hızdır.

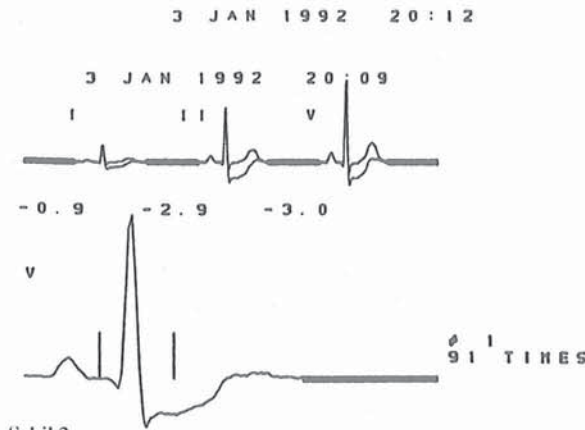
Kardiyak Cerrahide Mortalite ve Morbiditeyi Etkileyen Faktörler

Premedikasyon ve monitörizasyon stratejisini yönlendirecek preoperatif risk faktörleri hakkında 1977'de Goldman, son zamanlarda da Mangano (perioperatif kardiyak morbidite üzerine) büyük hasta gruplarında yaptıkları çalışmalar sundular. Bunların preoperatif ön belirleyiciler olarak ileri sürdüğü yaş, geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), diabetes (DM), disritmi, kolesterol, sigara, periferik damar hastalığı, geçirilmiş kardiyak operasyon, vs., hepsi ile ilgili hem destekleyici hem de karşısında olan pek çok çalışma vardır (4,11). İntraoperatif ön belirleyici risk faktörleri olarak acil cerrahi, büyük damar cerrahisi, hipotansiyon, taşikardi ileri sürülmüştür. Bizim yaptığımız, koroner ve kapak cerrahisinde "bypass" çıkışında tıbbi ve mekanik müdahale sıklığını etkileyen faktörleri (cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, EKG bulgusu, giriş PCWP değerleri, "bypass" ve kros klemp süresi gibi) araştırdığımız çalışmada, kapak hastaları koroner arter hastalarına göre daha riskli bulunmuştur. Koroner arter ve kapak hastalarında "bypass" ve kros klemp sürelerinin "bypass" çıkışında müdahale oranına etkileri karşılaştırıldığında, koroner arter ve kapak hastalarında ameliyat sonrası mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli kriterin "bypass" ve kros klemp sürelerinin uzunluğu olduğu gösterilmiştir (28).

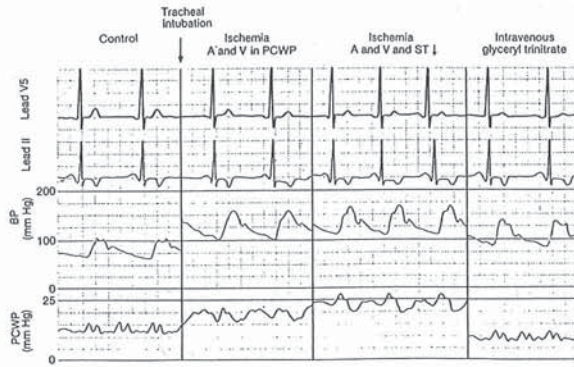
Monitörizasyon

Miyokardiyal iskemiye izlemek için birçok teknik geliştirilmiştir. Manyetik rezonans spektroskopisi, laktat ölçümü, diyastol sonu basıncı direkt ölçümü gibi. Ancak, en popüler olanı EKG'de ST segment değişiklikleridir (Şekil 2). EKG'de iskemi kriterleri:

1. ST segmentinin horizontal veya inen kolunun J



Şekil 2.



Şekil 3.

- noktasından 60 msn'de 0.1 mV'tan fazla çökmesi.
2. ST segmentinin çıkan kolunun J noktasından 80 msn'de 0.2 mV çökmesi.
3. ST segmentinin 1.5 mm yükselmesi.
4. Ters T dalgaları ve aritmiler, ileti anormallikleridir.

Yeni teknolojide monitörlerde devamlı ST segment analizi yaparak alarm verme fonksiyonu geliştirilmiştir.

Miyokardiyal iskemiyi izlemede PCWP'nin izlenmesi erken ve hassas bir iskemi göstergesidir. PCWP'de akut bir artma veya a ve v dalgalarının gelişmesi, iskemiyi EKG'den önce yansıtmakla birlikte, PCWP'nin değişmemesi iskemi olmadığını göstermez (Şekil 3). PCWP'nin iskemiyi yansıtmaya spesifitesi % 40-60'dır.

Transözofagial ekokardiyografi (TOE): İki boyutlu transözofagial ekokardiyografinin intraoperatif kullanımı son yıllarda miyokardiyal iskeminin erken

tanısında giderek popülerite kazanmaktadır. Koroner kan akımındaki % 25 azalma, EKG değişikliği olmaksızın bölgesel duvar hareketi anormalliği oluşturur. % 50 azalma ise EKG'de de değişim yapar. Bu oldukça hassas metodun yaygın kullanılmasını önleyen çözülmesi gereken bazı sakıncalar vardır. Çok pahalı bir teknolojidir, duvar hareket anormalliğinin ayırımı hayli subjektiftir ve standart izlenimlerde apikal diskinezi atlanabilir. Bu yüzden hayli deneyimli kişiler tarafından izlenmelidir. İntraoperatif kısa süreli miyokardiyal iskeminin erken tanısının hastanın uzun süreli takibindeki yararı açısından çalışmalar henüz çok sınırlıdır.

Miyokardiyal iskeminin izlenmesi ile ilgili yöntemlerden sonra organizmanın bir bütün olduğu ve sadece kalp değil, tüm organ ve dokuların iskemiden korunması prensibine dayanarak monitörizasyon yelpazesinin geniş tutulmasını vurgulamak gerekir. Postoperatif dönemde, nörofizyolojik fonksiyon bozukluklarının çoğu özellikle kardiyopulmoner "bypass" (KPB) sırasında serebral oksijen gereksiniminin yeterli perfüzyonla sağlanamaması ve serebral iskemi veya mikroemboli sonucu olduğu düşünülürse, özellikle beyin iskemisinden kaçınmak önem kazanmaktadır.

KPB'da ısınma döneminde hipoterminin koruyucu etkisi olmadığından, serebral oksijen sunumu ve serebral oksijen gereksinimi arasındaki dengesizliğin, serebral iskemi riskini artırdığı söylenmektedir. Son zamanlarda hipotermik KPB'da serebral kan akımı ve metabolizma arasındaki dengeyi yansıtan juguler bulbus oksijen saturasyonu (SjO₂), serebral iskemi hakkında bilgi edinmek amacıyla izlenmektedir. Yaptığımız çalışmada; yavaş ısınan (40±2 dakika) ve hızlı ısınan (20±2 dakika) olarak iki gruba ayırdığımız hastalarda pompa akım hızı, ortalama arter basıncı (MAP), PCO₂ sabit olmasına rağmen SjO₂'deki azalma ısı ile lineer ilişki göstermiştir. Isınma dönemindeki azalma, ısınmayla serebral kan akımına göre daha fazla artan serebral metabolik oksijen hızına, dolayısıyla akım-metabolizma dengesinin bozulmasına bağlanmıştır (8).

Kardiyak cerrahide anestezi indüksiyonunu ve idamesini nasıl planlıyoruz?

Hipotansiyon, hipertansiyon ve taşikardiden koru-

arak, stabil bir indüksiyon ve miyokardın oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengeyi koruyacak şekilde stabil bir anestezi idamesi gerekir. Bu amaçlarla değişik ajanlar ve teknikler kullanılmaktadır. Anestezik ajan seçimi isteğe bağlıdır. İnhalasyon veya intravenöz (İV) her iki tip anestezi de hastasına göre başarı ile uygulanabilir. Önemli olan her anestezik ajanın kardiyovasküler etkilerini anlamak ve miyokardın oksijen sunum-gereksinim dengesini koruyacak şekilde titre etmektir. Miyokard iskemisinden korunmak için hemodinamik monitörizasyonun yakın takibi gerekir. Kardiyak cerrahide başlangıçta entübasyon, sonra sternotomi ve özellikle sternal retraksiyon dönemlerinde yüksek dozda anestezik gereklidir. Daha sonra mamariyan arterin çıkarılması gibi cerrahi stimulusun azaldığı dönemlerde, daha az anestezi konsantrasyonu yeterlidir. KPB'nin başlamasıyla da hipotermi ve hemodilüsyonun etkisiyle anesteziklerin farmakokinetiği etkilediğinden, anestezi derinliğinin ayarlanması güç olabilir. Seçilecek anestezi tekniğinde, perioperatif miyokardiyal iskemiye önlemek, yeterli anestezi derinliğini miyokardiyal depresyon yapmaksızın sağlamak ve postoperatif solunum desteği gerekebileceğinden postoperatuar sedasyon sağlanabilmesi gibi noktalar dikkate alınmalıdır.

Özel anestezi tekniklerine geçmeden önce, tartışmalı olan isofloran ve N₂O kullanımına değinmek istiyorum.

İsofloran koroner arter hastaları için tehlikeli midir?

Reiz ve ark., % 1 isofloranın koroner vazodilatasyona yolaştığını ve koroner perfüzyon basıncını azalttığını, miyokardiyal kan akımının yeniden dağılımına (koroner steal) ve reyonel miyokardiyal iskemi gelişmesine sebep olduğunu bildirmişlerdir (18). Bununla birlikte Smith ve ark. 85 µg/kg fentanile % 0.5-1.5 isofloran eklenmesinin miyokardiyal iskemi insidansını artırdığını, ST segment ve segmental damar hareket değişimlerini izledikleri çalışmalarında göstermişlerdir (25).

Bu konuda pek çok deneysel hayvan çalışması da yapılmıştır. Priebe, köpeklerde isofloranın miyokardiyal depresan ve potent koroner vazodilatör olduğunu bulmuştur (17). Sill ve ark., isofloranın yüksek

konsantrasyonlarda köpeklerde epikardiyak büyük koroner arterlere oranla intramiyokardiyal küçük arterleri daha fazla dilate ettiğini göstermişlerdir (23). Koroner "steal"; hayvan çalışmalarında açıkça gösterildiği halde isofloranın insanlardaki kullanımında henüz açıkça ortaya konulamamıştır.

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda yüksek doz narkotik anestezisi uygulanan hastalarda gelişen hipertansiyonda isofloran kullanımının yararları ve afallanmış miyokardda kontraktıl disfonksiyonun iyileşmesinde isofloranın daha yararlı olduğu gösterilmiştir (21,32).

Bütün bu deneysel ve klinik çalışmaların sonucunda; isofloranın klinik konsantrasyonlarda hipotansiyon ve taşikardiden korunularak KAH'larında güvenli olarak kullanılabileceği sonucuna varabiliriz.

N₂O'un kardiyak cerrahide kullanılması kısıtlı mıdır?

N₂O'un kardiyovasküler sistem (KVS) etkileri depresan veya stimulan olabilir. Santral sinir sistemi (SSS)'nde suprapontin bölgede etkili olarak sempatik stimülasyona yol açar ve direkt miyokardiyal depresan etkisi bu şekilde kapanır. Etkisi birlikte kullanıldığı anestezik ajana bağlıdır. Yüksek doz fentanil ile birlikte kullanıldığında N₂O'un etkisi hastanın kardiyak fonksiyonuna bağlıdır. Normal sol ventrikül fonksiyonlu hastalarda N₂O uygulanmasının hemodinami üzerinde belirgin etkisi olmazken, sol ventrikül fonksiyonu iyi olmayan hastalarda kardiyak indeks (CI) ve SVI'de azalma görülmüştür. KAH'da N₂O isofloranın hemodinamik etkilerini kuvvetlendirerek kalbin performansını azaltır (1).

Klinikte, N₂O yüksek doz narkotik kullanılıyorsa ve ventrikül fonksiyonları kötü değilse KPB öncesi kullanılabilir. Ancak KPB'dan sonra N₂O'dan kaçınılmalıdır, çünkü koroner ve serebral dolaşımda olması muhtemel hava kabarcıklarının genişlemesine yolaçabilir.

Özel Anestezi Teknikleri

Kardiyak anestezide 1969'da Lowenstein'in yüksek doz morfin kullanarak başlattığı yüksek doz narkotik kullanımı fentanil, alfentanil, sulfentanil ile devam etti (9).

Fentanil:

Tek başına anestezi ajan olarak yüksek doz fentanil ilk defa 1978'de Stanley kullandı ve 75 µg/kg total doz ile stabil hemodinami sağlandığını bildirmiştir (27). 1988'de Wynands, 160 µg/kg'a kadar çıkmıştır (33). Fentanil indüksiyonda verilen tek bolus yüksek doz ile (75 µg/kg) kalırsa KPB'da plazma konsantrasyonu 10 ng/ml'ye düşer ki Hynynen 1986'da 6.5 ng/ml plazma konsantrasyonunun uyanıklığa yol açtığını gösterdiğine göre, uyanıklık problemi yaratabilmektedir (6). Bu yüzden Lunn, 1979'da 50 µg/kg'lık yükleme dozunu takiben 0.5 µg/kg/dk infüzyon ile plazmada 15-20 ng/ml konsantrasyon elde etmiştir (10). Ancak bu yüksek konsantrasyonlarda dahi sternotomi ve sternal retraksiyonla taşikardi ve hipertansiyon hayli sık görülmekte ve bu yüksek dozlarla postoperatuar solunum desteği gereksinimi 24 st'i geçmektedir.

Alfentanil:

Yarılama ömrü 90 dk olan kısa etkili bu opioid, yüksek dozlarda miyokardiyal depresyon yapmadan ve kısa etkili oluşu nedeniyle uzun postoperatuar ventilasyon desteği gerektirmeden kullanılabilme umudunu vermiştir. Ancak 85 µg/kg/dk yükleme dozunu takiben 7.8 µg/kg/dk dozunda infüzyonla idamede 2100 ng/ml'lik çok yüksek plazma konsantrasyonlarına rağmen pek çok hastada hemodinamik stabilite korunamamıştır (19). Ayrıca KPB'dan sonra eliminasyon yarılama zamanında uzama nedeniyle uzun süre ventilatör desteği gerektirmiştir (6).

Sulfentanil:

Fentanil'den 5-10 kez daha kuvvetli olan sulfentanilin yarılama ömrü 2.7 saat'dir. Kısa etkili oluşu bolus şeklinde kullanımını kısıtladığından, bilgisayar ayarlı infüzyon sistemiyle plazma konsantrasyonu 5 ng/ml olacak şekilde kullanılmıştır (3). Hipertansiyon ve taşikardiyi önlemek için kullanılan yüksek indüksiyon dozlarında (15 µg/kg) ciddi hipotansiyona yol açabilmektedir (26).

Dengeli IV Anestezi Yöntemi

Yeni kısa etkili ilaçların çıkması ve bunların infüzyon şeklinde kullanılmasının mümkün olmasıyla

birlikte kalp cerrahisinde hipnoz, analjezi ve reflekslerin supresyonunu sağlayan dengeli IV anestezi yöntemi ön plana geçmiştir. Analjezi biraz önce anlattığımız narkotiklerle sağlanırken, hipnoz için propofol, midazolam, pentotal gibi ajanlar kullanılmaktadır.

Propofol:

KAH'da indüksiyonda 1.5 mg/kg'lık düşük dozlarda dahi hipotansiyona yol açabilmektedir (14). Roberts ve ark. 1988'de 1 mg/kg propofol ve 3 mg/kg fentanil ile entübasyonda mükemmel bir hemodinamik stabilite sağladıklarını bildirmişlerdir (20).

Modere dozlarda propofol ve fentanil infüzyonu ile (propofol 3-6 mg/kg/st, fentanil 3 µg/kg/st) iyi bir hemodinamik stabilite elde edilebildiği gibi KPB'den çıkışta da problem olmamakta ve erken ekstübasyon sağlanabilmektedir.

Midazolam:

Suda eriyen bir benzodiazepin olup, yarılama ömrü 185 dk'dır. IV anesteziye hipnotik olarak midazolam seçildiğinde plazma konsantrasyonu 300-500 ng/ml hedeflenir (15). Başlangıçta 10 dakika kadar 0.3 mg/kg hızlı infüzyonu takiben 0.15 mg/kg/st ile idame edilmektedir. KPB'daki farmakokinetiği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen, karaciğerde metabolize olduğundan hipotermik dönemde birikici etkiden söz edilebilir. Bazı çalışmalar KPB'nın ısınma fazında 5-10 mg tek doz midazolam kullanımının bu riskli devrede yararlı olduğunu göstermektedir. Midazolamın yarılama ömrü 185 dakika olduğundan ekstübasyon süresi 16 st'e kadar uzayabilmektedir.

Pentotal:

Beyin hasarını azalttığı için pentotal kullanımı ilgi çekmektedir. Beyini korumak amacıyla yüksek doz pentotal kullanılması KPB'dan çıkarken inotropik destek gereksinimini artırdı ve postoperatif sedasyon hayli uzundu (12).

Etomidat:

0.15 mg/kg indüksiyon ve 20 µg/kg/dk idame dozuyla güvenli bir anestezi ve hemodinamik stabilite

sağlanabilir ⁽¹³⁾. Etomidat da propofol gibi karaciğerde metabolize olup, KPB'da hipotermide plazma konsantrasyonu artarken, ısınma fazında ise düşer. Etomidat belirgin adrenal supresyon yaptığından ve uzun süreli kullanımlarında mortalite saptandığından kullanımı sınırlanmıştır. Geçici adrenal supresyon tek dozla dahi gösterilmiştir. Ancak kötü ventriküllü hastalarda indüksiyonda hala bir seçenektir.

Ketamin:

Distribüsyon ve eliminasyon yarılanma ömrü kısa olan (150-240 dk) ketaminin, iki hemodinamik etkisi vardır. Birincisi 1873'de Valicenti tarafından izole kalp kasında gösterilen miyokardiyal depresan etkisi, ikincisi miyokardiyal depresan etkiyi önleyen santral yoldan etkili sempatik stimulan etkidir ⁽³¹⁾. Bu iki etki sonucu klinikte KAS'da, CI'de, sistemik vasküler rezistans (SVR) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR)'da artış gözlenir. Bu etkiler kardiyak tamponad ve konstriktif perikardit durumlarında yararlıdır ⁽⁷⁾. Ancak MVO₂'nin artışı KAH'da istenmeyen bir durumdur. Açık kalp cerrahisinde ketaminin (0.7 mg/kg/st), benzodiazepinle (0.3-0.5 mg/kg) kombinasyonu hemodinamik stabilitenin ekstübasyon ve sternotomi de bile sağlandığı ⁽⁵⁾ yüksek doz fentanil anestezisi verilen KAH ile karşılaştırıldığında fentanil grubunun postoperatif daha çok sıvı ve vazopressör ihtiyacı gösterdiği ve daha uzun postop yoğun bakım gerektirdiği gösterilmiştir ⁽³⁰⁾. Diazepam yerine midazolam-ketamin kombinasyonu özellikle postoperatuar erken derlenme açısından daha elverişli olabilir.

Kalp Cerrahisinde Kullanılan Kas Gevşeticiler

Yüksek doz narkotikler ile, özellikle fentanil ile göğüs ve batin duvarı rijiditesi sıklıkla görülür ve entübasyona kadar maske ile ventilasyonu zorlaştırabilir. Akciğerlerin şişirilmesi için uygulanan yüksek basınçlar venöz dönüşümü engeller. Bu yüzden seçilecek kas gevşeticinin entübasyona kadar geçen süreyi kısaltması istenir.

Pankuronyum:

Histamin salınımına yol açmaksızın indirekt semptomimetik etkili oluşu nedeniyle kardiyak anestezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak uyanıklık,

taşikardiye neden olduğundan KAH için başka seçeneklerin aranmasına yol açmıştır.

Atrakuryum:

Doza bağlı histamin salınmasına yol açar, bu da KAS ve kan basıncında oynamaya neden olur. 0.3 mg/kg dozunda dahi kan basıncında % 10 düşme gözlemlendiği söylenmektedir ⁽¹⁶⁾. Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda, yüksek doz fentanil anestezisinde pankuronyum ve atrakuryumu karşılaştırdığımız çalışma sonucunda, infüzyon şeklinde atrakuryum uygulamasının hemodinamide sağladığı stabilite yanında, postoperatuar dönemde pankuronyuma göre erken ekstübasyon sağlaması bir avantaj olarak değerlendirilmiştir ⁽²⁾.

Vekuronyum:

Yüksek dozlarda dahi en az semptomimetik etki gösteren kardiyak stabilite sağlayan bir ajandır. Ancak yüksek doz narkotiklerle, vagotonik anestezi-lerle ve beta bloker kullanan hastalarda bradikardiye yol açtığı gösterilmiştir ⁽²²⁾. Böyle durumlarda KAS 45 vuru/dak altına düşerse pankuronyum tercih edilmelidir.

Pipekuronyum:

Pankuronyumun analogu olup hemodinamik etkileri vekuronyum benzeridir. 0.08-0.1 mg/kg dozunda rahat bir entübasyon ve 80-120 dakikalık kas gevşemesi sağlar.

Sonuç olarak kalp cerrahisinde seçilecek anestezi tekniği kardiyak morbidite ve mortalite açısından hastalar için en iyi sonucu veren teknik arayışları ile devam etmektedir.

1989'da Slogoff ve Tuman'ın çalışmalarıyla 2000'in üzerindeki hastada kullanılan primer anestezi ajan ile intraoperatif iskemi, postoperatif miyokardiyal infarktüs ve ölüm arasında doğrudan bir ilişki olmadığı gösterilmiştir ^(24,30). Primer bir anestezi ajanının miyokardiyal faktörlere birincil olarak doğrudan etkili olmaması, anestezi tekniği seçiminde; yeterli anestezi derinliğinde miyokardiyal depresyon yapmayan ve uyanıklığa neden olmayan anestezi tekniği arayışını getirmiştir.

Genel anesteziyelerden farklı olarak narkotikler, serebral korteks üzerine etkili değildir. Farmakolojik olarak limbik sistem, talamus, orta beyin ve medulla spinalis gibi subkortikal bölgelerde etkilidirler. Tek başlarına yüksek dozda dahi kullanımları ağrı olmaksızın uyanıklık ve dolayısıyla postoperatif dönemde travmatik nöroz sendromu gibi psikiyatrik morbiditeye neden olabilir.

Narkotiklere ilaveten hipnotik ajanların kullanımıyla dengeli IV anestezi son zamanlarda tercih edilen yöntem olup, bu sayede yüksek doz narkotik anestesizde görülen postop sıvı ve vazopressör gereksinimin azalması, erken ekstübasyon, hipnotiklerin beyni koruyucu etkilerinin eklenmesiyle hem uyanıklık şikayetlerinin hem de nörolojik disfonksiyonun azaltılması söz konusu olmaktadır.

Ventrikül fonksiyonları ileri derecede bozuk olan hastalarda uyanıklık miyokardiyal depresyon yanında ikincil derecede önemli sayılarak yüksek doz narkotik anestesizi seçilebilir. Ancak yapılan çalışmalarda propofol, tiyopenton gibi hipnotiklerin kullanıldığı kötü ventriküllü hastalarda KPB'dan çıkışta inotropik destek gereksinimi olmasına rağmen "by-pass"tan çıkamayan hasta da olmadığı belirtilmiştir⁽¹²⁾.

KAYNAKLAR

1. Aykaç Z, Kopman E, Bayraktar E, Tosun R, Yiğitler B: Koroner arter hastalarında azotprotoksit ile kullanımının hemodinamik etkileri. *Türk Anest ve Rean Cem Mec* 18:231, 1990.
2. Babacan A, Kudsioglu T, Aykaç Z: Açık kalp cerrahisinde yüksek doz fentanil anestesizde pankuronyum ile atrakuryum karşılaştırılması. *GKD Cerr Derg* 2:112, 1994.
3. Flezzani P, Alvis MJ, Jacobs RJ, et al: Sulfentanyl disposition during cardiopulmonary bypass 34(6):566, 1987.
4. Goldman L, Calters DL, Nussbaum SR, et al: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedure. *N Engl J med* 297:845, 1977.
5. Hatano S, Keane DM, Buggs RE: Diazepam ketamine anaesthesia for open heart surgery. *Can Anaesth Soc J* 3:648, 1976.
6. Hynynen M, Takkenen O, Salmauer M, et al: Continuous infusion of fentanyl or alfentanil for coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 58:1252, 1986.
7. Kingstone HGG, Bretherton KW, Halloway AM: Comparison between ketamine and diazepam as induction agents for pericardiectomy. *Anesth Intensive Care* 6:66, 1978.
8. Kudsioglu T, Aykaç Z, Bilgen F, et al: Comparison of cerebral oxygen saturation during slow and fast rewarming in hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 8:15:66, 1994.
9. Lowenstein E, Hallowell P, Levine PH: Cardiovascular responses to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med* 281:1389, 1969.

10. Lunn J, Stanley T, Eisele J: High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 58:390, 1979.
11. Mangano DT, Silicia D, Hollenberg M, et al: Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 76:342, 1992.
12. Nussmier NA, Arlund C, Slogoff S: Neuropsychiatric complications following CPB. Cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 64:165, 1986.
13. Odura A, Tomlinson AA, Voice A, et al: The use of etomidate infusions during anaesthesia for cardiopulmonary bypass. *Anesthesia* 38:66, 1983.
14. Patrick MR, Blair IJ, Fenek RO, et al: The comparison of the hemodynamic effects of propofol and thiopentone in patient with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 61:23, 1985.
15. Person PM, Nilsson A, Hartvig P: Relation of sedation amnesia to plasma concentration of midazolam in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther* 43(3):324, 1988.
16. Philbin DM, Machaj VR, Tomichuk RC: Hemodynamic effects of bolus injection of atracurium in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 55:1315, 1983.
17. Priebe H, Foex P: Isoflurane causes regional myocardial dysfunction in dogs with critical coronary artery stenosis. *Anesthesiology* 66:293, 1987.
18. Reiz S, Ostman M: Regional coronary hemodynamics during isoflurane-nitrous oxide anesthesia in patients with ischemic heart disease. *Anest Analg* 64:570, 1985.
19. Robbins RG, Wynands JE, Whalley DG, et al: Pharmacokinetics of alfentanil and clinical responses during cardiac surgery. *Ca J Anesth* 37(1):52, 1990.
20. Roberts FL, Dixon J, Lewis GGR et al: Induction and maintenance of propofol anaesthesia. *Anesthesia* 43(5):14, 1988.
21. Sahlman L, Milocco I, Appelgren L, et al: Control of intraoperative hypertension with isoflurane in patients with coronary artery disease: effects on regional myocardial blood flow and metabolism. *Anesth Analg* 68:105, 1989.
22. Salmauer M, Peltola K, Takunen O: Cardiovascular effects of pancuronium and vecuronium during high dose fentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 62:1059, 1983.
23. Sill JC, Bove AA, Nugent M, et al: Effects of isoflurane on coronary arteries and coronary arterioles in the intact dog. *Anesthesiology* 66:273, 1987.
24. Slogoff S, Keats AS: Randomised trial of primary anaesthetic agent on outcome of coronary bypass operations. *Anesthesiology* 70:179, 1989.
25. Smith JC, Cahalan MK, Benefield DJ, et al: Fentanyl versus fentanyl and isoflurane in patients with impaired left ventricular function. *Anesthesiology* 63:1718, 1985.
26. Speiss BD, Sathoff RH, el Ganzouri AR, et al: High dose sulfentanyl: Four cases of sudden hypotension on induction. *Anesth Analg* 65(6):703, 1986.
27. Stanley TH, Webster LR: Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl oxygen and fentanyl diazepam anesthesia in man. *Anesth Analg* 57:411, 1978.
28. Süzer A, Aykaç Z, Süzer Ö: Açık kalp cerrahisinde bypass çıkışında tıbbi ve mekanik müdahale sıklığını etkileyen faktörler. *Türk Anest ve Rean Cem Mec* 22(s1):314, 1994.
29. Tuman KJ, Keane DM, Spiess BD, et al: Effects of high dose fentanyl of fluid and vasopressor requirements after cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 2(4):419, 1988.
30. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD: Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery? *Anesthesiology* 70:189, 1989.
31. Valicenti JF, Newman WH, Bagwell EE: Myocardial contractility during induction and maintenance of steady state ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 62:190, 1973.
32. Warltier DC, Al-Wathique MH, Kampige JP, et al: Recovery of contractile function of the stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 69:552, 1988.
33. Wynands JE, Tawnd GE, Wang P, et al: Blood pressure response and plasma fentanyl concentrations during high and very high dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 62:661, 1983.

Adenozin ve "Stunned" Miyokard

Kamil PEMBEÇİ (*)

ÖZET

İskemi ve reperfüzyondan sonra miyokardda "stunning" oluşmasına yol açan mekanizmalar ortaya çıkıp, bunlara karşı miyokard korunmasının nasıl sağlanacağı düşünülürken, adenozin farmakolojik özellikleri ile gündeme gelmiş ve bu konuda adenozine yeni bir yol çizilmeye çalışılmıştır.

Endojen bir nükleotid olan adenozin, eksojen uygulandığı zaman, koroner vazodilatasyon, antiadrenergik, antiaritmik, mikrovasküler hasarı azaltan ve metabolik etkileri ile miyokardiyal iskemide koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak ciddi yan etkileri de düşünülerek bu amaçla klinikte nasıl kullanılacağı henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Anahtar kelimeler: adenozin, "stunned" miyokard

SUMMARY

Adenosine and Stunned Myocardium

The pharmacological aspects of adenosine has lead investigators to reveal its protective role in myocardial stunning due to ischemia and reperfusion.

It was shown that adenosine, an endogenous nucleotide, when given exogenously had vasodilatory antiarrhythmic, antiadrenergic and myocardial protective effects. But, unfortunately in the clinical settings its beneficial effects are counteracted by severe side effects rendering its routine use.

Key words: adenosine, stunned myocardium

Adenozinin koroner vazodilatasyon, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkileri altmışbeş yıldan beri bilinmektedir (1). Farmakolojik ve fizyolojik özellikleri nedeni ile son yıllarda adenozine gösterilen ilgi giderek artmıştır. Şu anda sadece paroksizmal supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılması yanında kısa yarılanma ömrü ve organ perfüzyonundan bağımsız eliminasyon gibi farmakolojik özellikleri nedeni ile; ciddi yan etkilerine rağmen, hipertansiyonun tedavisi ve miyokardın "stunning"den korunması için kullanılabileceği düşünülerek birçok araştırmacı tarafından büyük ilgi görmektedir.

İskemi ve reperfüzyon sonrası miyokardda "stunning" oluşmasına yol açan serbest oksijen radikalleri, intraselüler kalsiyum artışı, eksitasyon-kontraksiyon kopukluğu, miyofibrillerin kalsiyuma karşı hassasiyetlerinin azalması gibi mekanizmaların oluşmasını engelleyerek; iskemiye karşı miyokard korunmasını sağlamak için enerji sağlayan yüksek enerjili fosfatların düzeyinin korunması veya eksikliğinin tamamlanması, hücre içi kalsiyum yükselme-

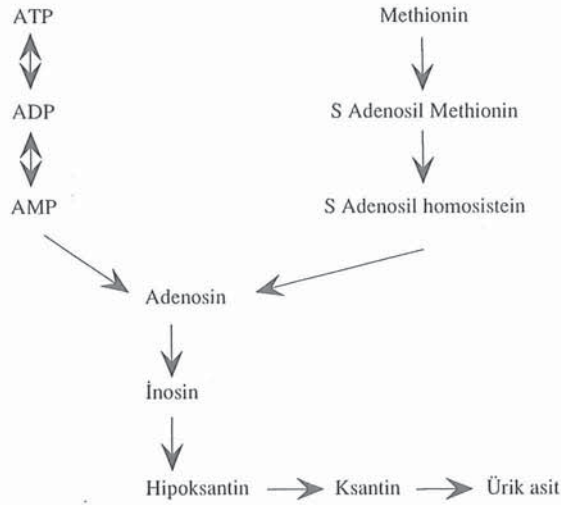
sinin önlenmesi, miyokardiyal reperfüzyon hasarının önlenmesi gibi yöntemler önerilmekte ve bu amaçla;

- Adenozin trifosfat (ATP) prekürsörleri,
- Vazodilatatörler,
- İnotropik ajanlar,
- Antioksidanlar,
- Nonsteroid anti-inflamatuvarlar kullanılmaktadır.

Son yıllarda iskemiye karşı miyokardın toleransını arttırabilmek için farmakolojik özellikleri nedeni ile adenozin gündeme gelmiş ve bu konuda adenozine yeni bir yol çizilmeye çalışılmıştır.

Adenozin, Şekil 1'de de görüldüğü gibi adenin nükleotidlerin defosforilizasyonu veya S-Adenosilhomosistein'in hidrolizi sonucu oluşan 267 molekül ağırlıklı endojen bir nükleotiddir. Eksojen uygulanırsa çok hızlı bir şekilde eritrositler ve plazma hücreleri tarafından dolaşımdan çekilerek adenozin monofosfata (AMP) veya inosine metabolize olur. Fizyolojik konsantrasyondaki adenozin öncelikle AMP'ye metabolize olur (2). Yüksek konsantrasyonda bulunursa (örneğin dışarıdan verilirse) deaminasyonla inosin formuna döner. O kadar hızlı

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



Şekil 1. Adenosin metabolizması.

elimine olur ki, sadece tek koroner geçişi sonunda eksojen adenozin hemen hemen tamamen dolaşımdan kaybolur ⁽³⁾. Yarılanma ömrü 10 saniye kadardır ⁽⁴⁾. Bu hızlı eliminasyon birçok standart özelliklerin saptanmasını zorlaştırmaktadır. Adenozinin koroner vazodilatasyon etkisi 1929 yılından beri bilinmektedir. Son on yılda adenozine gösterilen ilgi farmakolojik ve fizyolojik özellikleri nedeni ile artmıştır.

Adenozin çok çeşitli fizyolojik olaylara katılır ve etkisini hücre membranının dış yüzündeki A1 ve A2 alt tiplerine ayırabileceğimiz reseptör üzerinden gösterir ^(5,6). A1 reseptörü miyokarda bulunur ve adenozinle uyarılması sonucu şu etkileri gösterir ⁽⁷⁾:

- Potasyum kanallarını aktive eder,
- cAMP intraselüler birikimini inhibe eder,
- Adenil siklaz inhibisyonu yapar,
- Kardiyak etkilerin çoğundan sorumludur.

A2 reseptörleri koroner arterlerde, vasküler düz kas hücrelerinde, nötrofillerde ve trombositlerde bulunur ve uyarılmasıyla şu etkiler ortaya çıkar:

- cAMP'nin intraselüler birikimini uyarır,
- Adenil siklazı aktive eder,
- Vazodilatasyon oluşturur,
- Trombosit agregasyonunu ve nötrofil aktivasyonunu inhibe eder.

Bunların dışında A3 ve A4 reseptörleri 1993 yılında bulunmuş olup henüz araştırılmaktadır.

İskemiye karşı miyokard toleransını artırmak için adenozine biçilen yeni görev reseptörlü ve reseptörsüz olmak üzere iki mekanizma ile açıklanabilir. Reseptörsüz mekanizmada adenozin nükleotid havuzunun devamlılığı sağlanır veya arttırılır. Reseptörlü mekanizmayla ise;

- Miyokard oksijen tüketimi azalır,
- Radikal süperoksit üretimi azalır,
- Kalsiyum homeostazisi devam ettirilir,
- Koroner kan akımı artar.

Sonuçta adenozinin miyokardı koruyucu etkilerini şöyle toparlayabiliriz:

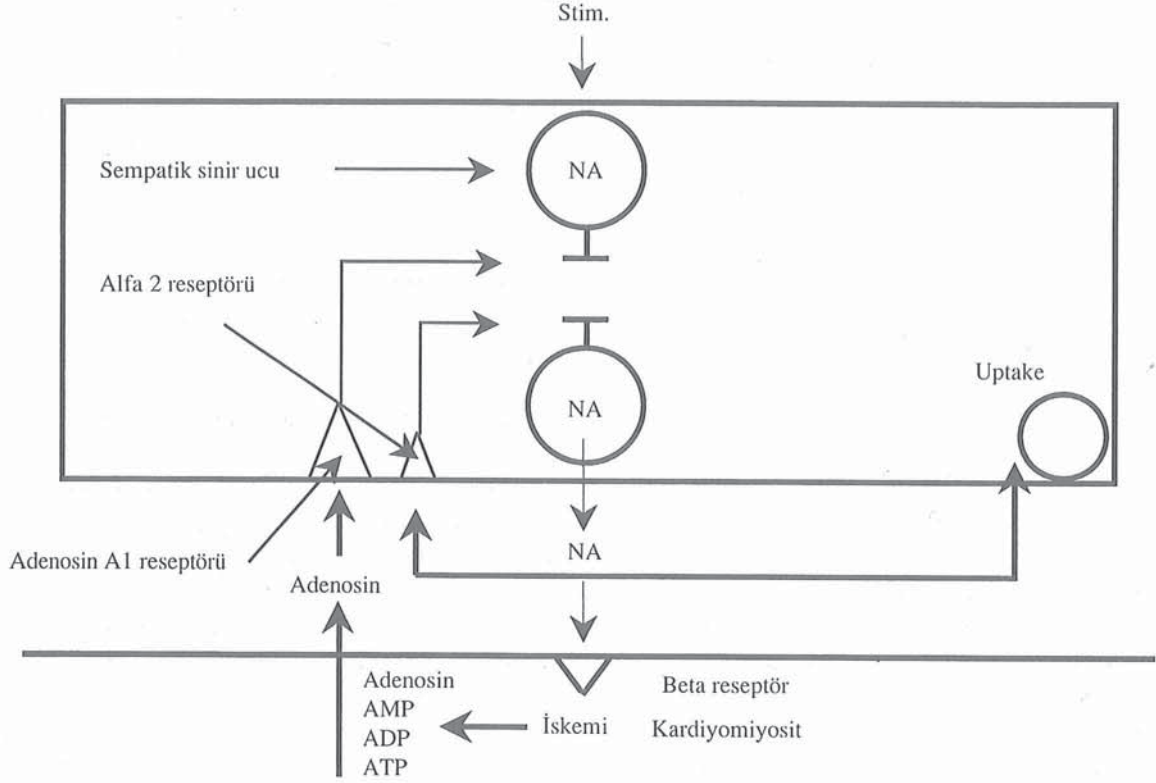
1. Koroner vazodilatasyon (Hipoksi ile artar)
2. Antiadrenerjik etki (NA salgısını azaltır)
3. Antiaritmik etki (Ventriküler aritmileri engeller)
4. Metabolik etki (Miyokard glikoz alımını artırır)
5. Mikrovasküler hasarı azaltır (Trombosit agregasyonunu engeller, nötrofillerden serbest oksijen radikallerinin salgısını azaltır)

Adenozinin bu etkileri ile iskemi sonrası "myocardial stunning"i azalttığı, infarkt alanını sınırladığı bilinmekle beraber intraselüler olaylar hakkında pek fazla bilgi yoktur.

Adenozinin kalsiyum regülasyonunda özel bir yeri vardır. A1 reseptör aktivasyonu ile adenil siklaz inhibe edilir. Potasyum kanal geçişi düzenlenir. Isenberg ve Belardinelli (1984), izole domuz ventrikül miyositinde isoproterenole bağlı kalsiyum artışının adenozin tarafından engellendiğini gösterdiler ⁽⁸⁾. O halde şöyle diyebiliriz:

Adenozin, A1 reseptörleri üzerinden etki ile "stunned" miyokard'da ATP'ye hassas K⁺ kanal aktivasyonu ile dolaylı olarak hücre içi kalsiyum yüklenmesini azaltır. A1 Fosfolipaz C (A1-PLC) reseptörleri ile intraselüler kalsiyum yeterli düzeyde tutulmakta ve eksitasyon-kontraksiyon çiftleşmesi düzenlenmektedir. Ayrıca Şekil 2'de görüldüğü gibi noradrenalin salgısı adenozin tarafından inhibe edilmektedir.

Hızlı başlangıç, kısa yarılanma ömrü, organ kan akımından bağımsız eliminasyon, tekrarlanan dozlarda birikim olmaması gibi özellikleri adenozini çok ideal bir drog olarak bize sunmaktadır. Bu nedenle



Şekil 2. Adrenerjik nöron terminalinde A1 reseptörü ve Adenosin.

halen reenteran supraventriküler taşikardilerin (SVT) tedavisinde kullanılmaktadır.

Ayrıca akut arteriyel hipertansiyon, kontrollü hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon ve miyokard korunması için de kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak, miyokardiyal iske mi, angina pectoris, AV blok ve özellikle renal yetersizlik gibi çok önemli yan etkileri nedeni ile kullanımı şimdilik kısıtlıdır. Bu nedenle bu yan etkilerinden korunmak için A1 agonisti yeni drog lar geliştirilmeye çalışılmaktadır ⁽⁹⁾.

Sonuç olarak, deneysel çalışmalar ve farmakolojik özellikleri adenosinin miyokardiyal iskemide koruyucu etkisi olduğunu göstermesine rağmen yan etkileri de göz önüne alınarak, klinikte nasıl uygulanacağı henüz tam açık değildir.

KAYNAKLAR

1. Drury AN, Szens Gyorgyi A: The physiological activity of adenosine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *Journal of Physiology (London)* 68:213, 1929.
2. Klabunda RE: Dipyridimole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *European Journal of Pharmacology* 93:21, 1983.
3. Ronca Testoni S and Borghini F: Degradation of perfused adenine compounds to uric acid in isolated rat heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 14:177, 1982.
4. Faulds D, Chrisp P, Buckley MM: Adenosine; An evaluation of its use in cardiac procedures, and in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Drugs* 41:596, 1991.
5. Olah ME, Stilos GL: Adenosine receptors. *Annu Rev Physiol* 54:211, 1992.
6. Randhawa MPS, Lasley RD, Mentzer RM: Adenosine and the stunned heart. *J Card Surg* 8(Suppl):332, 1993.
7. Freilich A, Tepper D: Adenosine and its cardiovascular effects. *Am Heart J* 123(5):1324, 1992.
8. Isenberg G, Belardinelli L: Ionic basis for the antagonism between adenosine and isoproterenol on isolated mammalian ventricular myocytes. *Circ Res* 55:309, 1984.
9. Thornton JD, Liu GS, Olsson RA, Downey JM: Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart against infarction. *Circulation* 85(2):845, 1992.

Alındığı tarih: 22 Aralık 1994

Kabul tarihi: 30 Mart 1995

İskemi-Reperfüzyon Kalp Modelinde Ginkgo Biloba'nın Etkileri (*)

A. BABACAN (**), A. BİLGİHAN (***), A. OĞUZ (****), E. ÖCAL (**), U. HODOĞLUGİL (****), K. KAYA (**), B. GÜNAYDIN (**), Ş. YARDIM (**)

ÖZET

Kobay iskemik kalp modelinde, farklı dozlardaki Ginkgo biloba ekstresinin (GbE), malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) ve kalp parametreleri üzerine etkileri araştırıldı.

Etik komite izniyle, 32 adet kobayın üretilen (0.6 ml 100 gr⁻¹ % 25 ip) anestezi uygulanarak çıkarılan kalpleri, modifiye Langendorff perfüzyon sistemine bağlandı. Krebs solüsyonu ile perfüze edildi (7 ml dk⁻¹). Koroner perfüzyon basıncı ile miyokard kontraktilesi (% değişiklik) kaydedildi. 8'er kobaylık 4 grup oluşturuldu. I. grupta (kontrol): 30 dk. stabilizasyon döneminden sonra 15'er dk. aralıklarla 0.1 volüm içerisinde sırasıyla 1 ve 5'er µgr histamin (HA) ve noradrenalin (NA) verildi, kayıtlar alındı. 15 dk perfüzyon kesilerek, normotermik global iske mi yaratıldı. 30 dk'lık stabilizasyondan sonra yine yanıtlar kaydedildi. Deney sonunda kalpler sıvı nitrojen de dondurulup MDA ve GSH düzeylerine bakıldı. II. grup: Preiskemi (normal dokü) grubu kabul edildi. MDA ve GSH düzeyleri tayin edildi. III. grup: Preiskemik protokol aynen uygulandı, 15 dk iske mi sonrası Krebs içe risine GbE (1 µgr ml⁻¹) konularak HA ve NA yanıtları kaydedildi ve deney sonrasında bunlarda da MDA ve GSH düzeylerine bakıldı. IV. grupta ise GbE dozu 10 µgr ml⁻¹ olarak uygulandı.

İske mi sonrası perfüzyona konan GbE varlığında ikiye ayrı doz HA ve NA uygulanmasıyla, perfüzyon basıncı ve kontraktilelitede iske mi neticesi oluşmuş istatistiksel anlamlı farklar (p<0.05) ortadan kalkarak, kontrol değe rlerine yaklaşmıştır. İske mi sonrası MDA'da anlamlı artış, GSH'da azalma görüldükçe n daha sonra kontrollere yaklaşmıştır.

Preperfüzyon esnasında ortama katılan GbE, EDRF ve PGI₂'nin etkilerini artırarak kalbi koruyucu etki gösteriyor olabilir ve serbest oksijen radikallerinin etkilerinin azaltılmasında yeni bir alternatif olabileceği öne sürülebilir.

Anahtar kelimeler: Ginkgo Biloba, Glutatyon, malondialdehit, İske mi reperfüzyon kalp modeli

SUMMARY

The Effects of Ginkgo Biloba on the Ischemia-Reperfusion Heart Model

In the present study, by knowing antilipoperoxidative and oxygen radical scavenger properties of ginkgo biloba extract (GbE); were wanted to study the effects of GbE on functional parameters of heart, malonyldialdehyt (a product of lipid peroxidation-MDA) and glutathion (GSH) levels in ischaemic heart model.

32 guinea pigs were anaesthetized with urathane (0.6 ml 100 gr⁻¹ 25 % i.p.) by the approval of the hospital ethic committee. The isolated hearts were binded to the modified Langerdorff perfusion system and perfused with Krebs solution (7 ml min⁻¹). Myocardial contractility and coronary perfusion pressure were recorded by Tension Transducer (FTO3) and Grass polygraph (7E, 1989), respectively.

In the first group (control), following stabilization period of 30 min., by 15 min. intervals 1 and 5 µgr. histamine (HA) and noradrenaline (NA) were administered into 0.1 ml volume, respectively and they were recorded. Perfusion was ceased for 15 min. to perform normotermic global ischemia. After a stabilization period of 30 min., the responses were recorded again. The hearts were frozen in nitrogen, MDA and GSH levels were measured at the end of the experiment in all of the groups. Group II was regarded as preischemic group (normal tissue). In the group III, preischemic protocol was used in the same way. After an ischaemic period of 15 min., 1 µgr. ml⁻¹ GbE was added into the Krebs solution, HA and NA responses were recorded and in the group IV 10 µgr. ml⁻¹ GbE was used.

After the ischaemic period, coronary perfusion pressure, percentage change of contractile force, MDA and GSH were significantly changed according to the control values. By administration of GbE, dose dependent results were obtained.

Free O₂ radicals is one of the inactivation mechanisms of endothelia derived releasing factor (EDRF). During reperfusion, GbE seems to be effective by increasing the effects of EDRF and PGI₂. Therefore, it is suggested that this could be a novel alternative in diminishing the effects of O₂ radicals.

Key words: Ginkgo biloba, Malonyldialdehyt, glutathion, Ischemia-reperfusion heart model

(*) XXVIII. TARK'da poster olarak tebliğ edilmiştir. 2-6 Kasım 1994 İstanbul Polat Renaissance Hotel-İstanbul

(**) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

(***) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Dr.

(****) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Dr.

GİRİŞ

Miyokard iskemisi sonucu gelişen kardiyovasküler hastalıklarda mortalitenin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu bakımdan akut iskeminin tedavisi önem kazanmaktadır. İskemi sonrası gelişen fonksiyonel ve metabolik bozuklukların iyi tanınması ve çözümlenmesi gerekmektedir.

Bilindiği gibi normalde bir denge halinde olup, iskemide bozulan oksijen alınımı ve gereksinimi serbest oksijen radikallerini (SOR) ortaya çıkarmaktadır (1,2). İskemiye takiben reperfüzyon esnasında oluşan süperoksit anyonların kaynağı olarak; ksantin oksidaz enzim sistemi, polimorfonükleer lökositler, araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz yolu öne sürülmektedir (1,2,3). Oluşan bütün bu radikaller kalpteki mitokondri ve hücrelerin lipid komponentlerini peroksidasyona uğratarak hasara neden olmaktadır.

Oksijen radikallerinin miyokard üzerine çeşitli aşamalarındaki etkileri ayrıntılı olarak incelenmekte ve önleyici tedbirler konusunda çeşitli görüşler geliştirilmektedir (4,5,6). Bu önleyici ajanlar arasında gösterebileceğimiz Ginkgo biloba ekstresi (GbE) de son yıllarda gözlemlenen antiradikallerden biridir. GbE'nin antilipoperoksidatif ve radikal temizleyici etkisinin ortaya konması (7,8) bizim araştırmamızın amacını oluşturdu. İskemi reperfüzyon hasarının düzeltilmesinde GbE'nin etkili olup olamayacağını, deneysel kalp modelinde araştırdık. Bu amaçla, kalbin fonksiyonel parametreleri ile bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) ve koruyucu yönde etki gösteren glutatyon (GSH) düzeyleri üzerine, GbE'nin farklı dozlarının etkileri araştırıldı.

METOD

Etik komite izniyle deneysel hayvan çalışma şartlarına uygun olarak seçilmiş, ortalama ağırlıkları 300-400 gr olan 32 (16 erkek, 16 dişi) adet kobaya üretilen (0.6 ml 100 gr⁻¹ % 25'lik i.p.) anestezi uygulandı. 1000 Ü kg⁻¹ heparin sülfat intraperitoneal (i.p.) yoldan verildi. Toraks açılıp aort 0.5-1 cm kadar distalden kanüle edildikten sonra çıkarılan kalpler, modifiye "Langendorff" perfüzyon sistemine takıldı. İzole kobay kalpleri 38°C olan ve % 5 CO₂ + % 95 O₂ karışımı ile havalandırılan Krebs solüsyonu (NaCl 112 mM, NaHCO₃ 26 mM, NaH₂PO₄ 1 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 0.5 mM, CaCl₂ 2.5 mM, Glukoz 11.5 mM) ile 7 ml dk⁻¹ hızında perfüze edildi. Grass Poligrafda

(Model 7E, 1989) aortadaki kanül aracılığıyla koroner perfüzyon basıncı, sol ventrikül duvarından geçirilen 3/0 ipek ipliğin bir makara aracılığıyla izometrik gerim transduserine (FTO₃) bağlanması ile miyokard kontraktilesi (değişim %'si) kaydedildi. 8'er kobaylık 4 ayrı grup oluşturuldu.

I. Grup (Kontrol): 30 dakika stabilizasyon döneminden sonra, 15'er dakika aralıklarla 0.1 ml volüm içerisinde sırasıyla 1 ve 5'er µgr histamin (HA) ve noradrenalin (NA), pompa gerisinden tek doz bolus tarzında uygulandı ve kayıtlar alındı. Daha sonra perfüzyon kesilerek 15 dakika normotermik global iskemiy yaratıldı. Tekrar perfüzyon başlatıldı, 30 dakika stabilizasyon döneminden sonra yine kayıtlar kaydedildi. Deney sonunda kalpler sıvı nitrojenle dondurulup, tiyobarbitürik asit metoduyla (9) dokudaki MDA ve Ellman metodu ile de (10) GSH düzeyleri tayin edildi.

II. Grup: MDA ve GSH'nın preiskemik (normal dokudaki) kontrol değerlerini tayin etmek için, bu grupta da anesteziyi takiben kalpler çıkarıldı ve sıvı nitrojenle bekletildi.

III. Grup: Bunlara da preiskemik protokol, aynı kontrol grubu (Grup I) gibi uygulandı. 15 dakika iskemiy sonrası Krebs içerisine 3x10⁻⁵ M (1 µgr ml⁻¹) GbE konularak HA ve NA yanıtları kaydedildi. Deney sonrası bunlarda da MDA ve GSH düzeylerine bakıldı.

IV. Grup: Bu grupta GbE dozu 3x10⁻⁴ M (10 µgr ml⁻¹) olarak uygulandı. Histamin hidroklorit tuzu şeklinde, Noradrenalin Sigma-dan, Ginkgo biloba da ekstre olarak kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme için, biyokimyasal değerlerde "unpaired", farmakolojik sonuçlarda "paired-t" testleri uygulandı.

BULGULAR

15 dakika iskemiy sonrası, HA ve NA'nın her iki dozunda da koroner perfüzyon basıncı yanıtları, kontrollere nazaran anlamlı olarak azalmıştır (p<0.05). HA ve NA sonrası oluşan kontraktilete değişim yüzdesi de iskemiden sonra anlamlı azalma göstermiştir (Tablo I, II). MDA, iskemiden sonra anlamlı artış

Tablo I. İskemi ve iskemiy sonrası GbE'nin Histamin (HA) ve Noradrenalin (NA) cevaplarına etkisinde koroner perfüzyon basıncı değişiklikleri (ΔmmHg).

	n	Kontrol	İskemi sonrası	3x10 ⁻⁵ M Ginkgo biloba	3x10 ⁻⁴ M Ginkgo biloba
HA 1 µgr	8	3.4±0.6	0.8±0.9*	3.7±0.7	5.6±0.8
HA 5 µgr	8	7.6±1.3	4.9±0.9*	6.2±0.6	8.3±0.7**
NA 1 µgr	8	8.1±0.5	4.4±1.3*	8.6±0.5	11.2±1.0**
NA 5 µgr	8	12.5±1.7	5.5±1.6*	11.4±1.1	15.5±1.3**

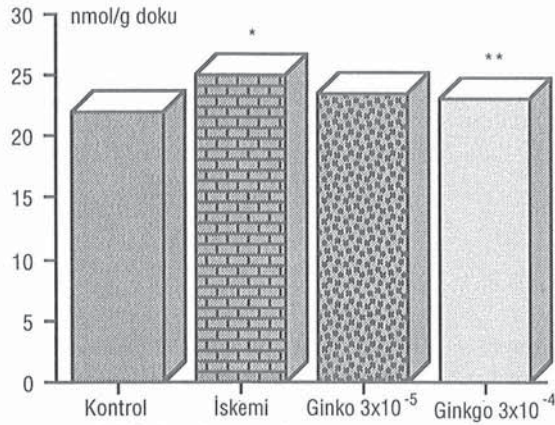
* Kontrol değerine göre farklı p<0.05

** 3x10⁻⁵ Ginkgo Biloba değerine göre farklı p<0.05

Tablo II. İskemi ve iskemi sonrası GbE'sinin Histamin (HA) ve Noradrenalin (NA) cevaplarına etkisinde kontraktilete artışı (Δ %).

	n	Kontrol	İskemi sonrası	3×10^{-5} M Ginkgo biloba	3×10^{-4} M Ginkgo biloba
HA 1 μ gr	8	35 $\pm$ 3	13 $\pm$ 3*	32 $\pm$ 6	39 $\pm$ 6
HA 5 μ gr	8	51 $\pm$ 11	19 $\pm$ 5*	37 $\pm$ 4	51 $\pm$ 9
NA 1 μ gr	8	38 $\pm$ 4	20 $\pm$ 4*	36 $\pm$ 4	63 $\pm$ 19
NA 5 μ gr	8	51 $\pm$ 8	27 $\pm$ 6*	47 $\pm$ 8	64 $\pm$ 10

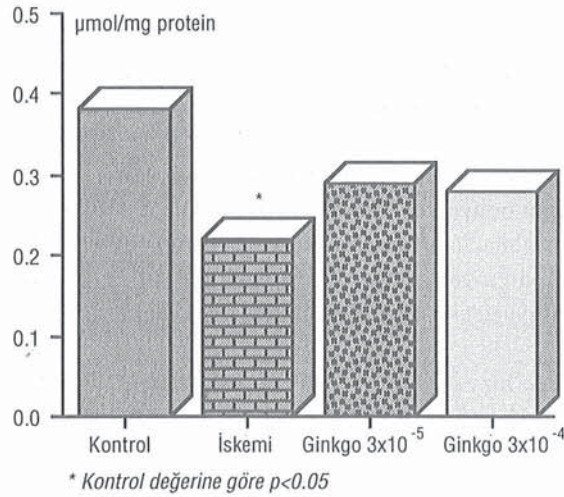
* Kontrol değerine göre farklı $p < 0.05$



* Kontrol değerine göre $p < 0.01$

** İskemi değerine göre $p < 0.05$

Şekil 1. Malondialdehid düzeyi.



* Kontrol değerine göre $p < 0.05$

Şekil 2. Glutatyon düzeyi.

gösterirken, koruyucu yönde etki gösteren GSH ise azalmıştır (Şekil 1, 2). Bu bulgular ışığında, 15 dk global iskemi sonrası yeterli fonksiyonel ve biyokimyasal değişiklikler olduğunu söyleyebiliriz. İskemi sonrası perfüzyon ortamına konan 1 μ g ml^{-1} GbE varlığında, HA ve NA'nın farklı dozlarıyla, gerek

perfüzyon basıncı gerekse kontraktilete değişim yüzdesinde meydana gelmiş olan, anlamlı farklar ortadan kalkarak kontrol değerlerine yaklaşmıştır (Tablo I, II). MDA ve GSH için de aynı durum gözlenmiştir. 10 μ g ml^{-1} GbE varlığında ise doza bağımlı olarak değişiklikler gözlenmiştir (Şekil 1, 2).

GbE'nin iki farklı dozunun perfüzyon basıncı yanıtlarını anlamlı olarak etkilemesi, etkinin doza bağımlı olduğunu göstermektedir (Tablo I).

TARTIŞMA

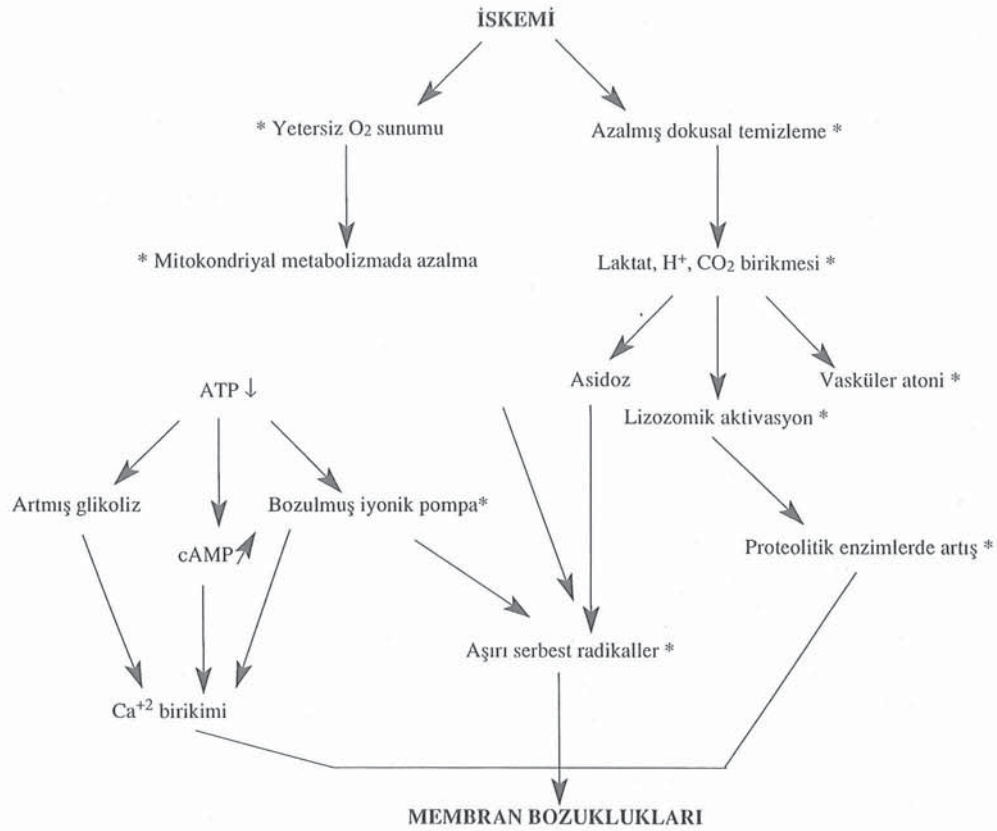
Metabolik ve iyonik bozuklukların temelinde intrasellüler Ca^{++} birikmesi, mitokondriyal enzim sistemlerini bozan serbest oksijen radikallerinin fazla oluşması ve proteolitik enzimlerin birikmesi vardır. Bu üç olay dizini daima hücre membranının bütünlüğüne karşıdır. Şekil 3'de iskemi sonrası gelişen ve hücre membran bozukluğuna etken olan olaylar dizini ve GbE'nin nerelerde etken olduğu gösterilmektedir (11).

Bilindiği gibi iskemide temel taş, miyokardın gerek kalitatif gerekse kantitatif oksijen kullanmasıdır. Uzun süreli iskemide ortaya çıkan elektriksel ve kontraktıl anormalliklerin sebebi, enerji depolarından ATP'nin azalması, hücre içine Ca^{++} 'un girişi, sarkolemmadaki değişimler ve mikrovasküler hasarlardır (12).

Literatürde GbE'nin eritrosit agregasyonunu azalttığı, eritrosit rijiditesindeki azalmayı daha bariz hale getirdiği bildirilmektedir (13). Ayrıca eritrosit içi Ca^{++} artışını inhibe ettiği (14), kuvvetli serbest radikal temizleyici olduğu, bu özelliğini içindeki zengin benzopiron yapısındaki heterosidlerden ve PAF (trombosit aktive edici faktör) antagonisti olan ginkgolid A, B ve C'den aldığı belirtilmektedir (15).

GbE damarlarda da etki göstererek spazmı çözer, postiskemik vazoparaliziye karşı koyar, kapiller rezistansı artırır, hiperpermeabiliteyi azaltır (11).

İn vivo çalışmalar, iske miyle oluşan EKG değişikliklerinde GbE'nin önemli ölçüde düzelme sağladığını, invitro ortamlar ise reperfüzyon fazında ventriküler fibrilasyon eşliğini yükselttiğini, süreyi azalttığını (8) ortaya koymuşlardır.



* Ginkgo Biloba ekstratı

Şekil 3. İskemide hücre metabolik ve iyonik olaylar dizisi ve ginkgo'nun etkileri (11).

İskemi ve reperfüzyon modeli yaratarak yaptığımız çalışmadan, kalple ilgili parametrelerde elde ettiğimiz sonuçların da gösterdiği gibi, GbE, doza bağımlı olarak koroner perfüzyon basıncı ve kalbin kasılabilmesine olumlu etkiler yapmaktadır.

Akut miyokard infarktüsü dahil birçok klinik ve toksik durumlarda artmış lipoperoksit ürünleri sorumlu tutulmaktadır (16). Serbest radikaller ve lipid peroksitlerin kısa ömürlü olmaları ve direkt olarak ölçülmeleri güç olduğundan, çalışmamızda daha stabil ve daha uzun ömürlü lipid peroksit yıkım ürünlerinden olan MDA, iskemi ve hipoksi sırasındaki miyokard hasarını ve reperfüzyon sırasındaki eksaserbasyonu test etmek için, izole, perfüze kobay kalbi adalesi hasarının bir göstergesi olarak ölçüldü. Çünkü MDA'daki artış serbest oksijen radikalleri ile oluşan membran hasarını gösterir (6). Böylece serbest oksijen radikallerinin kardiyak fonksiyon ve kontraktiletiyi azalttığını gösteren çalışmalar (4,17) desteklenmiş olmaktadır. Biz de çalışmamızda, iskemi

sonrası MDA'daki artış ve kalp fonksiyonlarının azalmasını göstermekle bu görüşlere katılmış olduk.

Çalışmamızda, GbE'nin kalp fonksiyonlarını düzelttiğini ortaya koysak da, literatürde karışık görüşler de yer almaktadır. Kardiyovasküler parametrelerde değişikliğe yol açmadan (12), özellikle aritmi üzerine koruyucu etki yaptığını bildiren yazarlar vardır (18).

Reperfüzyon esnasında serbest radikallerin, özellikle MDA'nın arttığını gösteren başka çalışmalar da olmuş (6,19), bunlardan Prasad ve ark. (6) aorto-koroner "bypass" ameliyatında MDA'nın devamlı arttığını, postoperatif 24 saat sonra bile yüksek kaldığını görmüşlerdir.

Global iskemide maruz kalan izole kalplerle yapılan bir invitro çalışmada, reperfüzyonun ilk dakikalarında serbest oksijen radikalinde patlama tarzında bir artış olduğu, özellikle ilk 2 dakikada bu artışın pik yaptığı ve 3 saate kadar devam ettiği bildirilmektedir (20).

Sıçan retinasında yapılan bir invitro çalışmada GbE'nin antiradikal etkisi olduğu ⁽²⁰⁾, başka bir çalışmada ise bu serbest radikal temizleyici etkinin ekstrakt içindeki flavonoidlere bağlandığı ⁽²¹⁾ bildirilmektedir.

Bilindiği üzere SOR, EDRF'yi inaktive eden mekanizmalardan biridir. GbE'deki flavonoidlerin, EDRF'nin yıkımını önleyerek EDRF'nin biyolojik yarı ömrünü, uzattığı bildirilmektedir ⁽⁷⁾. GbE aynı zamanda PGI₂ (prostasiklin) düzeyini de arttırmaktadır. Sonuç olarak, iskemiden sonra reperfüzyon sırasında ortama konan GbE ile oluşan fonksiyonel ve biyokimyasal iyileşmenin mekanizmalarından biri, kalbi koruyucu yönde etki gösteren EDRF ve PGI₂ etkilerini artırarak, etki göstermesi olabilir ve SOR'nin etkilerinin azaltılmasında, yeni bir alternatif olabileceği öne sürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Erengel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A: Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. Gazi Tıp Dergisi 3(4):243, 1992.
2. Toker NK: Oksijen toksisitesi ve serbest radikaller. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 53(2):157, 1990.
3. Akkaya E: Serbest oksijen radikalleri ve akciğer metabolizmasındaki yerleri. Solunum Hastalıkları 3(1):113, 1992.
4. Prasad K, Kalra J, Chan WP, Chaudhary AK: Effect of oxygen free radicals on cardiovascular functions at organ and cellular level. Am Heart J 117:1196, 1989.
5. Fukano T, Kawakubo A, Nakamuro H, Shibata O, Sumikawa A: Enhanced superoxide production in neutrophils after cardiopulmonary bypass. Anaesthesiology. 77:3A A84, 1992.
6. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, Chaudhary AK: Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. Am Heart J 123(1):37, 1992.
7. Pincemail J, Dupuis M, Nasr C, Hans P, et al: Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract. Experientia 45:708, 1989 in: FV De Feudis: Chapter VIII. Mechanisms and Concepts of Action of

EGb 761: Thoretical Considerations in: Ginkgo biloba Extract. Pharmacological Activities and Clinical Applications. Elsevier Paris pp.151, 1991.

8. Guillon JM, Rochette L, Baranes J: Effet's de l' extrait de Ginkgo biloba sur deux modes d' ischemie myocardique experimentale. Presse Med 15:1516, 1986 in: FV De Feudis: Chapter IV. In vivo studies with EGb 761. Myocardial ischemia. In: Ginkgo biloba Extract (EGb 761): Pharmacological Activities and Clinical Applications. Elsevier Paris pp.62, 1991.

9. Uchiyama M, Mihara M: Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Ann Biochem 86:271, 1978.

10. Ellman G: Tissue sulfhydryl groups. Archives of Biochemistry and Biophysics 82:70, 1959.

11. Clostre F: From the body to the cellular membranes: The different levels of pharmacological action of ginkgo biloba extract. In: Fünfgeld EW (Ed): Rökan (Ginkgo Biloba). Recent Results in Pharmacology and Clinic. Springer-Verlag. Berlin pp.180, 1988.

12. Halliwell B, Gutteridge JMC: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metal and disease. Biochem J 219:1, 1984.

13. Kiesewetter H, Jung F, Mrowietz C, Wenzel E: Hemorrhological and circulatory effects of Gincosan. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology 30 (3):97, 1992.

14. Jung F, Mrowietz C, Kiesewetter H, Wenzel E: Effect of Ginkgo biloba on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers. Arznei-Forsch/Drug Res 40(1): 589, 1990.

15. Doly M, Droy-Lefaix MT, Braquet P: In: Oxidative stress in diabetic retina. In: Free Radicals and Aging (Ed: Emerit I, Change B). Birkhauser Verlag. Basel-Boston-Berlin pp.299, 1992.

16. Knight AJ, Smith ES, Kinder EV, Anstall BH: Reference intervals for plasma lipoperoxides: Age-sex and specimen related variations. Clin Chem 33(12):2283, 1987.

17. Prasad K, Kalra J, Chaudhary AK, Debnath D: Polymorpho-nuclear leukocyte activation and cardiac function at organ and cellular level. Am Heart J 119:538, 1990.

18. Manning AS, Hearse DJ: Reperfusion induced arrhythmias: mechanisms and prevention. J Mol Cell Cardiol 16:497, 1984.

19. Kaplan B, Arıcıoğlu A, Erbaş D, Erbaş S, Türközkın N: The effects of Taurine on Perfused Heart Muscle Malondialdehyde Levels. Gen Pharmac 24(6):141, 1993.

20. Szabo ME, Droy-Lefaix MT, Doly M, Braquet P: Free radical-mediated effects in reperfusion injury: a histologic study with superoxide dismutase and EGb 761 in rat retina. Ophthalmic Res 23:225, 1991.

21. Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J: On the mechanism of antitrombotic action of flavonoids. Biochemical Pharmacol 36(3):317, 1987.

Alındığı tarih: 27 Aralık 1994

Kabul tarihi: 02 Şubat 1995

Premedikasyon İçin İ.M. Olarak Uygulanan Midazolam'ın Solunum, Hemodinami ve İndüksiyonda İ.V. Olarak Uygulanan Midazolam Dozuna Etkisi (*)

Hülya EROLÇAY (**), Neval İPEK (***), Sevim İLTER (***), Bora AYKAÇ (****)

ÖZET

Premedikasyon için İ.M. olarak uygulanan midazolamın solunum, hemodinami ve indüksiyonda İ.V. olarak uygulanan midazolam dozuna etkilerini araştırmayı hedefledik.

24 hasta (ASA III-IV) premedikasyon (P) ve kontrol (K) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İndüksiyondan 30' önce P grubuna 100 µg/kg İ.M. midazolam uygulanırken, K grubuna midazolam verilmedi. Midazolam sonrası KAH, SAB, OAB, DAB (kalp atım hızı, sistolik, ortalama ve diastolik arter basınçları), SpO₂ ve solunum frekansları 5., 10., 20. ve 30. dakikalarda kayıtlı edildi.

30. dakikanın sonunda her iki gruba indüksiyon için kirpik refleksi, verbal ve taktıl uyarılara cevap kalkana dek İ.V. midazolam verildi. İndüksiyondan 30 dakika önce premedikasyon için verilen İ.M. 100 µg/kg midazolamın indüksiyon dozunu azaltmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

P grubunda KAH ve DAB'de değişiklik olmazken ($p>0.05$), SAB ve OAB'de düşüş anlamlı idi ($p<0.05$). SpO₂'de her evrede düşüş olurken ($p<0.05$), solunum frekansındaki artış 20. ve 30. dakikalarda anlamlı idi ($p<0.05$).

Sonuç olarak ASA III-IV olan hasta grubunda ve ayrıca SAB'yı düşürdüğü için özellikle hipertansiyonlu hastalarda midazolam (100 µg/kg) premedikasyonun faydalı olacağı kanısındayız. Fakat SpO₂'yi de düşürdüğünden olguların pulsoksimetre ile takip edilmeleri uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: midazolam, premedikasyon, indüksiyon

SUMMARY

The Effect of I.M. Midazolam Used for Premedication on Respiration, Hemodynamics and the Dosage of I.V. Midazolam Used Anesthesia Induction

We investigated the effects of I.M. midazolam used for premedication on respiration, hemodinamia and the dosage of I.V. midazolam used anesthesia induction.

24 patients (ASA III-IV) were randomly allocated into two groups receiving either 100 µg/kg I.M. midazolam premedication (P) or not (C). HR, SAP, MAP, DAP, SpO₂ and respiratory rate were recorded at 5th, 10th, 20th and 30th minutes.

At the end of 30th minutes, I.V. midazolam were given to all patients for anesthesia induction. Induction doses of midazolam were assesed between two groups statistically ($p>0.05$).

In group P, while there were no statistically difference in HR and DAP, statistically significant decrease was found in SAP and MAP. A meaningfull falling on SpO₂ at every stage and increase on respiratory rate at 20th and 30th minutes were determined in correlation with sedation.

As a conclusion, premedication with midazolam would be beneficial in ASA III-IV patients by using SpO₂ monitorization. Also it would be beneficial in cardiac patients by decreasing SAP without affecting DAP.

Key words: midazolam, premedication, induction

GİRİŞ

Benzodiazepinler, sedatif, anksiyolitik, amnezik, antikonvülzan ve hipnotik etkilere sahip ajanlardır. Midazolam da bu etkilere sahip kısa etkili bir benzo-diazepin olup premedikasyon, indüksiyon, narkotiklerle kombine edilerek anestezide idame (TİVA), rejyonel anestezi ve postoperatif dönemde sedasyon amacı ile kullanılır. Midazolam İ.M. uygulandığı

(*) II. Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım

Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (İstanbul 1994).

(**) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

(***) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Araş. Gör.

(****) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr.

zaman hızla absorbe olur ve bu nedenle etkisi çabuk görülür. Midazolamın sedasyon etkisi 30-45 dakika kadar artış gösterir, daha sonra bu etki azalır⁽⁸⁾.

Çalışmamızda, midazolamı serviste premedikasyon için uygulamadan önce, ameliyathanede monitörizasyon altında uygulayarak hemodinami ve solunum üzerine olan etkileri ile indüksiyonda İ.V. olarak uygulanan midazolam dozunun miktarı üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmamız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi'nde ameliyat olacak, etik kurul onayı alınmış 24 hasta üzerinde yapıldı. Demografik veriler Tablo I'de görülmektedir. Gruplar arasında, yaş, cins, kilo, risk derecesi ve anksiyete skoru açısından istatistiki olarak fark yoktu ($p>0.05$). ASA'ları III-IV olan hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra heyecanlarını AVAT'a göre puanlamaları istendi (AVAT: Anksiyete vizüel analog test 0: Hiç heyecanı yok, 100: Aşırı derecede heyecanlı). Daha sonra monitörize edilerek, KAH, SAB, OAB, DAB, SpO₂ ve solunum frekansları tesbit edildi. Hastalar premedikasyon (P) ve kontrol (K) olmak üzere iki gruba ayrıldılar. P grubuna 100 µg/kg İ.M. olarak midazolam uygulanırken, kontrol grubuna premedikasyon uygulanmadı. Premedikasyon sonrası yukarıdaki monitörizasyon kayıtları 5., 10., 20. ve 30. dakikalarda tekrarlanırken bu dönemlerin sonunda anterograd amneziyi belirlemek için hastalara birer cisim gösterildi. Yine aynı süreler içinde sedasyon skorları kayıt edildi (Tablo II)⁽¹³⁾. Premedikasyon öncesi ve sonrası değerler Student's-t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Her iki gruba da 30 dakikanın sonunda kirpik refleksi, verbal ve taktıl uyarılara cevap kalkana dek indüksiyon için İ.V. midazolam verildi. İki grup arasında midazolamın indüksiyon dozu Student's-t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Midazolam grubunun premedikasyon öncesi ve sonrası hemodinamik değerleri Tablo III ve Grafik 1'de, solunum frekansları ve SpO₂ değerleri Grafik 2'de, ek olarak sedasyon skoru ve anterograd amnezi değerlendirmesi Tablo IV'de, her iki grupta uygulanan indüksiyon dozları ise Tablo V'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Birçok araştırmacı midazolamı premedikasyon ve indüksiyon ajanı olarak değişik ajanlarla karşılaştırmışlardır^(1,4-10,12).

Çalışmamızda, midazolamı serviste premedikasyon için uygulamadan önce, ameliyathanede monitörizasyon altında uygulayarak hemodinami ve solunum üzerine olan etkileri ile ayrıca indüksiyonda İ.V. olarak uygulanan midazolam dozunun miktarı üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Mcateer ve ark.⁽⁷⁾, 100 µg/kg İ.M. midazolam premedikasyonunun hastalarında kardiyovasküler değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir. Yazara göre bu doz ASA I ve II olgularında premedikasyon için uygun olup yan etki görülmemiştir. Wong ve ark.⁽¹³⁾ ise yaşlılarda (60-69 yaş) İ.M. premedikasyon için 2-3 mg gibi düşük dozların daha uygun olacağını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ASA III ve IV olgularında indüksiyondan 30 dakika önce 100 µg/kg İ.M. olarak uygulanan midazolam ile KAH ve DAB'da istatistiki olarak değişiklik olmazken, SAB ve OAB'da istatistiki olarak anlamlı, fakat klinik olarak anlamlı olmayan düşüşler meydana gelmiştir. Sedasyon 5. dakikadan sonra artmaya başlamış ve gösterilen nesneleri 20. dakika sonunda 2 kişi, 30. dakika sonunda ise 1 kişi hatırlayabilmiştir. Amnezinin süresi doza bağımlılık gösterir. Sedasyonla birlikte SpO₂'de her evrede başlangıç değerine göre anlamlı bir düşme ile solunum frekansında 20. ve 30. dakikalarda anlamlı olarak bir artış tesbit edilmiştir. Tidal volüm azalması ile açıkladığımız bu durum, hastaların premedikasyondan sonra iyi takip edilmeleri, gerekirse oksijen tedavisine geçilmesini gerekli kılabilir. Çalışmamızda SpO₂'nin en düşük

Tablo I. Olguların demografik verileri.

	Midazolam Grubu	Kontrol Grubu
Yaş	57±7.83	61.83±15.95
Kilo	60.16±14.06	59.75±9.46
ASA	III-IV	III-IV
AVAT	35.83±21.93	32.5±10.55

Tablo II. Sedasyon skoru.

1. Uyanık, tamamen açık
2. Uyanık, fakat sersemlemiş
3. Uyuyor, kolaylıkla uyandırılıyor
4. Uyuyor, zor uyandırılıyor
5. Uyuyor, verbal ve taktıl uyarılara cevapsız.

Tablo III. Midazolam grubunun hemodinamik değerleri (* p<0.05). (P.Ö: Premedikasyon öncesi, P.S: Premedikasyon sonrası).

	P. Ö.	P. S.			
		5. dk.	10. dk.	20. dk.	30. dk.
KAH/dk.	80.91±13.64	78.25±15.33	79.16±13.99	78.50±14.31	75.41±12.05*
SAB (mmHg)	139.75±37.17	127.5±33.10*	123.08±31.54*	123.16±28.13*	124.16±29.64*
DAB (mmHg)	81.16±20.68	79.63±20.80	74.41±17.56	75.33±12.93	77±11.78
OAB (mmHg)	100.58±24.92	94.33±22.92*	89.83±21.35*	90.83±18.23*	88.41±21.21*

Tablo IV. Midazolam grubunun solunum frekansı, SpO2, sedasyon skoru ve anterograd amnezi değerlendirmeleri (* p<0.05).

	P. Ö.	P. S.			
		5. dk.	10. dk.	20. dk.	30. dk.
Solunum frekansı (dak)	17.33±3.74	19±5.93	19.16±4.62	21.41±6.72*	21.58±5.10*
SpO2	96.75±1.28*	95.91±1.56*	95±2*	94.5±2.06*	95.08±1.78*
Sedasyon skoru	0	1.25±0.62*	1.58±0.66*	2.25±0.96*	2.66±0.77*
Anterograd amnezi					
Hatırlayanlar		7 kişi	7 kişi	2 kişi	1 kişi
Hatırlamayanlar		5 kişi	5 kişi	10 kişi	11 kişi

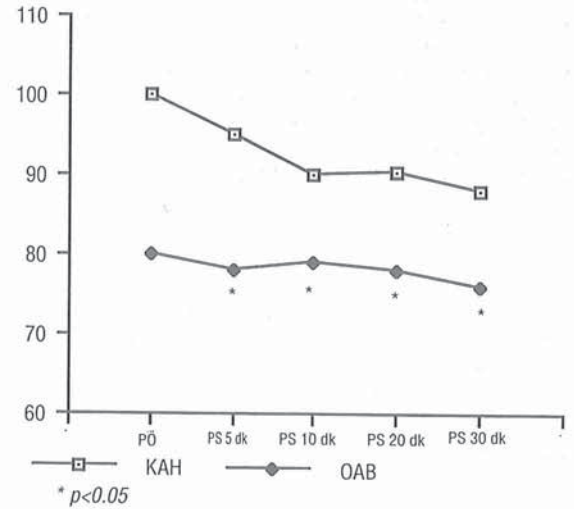
Tablo V. Her iki grubun indüksiyon dozları (mg) (p>0.05).

Midazolam grubu	11±2.59 (0.18 mg/kg)
Kontrol grubu	12.5±3.14 (0.2 mg/kg)

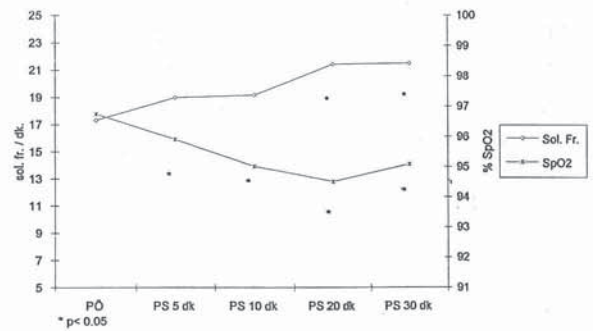
değeri 93 oldu ve bu hastalar uyandırılınca oksijen tedavisine gerek kalmadan SpO2 başlangıç değerlerine döndü.

Jakobsson ve ark. (5) ketobemidon ve midazolam premedikasyonunda midazolamı, preoperatif anksiyeteyi azaltmada daha etkin bulmuşlardır. Mattila ve ark. (6) İ.M. diazem ve midazolamla yapılan premedikasyonda midazolamı sedasyon etkisinin çabuk başlaması ve iyi tolere edilmesinden dolayı daha üstün bulduklarını bildirmişlerdir. Mcateer ve ark. (7), midazolamın kontrol grubunda uyguladıkları papaveratum ve hiyosine benzer derecede sedasyon ve anksiyoliz yaptığını, fakat çok daha fazla anterograd amnezi oluşturduğu sonucuna varmışlardır.

Raeder ve ark. (9) morfin ve skopolamin ile premedike edilmiş hasta grubu ile karşılaştırıldığında, midazolamın amnezik etkisinin daha fazla olduğunu, yine kusma, ağız kuruluğu, uzamış derlenme morfin + skopolamin grubunda daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.



Grafik 1. Midazolam grubunun hemodinamik değerleri.



Grafik 2. Midazolam grubunda solunum frekansı ve SpO2.

Midazolamın indüksiyon dozu 0.1-0.4 mg/kg arasında değişir. İndüksiyon hızı, hasta popülasyonunun cinsi, yaşı, fiziksel durumu, serum albümin miktarı ve premedikasyonun varlığı doz miktarını etkileyen faktörlerdir ⁽¹²⁾. Midazolam ile rahat indüksiyon için narkotikler en etkili premedikasyon araçlarıdır. Kuvvetli opiyat premedikasyonu, midazolamın indüksiyon dozunu ve zamanını kısaltır ^(3,10). Premedikasyonda benzodiazepinler ve diğer sedatif hipnotikler, narkotikler gibi etki etmezler, indüksiyon süresini ve zamanını azaltmazlar ^(1,11). Finucane ve ark. ⁽¹⁾ diazem ile premedike ettikleri yaş ortalamaları 30 olan hasta grubunda, 0.3 mg/kg midazolamın yeterli anestezi indüksiyonu sağladığını, fakat diazem premedikasyonunun indüksiyon dozunu azaltmadığını göstermişlerdir. Çalışmamız Finucane ve ark.'nın çalışması ile uygunluk gösterdi, midazolam premedikasyonunun indüksiyon dozunu azaltmadığını gördük (Tablo V).

Gross ve ark. ⁽⁴⁾, morfin ve glükopirolat ile premedike ettikleri olgularında indüksiyonu midazolam veya ketamin ile yapmışlardır. Midazolam ile SAB azalmış, DAB ve KAH ise değişmemiştir. Araştırmacılar midazolam indüksiyonunun ASA III ve IV hastalarında hemodinamik stabiliteyi bozmadığını, hipertansiyon ve taşikardiyi önlediğini, yüksek riskli olgularda indüksiyon ajanı olarak ketamin ve barbitüratlara alternatif teşkil ettiğini göstermişlerdir ⁽⁴⁾.

Forster ve ark. ⁽²⁾ premedike etmedikleri sağlıklı kişilerde 0.15 mg/kg midazolam dozunun indüksiyon için yeterli olmadığını bildirmişlerdir. Vinik ve ark.'na göre ⁽¹²⁾ 60 yaş üzerindeki hastalar midazolama çok hassastırlar, bu kişilerde anestezi midazolamla kolaylıkla sürdürülür. ASA'ları III ve IV olan hastalarda daha az midazolam dozu ile başarılı bir indüksiyon sağlanır. Midazolam iskemik kalp hastaları için etkili ve emin bir indüksiyon ajanıdır.

Çalışmamızda yaş ortalamaları 60, ASA'ları III ve IV olan olgularda indüksiyon dozu midazolam grubunda 0.18 mg/kg, kontrol grubunda ise 0.2 mg/kg olarak bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirme

yapmadığımız bu çalışmada indüksiyondaki hemodinamik stabilite klinik olarak dikkat çekici idi.

SONUÇ

SAB'nı düşürdüğü için ardyükü yüksek, hipertandü ASA III-IV olan hasta grubunda ve ayrıca hastalarda midazolam (100 µg/kg I.M.) premedikasyonu yararlı olacaktır. Sedasyon etkisinin çabuk ortaya çıkması yanında anterograd amnezik etkisinin bulunması da premedikasyonda istenen bir durumdur. Fakat, aynı zamanda SpO₂'yi de düşürdüğünden premedikasyon sonrası bu hastaların pulsoksometre ile takip edilmeleri uygun olacaktır. Bu çalışmada indüksiyondan 30 dakika önce premedikasyon için verilen İ.M. 100 µg/kg midazolam dozunun, indüksiyonda verilen midazolam dozunu azaltmadığı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Finucane BT, Judelman J, Braswell R: Comparison of thiopentone and midazolam for induction of anaesthesia: Influence of diazepam premedication: Canadian Anaesthetists' Society Journal 29:227, 1982.
2. Forster A, Gardaz JP, Suter M, Gemperle M: I.V. midazolam as an induction agent for anaesthesia: A study in volunteers. Br J Anaesth 52:907, 1980.
3. Gamble JAS, Kavar P, Dundee WJ, et al: Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. Anaesthesia 36:868, 1981.
4. Gross JB, Caldwell CB, Edwards MW: Induction dose-response curves for midazolam and ketamine in premedicated ASA III and IV patients. Anesth Analg 64:795, 1985.
5. Jakobsson J, Andersson L, Nilsson A, et al: Premedication before elective breast surgery, a comparison between ketobemidone and midazolam. Acta Anaesthesiol Scand 35:524, 1991.
6. Mattila MAK, Suurinkeroinen S, et al: Midazolam and fat-emulsion diazepam as intramuscular premedication. Acta Anaesthesiol Scand 27:345, 1983.
7. Mcateer EJ, Dixon J, Whitwam JG: Intramuscular midazolam. Anaesthesia 39:1177, 1984.
8. Miller R, Eisenkraft JB, Thys DM, et al: Comparison of I.M. midazolam with hydroxyzine as preanaesthetic medications. Anesthesiology Review 9:15, 1982.
9. Raeder JC, Breivik H: Premedication with midazolam in outpatient general anaesthesia. A comparison with morphine-scopolamine and placebo. Acta Anaesthesiol Scand 31:509, 1987.
10. Reves JG, Corssen G, Holcomb C: Comparison of two benzodiazepines for anaesthesia induction: midazolam and diazepam. Can Anaesth Soc J 25:211, 1978.
11. Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J: Haemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients. Br J Anaesth 54:1053, 1982.
12. Vinik HR: Midazolam induction and maintenance. Anesthesiology Review 12S:49, 1985.
13. Wong HY, Fragen RJ, Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. Anesthesiology 74:675, 1991.

Torakotomi Sonrası Analjezide İntramüsküler Sürekli Ketorolak İnfüzyonu (*)

Avni BABACAN (**), Berrin GÜNAYDIN (***), Mehmet AKÇABAY (**),
Serdar GÜNAYDIN (****), Kadir KAYA (*****), Yener KARADENİZLİ (*****)

ÖZET

Postoperatif dönemi son derece ağrılı olan torakotomilerde, analjezide devamlılığı sağlayabilen, etkili, daha az analjeziğe gereksinim gösteren, postoperatif iyileşmeyi olumlu yönde etkileyen intramüsküler sürekli ketorolak infüzyonu ile aralıklı uygulanan klasik analjeziklerin çeşitli parametrelere etkileri kıyaslandı.

Torakotomi uygulanan toplam 30 olgu rastgele yöntemle iki gruba ayrıldı. Postoperatif dönemde Grup I'e perfüzyatörle 24 saatte 3 mg/saat gidecek şekilde 10 mg/ml olarak hazırlanan ketorolak (% 1'lik), sürekli infüzyon yöntemiyle 22 G intraketle deltoid adaleden verildi. İkinci 24 saatte 1.5 mg/saat gönderildi. Grup 2'ye klasik yöntemle 1. gün 2x1 meperidin + 2x1 metamizol ve 2. gün 4x1 metamizol intramüsküler uygulandı. Postoperatif hemen, 1., 5., 24. ve 48. saatlerdeki ağrı skalası VAS (vizüel analog skalası), PaCO₂, kalp hızı değerleri, ek analjezik gereksinimleri ve komplikasyonlar kaydedildi. Ağrı değerlendirilmesinde ketorolak'ın daha etkili olduğu, PaCO₂ ve kalp hızında önemli değişiklikler oluşturmadığı ve komplikasyonun daha az olduğu gözlemlendi. Buna karşın kontrol grubunda ek analjezik gereksinimi oldukça yüksekti. Sonuçta intramüsküler ketorolak infüzyonu, torakotomi sonrası analjezide opioid kullanımından kaçınmak için alternatif bir uygulama olarak önerilebilir.

Anahtar kelimeler: postoperatif analjezi (torakotomi) nonsteroid antiinflamatuar ilaç (ketorolak trometamin)

SUMMARY

Continuous Intramuscular Ketorolac Infusion in the Control of Postthoracotomy Pain

Continuous intramuscular ketorolac infusion, capable of maintaining analgesia and affecting postoperative recovery positively as well as requiring less analgesics in the thoracotomies, which is known to be very painful postoperatively and the effects of classical analgesics to various parameters were compared.

30 patients undergoing elective thoracotomy were allocated randomly into two groups. Patients in the first group were given ketorolac, prepared as 10 mg/ml (1 %), 3 mg/hour and 1.5 mg/hour continuously with a perfusator via a 22 G catheter inserted in the deltoid muscle, in the first and second 24 hours, respectively. The patients in the second group were administered meperidine and metamizole two times a day intramuscularly in the postoperative first day and metamizole four times a day in the postoperative second day. The two groups were compared with respect to additional analgesic requirement, PaCO₂, heart rate, complications and assesment of pain due to Visual Analog Scale (VAS) immediately after the operation, at the 1st, 5th, 24th and 48th hours. Ketorolac was found to be significantly effective with respect to VAS without changing PaCO₂ and heart rate. On the contrary, remarkable additional analgesic requirement was observed in the other group. In conclusion, we can recommend continuous intramuscular ketorolac infusion as an alternative to the conventional methods for avoiding utilisation of opioids in the relief of postthorocotomy pain.

Key words: pain (thoracotomy), nonsteroid antiinflammatory drug (ketorolac tromethamine)

GİRİŞ

Torakotomi uygulanan olgularda postoperatif analjezi oldukça önem taşımaktadır. Temelde akciğer sorunu olan bir olguda, ağrıya bağlı komplikasyonların görütmesi, olayı daha da ağırlaştırabilir. Torakotomi sonrası ağrıyı ortadan kaldırmak için birçok metod uygulanmaktadır. Bunlar epidural, spinal, interkos-

- (*) 4. Ulusal Ağrı Kongresi'nde (İstanbul 1993) sözlü bildirisi olarak sunulmuştur.
(**) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.
(***) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uz. Dr.
(****) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Araş. Gör.
(*****) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.
(*****) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

tal, interplevral bloklar, kriyoanaljezi, TENS ve konvansiyonel analjezi yöntemleridir (8,10,13,17,20,26,28).

Klinikte kullanılan konvansiyonel analjezik ajanlar çoğunlukla aralıklı intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (6). Opioidlerin bilinen solunum depresyonu yapabilme olasılığı da düzensiz uygulamalara, plazma seviyelerinde dalgalanmaya ve sonuçta yetersiz analjeziye neden olmaktadır. Böylece sürekli infüzyon yöntemi gündeme gelmiş, özellikle opioidlerin intravenöz infüzyon metoduyla kullanılmaları daha iyi analjezi sağlamıştır (22). Ancak bu yöntemle de solunum depresyonu olasılığı ortadan kaldırılamamıştır (3).

Son zamanlarda analjezik etkinliği yüksek, yeni bir nonsteroid antiinflatuar (NSAI) bir ilaç olan ketorolak trometamin özellikle şiddetli akut ve postoperatif ağrıların kısa süreli tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (15,16). Ketorolak için başlangıç dozu 30-60 mg, idamede her 6 saatte bir 15-30 mg ve bir günlük maksimal dozu ise 120-150 mg olarak önerilmektedir (15).

İntramüsküler sürekli infüzyon metoduyla biz, bu dozları daha aşağı çekip, optimal etkiyi elde edebileceğimizi ve ilave analjezik gereksinimini azaltabileceğimizi düşünerek; torakotomi sonrası ağrı tedavisinde ketorolak infüzyonu ile klinikte rutin olarak aralıklı uygulanan analjeziklerin çeşitli parametrelerine etkilerini kıyasladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya katılan olgulardan ve tıbbi etik komiteden gerekli izin alındıktan sonra elektif torakotomi geçirecek 30 olgu (15 erkek, 15 kadın) rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Olgulara ait özellikler Tablo I'de görülmektedir.

Kalp, akciğer, böbrek ve gastro-intestinal sorunları, kanama diyatezi, aspirin allerjisi olanlar ve hamileler çalışma dışından tutuldular. Ön hazırlık döneminde olgulara yapılacak işlemler ve ağrı skalasını nasıl kullanacağı anlatıldı. Premedikasyonda ve anestezi indüksiyonu sırasında hiçbir analjezik ajan uygulanmadı. Anestezi indüksiyonu tiyopental ve non-depolarizan bir kas gevşeticiyle sağlandıktan sonra % 70 N₂O/O₂ ve izofluran ile idame ettirildi. Birinci gruptaki olgulara (n=15) anestezi sonlandırılmadan ortalama 30 dakika önce bolus 30 mg ketorolak deltoid kası içine verildi. Anestezi bitmeden 22 G'lik intraket (Venflon 2, I. V. Cannula, Viggo-Spectramed, ABOC Health Care Company, Helsingborg, Sweden) deltoid kasına yerleştirilerek daha önceden 10 mg/ml olarak hazırlanan ketorolak (1 ampul=30 mg/ml) infüzyonundan ilk 24 saatte 3

mg/saatte, ikinci 24 saatte 1.5 mg/saatte gidecek şekilde perfüzyör (IVAC 770, Syringe Pump, San Diego, California, USA) ayarlandı. İntraket giriş yerinde oluşabilecek komplikasyonlar izlendi. Postoperatif dönemde olgular uyanır uyanmaz hemen, 1., 5., 24. ve 48. saatlerde olmak üzere toplam 5 kez VAS (0=ağrı yok, 10=dayanılmaz ağrı) ile ağrı değerlendirmesi yapıldı. Aynı zamanlarda kalp hızı ve alınan arteriyel kan örneklerindeki parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) kaydedildi. Olguların yoğun bakımdaki postoperatif 1. ve 2. günlerdeki ek analjezik gereksinimi VAS ile izlenerek; 4'ün üzerinde olanlara metamizol (Novalgin R-1000 mg) 1 ampul ve 5'in altına inmezse meperidin (Dolantin R-100 mg) 1 ampul intramüsküler olarak uygulandı. İkinci gruba kliniğin rutin uygulaması olan postoperatif 1. gün 2x1 meperidin ampul + 2x1 metamizol ampul ve 2. gün 4x1 metamizol ampul intramüsküler uygulandı. Bu grupta da yine olgular uyanır uyanmaz, 1., 5., 24. ve 48. saatlerde aynı parametreler değerlendirildi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi "Ki-kare ve Student-t" testleriyle yapıldı.

BULGULAR

Tablo I'de görüldüğü gibi gruplar arasında yaş, boy ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Ağrı değerlendirmesi ele alındığında Grup 1 ve 2'de

Tablo I. Ketorolak (Grup 1) ve kontrol (Grup 2) gruplarının özellikleri (ort±Sd).

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)
Yaş (yıl)	44.06±14.88	42.40±12.44
Ağırlık (kg)	70.26±9.62	70.20±9.12
Boy (cm)	162.73±7.21	163.00±7.68
Cinsiyet (K/E)	7/8	8/7
Akciğer Tm.	10	10
Mediasten Tm.	3	3
Kist Hidatik	1	2
Travma	1	0

Tablo II. Vizuel Analog Skala (VAS), PaCO₂ ve Kalp Atım Hızı (KAH) değerlerinin gruplar arasında zamana göre dağılımı (ort±SD).

	Hemen	1. saat	5. saat	24. saat	48. saat
VAS-I	7.6±1.2	5.4±1.0	3.9±1.1	2.7±0.7	2.2±0.8
VAS-II	8.5±1.1	6.2±1.1	4.8±1.3	3.3±0.6	2.8±0.9
PaCO ₂ -I	34.9±4.3	34.0±3.2	34.6±4.2	35.8±4.8	38.0±3.8
PaCO ₂ -II	37.1±2.3	41.4±3.8	39.2±1.9	37.6±2.9	38.3±3.3
KAH-I	84.2±6.9	81.8±7.1	78.6±6.6	77.4±7.8	74.4±6.1
KAH-II	91.7±4.9	86.5±5.5	83.0±4.8	81.6±6.2	76.1±6.0

I: Birinci grup II: İkinci grup

Tablo III. Uygulanan analjezik ve kişi başına düşen ek analjezik gereksinimine göre grupların değerlendirilmesi

	1. gün	2. gün
Grup 1		
Uygulanan analjezik: Ketorolak (mg)	30+72=102	36
Ek Analjezik: Meperidin (mg)	20	10
Metamizol (mg)	800	1000
Grup 2		
Uygulanan Analjezik Meperidin (mg)	2x100=200	4x1000=4000
Metamizol (mg)	2x10000=20000	
Ek Analjezik: Meperidin (mg)	-	30
Metamizol (mg)	900	-

VAS değerleri operasyon sonrası giderek azaldı. Grup 2'de Grup 1'e göre daha yüksek VAS değerleri gözlenmesine rağmen, iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo II).

Postoperatif PaCO₂'deki artış ketorolak grubunda diğer gruba göre daha azdı. Her iki gruptaki PaCO₂ ve kalp atım hızı değerleri normal sınırlar içindeydi. Ketorolak grubundaki olguların hiçbirinde intraket giriş yerinde herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. Tespiti iyi yapılmamış olan ve postoperatif 1. günde intraketi çıkmış olan 2 olgu değerlendirmeye alınmadı.

Tablo III'de gruplara uygulanan analjezik miktarları ile kişi başına düşen ek analjezik gereksinimi belirtilmektedir. Gruplar ilk 24 ve 48 saatteki ek analjezik ilaç gereksinimi yönünden incelendiğinde, kişi

Tablo IV. Komplikasyonların gruplar arasındaki dağılımı.

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)
Bulantı	1 (% 6.6)	1 (% 6.6)
Somnolans	1 (% 6.6)	2 (% 13.3)
Kusma	1 (% 6.6)	0
Enj. yerinde ağrı	0	0
Başağrısı	0	0
Baş dönmesi	0	1 (% 6.6)
Terleme	0	0
Uykusuzluk	0	0
Kasıntı	0	0
Flatulens	0	0
İdrar retansiyonu	0	1 (% 6.6)
Dispepsi	0	1 (% 6.6)
Uyuşukluk	0	0
Yüzde kızarma	1 (% 6.6)	0

başına düşen miktar Grup 1'de 20 mg meperidin ve 800 mg metamizol iken, Grup 2'de sadece 900 mg metamizol olarak belirlendi, meperidine gereksinim olmadı. İkinci gün ise Grup 1'de 10 mg meperidin ve 1000 mg metamizol ve Grup 2'de sadece 30 mg meperidine gereksinim olurken, metamizol hiç kullanılmadı (Tablo III).

Karşılaşılan komplikasyonlar Tablo IV'de gösterilmiştir. Olguların hiçbirinde ateletaksi, pnömoni, solunum depresyonu ve ciddi hipotansiyon gibi komplikasyonlara rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

Postoperatif analjezide seçeneklerin çok geniş bir yelpazeye dağılmış olması, hasta seçiminin yanısıra teknik ve ajan seçimini de gerektirmektedir. Subjektif bir yakınma olan ağrının değerlendirilmesi sonucu hastaya zarar vermeyecek uygulanması kolay ve etkili bir yöntem özel bir ekibin gözetiminde uygulanmalıdır. Böylece postoperatif ağrının yaratacağı negatif etkiler önlenirken hastanın postoperatif dönemde rahat etmesi, erken mobilizasyonu ve buna bağlı hastanede kalış süresinde kısalma sağlanabilmektedir (7,28).

Ketorolak periferik yolla etkili olması nedeniyle, özellikle intramüsküler olarak uygulandığında opioidlerin aksine, gibi solunum depresyonu, hipotansiyon ve idrar retansiyonu riskleri taşımayan, bağımlılık yapmayan, barsak peristaltizmini etkilemeyen bir ilaç olduğu için (21) bu çalışmada tercih nedenimiz oldu. Özellikle akut postoperatif ağrıda etkin bir şekilde kullanılan ketorolak istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmayacak şekilde ağrıyı azaltmış, fakat postoperatif opioid gereksinimi açısından ele alındığında, opioid gereksinimini hemen hemen beşte bir oranında azalttığı gözlenmiştir (15,16). Gillies ve arkadaşları ise bu oranı 1/3 olarak vermektedirler (12).

Sürekli infüzyon ile ketorolak verilen bir grup olguda, hasta kontrollü analjezi (patient controlled analgesia) yoluyla ılımlı dozda morfin kullanımına gerek olduğu ve bu gereksinimin kontrole göre % 49 oranında daha az olduğu saptanmıştır (2). Ketorolak lehinde olduğu kadar, aleyhinde de pek çok yazı yayınlanmıştır (4,5,9,11,18,19,23,27,29). Akut ağrının yanısıra kronik ağrıdaki etkinliği ve özellikle metas-

tatik kemik ağrılarında opioidlere bir alternatif olabileceği literatürde bildirilmektedir^(21,25). Aleyhindeki yazıların çoğu trombosit fonksiyonları ve kanama diyatezi üzerine olan etkileriyle ilgilidir^(1,4,9,11,18). Bununla birlikte böbrek yetersizliği ve bronkospazm oluşturduğunu bildiren yayınlar da vardır^(19,23,29).

Kinsella ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ yaptıkları çalışmada, postoperatif analjezi amacıyla 6 saat arayla 30 mg intramüsküler ketorolak'ın analjezik etkinliğini ve morfin gereksinimini araştırmışlardır. Büyük operasyonlarda ağrı değerlendirmesinin aynı, morfin gereksiniminin 10 mg/gün olduğunu, küçük operasyonlarda ise ketorolak grubunda VAS'ın istatistiksel olarak daha az olduğunu ve morfine gereksinim olmadığını gözlemlemişlerdir.

65 yaşın üzerindeki olgularda, postoperatif analjezide ketorolak kullanılarak papaveratumun sağladığı etkinliğe eşdeğer etki elde edilmiştir⁽²⁴⁾.

Çalışmamızda, karşılaşılan komplikasyonlar yönünden iki grup arasında belirgin farklılıklar görülmedi. Yalnız ketorolak grubunda, gastro-intestinal irritasyon bulguları, diğer grupta ise somnolans ve idrar retansiyonu ön plandaydı.

Sonuç olarak, ketorolak'ın intramüsküler sürekli infüzyon yoluyla verilmesinin postoperatif iyi bir analjezi sağladığını, toplam olarak çok daha az opioid analjezik tükettiğini, postoperatif PaCO₂'de daha az artışa neden olduğunu ve kalp hızını önemli ölçüde etkilemediğini söyleyebiliriz. NSAİ ilaçların rahatlıkla kullanılabileceği kişilerde, özellikle solunum depresyonu olasılığını azaltmak amacıyla opioid kullanımından kaçınmak için, bu uygulamanın alternatif olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Aitken HA, Burns JW, McArdle CS, Kenney GN: Effects of ketorolac trometamin on renal function. *Br J Anaesth* 68(5):481, 1992.
2. Burns JW, Aitken HA, Bullingham RE, McArdle CS, Kenney GN: Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent IM administration of ketorolac. *Br J Anaesth* 67(3):235, 1991.
3. Catling JA, Pinto DM, Jordon C, Jones JG: Respiratory effects of analgesia after cholecystectomy. Comparison of

- continuous and intermittent papaveratum. *Br Med J* 281:478, 1980.
4. Concannon MJ, Meng L, Welsh CF, Puckett CL: Inhibition of platelet aggregation using toradol (ketorolac). *Ann Plast Surg* 30(3):264, 1993.
5. Di Palma JR: Ketorolac: An injectable NSAID. *Am Fam Physician* 41(1):207, 1991.
6. Dodson ME: A review of methods for relief of postoperative pain. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 64:324, 1982.
7. Erdine S, Yücel A: Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler. *Anestezi Dergisi* 1(1-2):39, 1993.
8. Erolçay H, Öz H, Dikmen Y, Aykaç B, Akra S: Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde intraplevral morfinin yeri. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 20(51):232, 1992.
9. Fleming BM, Coombs DW: Bleeding diathesis after ketorolac (letter). *Anesth Analg* 73(2):235, 1991.
10. Fromme GA, Gray JR: A comparison of intrathecal and epidural morphine for treatment of postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 64:A214, 1985.
11. Garcha IS, Bostwick J: Postoperative hematomas associated with toradol (letter). *Plast Reconstr Surg* 88(5):919, 1991.
12. Gillies GWA, Kenny GNC, Bullingham RES, McArdle CS: The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine. *Anaesthesia* 42:727, 1987.
13. Keenan DJM, Cave K, Langdon L, Lea RE: Comparative trial of rectal indomethacine and cryoanalgesia for control of postthoracotomy pain. *Br Med J* 287(5):1315, 1987.
14. Kinsella J, Moffat AC, Patrick JA, Prentice JW, McArdle CS, Kenny GN: Ketorolac trometamol for postoperative analgesia after orthopaedic surgery. *Br J Anesth* 69(1):19, 1992.
15. Lassen K, Epstein-Stiles M, Olsson GL: Ketorolac a new parenteral nonsteroidal anti-inflammatory drug for postoperative pain management. *J Post Anesth Nurs* 7(4):238, 1992.
16. Leykin Y, Marrone S, Franceschelli N: Ketorolac tromethamine in gynecological postoperative analgesia. Abstract in the 5th International Congress of the Pain Clinic, Jerusalem-Israel, pg 1, 1992.
17. Mc Michan JC, Oliver WC, Holtackers TR, Pairolero P: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the relief of pain following thoracotomy. *Anesth analg* 64:A 256, 1985.
18. O'Hara DA: Bleeding diathesis after perioperative ketorolac (letter). *Anesth Analg* 74(1):167, 1992.
19. Pearce JC, Gonzales FM, Wallin JD: Renal failure and hyperkalemia associated with ketorolac tromethamine. *Arch Intern Med* 153(8):1000, 1993.
20. Rhodes M, Conacher R, Morritt G, Hilton C: Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103(1):17, 1992.
21. Ruiz LR: Use of ketorolac in nonmalignant chronic pain condition. Abstract in the 5th International Congress of the Pain Clinic, Jerusalem-Israel, pg 32, 1992.
22. Rutter PC, Murphy F, Dodley HAF: Morphine controlled trial of different methods of administration for postoperative pain relief. *Br Med J* 280:12, 1980.
23. Schoch PH, Ranno A, North DS: Acute renal failure in an elderly woman following IM ketorolac administration. *Ann Pharmacother* 26(10):1233, 1992.
24. Smallman JM, Powell H, Ewart MC, Morgan M: Ketorolac for postoperative analgesia in elderly patients. *Anaesthesia* 47(2):149, 1992.
25. Smith I, Shievely RA, White PF: Effects of ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg* 75(2):208, 1992.
26. Symreng T, Gomez MN, Johnson B, Roosi NP: Intrapleural bupivacaine vs saline after thoracotomy effects on pain and lung function-A double blind study. *Anesth Analg* 67:227, 1988.
27. Varrassi G, Panella L, Pirolli A: The use of ketorolac in oncology. Abstract in the 5th International Congress of the Pain Clinic, Jerusalem-Israel, pg 14, 1992.
28. Yegül I: Postoperatif ağrı tedavisi. *Medikal Magazin Algoloji özel sayısı* 84:6, 1992.
29. Zikowski D, Hord AH, Haddox JD, Glascock J: Ketorolac induced bronchospasm. *Anesth Analg* 76(2):417, 1993.

Karotis Endarterektomi Operasyonlarında Anestezi Özellikleri (*)

Hülya EROLÇAY (**), Nazlı AVCI (***), Bora AYKAÇ (****)

ÖZET

Karotis endarterektomi (KE) operasyonu planlanan olgular risk grubu yüksek hastalardır. Anestezi, cerrahi ve monitörizasyon tekniklerinin doğru seçimi bu riski en aza indirilebilir.

Biz KE uygulanacak olan hastaları, uyguladığımız anestezi ve monitör teknikleri bakımından değerlendirmeyi amaçladık. ASA: II-III, yaş ortalamaları: 60.66 ± 12.27 (30-72) olan 3'ü kadın 9'u erkek 12 hastaya genel anestezi uygulandı. Operasyon süresince EKG, invaziv arter basıncı, SpO_2 , $ETCO_2$, brakiyal venden santral ven basıncı (CVP), nazofarengeal ısı ve idrar takibi yapıldı. İndüksiyon öncesi 5 $\mu g/kg$ fentanil verildikten sonra indüksiyon tiyopentan ve atrakuriumla yapıldı. Anestezi idamesi halotan, kontinü atrakurium ve fentanil ile sürdürüldü. Kan gazları ve ACT (activated clotting time-aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı) operasyon süresince izlendi. Klamp sonrası distal basınçları 25 mmHg'nın altında olanlarla, basınçları 25-50 mmHg arasında olup karşı tarafta lezyonu olan 11 hastaya "Inahara-Pruitt İnlying T shunt" tatbik edilirken, distal basıncı 80 mmHg olan bir hastaya ise şant konmadı. Klamp tatbiki dahil, hemodinami pozitif inotropik veya vazodilatör ajanlarla operasyon boyunca stabil seyretti. Şant uygulamasına bağlı komplikasyon görülmüdü.

Sonuç olarak hastaların anestezi açısından iyi takip edilmeleri, EKG dışında diğer monitör tekniklerimizin yeterli oluşu, ameliyat sırasında şant ile klampe tarafın perfüzyonunun devam ettirilmesi sonucunda hastalar komplikasyonsuz uyandılar. Beynin perop korunmasında mikrosirkülasyonun devamı için dextran 40 uygulanması, PCO_2 'nin 30-35 mmHg arasında tutulması, ilave şekerli ve laktatlı serum kullanılmamasının da etkili bir rol oynadığı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: karotis endarterektomi, anestezi

SUMMARY

Anesthetic Considerations in Carotid Endarterectomy

Patients who are scheduled for carotid endarterectomy constitute a high risk group due to their old age and atherosclerosis related multiple organ disease. With correct selection of anesthetic, surgical and monitoring techniques, these risk factors can be brought to a minimum.

12 patients of which 9 were male and 3 female with average age of 60.66 ± 12.27 (30-72) and ASA score of II-III were operated upon under general anesthesia. During the operation, ECG, invasive arterial pressure, SpO_2 , $ETCO_2$, CVP (via brachial vein), nasopharyngeal temperature and urinary output were followed up. 5 $\mu g/kg$ fentanyl was applied before induction. Afterwards tiopenthan and atracurium were used for induction, anesthesia was maintained with halothan, continuous atracurium infusion and intravenous fentanyl as bolus. Blood gases and ACT was followed throughout the operation. After clamping, distal pressures were detected. 11 patients with distal pressure below 25 mmHg with contralateral lesion had Inahara-Pruitt İnlying T shunt applied. Only one patient with distal pressure 80 mmHg had no shunt applied. All patients were hemodynamically stable with positive inotropic or vasodilator agent during the operation.

As a conclusion, with good anesthetic control, effective monitoring and clamped side perfusion through Inahara shunt, all patients recovered from anesthesia with no complication. We've also concluded that brain protection can be maintained peroperatively with Dextran 40, exclusion of lactated and % 5 glucose serum from practice and PCO_2 level of 30-35 mmHg.

Key words: carotid endarterectomy, anesthesia

GİRİŞ

Karotis endarterektomi (KE) operasyonu planlanan olgular yaşlı ve ateroskleroza ait sistemik hastalıkları olan, risk grubu yüksek hastalardır. Bilhassa kalp ve beyin yüksek oranda iskemi riskine sahiptir. Anestezi, cerrahi ve monitörizasyon tekniklerinin

- (*) I. Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Kongresi'nde sunulmuştur (Nevşehir 1993).
(**) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.
(***) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Araş. Gör.
(****) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr.

doğru seçimi bu riski en aza indirir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmada, şant uygulamanın gerekliliği, hangi anestezi tekniğinin ve yine hangi elektrofizyolojik monitörizasyon tekniğinin daha üstün olduğu hususunda günümüzde araştırmacılar fikir birliğine varamamışlardır⁽¹⁻¹⁰⁾.

Biz son yedi ay içinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisinde opere edilen 12 hastayı, uyguladığımız anestezi ve monitörizasyon tekniği ile peroperatif ve erken postoperatif dönemde morbidite ve mortalite açısından değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYEL ve METOD

ASA skorları: II-III, yaş ortalamaları: 60.66 ± 12.27 (30-72) olan 3'ü kadın 9'u erkek 12 hastaya genel anestezi altında karotis endarterektomi ameliyatı uygulandı (Tablo I). Olguların tamamının diğer karotislerinde de lezyon mevcut olup, bunların 4'ü bu nedenle ikinci kez opere edildiler. Operasyon süresince EKG, invaziv arter basıncı, brakial venden santral ven basıncı (CVP), nazofarengeal ısı ve idrar takibi yapıldı. Halotan konsantrasyonu, FiO_2 , $ETCO_2$, SpO_2 gaz analiz monitörü ile izlendi. Premedikasyon için 5 µg/kg fentanil verildikten sonra induksiyon tiyopentan ve atrakuryumla yapıldı. Anestezi idamesi halotan, kontinü atrakuryum ve fentanil ile sürdürüldü. Kan gazları, ACT ve kan şekeri operasyon süresince izlendi. Sıvı idamesi % 0.9 NaCl ve Dekstran 40 ile sağlandı. Klamp sonrası distal basınçları 25 mmHg'nın altında olanlarla, basınçları 25-50 mmHg arasında olup karşı tarafta lezyonu olan 11 hastaya "Inahara-Pruitt Inlying T shunt" tatbik edilirken, distal basıncı 80 mmHg olan bir hastada ise şant kullanılmadı.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de, preop mevcut hastalıkları Tablo II'de, perop kardiyak komplikasyonlar Tablo III'de, erken postop komplikasyonlar ise Tablo IV'de gösterildi. Peroperatuvar kan şekeri ile ameliyat öncesi açlık kan şekeri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

KE operasyonu uygulanacak hastaların çoğu yaşlı, aterosklerotik ve diyabetik olup, preoperatif değerlendirmede, monitörizasyon, anestezi seçimi ile anestezinin idamesinde ve postoperatif dönemde bu hususlar gözönünde tutulmalıdır^(1,4,5,6). Postope-

Tablo I. Olguların demografik özellikleri.

Olgu sayısı	12
Cins	3 kadın, 9 erkek
ASA	II-III
Teşhis	Karotis arter tıkanıklığı
Ameliyat	Karotis endarterektomi

Tablo II. Preop klinik bulgular.

Koroner arter hastalığı	7
Hipertansiyon	2
Kronik böbrek hastalığı	1
TIA	2
Diabet	2

Tablo III. Perop kardiyak komplikasyonlar.

Taşikardi	0
Bradikardi	1
Hipotansiyon	2
Hipertansiyon	3
MI	0
Ölüm	0

Tablo IV. Erken postoperatuvar komplikasyonlar (Postoperatif 24 saat)

Aritmi	2
Taşikardi	0
Bradikardi	1
Hipotansiyon	0
Hipertansiyon	2
MI	0
Nörolojik değişiklik	0
Ölüm	0

ratif dönemde görülen nörolojik komplikasyonların cerrahi teknikle ilgili olduğu düşünülürse de, örneğin preoperatif tedavi edilmemiş hipertansiyon cerrahi sonrası yeni defisitlere neden olabilir. Postop ölümlerin en yaygın nedeni miyokard enfarktüsüdür. Kontrolsüz hiperglisemi de keza iskemik serebral hasara neden olarak morbiditeyi arttırabilir⁽¹⁰⁾.

Serebral monitörizasyon için henüz bir standart tesbit edilemediğinden değişik uygulamalar yapılmaktadır. Bazı merkezler 50 mmHg üzerindeki "stump" basıncının beyin kollateral kan akımı için yeterli olduğu görüşündedirler⁽⁹⁾. Cherry ve ark.⁽³⁾ ise "stump" basıncı ile EEG bulguları arasında iyi

bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Archie ve ark. (1) "stump" basıncı 18 mmHg altında olan hastalara şant uygulamışlar, postop ilk 12 saat içinde vakaların sadece % 0.3'ünde nörolojik defisit ortaya çıkmıştır. Cleveland Kliniği'nde tüm vakalarda şant tatbik edilmiş ve komplikasyon görülmemiştir (5). Mayo Kliniği'nde yapılan retrospektif çalışmada şant hastaların % 25'inde rutin olarak, % 50'sinde ise selektif olarak uygulanmış, şant endikasyonu hastaların % 80'inde EEG ile, % 15'inde ise "stump" basıncı ile konmuştur (5). Yaptığımız çalışmada klamp sonrası distal basınçları 25 mmHg'nın altında olanlarla, basınçları 25-50 mmHg arasında olup karşı tarafta lezyonu olan 11 hastaya şant tatbik edilirken, distal basıncı 80 mmHg olan bir hastaya ise şant konmadı. Karotis klampı ve şant tatbiki sırasında hemodinamide değişiklik olmazken, postoperatif dönemde de nörolojik defisit meydana gelmedi (Tablo III, IV).

EEG, serebral korteksin elektriksel aktivitesini izlemede, halen birçok merkez tarafından kullanılmaktadır. Kresowik ve arkadaşları (6) 458 vakada EEG değişiklikleri ile ameliyat sonuçlarını karşılaştırmışlar, postop strok görülen vakaların % 80'i ile geçici iskemik atak (TIA) geçirenlerin % 100'ünde perop hiçbir EEG değişikliği tesbit etmemişler. Sonuç olarak EEG'nin nörolojik defisitleri haber vermede yetersiz bir teknik olduğuna karar vermişlerdir. Çünkü, EEG sensitif fakat nonspesifik bir yöntemdir. Bazen beyin yeterli kan akımı aldığı halde hatalı olarak EEG'de yetersiz elektriki aktivite görülebilir (8). EEG, serebral iske mi için bir uyarıcı olmasına karşın, her değişiklik nörolojik defisit anlamı taşımaz. Anestezi derinliği yanında kan basıncı, vücut ısısı, solunum gazlarının basıncı gibi birçok fizyolojik değişiklikler de iske mi bulguları verebilir (8). KE vakalarındaki farklı ameliyat endikasyonları ile cerrahi tekniklerdeki farklılıklar, seriler arasında kıyaslamayı güçleştirmektedir. Blume ve ark. (2) şant uygulamadıkları 176 olguyu EEG ile takip etmişler, klamp sonrası EEG'de bölgesel serebral kan akımındaki azalmaya bağlı olarak değişiklikler meydana gelirken, postop görülen nörolojik defisitlerin ise emboli nedeni ile ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Biz EEG kullanmadığımız çalışmamızda "stump" basıncı 50 mmHg'nın üzerinde olan bir vaka hariç tüm vakalarımızda şant uyguladık. Perop ve postop dönemde kardiyak ve nörolojik komplikasyon

meydana gelmedi. Fakat literatürde, iske mi belirtisi gösterip de şant tatbik edilen vakalarda şanta rağmen nörolojik defisit görüldüğü bildirilmiştir (9). Tüm bu verilere dayanarak EEG ve şant uygulanan vakalarda bile anestezi süresince beynin perfüzyonunun iyi korunması gerektiği kanaatindeyiz. Bunun için ameliyat süresince Dekstran 40 tatbiki, şekerli ve laktatlı serum kullanılmaması, PaCO₂'nin 30-35 mmHg arasında tutulması, hemodinamik değişikliklerden kaçınılması gibi önlemlere dikkat edilmesi gerekir.

KE ameliyatları, bazı merkezlerde genel anestezi ile bazı merkezlerde de lokal anestezi ile yapılmaktadır. Davies ve arkadaşları (4) lokal anestezi uyguladıkları 128 hastada, karotis klampı sırasında 27'sinde nörolojik değişiklikler tesbit ederken, bunların 6'sında postop geçici nörolojik değişiklikler meydana geldiğini bildirmişler. Ayrıca hastaların % 67'sinde hipertansiyon, % 55'inde ise taşikardi tesbit etmişler ve postop bir hastaları da miyokard enfarktüsü geçirmiştir. Koroner arter hastalarında hemodinamideki bu değişikliklerin dezavantaj olduğunu bildiren Gottlieb ve arkadaşlarına katılıyoruz (5). Ayrıca hemodinamideki değişikliklerin serebral perfüzyonu etkileyeceği ve serebral perfüzyonu yetersiz olan hastalarda ciddi sonuçlar doğuracağı ortadadır. Gottlieb ve arkadaşları (5) yaptıkları çalışmalarında perop karotis bifurkasyonuna lokal anestezi uyguladıkları olgularda, postop dönemde hipertansiyon insidansının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Palmer ve ark. (11) 221 hastada felç, TIA, MI ve ölüm gibi komplikasyonlar açısından lokal ve genel anestezi arasında fark olmadığını göstermişler, anestezi seçiminin anesteziste bırakılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Anestezi uygulamasında henüz ortak bir nokta bulunamamış olsa da her yöntemin yararlı olduğu hususlar mevcuttur. Biz kardiyak sorunları olan bu hastaların monitörize edilerek, genel anestezi ile gayet sorunsuz bir peroperatuar ve postoperatuar dönem geçirdiklerini gözlemledik.

SONUÇ

Olguların anestezi açısından iyi takip edilmeleri, monitör tekniklerimizin yeterli oluşu, ameliyat sırasında şant ile klampe tarafın perfüzyonunun devam ettirilmesi sonucunda hastalarımız kompli-

kasyonsuz uyanmışlardır. Bunların dışında beyin korunmasında mikrosirkülasyonun devamı için, peroperatuar dekstran 40 uygulanması, PCO₂'nin 30-35 mmHg arasında tutulması, ilave şekerli ve laktatlı serum kullanılmamasının da etkili bir rol oynadığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Archie JP: Technique and clinical results of carotid stump back-pressure to determine selective shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 13:319, 1991.
2. Blume WT, Ferguson GG, McNeil DK: Significance of EEG changes at carotid endarterectomy. *Stroke* 17:891, 1986.
3. Cherry KJ, Roland CF, Hallett JW, et al: Stump pressure, the contralateral carotid artery and electroencephalographic changes. *Am J Surg* 162:185, 1991.
4. Davies MJ, Murell GC, Cronin KD, Meads AC, Davson A: Carotid endarterectomy under cervical plexus block-A prospective clinic audit. *Anaesth Intensive Care* 18:219, 1990.
5. Gottlieb A: Anesthesia management for carotid endarterectomy. *Cur Op Anest* 6:47, 1993.
6. Kresowik TF, Worsey MJ, Khoury MD, et al: Limitations of electroencephalographic monitoring in the detection of cerebral ischemia accompanying carotid endarterectomy. *Vasc Surg* 13:439, 1991.
7. Leigh J, Manara AR: Vascular Surgery. *Cur Anaest and crit care* 3:207, 1992.
8. McCaffrey MT: Monitoring of the electroencephalogram during carotid endarterectomy. In: Roisen MF Anesthesia for vascular surgery. Saunders Philadelphia 373, 1990.
9. McKay RD, Sundt TM, Michanfelder JD, et al: Internal carotid artery stump pressure and cerebral blood flow during endarterectomy: Modification by Halothane, Enflurane and Innovar. *Anesthesiology* 45:390, 1976.
10. Morgan GE, Mikhail MS: Clinical Anesthesiology. 1st Ed, Los Angeles, USA 427, 1991.
11. Palmer MA: Comparison of regional and general anesthesia for carotid endarterectomy. *Am J Surg* 157:329, 1989.

Alındığı tarih: 29 Temmuz 1994
Kabul tarihi: 28 Ocak 1995

Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Hastalarda Peroperatif Farkında Olma

Sumru ŞEKERCİ (*), Aşlı DÖNMEZ (**), Işın ÖZTEPE (***), Gülnaz ARSLAN (****)

ÖZET

Bu çalışma, açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda opioidlerle kombine kullanılan tiyopentalin peroperatif farkında olma, postoperatif ağrı şiddeti, kabus, halüsinasyon görme ve uyku bozuklukları insidanslarına etkisini araştırmak amacıyla planlandı.

Elektif açık kalp cerrahisi uygulanacak 37 erişkin hasta rastgele olarak 2 gruba ayrıldı. Her 30 dakikada bir ilk gruba 2 µg/kg fentanil (Grup F), ikinci gruba ise 2 µg/kg fentanil ve 5 mg/kg tiyopental (Grup F+T) verildi. Hastaların postoperatif ilk 24 saatteki ağrı şiddeti değerlendirildi. Postoperatif 5. günde ise peroperatif farkında olma, kabus, halüsinasyon görme ve uyku bozukluklarını sorgulayan bir anket uygulandı.

Farkında olma insidansı grup F'de % 22 iken, F+T grubundan hiçbir hasta peroperatif olayları hatırlamadı. Grup F'de % 22, grup F+T'de % 26 hasta postoperatif ilk 5 günde en az bir kez kabus gördüklerini ifade ettiler. Ağrının şiddeti F+T grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü.

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi uygulanacak olan hastalarda opioidlerin barbitüratlarla kombine edilmelerinin peroperatif farkında olma ve postoperatif hatırlama insidansını ve ağrı şiddetini azalttığını bununla beraber postoperatif dönemdeki kabus görme, halüsinasyon ve uyku bozukluklarını etkilemediğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: kardiyopulmoner "bypass", farkında olma

SUMMARY

Perioperative Awareness in Cardiovascular Surgical Patients

This study was designed to investigate whether the combination of thiopental with opioids alter the incidence of perioperative awareness and postoperative nightmares, hallucinations and sleep disturbances and reduce postoperative pain scores in patients undergoing cardiopulmonary bypass.

Thirty-seven adult patients scheduled for elective open heart surgery were randomly allocated to two groups. Standard anesthetic regimen was used in both groups. Group F received 2 µg/kg fentanyl and group F+T received 2 µg/kg fentanyl+5 mg/kg thiopental every 30 min. The severity of pain was evaluated on the 1st postoperative day and perioperative awareness, nightmares, hallucinations and sleep disturbances were questioned on the 5th postoperative day.

The incidence of awareness was 22 % in group F, none of the patients in group F+T recalled intraoperative events. In group F 22 % and in group F+T 26 % of patients had experienced at least one nightmare during the 5 postoperative days. Postoperative pain scores were significantly lower in the F+T group.

In summary, thiopental combined with opioids is effective in decreasing the incidence of perioperative awareness and pain scores. However the incidences of nightmares, sleep disturbances and hallucinations are not changed with its use.

Key words: cardiopulmonary bypass, awareness

GİRİŞ

Hastaların genel anestezi sırasındaki konuşma ve olayları hatırladıklarına dair yayınların giderek art-

ması anesteziyologları bu konuda duyarlı hale getirmiştir. Farkında olma "awareness", hastanın uyuduğu sanılan dönemdeki olayları hatırlamasıdır. Farkında olma veya hatırlama insidansını, klinik çalışmalarda hasta popülasyonunun ve anestezi yöntemlerinin değişik olması nedeniyle belirlemek zordur.

Genel anestezi alan hastalarda % 0.8-1.2 arasında

(*) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yard. Doç. Dr.

(**) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Uzm. Dr.

(***) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Araş. Gör.

(****) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Prof. Dr.

olan farkında olma hali insidansı, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda tam olarak bilinmemekle beraber % 9-23'lere kadar çıkmaktadır (1-4).

Cerrahi ve anestezinin uyku paternini bozduğu ve majör cerrahileri takiben kötü rüya, halüsinasyon ve kabus görme insidanslarının arttığını bildiren çalışmalar vardır (5). Cerrahi sırasında kas gevşetici etkisi altındayken uyanan hastalarda travmatik nevroz (katastrofik reaksiyon) geliştiği bildirilmektedir (4).

Opioidler tam olarak bilinç kaybı oluşturmamaları nedeniyle yüksek doz opioid anestezisi sıklıkla peroperatif farkında olmaya ve postoperatif hatırlamaya neden olabilir (6). Opioidlerin bu etkilerini önlemek için fentanil-O₂-kas gevşeticisi kombinasyonundan oluşan anestezide benzodiazepinler, N₂O gibi adjuvanlar ilave edilebileceği gibi (7,8,9), kardiyopulmoner "bypass" sırasında gelişebilecek nöropsikiyatrik değişiklik insidansını azaltabilen barbitüratlar da eklenebilir (10).

Biz çalışmamızda; açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda tiyopental-fentanil kombinasyonunun peroperatif farkında olma ve postoperatif kabus görme insidanslarına ve ağrı şiddetine etkilerini sadece fentanil verilen grupla karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Hastanemiz etik komitesi izni alındıktan sonra elektif açık kalp cerrahisi uygulanacak olan 37 hasta çalışma kapsamına alındı. Ameliyattan önceki gece 0.1 mg/kg oral diazepam, ameliyattan 1 saat önce ise 0.1 mg/kg morfin ve oral 0.1 mg/kg diazepam ile premedikasyon uygulanan hastalara 0.03 mg/kg midazolam, 2 µg/kg fentanil, 5 mg/kg sodyum tiyopental ve 0.1 mg/kg vektüryum ile anestezisi induksiyonu sağlandı. Daha sonra radyal arter ve sağ internal juguler ven kanülasyonları yapıldı. Rastgele 2 gruba ayrılan hastaların anestezisi idamesinde; % 50 O₂, % 50 N₂O karışımına eklenen % 0.5 yoğunlukta halotan ilave olarak ilk gruba (Grup F+T) 30 dakikada bir 2 µg/kg fentanil ve 5 mg/kg tiyopental (n=19), ikinci gruba ise (Grup F) 30 dakikada bir 2 µg/kg fentanil (n=18) kullanıldı. Tüm hastalara kardiyopulmoner "bypass" (KPB) sırasında kulaklık yolu ile tek bir şarkının tekrarından hazırlanmış kaset dinletildi. Hastaların kardiyopulmoner "bypass", kros klemp, mekanik ventilasyon, entübasyon ve yoğun bakımda kalış süreleri ile postoperatif ilk 24 saatteki analjezik gereksinimleri kaydedildi, postoperatif 24 saatteki ağrılarının şiddeti soruldu.

Postoperatif 5. günde tüm hastalara ameliyat sırasında birşey duyup duymadıkları, ameliyat sırasında ve postoperatif dönemde halüsinasyon veya rüya görüp görmedikleri

Tablo I. Anket formu.

- Kabus görür müsünüz?
- ne sıklıkla?
- Ameliyattan bir gece önce kabus gördünüz mü?
- Ameliyat sırasında rüya veya kabus gördünüz mü?
- Ameliyat sırasında herhangi bir rahatsızlık hissettiniz mi?
- Ameliyat sırasında birşey duydunuz mu?
- duyduysanız ne duydunuz?
- Ameliyatı izleyen 5 gün içinde kabus gördünüz mü?
- Kaç defa?
- Ne zaman?
- Ameliyattan sonra halüsinasyonlarınız oldu mu?
- Ameliyattan sonra ağrınız oldu mu?
- Hafif
- Orta
- Şiddetli
- Yok
- Ameliyattan sonra uyku düzeninizde bozulma oldu mu?
- Nedeni?

ve postoperatif dönemdeki uyku düzensizliklerinin sorgulandığı bir anket uygulandı (Tablo I).

Demografik verilerin ve sürelerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, analjezik gereksinimleri, postoperatif kabus görme ve uyku düzensizliklerinin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik özellikleri açısından gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo II).

Hastaların ankete verdikleri yanıtlar Tablo III'de görülmektedir. Ameliyat sırasında kötü rüya veya kabus gören hasta sayısı F grubunda 2 (% 11) iken F+T grubunda 0 idi. Grup F'den 4 (% 22) hasta ameliyat sırasındaki olayları hatırlayarak rahatsızlık hissettiklerini söylediler. F+T grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde rahatsızlık hisseden ve

Tablo II. Hastaların demografik özellikleri (Ortalama±standart hata).

	Grup F+T (n=19)	Grup F (n=18)
Yaş	53.37±2.7	54.17±2.3
Cins (K/E)	7/12	8/10
Operasyon türü		
KABG	16	14
AVR+MVR	1	1
MVR	1	3
ASD	1	
KPB süresi (dk)	58.26±3.8	69.82±4.9
Krosklemp süresi (dk)	37.95±2.9	41.73±3.8

Tablo III. Hastaların postoperatif 5. günde ankete verdikleri yanıtlar [hasta sayısı (%)].

	Grup F+T (n=19)	Grup F (n=18)
Normal hayatta kabus görenler	7 (37)	8 (44)
Operasyondan 1 gece önce kabus görenler	2 (11)	3 (17)
Ameliyat sırasında		
birşey duyanlar	0	4 (22)*
rahatsızlık hissedenler	0	4 (22)*
rüya veya kabus görenler	0	2 (11)
Postoperatif ilk 5 günde kabus görenler	5 (26)	4 (22)
Postoperatif halüsinasyon görenler	3 (16)	2 (11)
Postoperatif uyku düzeni bozulanlar	14 (74)	14 (78)

* diğer gruba karşılaştırıldığında $p < 0.05$

Tablo IV. Her iki grubun postoperatif 24. saatteki ağrılarının şiddeti.

	Grup F+T (n=19)	Grup F (n=18)
Şiddetli	2	10
Orta	5	4
Hafif	7	4
Yok	5	0

olayları hatırlayan hasta yoktu ($p < 0.05$). Grup F'deki hastalardan biri göğsünün açıldığını, biri dikiş atıldığı sıradaki konuşmaları, diğer ikisi ise ameliyat sırasındaki konuşmaları duyduklarını ifade ettiler. Hastalardan hiçbiri konuşulanların ne olduğunu ve kendilerine dinletilen müziği hatırlayamadılar. İstatistiksel anlamlılık göstermemekle birlikte F grubunda 4 (% 22), F+T grubunda ise 5 (% 26) hasta postoperatif dönemdeki ilk 5 günde kabus gördüklerini ifade ettiler. F+T grubundaki hastaların biri 3. gün, üçü 4. gün, biri ise 2., 3. ve 4. günlerde F grubundaki hastaların ikisi ise hergün kabus gördüklerini söylediler.

Grup F+T'de 3 (% 16), grup F'de ise 2 (% 11) hasta postoperatif dönemde halüsinasyon gördüklerini, her 2 grupta 14'er hasta postoperatif uyku düzenlerinin bozulduğunu ve uyumakta zorluk çektiklerini ifade ettiler. Bunun nedenlerinin ise her 2 grupta başta ağrı olmak üzere gürültü, sıkıntı hissi ve hastane ortamında bulunmak olduğunu söylediler (Tablo III).

Tablo V. Her iki grubun mekanik ventilasyon, entübe kalma ve yoğun bakımda kalma süreleri (ortalama $\pm$ standart hata).

	Grup F+T (n=19)	Grup F (n=18)
Mekanik ventilasyon süreleri (dk)	525.79 $\pm$ 62.2	410.83 $\pm$ 34.8
Entübe kalma süreleri (dk)	694.47 $\pm$ 72.3	635.00 $\pm$ 73.2
Yoğun bakımda kalış süreleri (st)	53.44 $\pm$ 3.6	57.36 $\pm$ 7.11

Postoperatif ilk 24 saatte F grubunda tüm hastaların analjeziğe gereksinimi oldu, F+T grubunda ise 5 hasta analjeziğe gereksinim duymadı. Postoperatif 24 saatteki ağrının şiddeti sorgulandığında F+T grubundaki ağrının F grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulundu (Tablo IV) ($p < 0.05$).

Her iki grubun mekanik ventilasyon süreleri, entübasyon ve yoğun bakımda kalış süreleri gruplar arasında farklılık taşımıyordu (Tablo V).

TARTIŞMA

Farkında olma "awareness" için risk faktörleri tam olarak bilinmemekle beraber, ilaç ve alkol bağımlılıkları ve narkotik kullananların daha duyarlı olabilecekleri bildirilmektedir ⁽¹¹⁾. Preoperatif sorgulamada bunlardan birisinin olması halinde yüksek doz narkotik anestezisine, amnezik etkileri nedeniyle benzodiazepinler, skopolamin ve inhalasyon ajanları eklenmelidir. Farkında olmanın yüzeyel anestezi belirtileri (hipertansiyon, taşikardi, hareket etme) ile birlikte olması beklendiği halde, bu bulgular açık kalp cerrahisi sırasında olmayabileceği gibi, maskelenmiş de olabilir ⁽¹²⁾.

Açık kalp cerrahisi geçiren hastalardaki peroperatif farkında olma insidansı birçok araştırmacı tarafından incelenmiş ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Farkında olma insidansı Goldman ve ark.'nın ⁽¹⁾ 30 hasta, Kim ve ark.'nın ⁽¹³⁾ ise 55 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarda sırasıyla % 23 ve % 9 olarak bulunmuştur. Phillips ve ark. ⁽¹⁴⁾ kardiyopulmoner "bypass" (KPB) geçiren 700 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada peroperatif farkında olma insidansını % 1.14 bulmuşlar ve insidansın düşüklüğünü benzodiazepin dozunun yüksekliğine ve daha güçlü amnezik etkili midazolamı kullanmalarına bağlamışlardır. Bizim hastalarımızda her iki grupta da

Phillips ve ark.'nın ⁽¹⁴⁾ çalışmalarındaki kadar yüksek doz olmamakla beraber midazolam kullanılması-na rağmen bu insidans F grubunda % 22 gibi yüksek bir değerde iken F+T grubunda % 0'dır. Bu durum, farkında olmanın önlenmesinde tiyopentalin hipnotik etkisinin de rolü olduğunu düşündürmektedir. İntraoperatif dönemde farkında olma, kötü rüya görme ve postoperatif dönemde psikolojik sekellerin ortaya çıkması ile birlikte bulunabilir ^(3,4,14). Bizim hastalarımızda ameliyat sırasında kabus görme insidansında iki grup arasında anlamlı fark olmamakla beraber, postoperatif rahatsızlık hissi F grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Anestezi ve cerrahinin çeşitli dönemlerinde farkında olmaya rastlanabilir. Endotrakeal entübasyon döneminde premedikasyon verilmemiş olması, entübasyon güçlüğü, yetersiz indüksiyon ve preoksijenasyon farkında olmayı etkileyebildiği gibi ⁽⁹⁾, bazı hastalar sternotomi gibi uyarının en fazla olduğu dönemde, bazı hastalar ise cerrahinin daha az uyarıcı olduğu dönemde farkında olabilirler. Yine bazı hastalar ağrı duydukları halde bazıları ağrı duymamaktadırlar ⁽¹²⁾. Bizim farkında olan hastalarımızdan biri sternumun açıldığını, biri dikiş atıldığını, diğer ikisi ise ameliyat sırasındaki konuşmaları hatırladıklarını ancak ağrı duymadıklarını bildirmişlerdir.

Hemodinamik durumu iyi olmayan hastalarda anestezi indüksiyonundan ve entübasyondan sonra olduğu gibi KPB'dan çıkışta hemodinamik instabilite nedeniyle küçük doz anestetik ajan kullanılması yeterli anestezi derinliğinin sağlanmasını etkileyerek farkında olma insidansını artırabilir ⁽¹⁾. Küçük dozlarda intravenöz anestetiklerle desteklenen ancak esas olarak inhalasyon ajanlarına dayanan bir teknik, "bypass" sırasındaki gibi inhalasyon komponentinin bulunmadığı dönemlerde hatırlamaya neden olabilir ⁽¹⁾.

Cerrahi sonrası görülen uyku bozukluğu nedenleri arasında, anestezi, endokrin ve metabolik yanıtlar, ağrı, opioid tedavi ve postoperatif hipoksemi gibi birçok etken vardır. Uyku bozukluğunda genel anestezinin tek başına majör rol oynamadığı ve kabus görme insidansının majör cerrahilerden sonraki postoperatif ilk haftada daha yüksek olduğu bildirilmektedir ^(2,3). Bu cerrahiler içinde ise en fazla halüsinasyon, kabus görme ve uyku bozukluğuna açık kalp cerrahisi sonrası rastlanmaktadır ⁽⁵⁾. Brima-

combe ve ark.'nın ⁽⁵⁾ çalışmalarında kalp cerrahisi uygulanan hataların % 27.9'unun postoperatif ilk haftada en az bir kez kabus gördükleri bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oranlar F+T ve F gruplarında sırasıyla % 26 ve % 22'dir. Her 2 grupta da kabus görmenin postoperatif 3. ve 4. günlere rastladığı görülmüştür. Kabus görme; hastanın kişiliğine, kullanılan ilaca, operasyonun türüne kadar değişebilen bir çok nedene bağlı olabilir. Cerrahinin yapıldığı gün çevresel etkenler, ağrı, endokrin ve metabolik cevaplar vb. nedenlerle hastaların uyuyamamaları postoperatif birinci gecede derin bir uykuya, daha sonraki gecelerde ise "rebound" bir rüya aktivitesine neden olmaktadır ⁽⁵⁾. Opioidlerin peroperatif dönemde normal uyku paternini değiştirerek uyku bozukluğu ve kabus insidansını arttırdığı bildirilmektedir. Bizim hastalarımızda postoperatif dönemdeki kabus insidansının her iki grup arasında farklılık göstermemesi kullanılan ajanlardan başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir.

Analjezik dozda verildiğinde barbitüratların spinal düzeyde antinöseptif etkileri olabileceği bildirilmektedir ^(15,16). Bu durum tiyopental verilen gruptaki hastaların postoperatif ağrı şiddetlerinin ve analjezik gereksinimlerinin düşük olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızdaki bu sonuçlar ile açık kalp cerrahisi uygulanacak olan hastalarda opioidlerin barbitüratlarla kombine edilmelerinin peroperatif farkında olma ve postoperatif hatırlama insidansını ve ağrı şiddetini azalttığını, bununla beraber postoperatif dönemdeki kabus görme, halüsinasyon ve uyku bozukluklarını etkilemediğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Goldman L, Shah MV, Hebden MW: Memory of cardiac anaesthesia. *Anaesthesia* 42:596, 1987.
2. Wilson SL, Vaughan RW, Stephen CR: Awareness, dreams and hallucinations associated with general anaesthesia. *Anesth Analg Current Researches* 54:609, 1975.
3. Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR: Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 46:435, 1991.
4. Mainzer J: Awareness, muscle relaxants and balanced anaesthesia. *Canad Anaesth Soc J* 26:386, 1979.
5. Brimacombe J, Macfie AG: Peri-operative nightmares in surgical patients. *Anaesthesia* 48:527, 1993.
6. Mummaneni N, Rao TLK, Montoya A: Awareness and recall with high dose fentanyl-oxygen anaesthesia. *Anesth Analg* 59:948, 1980.
7. Mark JB, Greenberg LM: Intraoperative awareness and hypertensive crisis during high dose fentanyl-diazepam-oxygen anaesthesia. *Anesth Analg* 62:698, 1983.

8. Hug CC: Is there a role for high-dose opioid anaesthesia in the 1990's? Can J Anaesth 42:R91, 1995.
9. McKenna T, Wilton TNP: Awareness during endotracheal intubation. Anaesthesia 28:599, 1973.
10. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S: Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: Cerebral protection by a barbiturate. Anesthesiology 64:165, 1986.
11. Wang KC: Narcotics are not expected to produce unconsciousness and amnesia. Anesth Analg 62:625, 1983.
12. Kaplan JA: Cardiac anesthesia 3rd ed. WB Saunders Comp. Mexico 1993, p.919.
13. Kim CL: Awareness during cardiopulmonary bypass. American Association of N Anaesthetics Journal 46:373, 1978.
14. Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM: Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. Car J Anaesth 40:922, 1993.
15. Jewett BA, Gibbs LM, Tarasiuk A, Kendig JJ: Propofol and barbiturate depression of spinal nociceptive neurotransmission. Anesthesiology 77:1148, 1992.
16. Anker-Moller E, Spangsberg N, Arendt-Nielsen L, Schultz P, Kristensen MS, Bjerring P: Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. Br J Anaesth 66:185, 1991.

Alındığı tarih: 13 Kasım 1995

Kabul tarihi: 16 Aralık 1995

Açık Kalp Cerrahisi ve Erken Ekstübasyon

Dilek YÖRÜKOĞLU (*), Aslı DÖNMEZ (**)

ÖZET

Bu retrospektif çalışmada, açık kalp cerrahisi uygulanan 212 hastada ameliyatın bitiminden hemen sonra ekstübe edilme insidansı ve entübe kalma nedenleri incelenmektedir.

Hastalara fentanil, etomidat ve pankuronyum ile anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra anestezi idamesinde oksijen, azot protoksit, izofloran, gerektiğinde alfentanil ve atrakuryum kullanılmıştır. Ameliyathanede ekstübasyonu planlanan hastalarda nöromüsküler blok ortadan kaldırıldıktan sonra spontan solunumu yeterli ve uyanık olan hastalar ekstübe edilmişlerdir.

Hastaların 182'si (% 85.85) ameliyatın bitiminden hemen sonra ekstübe edilirken, 30 hasta (% 14.15) ekstübe edilmemiş, 2 hasta (% 0.9) ise tekrar entübe edilmiştir. Otuz hastanın entübe kalma nedenleri başında zayıf sol ventrikül fonksiyonu (% 43.8), kanama (% 40.6), uyku hali ve solunum sıkıntısı (% 12.5) gelmektedir. Ekstübe edilen hastalar derlenme odasında 24-36 saat'lik izlemiden sonra servise çıkarılıp 10. günde taburcu edilmişlerdir.

Sonuç olarak; uygun anestezi ajan seçimi yapıldığında ve hemodinamik stabilite sağlandığında, ameliyattan hemen sonra uygulanacak ekstübasyonun hem yoğun bakım masraflarını hem de mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonları azaltması açısından güvenilir bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: açık kalp cerrahisi, erken ekstübasyon

SUMMARY

Open Heart Surgery and Early Extubation

Two-hundred and twelve patients undergoing open heart surgery are studied retrospectively. Successful early extubation and the reasons for prolonged mechanical ventilation are discussed.

Anesthesia was induced with fentanyl, etomidate and pancuronium. Nitrous oxide in oxygen, isoflurane and increments of alfentanil and atracurium as needed, were used for maintenance of anesthesia.

Of 212 adult patients undergoing open heart surgery 182 (85.85 %) were extubated in the operating room. Two patients needed reintubation because of drowsiness and lack of cooperation. The remaining 30 patients (15.15 %) who had impaired left ventricular function (43.8 %), bleeding (40.6 %), drowsiness and respiratory distress (12.5 %) were not extubated. The extubated patients were observed in the recovery room for 24-36 hours and were dismissed from the hospital on the postoperative 10th day.

In conclusion, following cardiac surgery, patients who are stable hemodynamically and have received an anesthetic that allows early extubation can be extubated safely and this is associated with less cardiopulmonary complications and intensive care costs.

Key words: open heart surgery, early extubation

GİRİŞ

Son zamanlarda yapılan yayınlar, komplikasyonsuz kardiyopulmoner "bypass" (KPB) sonrasında erken trakeal ekstübasyonun morbiditeyi arttırmaksızın postoperatif iyileşme dönemini hızlandırabileceğini bildirmektedir^(1,2).

Açık kalp cerrahisi sonrası gelişen pleural efüzyon ve atelektazi gibi komplikasyonların en aza indirilmesi amacıyla, postoperatif dönemde mekanik ventilasyonun gerekliliğini savunan çalışmalar olmakla birlikte^(3,4), belirli hemodinamik ve solunum kriterleri sağlandığında, olguların erken ekstübe edilmelerinin emin ve yararlı bir yöntem olduğunu vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır^(1,5,6).

Bu retrospektif çalışmanın amacı, açık kalp cerrahisi geçiren 212 hastada ameliyatın hemen bitiminde uygulanan başarılı ekstübasyon insidansını ve

(*) A. Ü. T. F. İbn-i Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

(**) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

ekstübe edilemeyen hastalarda entübe kalma nedenlerini gözden geçirmektedir.

MATERYEL ve METOD

1991-1993 yılları arasında Londra St.Thomas hastanesinde kardiyopulmoner "bypass" geçiren, 17'si kadın, 195'i erkek toplam 212 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastalar ameliyattan önceki gece oral 4 mg lorazepam, ameliyattan bir saat önce ise İM 0.4 mg hyosin ve 10 mg morfin ile premedike edildi. Anestezi odasına gelen hastalara lokal anestezi altında intravenöz kanül yerleştirilmesini takiben 2-5 mg midazolam verildi. Anestezi indüksiyonu 100 µg fentanil, 0.3 mg/kg etomidat ve 0.1 mg/kg pankuronyum ile sağlandı. Endotrakeal entübasyonu takiben radial arter ve sağ internal juguler ven kanülasyonu yapıldı. Anestezi idamesinde KPB öncesinde oksijen, azot protoksit ve izofloran, KPB sırasında ise ek alfentanil ve atrakuryum dozları yapıldı ve pompa yoluyla izofloran kullanıldı. Hemodinamik stabilizasyon için gerektiğinde İV nitrogliserin, α ve β blokerler, metaraminol, fenilefrin gibi ajanlar uygulandı. Hastaların santral ısıları özofagus ısı probu kullanılarak izlendi. Kardiyopulmoner "bypass" pulsatil perfüzyon, "bubble" oksijenasyon ve 32°C'lik sistemik hipotermi ile sağlandı. Pompa akım hızı dakikada 2.4 l/m² olacak şekilde ayalandı.

Yeniden ısınma döneminde arteriyel perfüzyon basınçlarını yeterli düzeyde tutacak şekilde gliseril trinitrat infüzyonu yapıldı. Vazodilatör tedavi ile birlite hastaya kan, taze donmuş plazma ile volüm replasmanı yapıldı.

Cerrahi işlem tamamlandıktan, santral ısı 38°C olduktan ve yeterli sistemik arteriyel basınç sağlandıktan sonra KPB sonlandırıldı. Kardiyopulmoner "bypass"ın sonundan ameliyatın sonuna kadar olan dönemde oksijen, % 66 azot protoksit, % 0.5 konsantrasyonda izofloran, gerektiğinde alfentanil ve atrakuryum verildi. Ameliyathanede ekstübasyonu planlanan hastalarda nöromüsküler blok 5 mg neostigmin ve 0.6 mg glikopirilat ile ortadan kaldırıldı. Postoperatif konfüzyonu önlemek ve tam uyanıklığı sağlamak amacıyla 1-3 mg fizostigmin verildi. Spontan solunumu yeterli ve uyanık olan hastalar ekstübe edildi. Hastalar hemodinamik durum ve oksijen saturasyonu (SpO₂) izlenerek derlenme odasına götürüldü. Postoperatif dönemde 2 mg/saat morfin ile analjezi sağlanırken, hipertansiyon labetalol veya hidralazin ile kontrol altına alındı. Hastaların derin soluk almaları ve öksürmeleri sağlandı. Santral venöz basınç (CVP) 3-5 mmHg olacak şekilde sıvı ve kan replasmanı sürdürüldü. Isıtıcı şilte ve humidifikasyon sistemi ile periferik ısı 33-35°C arasında tutuldu. Hastaların solunum yeterliliği, kan gazları analizi ve sürekli SpO₂ izlenerek belirlendi. Bu hastalar 24-36 saat derlenme odasında yakın olarak gözlemlendikten sonra odalarına çıkarıldı.

İstatistiksel değerlendirme Student's t testi ile yapıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de, yapılan cerrahi girişimler ise Tablo II'de görülmektedir.

Hastaların 182'si (% 85.85) ameliyatın bitiminden hemen sonra ekstübe edilirken, 30 hasta (% 14.15) ekstübe edilmemiştir. Ekstübe edilen hastalardan 2'sinde (% 0.9) uyanmanın uzaması ve solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle yeniden entübasyon gereksinimi olmuştur.

Ekstübe edilen ve edilmeyen hastaların özellikleri incelendiğinde, entübe kalan hastaların yaşlarının diğer gruptan belirgin olarak yüksek olduğu (p<0.05) görülmüştür. Yine ekstübe kalan hastaların hem KPB süreleri hem de kros klemp sürelerinin belirgin olarak daha uzun olduğu bulunmuştur (p<0.05) (Tablo III).

Hastaların entübe kalma nedenleri incelendiğinde zayıf sol ventrikül fonksiyonunun en sık görülen neden olduğu (% 43.8), bunu kanama (% 40.6) ile uyku hali ve solunum sıkıntılarının (% 12.5) izlediği görülmüştür. Preoperatif dönemde psikiyatrik

Tablo I. Demografik özellikler (ortalama±standart sapma)

Yaş (yıl)	59.2±8.66
Cins (K/E)	17/195
Kilo (kg)	69.7±9.0
KPB süresi (dak)	74.2±20.1
Kros-klemp süresi (dak)	37.5±13.9
Greft sayısı	3.0±0.8

Tablo II. Yapılan ameliyat türleri.

		Hasta sayısı	Entübe
Ameliyat cinsi	Koroner arter bypass greftleme (KABG)	197	19
	Mitral kapak replasmanı (MVR)	1	1
	Aort kapak replasmanı (AVR)	7	4
	AVR+MVR	3	3
	AVR+KABG	1	1
	MVR+KABG	3	2
Toplam		212	30
	İkinci operasyon (Redo)		
	KABG	13	5
	Kapak replasmanı	4	2

Tablo III. Ekstübe edilen ve edilmeyen hastaların özellikleri.

	Ekstübe	Entübe
Yaş (yıl)	58.67±8.15	62.86±10.92*
KPB zamanı (dak)	71.88±17.74	89.61±27.37*
Kros klemp zamanı (dak)	35.94±11.86	43.64±20.85*

* $p < 0.05$

Tablo IV. Hastaların entübe kalma nedenleri.

Zayıf sol ventrikül fonksiyonu	14	(% 43.8)
Kanama	13	(% 40.6)
Uyku hali ve solunum sıkıntısı	4	(% 12.5)*
Psişik bozukluk	1	(% 3.1)

* Tekrar entübe edilen 2 hasta bu grup içindedir.

bozukluğu olan bir hastanın ekstübasyonu uygun görülmemiştir (Tablo IV). İki hasta tam olarak uyanıklık sağlanamadığı ve yeterli solunum yapamadıkları için ekstübe edilmemişlerdir. Ekstübe edilen hastalardan 2'si daha sonra solunum sıkıntısı nedeniyle sedatize edilerek tekrar entübe edilmişlerdir. Yine entübe kalan hastalardan 7'sinin (% 23.3) ikinci kez açık kalp cerrahisi geçiren hastalar olması, yapılan ameliyat türünün de entübe kalma nedenleri arasında önemli yer tuttuğunu göstermektedir (Tablo II).

Ekstübe edilen hastaların derlenme odasındaki izlemi süresinde SpO₂ değerlerinin ve periferik ısılarının giderek yükseldiği izlenmiştir (Tablo V).

Tablo V. Ekstübe edilen hastaların yoğun bakımdaki oksijen saturasyonları (SpO₂) ve periferik ısıları (ortalama±standart sapma).

	SpO ₂ (%)	Periferik ısı (°C)
Ekstübasyondan hemen sonra	98.31±0.8	32.0±1.5
Postoperatif 1. saat	98.72±0.71	34.1±1.7
Postoperatif 2. saat	99.1±0.5	34.5±1.6

TARTIŞMA

Kardiyopulmoner "bypass" sonrasında uygulanan mekanik ventilasyon uzun yıllardan beri kullanılan standart bir yöntemdir. Koroner arter cerrahisi ve anestezi tekniklerinin son 20 yıl içinde giderek ilerlemesi uzun süreli postoperatif solunum desteği uygulamasının tekrar gözden geçirilmesine neden olmuştur (7).

Açık kalp cerrahisi sonrası mekanik ventilasyonun, kalp ve akciğerlerin işini azalttığı düşünülmekle birlikte (8), miyokard ve solunum fonksiyonları iyi olan hastalarda postoperatif oksijen tüketimindeki artışın fazla olmadığını ve bu hastaların ekstübe edilebileceğini bildiren çalışmalar da vardır (9). Genel anestezi, atelektazi gelişimine yol açarak ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltarak oksijenasyonda hafif bozulmaya neden olabilir. Ancak KOAH'ı veya başka bir akciğer hastalığı olmayan hastalarda genel anestezinin gaz değişimi üzerine olan olumsuz etkisinin önemli olmadığı ve genellikle geçici olduğu bildirilmektedir (10). Yapılan bir çalışmada açık kalp cerrahisinden sonra 1. günde saptanan, başta atelektazi olmak üzere radyolojik akciğer değişiklikleri ventile edilen hastalarda % 60-84, erken ekstübe edilenlerde % 37 olarak bulunmuştur (11). Yine erken ekstübasyonun pulmoner komplikasyonları azalttığını ve yoğun bakım ünitesindeki kalış süresini kısalttığını bildiren çalışmalar da vardır (5,6). Bu çalışmalar, uygun kriterlerin sağlandığı durumlarda KPB geçiren hastaların erken ekstübasyonlarının belirgin bir oksijenasyon bozukluğuna, dolayısı ile hemodinamik instabiliteye neden olmayacağını göstermektedir.

Ameliyattan sonra entübe kalacak hastaların seçiminde önemli olan faktörler yaş, preoperatif durum, anestezi tekniği, yapılacak girişim, KPB süresi ve hastanın ameliyat sonundaki durumudur. Ameliyat sonunda hastanın bilincinin tam olarak yerine gelmesi, koruyucu refleks ve nöromusküler fonksiyonlarının yeterli olması ekstübasyon için önemli koşullardır. Bu durumda kısa etkili opioid ve kas nöromusküler blokerlerin ve düşük konsantrasyonlarda inhalasyon ajanlarının kullanılması uygundur. Yine stabil hemodinami, yeterli oksijenasyon, kanama ve hipovoleminin olmaması, ayak baş parmağı periferik ısısının 30°C'nin üzerinde olması ekstübasyon için gereken önemli kriterlerdir (8).

Erişkin ve çocuklarda KPB'den sonra erken ekstübasyonun başarı ile uygulandığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (1,8). Bu çalışmalarda hastaların büyük bir çoğunluğu (% 65-86) ekstübe edilebilirken diğer hastalar solunum sıkıntısı ve kardiyak fonksiyon bozukluğu nedeniyle ekstübe edilmemişlerdir. Bizim çalışmamızda, 212 hastadan 182'si (% 85.85) ameliyat masasında ekstübe edilirken, 30 hasta

(% 14.15) ekstübe edilmemiş, ekstübe edilen 2 hastada (% 0.9) uyanmanın uzaması ve solunum sıkıntısı nedeniyle tekrar entübasyon gerekmiştir. Hastaların entübe kalma nedenlerinin başında sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kanama gelmektedir. Bunda ventrikül fonksiyonları bozuk olan ve daha önceden açık kalp cerrahisi geçirmiş hastaların tekrar ameliyat edilmiş olmalarının payı oldukça fazladır.

Hasta grubumuzda, entübe kalan hastaların KPB ve kros-klemp süreleri diğer gruba oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Kardiyopulmoner "bypass" süresi hemen daima cerrahi girişimin kompleksliğini yansıtmaktadır⁽⁸⁾ ve dolaşım arestinin uzun olması bilincin geri dönmesini de geciktirebilmektedir. Hastaların ekstübasyon kriterlerini yeterince tamamlamamalarını kısmen buna bağlamaktayız.

Son yıllarda daha yaşlı hasta popülasyonunun ameliyat edilmesi ve 60 yaştan sonra solunum rezervinin azalıyor olması, postoperatif dönemdeki solunum bozukluğundan sorumludur^(12,13). Çalışmamızda da entübe kalan hasta grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olması bu görüşü desteklemektedir.

Trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonun istenmeyen etkileri akciğer enfeksiyonları, barotravma, hemodinamik instabilite, subglottik ödem, trakeal stenoz riskleri, rahatsızlık hissi ve sedasyon gereksinimidir⁽¹⁾. Gerek sedasyon gerekse de anestezi induksiyonu ve idamesinde yaygın olarak kullanılan opioid ajanların solunum sayısını ve dakika volümünü azaltmak gibi önemli yan etkileri olduğu bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Yüksek doz sedatif ve analjeziklere bağlı entübasyon süresi gereksiz yere uzayabilmektedir. Bu çalışmada hem anestezi induksiyonunda hem de idamesinde etomidat, alfentanil ve atrakurium gibi kısa etkili ajanlar ve düşük doz inhalasyon ajanları kullanıldığı için, çoğu hastada uyanma ve nöromüsküler fonksiyonda geri dönmeye bir sorun ile karşılaşılmamıştır.

Hipotermik KPB sonrasında sıklıkla gelişebilen titreme, vücut oksijen gereksinimini iki kat artırarak miyokard üzerine aşırı yük getirebildiğinden⁽¹⁵⁾ ekstübasyondan önce normoterminin sağlanması önemlidir⁽¹⁶⁾. Ayak baş parmağından ölçülen periferik ısının 32°C'nin altında olması hemen daima

SvO₂ düşüklüğü ile birlikte⁽¹⁾. Dolayısıyla periferik ısı ölçümü dolaşımın durumu hakkında bilgi vermektedir. Yeniden ısınma döneminde uygulanan aktif ventilatör tedavisi KPB sonrasında ısı düşmesini minimale indiren bir tekniktir⁽⁶⁾. Bu tekniğin uygulanması sonucunda hastaların periferik ısı ortalamalarında postoperatif dönemde düşme olmadı ve bu yolla periferik dolaşım ve kardiyovasküler stabilite sağlandı.

Başarı ile ekstübe edilen 180 hasta, postoperatif ilk 24-36 saat genel derlenme odasında gözlem altında tutulduktan sonra servise çıkarılıp 10. günde taburcu edildiler. Normotermi ve kardiyovasküler stabilite sağlandığında mekanik ventilasyona devam edilmesi yarar sağlamamakta, hatta yoğun bakım masraflarını ve kardiyopulmoner morbiditeyi artırabilmektedir⁽⁶⁾. Bu hastalarda yoğun bakım gereksinimi ve mekanik ventilasyon komplikasyonlarının olmaması dolayısıyla masrafların da azalması postoperatif mekanik ventilasyonun çoğu zaman gerekmediğini göstermektedir.

Erken ekstübasyon terimi her ne kadar zamanından önce ekstübasyon gibi algılanabilirse de, kontrendikasyonu bulunmayan durumlarda her hastanın ekstübe edilebileceği kanısındayız.

Sonuç olarak; KPB sonrasında hemodinamik olarak stabil olan hastalarda, uygun anestezi ajan seçimi yapıldığında erken ekstübasyon uygulanması, gerek yoğun bakım masraflarını gerekse de mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonları azaltması nedeniyle güvenli bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Prakash O, Jonson B, Meij S, Bos E, Hugenoltz PG, Nauta J, Hekman W: Criteria for early extubation after intracardiac surgery in adults. *Anesth Analg* 56:703, 1977.
2. Klineberg PI, Geer RT, Hirsh RA, Aukburg SJ: Early extubation after coronary artery bypass graft surgery. *Crit Care Med* 5:272, 1977.
3. Gale GD, Teasdale SJ, Sanders DE, Bradwell PJ, Russell, Solaric B, York JE: Pulmonary atelectasis and other respiratory complications after cardiopulmonary bypass and investigation of aetiological factors. *Canad Anaesth Soc J* 26:15, 1979.
4. Taggard DP, El-Filky M, Carter R, Bowman A, Wheatley DJ: Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 56:1123, 1993.
5. Barash PG, Lescovich F, Katz JD, Talner NS, Stansel HC: Early extubation following pediatric cardiothoracic operation: a viable alternative. *Ann Thorac Surg* 29:228, 1980.
6. Aps C, Hutter JA, Williams BT: Anaesthetic management and postoperative care of cardiac surgical patients in a general recovery ward. *Anaesthesia* 41:533, 1986.

7. Russell GN: Current aspects of cardiac anaesthesia. Anaesthesia Rounds 1991.
8. Schuller JL, Bovili JG, Nijveld A, Patrick MR, Marcelletti C: Early extubation of the trachea after open heart surgery for congenital heart disease. Br J Anaesth 56:1101, 1984.
9. Thung N, Herzog P, Christlieb IC, Thompson WM, Dammann JF: The cost of respiratory effort in postoperative cardiac patients. Circulation 28:552, 1963.
10. Matthay MA, Wiener-Kronish JP: Respiratory management after cardiac surgery. Chest 95:424, 1989.
11. Karis JH: Hypothermia after cardiopulmonary bypass in man. Anesthesiology 56:234, 1982.
12. Evans TI: The physiologic basis of geriatric general anesthesia. Anesth Intensive Care 1:319, 1973.
13. Craig DB, McLeskey CH, Mitenko PA, Thomson IR, Janis KM: Geriatric anaesthesia. Can J Anaesth 34:156, 1987.
14. Catley DM, Thornton C, Jordan C, Lehane JR, Royston D, Jones JG: Pronounced episodic oxygen desaturation in the postoperative period: Its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. Anesthesiology 63:20, 1985.
15. Guffin A, Girard D, Kaplan JA: Shivering following cardiac surgery: Hemodynamic changes and reversal. J Cardiothorac Anesth 1:24, 1987.
16. Quasha AL, Loeber N, Feeley TW, Ulliyot DJ, Roizen MF: Postoperative respiratory care: A controlled trial of early extubation following coronary-artery bypass grafting. Anesthesiology 52:135, 1980.

Alındığı tarih: 16 Mayıs 1995

Kabul tarihi: 28 Temmuz 1995

Açık Kalp Cerrahisinde Heparin Rezistansı ve Antitrombin III Kullanımı (Olgu Sunumu)

Meral KANBAK (*), Elif BAŞGÜL (*), Erhan BULUTÇU (**), Ülkü AYPAR (***), İlhan PAŞAOĞLU (****)

ÖZET

Açık kalp cerrahisinde koagülasyonun inhibe edilmesi için yüksek dozda heparine gereksinim vardır. Fakat bazı vakalarda heparin rezistansı nedeniyle antikoagülasyon yeterli ölçüde başarılamamakta, bunun nedenleri ve mekanizması ise henüz tam olarak bilinmemektedir.

Biz de bir olguda kardiyopulmoner "bypass" (KPB) öncesinde heparin rezistansı saptadık. KPB sırasında heparin rezistansı gözlediğimiz ikinci olgumuzda ise birlikte Antitrombin III (AT III) aktivitesinde azalma saptadık. Her iki olguya da AT III (Atenativ) vererek güvenilir ölçüde antikoagülasyonu sağladık.

Bu iki olgu nedeniyle heparin rezistansının olası durumları ve tedavisi tartışıldı.

Anahtar kelimeler: heparin rezistansı, antitrombin III, AT III aktivitesi, açık kalp cerrahisi

SUMMARY

Heparin Resistance and Antithrombin III Administration in Open Heart Surgery (Case Report)

High doses of heparin is necessary to inhibit coagulation in open heart surgery. In some cases, anticoagulation can not to be achieved completely due to heparin resistance with unclear reasons and mechanisms.

We observed heparin resistance before cardiopulmonary bypass (CPB) in one cases. In another case, we observe heparin resistance and additional AT III activity decrease during CPB. We administered AT III (Atenativ) to treat heparin resistance and we achieved sufficient anticoagulation in both cases.

The reasons and the treatment of heparin resistance related to these two cases were discussed.

Key words: heparin resistance, antithrombin III, AT III activity, open heart surgery

GİRİŞ

Açık kalp cerrahisinde trombozisi ve bunun zararlı etkilerini önlemek için koagülasyonun inhibe edilmesi gereklidir. Heparin ise etkisinin hemen başlaması ve protamin ile hızla revers edilmesi nedeniyle seçilen bir antikoagülandır. Bazı durumlarda aktive edilmiş koagülasyon zamanının (ACT-activated clotting time, Hemochron 801) terapötik seviyeye çıkarılması için aşırı miktarda heparin gereksinimi olduğu bildirilmiştir, bu durum "heparin rezistansı" olarak tanımlanmakta ve çok ender görülmektedir.

Nedenleri arasında AT III eksikliği düşünülmekte ise de mekanizması tam olarak bilinmemektedir ⁽¹⁾. Son yıllarda miyokard iskemi ve infarktüs tedavisinde heparin infüzyonunun geniş kullanımı, kardiyak cerrahi sırasında heparin rezistansının artan ölçüde problem olmasına yol açmıştır. Tedavisinde taze donmuş plazma gibi AT III içeren solüsyonlar verilmesinin yararlı olduğu bildirilmektedir ⁽²⁾.

Biz de heparin rezistansı saptadığımız ve AT III (Atenativ) uygulayarak yeterli antikoagülasyonu sağladığımız iki olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU-1

5 yıldır eforla oluşan nefes darlığı yakınmalarının giderek artması üzerine hastanemize başvuran 51 yaşında bayan hastanın, özgeçmişinde 25 yaşında akut eklem romatizması geçirmesi dışında başka bir özellik yoktu. Hasta isoptin (1x80 mg), digoksin (1x1 tb), triamteril (haftada 1 gün) ve sinopryl (1x1/2 tb) kullanıyordu. Fizik

(*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Doç. Dr.

(**) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

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

(****) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

incelemesinde sistem bulguları normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar bulgularında biyokimya değerleri normal sınırlarda (Hb: % 12 g/dl, BK: 9300, BUN: % 23, LDH: 451, Ca: 9.8 mg) bulundu. Renkli ekokardiyografi de mitral kapakta darlık örneği ve 9 mmHg'lık gradient, Pulmoner ve Triküspit kapakta 1+ yetmezlik, pulmoner arter basıncının 33 mmHg olduğu gözlemlendi. Elektrokardiyografisinde (EKG) atrial fibrilasyon vardı. Hastaya mitral kapak replasmanı yapılması planlanmıştı.

Hasta operasyondan 45 dk önce diazepam 10 mg ile oral olarak premedike edildikten sonra operasyon odasına alındı. Periferik venöz, arterial ve santral kanülasyonlar (internal juguler venden) yapıldıktan sonra anestezi induksiyonu hipnomidat 20 mg, fentanil 0.3 mg ve traktium 45 mg ile gerçekleştirildi. Anestezi isofluran % 1 konsantrasyonunda, O₂-N₂O % 50-50 ve fentanil ile sürdürüldü. Sternotomi yapıp perikart açıldıktan sonra heparin sülfat 300 Ü/kg olacak şekilde (toplam 175 mg) cerrah tarafından sağ atriüma verildi. Heparin öncesi alınan ACT değeri (Hemochron 801) 83 sn olarak bulundu. Heparinden 5 dk sonra alınan ACT değeri 285 sn bulundu. Kontrol değerlerinin düşük gelmesi üzerine toplam 150 mg heparin farklı flakonlardan ilave edildi (toplam 590 Ü/kg). ACT değerinin 354 sn olması üzerine hastaya 1000 Ü AT III (Atenativ) verildi. AT III'ten 15 dk sonra ACT değerinin 395 sn olması üzerine kardiyopulmoner "bypass"a (KPB) başlandı. KPB sırasında ACT değerleri 450 sn üzerinde seyretti. Mitral kapak replasmanı tamamlandıktan sonra pompadan çıkıldı. Aort klempe süresi 42 dk, KPB süresi 55 dk oldu. KPB sonrası ACT değeri ve protamin doz hesaplamasına göre toplam 200 mg protamin hidroklorid periferik venöz yoldan 3 dk'da verildi. Kontrol ACT değeri 95 sn bulundu (Tablo I). Operasyon tamamlandıktan sonra hasta ekstübe olarak yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın 24 saat süresince 650 cc drenajı oldu. 2 Ü tam kan verildi. Hasta 1 hafta sonra taburcu edildi.

Tablo I. Olgunun ACT değerleri ve uygulanan heparin ve protamin miktarları.

Saat	ACT (sn)	Heparin (Ü)	Toplam heparin (Ü/kg)	Isı (°C)	Protamin (mg)	Diğer
8:45	83			36.5		
9:00		17500	318			
9:10	285					
9:20		5000 Ü	409			
9:25	303					
9:35		5000 Ü	500			
9:40	346					
9:50		5000 Ü	590			
9:55	354					
10:05						AT III, 1000 Ü
10:10	390					
10:20	395					KPB'a geçildi
10:30	450			30		
10:45	490			31.5		
11:09	499					
11:15	496			37		KPB'tan çıkıldı
11:25					175	
11:35	111				25	
11:45	95					

OLGU SUNUMU 2

9 gün önce şiddetli göğüs ağrısı öyküsü ile hastanemize başvuran 43 yaşında erkek hasta postmiyokard infarktüsü anjinası tanısı ile servise yatırıldı. Hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik inceleme bulguları normaldi. Laboratuvar bulgularında biyokimya değerlerinin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. EKG'de infero-postero lateralde eski miyokard infarktüsü gözlemlendi. Koroner anjiyografide sol ana damar ve 3 damar hastalığı saptandı ve diltizem (3x60 mg), dideral (3x40 mg), monoket (3x40 mg); drentin (3x1 tb) ve heparin 3x5000 Ü sc başlandı. Hasta 7 gün bu tedavileri aldıktan sonra koroner "bypass" yapılmak üzere operasyona alındı. Operasyondan önceki gece ve operasyon sabahı heparin dozunu almadı.

Hasta 10 mg diazepam ile oral olarak premedike edildi. Periferik venöz, arterial ve internal juguler venden santral kanülasyonlar yapıldıktan sonra anestezi induksiyonu hipnomidat 20 mg, fentanil 0.2 mg, norkuron 6 mg ile gerçekleştirildi. Anesteziye isofluran % 1 konsantrasyonunda, O₂-N₂O % 50-50 ve fentanil ile devam edildi. Sternotomiden sonra heparin sülfat 300 Ü/kg olacak şekilde (toplam 29000 Ü) cerrah tarafından sağ atriüma verildi. Heparin öncesi alınan ACT değeri 103 sn olarak bulundu. Heparinden 5 dk sonra alınan ACT değerinin 395 sn bulunması üzerine 5000 Ü heparin ilave edildi. Kontrol ACT değeri 506 sn gelmesi üzerine kardiyopulmoner "bypass"a (KPB) geçildi. Priming volüme 5000 Ü heparin koyuldu. Sistemik hipotermi uygulandı, aort klempe edildi, potasyumlu kardiyopleji verildi.

KPB sırasında alınan ACT değerinin (28°C'de) düşük gelmesi üzerine toplam 15000 Ü heparin daha ilave edildi (toplam 515 Ü/kg) (Tablo II). ACT değerinde yükselme

Tablo II. Olgunun ACT değerleri, uygulanan heparin ve protamin miktarları.

Saat	ACT (sn)	Heparin (Ü)	Toplam heparin (Ü/kg)	Isı (°C)	Protamin (mg)	Diğer
9:00	103					
9:25		29000	305			
9:30	398					
9:40		5000	357			
9:45	506					
9:55						KPB'a geçildi
10:05	430			28		
10:20	380					
10:30		5000	401			
10:35	360					
10:45		10000	515			
10:50	375					AT aktivitesi: % 10
11:00						AT III 1000 Ü
11:05	385					Aort klempe kalktı
11:20	445			33		AT III aktivitesi: % 20
11:30	480			35		
11:45	485			36.5		AT III aktivitesi: % 67
11:50				37		KPB'tan çıkıldı
11:55	475					
12:05					260	
12:15	105					
12:30	103					

Tablo III. Heparin rezistansı nedenleri.

1. AT III eksikliği ve/veya aktivite azalması (Primer veya sekonder)
2. Preop. heparin tedavisi
3. Preop. nitrogliserin tedavisi
4. Preop. streptokinaz tedavisi
5. Enfektif endokardit
6. Ototransfüzyon uygulanması
7. Sol ventrikül anevrizması veya trombus varlığı
8. İntraaortik balon uygulaması
9. Neonatal respiratuar distress sendromu
10. Şok
11. Gebelik
12. Tüketim koagülopatisi
13. Oral kontraseptif kullanımı

olmaması üzerine ölçülen protrombin zamanı (PT): 27.5 sn, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 240 sn üzerinde (normali 25-47 sn), fibrinojen miktarı 173 mg/dl (normali 144-430 mg/dl), trombin zamanı (TT) 60 sn üzerinde (normali 15-21 sn) ve antitrombin III aktivitesi % 10 (normali % 80-120) olarak bulundu. Bunun üzerine hastaya AT III 1000 Ü verildi. ACT değerinde gidecek artma olduğu gözlemlendi. 20 dk sonraki AT III aktivitesi % 20, PT 25 sn, aPTT 240 sn üzerinde, fibrinojen 184 mg/dl, TT 60 sn üzerinde bulundu. 40 dk sonraki AT III aktivitesinin ise % 67'ye yükseldiği gözlemlendi. AT III verildikten sonra ACT değerleri 400 sn üzerinde seyretti. Safen ven anastomozları tamamlandıktan sonra (sol internal mammarian arter + 5'li safen "bypass") KPB'tan çıkıldı (Aort klemp süresi 68 dk, KPB süresi 110 dk). KPB sonrası ACT değeri ve protamin doz hesaplamasına göre 260 mg protamin hidroklorid periferik venöz yoldan 3 dk'da gidecek şekilde verildi. Kontrol ACT değeri 103 sn bulundu (Tablo II).

Operasyon tamamlandıktan sonra hasta ekstübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Postoperatif 24 st'lik drenajı 750 cc oldu ve toplam 4 Ü kan verildi. 10 gün sonra taburcu edildi.

TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinde KPB sırasında sistemik anti-koagulan ile, koagülasyonun oluşmadan önlenmesi gereklidir. Bu amaçla da trombini inhibe edici ve fibrin jenerasyonunu önleyici etkisi olan heparin kullanılmaktadır. Heparinin etkisini monitörize etmek için en yaygın kullanılan yöntem ise ACT ölçülmesidir ⁽¹⁾.

ACT ilk olarak Hill ⁽³⁾ tarafından heparin ve protamin dozunu hesaplamak amacı ile KPB sırasında kullanılmaya başlanmıştır. KPB sırasında yeterli antikoagülasyonun oluşması için ACT değerinin 400-480 sn üzerinde tutulması gereklidir. 400 sn'nin altında yetersiz antikoagülasyona bağlı olarak bazı

koagülasyon aktiviteleri ve fibrin formasyonunun KPB sırasında devam etmesi ya da fibrinolitik sistemin aktive olması ve bradikinin üretimi nedeniyle sirkülasyonda az miktarda fibrinopeptid-A bulunabilir. Bu da filtrelerde mikrotrombosa, dolaşımda fibrin monomerlerinin bulunmasına ve klinik olarak belirgin fibrinolizise yol açabilir ^(1,4).

Heparine bağlı antikoagülasyon bazen heparin rezistansı nedeni ile tam olarak başırlamayabilir. Eğer hastada heparin rezistansından şüphelenilirse, uygulanan heparin dozu ve kalitesi (etkinliği), heparin konsantrasyonu ve heparin monitörizasyonu etkileyen faktörlerin yeniden gözden geçirilmesi gereklidir ⁽⁴⁾. Birçok hastalıkta ve medikal durumda heparin rezistansının olduğu bildirilmişse de (Tablo III), bu konuda çok az sayıda yayın vardır ve hepsi de olgu sunumu şeklindedir ^(2,5-10).

Heparin rezistansının mekanizması ise henüz tam olarak bilinmiyorsa da AT III'teki değişiklik, sayısında azalma veya aktivitesindeki azalmanın heparin rezistansına aracılık ettiği tahmin edilmektedir ^(4-6,11,12). AT III, karaciğer parankim hücreleri tarafından sentezlenen bir plazma proteindir ve serin proteazların inhibitörü olarak işlev görür. Tüm pıhtılaşma enzimleri serin proteazları olduğu için AT III tarafından inaktive olurlar. Konjenital AT III eksikliği ilk kez 1965 yılında Egeberg ⁽¹³⁾ tarafından tanımlanmıştır. 1/5000-1/10000 oranında görülen ve otozomal olarak iletilen bu hastalığın klinik tanısı nispeten genç yaşta (15-40 yaş) bir hastada staz, travma, gebelik, doğum kontrol hapı kullanımı, sepsis, malignite gibi risk faktörleri altında bir venöz tromboz geliştiğinde veya trombozla ilgili güçlü bir aile öyküsü varlığında ya da yaygın tromboz tedavisi sırasında belirgin bir heparin rezistansı görülmesi durumunda klinisyenin şüphelenmesi ile koyulabilir ⁽¹⁴⁾.

Alternatif bir mekanizmaya göre ise; aktif koagülasyon sırasında devam eden trombosit agregasyonu sonucu trombosit faktör 4'ün salındığı ve bunun heparini nötralize ederek heparine cevabını azalttığı ileri sürülmektedir ^(6,7). Ayrıca heparinin plazma proteinlerine bağlanması ile dağılım volümünün etkilendiği ve heparine rezistans olduğu düşünülmektedir ⁽¹⁵⁾.

Heparin rezistansı saptanan olgularda KPB'a geçmek

için heparin ilavesi ile ACT'yi arttırmak genellikle yeterli olabilmektedir. ACT'yi 400 sn veya üzerinde tutmak için 600 Ü/kg dozuna kadar heparin gerek-tilmektedir (12). AT III içeren taze donmuş plazma verilmesinin AT tüketimini düzelterek ACT'yi uygun seviyeye yükseltebileceği bildirilmektedir (2). Heparin rezistansında AT III kullanımı ile ilgili yayın ise bulunmamaktadır.

1. olgumuzda KPB öncesi dönemde toplam 32500 Ü (589 Ü/kg) heparin uygulamamıza rağmen ACT'yi yeterli düzeye çıkaramayınca 1000 Ü AT III uyguladık. 15 dk sonra ACT'nin 495 sn olması üzerine KPB'a geçildi ve pompa süresince ACT 450 sn üzerinde seyretti, ilave heparin gereksinimi olmadı. Bu hastada AT III seviyesine veya aktivitesine bakamadık, fakat KPB öncesi gözlediğimiz heparin rezistansının AT III'ün primer veya sekonder eksikliğine bağlı olabileceğini düşündük.

2. olgumuz da KPB sırasında gözlediğimiz heparin rezistansı ise preoperatif dönemde uygulanan heparin tedavisine bağlı olabilir. AT III aktivitesinin de çok düşük olması, preoperatif heparin uygulamasına bağlı sekonder olabileceği gibi, konjenital AT III

eksikliğine bağlı primer de olabilir (olgumuzda sol ventrikül anevrizması veya trombus yoktu). Preope-ratif heparin uygulanan olgularda AT III yarı ömrü-nün % 25 azaldığı, ayrıca intravenöz veya subkütan heparin uygulaması sırasında ise plazma AT III seviyesinin % 17-33 azaldığı gösterilmiştir (1). Uygulanan 1000 Ü Atenativ ile AT III aktivitesinin % 10'dan % 67'ya kadar yükseldiği, ACT değerinin de artarak 30 dk sonra 480 sn üzerine çıktığı göz-lenmiştir. AT III verilmesinden sonra KPB sonuna kadar ilave heparin gereksinimi olmamıştır.

KPB sırasında yetersiz antikoagülasyon olması, he-mostatik sistemin düşük seviyede aktive olmasına, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin tüketimine yol açmaktadır (2). Bu da postoperatif dönemde ka-nama ile kendini göstermektedir. Bizim olgularımız-da postoperatif dönemde aşırı kanama gözlenme-miştir.

Sonuç olarak; potansiyel komplikasyonları minima-lize etmek için, heparin rezistansının olası durumla-rına karşı uyanık olunması, KPB öncesi ve sırasında yeterli heparin antikoagülasyonunun iyi araştırıl-ması, heparin rezistansı saptanan olgularda ise AT

✂-----

GÖĞÜS-KALP-DAMAR ANESTEZİ VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ DERGİSİ ABONE FORMU

ADI VE SOYADI :

ÜNVANI :

EV ADRESİ :

İŞ ADRESİ :

TEL. : EV: İŞ:

FAKS :

DERGİYİ; ☐ EV ADRESİME, ☐ İŞ ADRESİME İSTİYORUM.

III uygulamasının düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Horrow J: Management of coagulation and bleeding disorders. In: Kaplan JA: Cardiac Anesthesia. 3rd Ed. WB Saunders Company. Philadelphia 951, 1993.
2. Sabbagh AH, Chung GKT, Shuttleworth P, Applegate BJ, Gabriel W: Fresh Frozen Plasma: A solution to heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The Annals of Thoracic Surgery 37(6):466, 1984.
3. Hill JD, Dontigny L, de Val M, Mielke H Jr: A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation. Ann Thorac Surg 17:129, 1974.
4. Young JA, Kisker CT, Doty DB: Adequate anticoagulation time during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. Ann Thorac Surg 26:231, 1978.
5. Anderson EF: Heparin resistance prior the cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 64:504, 1986.
6. Habbab MA, Jacob IH: Heparin resistance induced by intravenous nitroglycerin. Arch Intern Med 147:857, 1987.
7. Lepor NE, Amin DK, Berberian L, Shah PK: Does

nitroglycerin induce heparin resistance? Clin Cardiol 12:432, 1989.

8. Mummaneni N, Istambouli M, Pifarre R, El-Etr AA: Increased heparin requirements with autotransfusion. J Thoracic and Cardiovascular Surgery 86(3):446, 1983.

9. Staples MH, Dunton R, Korlson KJ: Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping. Ann Thorac Surg 57:1211, 1994.

10. Berk SI, Grunwald A, Pal S, Bodenheimer MM: Effects of intravenous nitroglycerin on heparin requirements in coronary artery disease. The Am J of Cardiology 72:393, 1993.

11. Hashimoto K, Yamagishi M, Gasaki T, Nakono M, Kurosawa H: Heparin and Antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: Correlation with subclinical plasma coagulation. Ann Thorac Surg 58:799, 1994.

12. Soloway HB, Christiansen TW: Heparin anticoagulation during cardiopulmonary bypass in an antithrombin deficient patient. Implications relative to the etiology of heparin rebound. Am Society of Clinical Pathologists 73(5):723, 1980.

13. Egeberg D: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh 13:516, 1965.

14. Karl R, Garlick I, Zarins C, Cheng E, Chediak J: Surgical implications of Antithrombin III deficiency. Surgery 89(4):429, 1981.

15. Young E, Pris M, Levna MN: Heparin binding to plasma proteins, on important mechanism of heparin resistance. Thrombosis and Haemostasis 67(6):639, 1992.

Alındığı tarih: 27 Kasım 1995

Kabul tarihi: 15 Aralık 1995

Pul

Sayın Doç. Dr. HÜSEYİN ÖZ

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı
34303 Aksaray/Cerrahpaşa-İstanbul