

# Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım

Derneği Dergisi

Cilt/Volume 11  
Sayı/Number 3-4  
EYLÜL-ARALIK 2005

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

Editör:  
**HÜSEYİN ÖZ**

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



Yıldız Posta Cad.  
Sinan Apt. No: 36 D.66-67  
34349 Gayrettepe-İSTANBUL  
Tel: 288 05 41 - 288 50 22  
Fax: 211 61 85  
e-mail: info@logos.com.tr  
web: http://www.logos.com.tr

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

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

ABBOTT LABORATUVARLARI  
A.Ş.'nin  
Katkılarıyla Yayınlanmıştır.

## İÇİNDEKİLER

|  |                |
|--|----------------|
| <b>Perioperatif Pulmoner Hipertansiyon</b>                           |                |
| Perioperative Pulmonary Hypertension                                 |                |
| <i>L. KILIÇKAN</i> .....   | <b>88-95</b>   |
| <b>Hemorajik ve Septik Şok Modeli Oluşturulan Sıçanların</b>         |                |
| <b>Ekzojen Vazopressine Verdikleri Hemodinamik Yanıtların</b>        |                |
| <b>Değerlendirilmesi</b>   |                |
| Evaluation of the Hemodynamic Responses to the Exogen                |                |
| Vasopressin in Rats with Hemorrhagic and Septic Shock Model          |                |
| <i>İ. ATAKAN, A. BİLİR, S. EKEMEN, B. SIRMAGÜL, K. EROL,</i>         |                |
| <i>B. TANRIVERDİ</i> .....   | <b>96-101</b>  |
| <b>Anestezi İndüksiyonunda Remifentanil ile Birlikte Kullanılan</b>  |                |
| <b>Propofol ve Midazolamin Hemodinami ve Entübasyon</b>              |                |
| <b>Koşullarına Etkilerinin Karşılaştırılması</b>                     |                |
| Comparison of the Effects of Propofol or Midazolam or                |                |
| Haemodynamy and Intubating Conditions When Combined with             |                |
| Remifentanil for Anaesthesia Induction                               |                |
| <i>G. U. SİVRİKAYA, A. HANCI, M. K. EROL, H. ENHOŞ</i> .....         | <b>102-106</b> |
| <b>Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Kardiyoplejik Kardiyak</b>      |                |
| <b>Arest Tekniği ile Fibrilasyonda Aralıklı Aortik Kros-Klempeme</b> |                |
| <b>Tekniğinin Klinik ve Laboratuvar Veriler Açısından</b>            |                |
| <b>Karşılaştırılması</b>   |                |
| Comparison of Clinical and Laboratory Values in Cabg Operations      |                |
| done Either with Intermittent Aortic Cross-Clamping with             |                |
| Fibrillation or Blood Cardioplegic Arrest                            |                |
| <i>H. YAZICIOĞLU, S. MUSLU, A. T. ULUS, Ö. ERDEMELİ</i> .....        | <b>107-111</b> |

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

# Yayın Kurulu

## Editör

Hüseyin Öz

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

## Editör Yardımcıları

Lale Yüceyar

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uz. Dr. Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs-Kalp-Damar Cer. Mer., Anesteziyoloji Kliniği, Uz. Dr.

Türkan Kuddisioglu

## Ü Y E L E R

Fatma Aşkar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

İşk Aydını

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji

Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Tülin Aydoğdu Titiz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Zuhal Aykaç

Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar

Cerrahi Merkezi, Anesteziyoloji Kliniği, Prof. Dr.

Osman Bayındır

Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Florence

Nightingale Hastanesi, Prof. Dr.

Ismail Hakkı Cinel

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Emre Çamci

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji

Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Enver Dayoğlu

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp

Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Sacide Demiralp

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Murat Demirtaş

Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar

Cerrahi Merkezi, Doç. Dr.

Aşlı Dönmez

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Pınar Durak

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Anesteziyoloji

Kliniği, Doç. Dr.

Özcan Erdemli

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi,

Anesteziyoloji Kliniği, Doç. Dr.

Hülya Erolçay

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji

Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Çiğdem Evren

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

## 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 yayımlar.

3. Dergi 3 ayda bir çıkar ve dört sayıda bir cilt tamamlar.

4. Yazaların sorumluluğu yazarlara aittir.

5. Tüm yazılar Türkçe'dir. Özel koşullarda İngilizce diliinde yayımlama olağlığı sağlanabilir.

6. Bilimsel yazıların dergide yer alabilmesi için Yayın Kurulu'nun onayından geçmesi ve uygun görülmeli gerekir. Yayın Kurulu, yayın koşullarına uymayan yazıları, yayımlamamak, düzeltmek üzere yazarına geri vermek, biçimde düzelenmek 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, Materyel ve Metod, Bulgular, Tartışma (Sonuç), Kaynaklar her bir bölüm ayrı sayfalarдан başlamalıdır.

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 (komplexe 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 (ingilizce başlığı ile bir arada) Özet, çalışma veya araştırmmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulguları, varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarla bildirmeli, elde edilen sonuç açıklamalıdır.

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

f) Olgu bildirilerin bölümleri aşağıdaki gibi sıralanmalıdır.

- İngilizce Özet (İngilizce başlığı ile bir arada)

- Olgu (veya olguların) sunumu,

- Tartışma, Kaynaklar

g) Kaynaklar yazı içinde parantez içinde numaralanmalıdır.

h) Kaynaklar aşağıdaki gibi bir düzende yazılmalıdır:

### **Makaleler için:**

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

### **Örnek:**

3. Fenel V, Vale GR, Brock GA: Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalis 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 arkası yüzleri numarlanmalıdır. Şekillerin (tablo, resim, grafik, fotoğraf, slayt) alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalı ve sıra numarası verilmelidir.

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

## İÇİNDEKİLER devam

Kardiyopulmoner Baypass Sırasında “Full-Hammersmith”

Dozunda Uygulanan Aprotinin Antienflamatuar ve  
Kardiyoprotektif Etkisi

The Anti-Inflammatory and Cardioprotective Effect of  
Full-Hammersmith Dose of Aprotinin on Cardiopulmonary Bypass

A. SÜZER, Y. ENÇ, P. KARACA, T. ÇORUH, B. OZAY,  
H. KUTLU, Z. AYKAÇ ..... 112-117

Kronik Pulmoner Atelektazide Selektif Ventilasyon ve  
Alternatif Bir Teknik (Olgu Sunumu)

Selective Ventilation in Chronic Pulmonary Atelectasis: An  
Alternative Technique

A. TORGAY, D. S. SÜLEMANJİ, B. VARAN, S. ÖZKAN,  
K. TOKEL ..... 118-119

Subglottik Trakea Tümöründe Nelaton Kateter ile Hava Yolu  
Kontrolü (Olgu Sunumu)

Airway Management with Nelaton Catheter for Subglottic Tracheal  
Tumor Resection

M. ŞENER, D. KILIÇ, A. KOÇUM, E. ŞAHİN, A. TÜRKÖZ ..... 120-123

## ÜYELER (devam)

Suna Gören

*Uludağ Üniversitesi Tip Fakültesi*

*Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.*

Tayfun Güler

*Çukurova Üniversitesi Tip Fakültesi*

*Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.*

Beyhan Karamanlıoğlu

*Trakya Üniversitesi Tip Fakültesi*

*Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Meral Kanbak

*Hacettepe Üniversitesi Tip Fakültesi*

*Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Öner Süzer

*İ. Ü. Cerrahpaşa Tip Fakültesi Farmakoloji*

*Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Belkis Tanrıverdi

*Osmangazi Üniversitesi Tip Fakültesi*

*Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Mehmet Tuğrul

*İ. Ü. İstanbul Tip Fakültesi, Anesteziyoloji*

*Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Bu dergi Acid Free (Alkali) kağıda basılmaktadır.

This journal is printed on Acid-Free paper

# Perioperatif Pulmoner Hipertansiyon \*

Levent KILIÇKAN \*\*

## SUMMARY

### *Perioperative Pulmonary Hypertension*

*For decades the pulmonary circulation was not considered as important as the systemic circulation. This review discusses basic physiology, clinical concepts, and treatment options for pulmonary hypertension and the related right ventricular heart failure focusing on secondary pulmonary hypertension in patients during anesthetic procedures. Pulmonary hypertension remains an important risk factor perioperatively, particularly because it is often underrecognized owing to its initial presentation with nonspecific symptoms. In patients undergoing surgical repair of severe congenital heart disease, a high morbidity and mortality rate of approximately 50 % is seen postoperatively largely because of associated high pulmonary resistance. Pulmonary hypertension is defined as a mean pulmonary artery pressure (PAP) of >25 mmHg at rest or >30 mmHg during exercise. Normal pulmonary vascular rezistans (PVR) is approximately 1.1-1.4 Wood units or about 90-120 dynes.s. cm<sup>-5</sup>, and a PVR > 300 dynes.s.cm<sup>-5</sup> is indicative of severe pulmonary hypertension. Endotel dysfunction and vascular remodeling are two important processes explaining the development of pulmonary hypertension. Therapeutic management of pulmonary hypertension has progressed rapidly in the last years. However, there is still no ideal treatment for this disease. Strategies for the future could include improved methods of administering current drugs, combination of current available drugs, new drug groups, and the possibility for gene therapy.*

**Key words:** *perioperative pulmonary hypertension, right ventricular failure, secondary pulmonary hypertension*

**Anahtar kelimeler:** *perioperatif pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetmezliği, sekonder pulmoner hipertansiyon*

## GİRİŞ

Uzun zaman sağ ventrikül'ün sol ventrikül kadar

\* Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği XII. Kongresi'nde sunulmuştur (1-5 Aralık 2004), Belek-Antalya.

\*\* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Doç. Dr.

önemli olmadığı, başka bir deyişle pulmoner dolaşımın, sistemik dolaşım kadar önemli olmadığı düşünülüyordu (1). Bugünse, sağ ventrikül'ün en az sol ventrikül kadar önemli olduğu ve her ikisinin de yâşamsal olarak önemli fonksiyonlara sahip olduğu kabul edilmektedir (1). Pulmoner hipertansiyon perioperatif olarak en önemli risk faktörlerinden biridir. Konjenital kalp hastalarında yüksek bir mortalite ve morbidite oranına sahiptir (% 50) (2). Pulmoner hipertansiyonun klasik tanımı, istirahatte ortalama pulmoner arter basıncı (PAB)>25 mmHg (normali 15 mmHg), egzersizle ortalama PAB>30 mmHg olmasıdır (3). Pulmoner damar direnci (PDD) pulmoner hipertansiyonun tanımı için daha spesifiktir. PDD ya direkt termodilüsyon yöntemi ile yada indirekt olarak ölçülür; PDD=ort PAB-sol atrium basıncı/kalp debisi (KD) olup, normal PDD=1.1-1.4 Wood ünite veya 90-120 dynes.s-1.cm<sup>-5</sup>'dir. PDD>300 dynes.s-1.cm<sup>-5</sup> şiddetli pulmoner hipertansiyonun göstergesidir (1). Klinikte pulmoner hipertansiyonun önemini belirlemek için en basit ölçüm; ortalama PAB/ortalama sistematik kan basıncına oranıdır. Çünkü bu sağ ventrikül'ün sol ventrikül'e karşı ardyük'ünün derecesini yansıtır. Bu oran>1/2 (0.5) ise önemli bir pulmoner hipertansiyon (PHTN) göstergesidir. Normal oran 1/6(0.16) ve 1/4 (0.25)'dır.

## PULMONER DOLAŞIMIN FİZYOLOJİSİ

Pulmoner damar yatağı yüksek akım ve düşük basıncılı bir dolaşım sistemidir. Normalde, pulmoner damarlar sistematik damarlara göre; daha az düz kas hücresi ve daha ince bir media tabakası içerir. Bu yüzden sistemik dolaşma göre daha az bir dirence sahiptir. Sistemik arterlerinin tersine; pulmoner damarlar hipoksi ile kasılır (Euler-Liljestrand Refleks). Hiperoksi ile de genişler. Sistemik dolaşma göre; pulmoner dolaşım KD ve havayolu basıncındaki değişikliklerinden daha fazla etkilenir. Hava yolu basıncı, PAB ve ardyük artarsa PDD'de artar. KD azalırsa PDD artar (4). Sağ ventrikül ince duvarlı, yüksek

kompliyanslı ve zayıf kasılma gücüne sahip bir odağıdır. Normalde; sağ ventrikül'den atılan kan, sol ventrikül ardyük'ünün % 25'dir<sup>(5)</sup>. Sağ ventrikül'ün ventrikül arası septumu kalındır. Septumun yetersizliği (iskemiden dolayı) sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu azaltacaktır. Sağ ventrikül azalmış rezervi ve kas kitleinden dolayı, ardyük'ün artmasına sol ventrikül'den 2 defa daha fazla hazzastır<sup>(6)</sup>. Akut olarak PAB 40 mmHg üzerindeki bir artış ile normal sağ ventrikül fonksiyonlu hastalarda bile (RVEF) sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda önemli bir azalma meydana getirir. Ancak ardyük'ün yavaş artışı iyi toleredilir. Çünkü sağ ventrikül de yeni sarkomerlerin oluşması için zaman vardır<sup>(6)</sup>. Sağ ventrikül, sol ventrikül'e göre önyük'ten daha az etkilenir. Aorta ve sağ ventrikül arası sürekli basınç farkı sistol ve diastol boyunca sağ ventrikül'e koroner kan akımından sorumludur. Vlahakes ve ark.<sup>(7)</sup>, sağ kalp performansının direkt olarak pulmoner hipertansiyon boyunca sistemik basınçla bağlı olduğunu göstermişlerdir. Sistemik hipotansiyon veya artmış sağ ventrikül basıncı, sağ ventrikül koroner perfüzyon basıncını azaltır<sup>(8)</sup> Vlahakes ve ark.<sup>(7)</sup>, sağ ventrikül yetersizliğinin idamesinde 2 önemli prensip olduğunu söylemişlerdir. Birincisi, sağ ventrikül ardyük'ü azaltılmalıdır. İkincisi ise sistemik basınç idame ettirmeli veya artırılmalıdır. Sağ ventrikül fonksiyonları, artan sağ ventrikül ardyük veya önyük'üne, septic şoka, sol ventrikül disfonksiyonuna ve sağ ventrikül arterlerinin tıkalıcı hastalıklarına çok hazzastır<sup>(9,10)</sup>. Normal sağ ventrikül fonksiyonlarını idame ettirmek için, normal atrioventriküler iletim ve kontraksiyon esastır<sup>(11)</sup>. Sağ ventrikül pompa performansını, intrensek ve ekstrensek faktörler belirler<sup>(12)</sup>. İntrensek faktör, sağ ventrikül miyokardının kasılma durumudur. Ekstrensek faktörler ise, önyük, ardyük, intraperikardial basınç, perikardium'un konstrüktif etkisi, sağ koroner arter perfüzyon basıncı, sol ventrikül performansı ve interventriküler septum'un kasılma durumudur.

## PULMONER HİPERTANSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

Kronik pulmoner hipertansiyon zamanla pulmoner damar yatağının yapısının değişmesine yol açar. Bu histolojik değişikliklerin ilerlemesi damar yatağının değişmesi “VASCULAR REMODELING” olarak bilinir. Pulmoner damar yatağının kronik hipoksiye

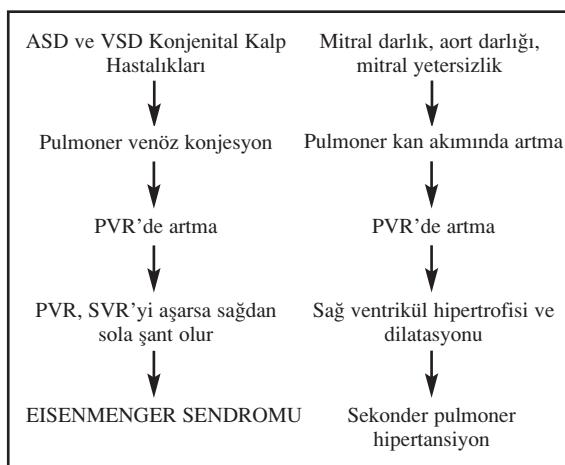
maruz kalması sonucu normalde zaten ince olan media tabakasının daha da incelmesi ve zayıflamasına neden olur. Daha sonraki tabaka olan adventisya tabakasının fibroblastlarla proliferasyonu bunu takip eder. Endotel intima tabakasında da hasar olur. İntimal hiperplazi ve fibrozis oluşur. Sonuçta; Endotel disfonksiyonu meydana gelir<sup>(13)</sup>.

## PULMONER HİPERTANSİYONUN ETYOLOJİSİ

Pulmoner hipertansiyon primer pulmoner hipertansiyon (PPH) ve sekonder pulmoner hipertansiyon olarak ikiye ayrılır.

**1. Primer Pulmoner Hipertansiyon (PPH):** Nadir görülür (genel popülasyonda milyonda 1-2) ve kadınlarda fazladır (1.7/1). Diğer tüm sebepleri hariç bıraktığımız zaman PDD'deki artış olarak tanımlanır. Bazı olgularda ailesel bağlantı vardır (tüm olguların % 6'sı). Kötü прогноз gösterir (Teşhisten sonra ortalama yaşam 2-3 yıl). PAB genellikle >60 mmHg. Hipoksi, PDD ve PAB artışı sonucu sağ kalp yetersizliği ve ölümle yol açar. Sadece vazoreaktivite, primer pulmoner hipertansiyondan sorumlu değildir<sup>(3,14)</sup>. Familyal primer pulmoner hipertansiyon (otozomal dominant), eksojen toksinler veya ilaçlar (Fenfluramin, L-tryptophan, Kokain), venooklüziv hastalıklar, pulmoner kapiller hemanjiomatozis ve AIDS primer pulmoner hipertansiyon örnekleridir.

**2. Sekonder pulmoner hipertansiyon:** Daha sık görülür ve PAB genellikle <40 mmHg altındadır. Perioperatif periodda daha sık görülür. Birçok olguda kardiyak veya pulmoner hastalıklara ikincildir. Bazı olgularda geri dönüşümlü olabilir. Kardiak yüksek pulmoner kan akımı (ASD, VSD, PDA, Truksus arteriozus, AV kanal defektleri), vasküler obstrüksiyon (Mitral veya aort darlığı, ciddi mitral yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu) (Şekil 1), akciğer parankim hastalıkları (KOAH, amfizem, granülamatoz hastalıklar), hipoksemi, kronik karaciğer hastalıkları, hemoglobinopatiler, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve konnektif doku hastalıkları (CREST sendromu) sekonder pulmoner hipertansiyon örnekleridir.



Şekil 1. Kardiyak kökenli sekonder pulmoner hipertansiyon.

#### Dünya Sağlık Örgütünün (1988) Yayınladığı Pulmoner Hipertansiyon Klasifikasyonu<sup>(15)</sup>

1. Pulmoner arteriyal hipertansiyon
  - 1.1. Primer pulmoner hipertansiyon
    - a. Sporadik
    - b. Familyal
  - 1.2. İlgili olarak
    - a. Kollajen vasküler hastalıklar
    - b. Konjenital sistemik dolaşımından pulmonere olan şantlar
    - c. Portal hipertansiyon
    - d. AIDS
    - e. İlaç/toksinler
    - f. Yenidoğanın sürekli pulmoner hipertansiyonu
    - g. Diğer
2. Pulmoner venöz hipertansiyon
  - 2.1. Arteryel veya ventriküler kalp hastalıkları
  - 2.2. Valvular kalp hastalıkları
  - 2.3. Santral pulmoner venlerin ekstrensek kompresyonu
    - a. Fibroze mediastinit
    - b. Adenopatiler/Tümörler
  - 2.4. Pulmoner venlerin oklüziv hastalığı
  - 2.5. Diğer
3. Hipoksemi ve/veya solunum sistemi hastalıkları ile birlikte olan pulmoner hipertansiyon
  - 3.1. KOAH
  - 3.2. İnterstitial akciğer hastalıkları
  - 3.3. Uyku apne hastalığı
  - 3.4. Alveolar hipoventilasyon hastalığı
  - 3.5. Yüksek basınca kronik maruz kalma
  - 3.6. Yenidoğanın akciğer hastalığı
  - 3.7. Alveola-kapiller displazi

#### 3.8. Diğer

4. Kronik trombotik ve/veya embolik hastalıkların neden olduğu pulmoner hipertansiyon
  - 4.1. Proksimal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu
  - 4.2. Distal pulmoner arterlerin obstrüksiyonu
    - a. Pulmoner emboli (Trombus, tümör, vs)
    - b. Trombozis
5. Pulmoner damarları direkt olarak etkileyen hastalıkların neden olduğu pulmoner hipertansiyon
  - 5.1. İnflamasyon
    - a. Schistosomiasis
    - b. Sarkoidoz
    - c. Diğer
  - 5.2. Pulmoner kapiller hemangiomatosis.

Pulmoner hipertansiyona neden olan uyaranlar sıkılıkla bilinmez. Endotel disfonksiyonu, hipoksemi, sitokinlerin salınması ve pulmoner arteriyopatiye neden olan diğer faktörler (sellüler proliferasyon ve intimal fibrozis) suçlanmaktadır<sup>(16)</sup>. Sekonder hipertansiyon da, perioperatif MI ve mortalite artışında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu söylemiştir<sup>(14)</sup>. Yine başka bir çalışmada, Kardiyopulmoner bypass(KPB) süresi ile pulmoner endotel hasarı arasında ciddi bir korelasyon olduğu söylemiştir<sup>(17,18)</sup>. Yapılan bir çalışmada; Endotelin ve Tromboksan A<sub>2</sub> düzeylerinin KPB'den sonra arttığı, buna karşın PGI<sub>2</sub> ve NO düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir<sup>(19)</sup>.

Perioperatif pulmoner hipertansiyon preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönem olarak üç kısımda incelenir.

**1. Preoperatif dönem:** Preoperatif dönemi etkileyen faktörler, anksiyete (anksiyeteyi önlemek için yapılan premedikasyonlar; hipoventilasyon, hipoksi ve hiperkarbiye yol açarak pulmoner vazokonstrüksiyon yapabilir), ağrı (catekolaminlerin intrensek salınımlı ile pulmoner vazokonstrüksiyona sebep olabilir) ve psikolojik strestir.

**2. İntraoperatif dönem:** Başlangıç pulmoner hipertansiyonun daha kötüye gitmesine neden olan intraoperatif olaylar, cerrahiye, anesteziye ve KPB'ye bağlı olabilir.

**A. Cerrahi etki:** Kalbin cerrahi tamiri veya transplantasyondan sonra sağ ventrikülün iş yükü artabilir. Eğer cerrahi olarak sağ-sol şant kapatılırsa akci-

ğere giden kan miktarı artar. Bunun sonucunda sağ ventrikül iş yükü artar<sup>(20)</sup>. Bu da sağ ventrikül yetersizliğine gidebilir. Sonuçta, yapılacak cerrahi girişimin sağ kalp fonksiyonları açısından tolere edilip edilmeyeceğinin iyi değerlendirilmesi gereklidir.

**B. Anestezik etki:** PDD'yi attıran, KD'yi azaltan tüm sebeplerden uzak durulmalıdır<sup>(21)</sup>. Buna sebep olan nedenler: İtravasküler monitörizasyon sırasında yapılan sedasyon sonucu, hipoksemi ve hiperkarbi'nin PDD'yi artırması, anestezi indüksiyonu sırasında oluşabilecek hipoventilasyon, laringoskopisi sırasında yetersiz anestezi düzeyi, indüksiyonda maske ile yapılan pozitif basıncılı ventilasyon sonucu venöz dönüş azalması ile, çeşitli anesteziklerin kullanımı, kan ürünlerinin transfüzyonu, volüm genişleticilerinin kullanılması, sıvı şiftleri ve akut kan kayipları (venöz döndürme ve pulmoner kan akımında değişikliklere yol açabilenler)dır.

**C. KPB'nin etkisi:** Buradaki patofizyoloji'de, kompleman, sitokin ve endotoksinerin salınması, iskemi ve reperfüzyonun etkileri ve endotel disfonksiyonu rol oynar.

**3. Postoperatif dönem:** Ağrı, anksiyete, miyokard disfonksiyonu, sıvı şiftleri, hipoksemi, hiperkarbi, pozitif basıncılı ventilasyon, atelektaziler, HPV (Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon) ve katekolaminler pulmoner hipertansiyonda etkilidir.

Anestezi süresince oluşan pulmoner hipertansiyonun diğer sebepleri:

- Tromboembolizm → Hamilelik
- CO<sub>2</sub> embolisi → Laparaskopi
- Hava embolisi → Beyin cerrahisi
- Kemik sementleri → Ortopedi
- Protamin → Kardiyak cerrahi
- Ekstrakorporal dolaşım → Kardiyak cerrahi
- İskemi-reperfüzyon → Karaciğer transplantasyonu
- Akciğer dokusunun kaybı → Pnömektomi

Bilinen pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda riski belirlemek için iyi bir preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Preoperatif değerlendirme için kardiyak kateterizasyon, ekokardiografi ve perfüzyon sintigrافisi yapılır. Rutin olarak yapılmamasına rağmen, preoperatif intravenöz veya inhale vazodilatörler'e pulmoner damarların verdiği cevapta önemlidir<sup>(22)</sup>. Böylece, spesifik hastalar için çeşitli pulmoner genişleticileri karşılaştırma ve test etme şansı doğar. Kullanılan anestezi teknigi, yapılan cerrahi girişim ve pulmoner hipertansiyonun derecesine göre seçilir.

**Tablo 1. Otonomik ve humoral reseptörler.**

| Reseptör tipi | Subtipi           | Etkisi                        |
|---------------|-------------------|-------------------------------|
| Adrenerjik    | $\alpha_1$        | Kontraksiyon                  |
|               | $\alpha_2$        | Relaksasyon                   |
|               | $\beta_2$         | Relaksasyon                   |
| Muskarinik    | M <sub>3</sub>    | Relaksasyon                   |
|               | H <sub>1</sub>    | Relaksasyon veya kontraksiyon |
| Histamin      | H <sub>2</sub>    | Relaksasyon                   |
|               | Serotonin         | Kontraksiyon                  |
| Adenosin      | 5HT <sub>1</sub>  | Relaksasyon                   |
|               | 5HT <sub>1c</sub> | Kontraksiyon                  |
| Anjiotensin   | A <sub>1</sub>    | Kontraksiyon                  |
|               | A <sub>2</sub>    | Relaksasyon                   |
| Endotelin     | AT                | Kontraksiyon                  |
|               | ET <sub>a</sub>   | Kontraksiyon                  |
| Tromboksan    | ET <sub>b</sub>   | Relaksasyon                   |
|               | T <sub>p</sub>    | Kontraksiyon                  |
| Vazopressin   | V <sub>1</sub>    | Relaksasyon                   |

Kullanılan monitörizasyon teknikleri; arteriel kate terizasyon, O<sub>2</sub> saturasyonu ve ETCO<sub>2</sub>, santral venöz kateter, termodilüsyon kateteri ve transözofagial ekokardiografi (TEE)'dir. Pulmoner dolaşım aktif ve pasif faktörlerin etkisi altındadır. Aktif faktörler: Otonom sinir sistemi, humoral faktörler ve gazlardır (Tablo 1). Pulmoner dolaşımı etkileyen pasif faktörler ise: Sol atrium basıncı, havayolu ve interstisyal basınç, vasküler obstrüksiyonlar ve KD etkileyen değişikliklerdir. Histamin hipoksi varsa ve norepinefrin arttığı zaman pulmoner vazokonstrüksiyon'a neden olabilir<sup>(23)</sup>.

Pulmoner hipertansiyonlarda perioperatif olarak dikkat edilmesi ve yapılması gerekenler:

**1. Hipoksemi:** Pulmoner vazokonstrüksiyona neden olan en önemli etkendir. Mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyona sebep olan tek bir mediatör yoktur. Bunlar histamin, serotonin, endotelin ve arşidonik asittir. Hipoksemi sistemik vazodilatasyon yapar ve PDD artar.

**2. Hiperkarbi ve asidemi:** Pulmoner vazokonstrüksiyona neden olan en güçlü etkenlerdir. İndüksiyon öncesi sedasyon ve opioid verilmemelidir. Hipoventilasyon sonucu hiperkarbi ve asidemi olabilir. KPB altındaki hastalarda PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg'dan 50 mmHg yükselirse, PDD'nin % 34 artığı gösterilmiştir<sup>(24)</sup>.

**3. Aşırı katekolamin:** Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ağrı ve anksiyetenin kontrolü önemlidir. Opioidler ve anksiyolitikler hipoksemi ve hiperkarbiye yol açabilirler. Opioid olmayan analjezikler ve

daha az solunum depresyonu yapan anksiyolitikler daha uygundur.

**4. Aşırı distansiyon olmadan sağ ventrikülün yeterli dolmasını sağlamak:** Sağ ventrikül'ün aşırı dilatasyona neden olmadan yeterli olarak dolması gereklidir. Buda yeterli venöz dönüşü sağlamak ile olur. İndüksiyon, anesteziklerin direkt etkisinden dolayı kritik bir dönemdir. Azalmış intrensek katekolaminler ve pozitif basıncılı ventilasyondan dolayı azalmış venöz dönüş hipotansiyona neden olabilir. Kan basincını desteklemek için kısa etkili vazokonstrüktörler'e ihtiyaç duyulabilir.

**5. Anestezik madde seçimlerinde dikkatli olmak:** Çoğu anestezikler ve teknikler PDD nin üzerine direkt veya indirekt olarak etkilidir. Eğer rejonel teknik seçiliyorsa, amaç; azalmış venöz dönüşten kaçınmaktadır. Genel anestezide yaygın olarak kullanılan indüksiyon ajanları dengeli opioid ve benzodiazepin teknigidir (25).

**A. Intravenöz anestezikler:** Body ve ark. (26), izofloran ile karşılaşıldığında propofol'ün sağ ventrikül performansını iyileştirdiğini göstermişlerdir. Bu na karşın Kellow ve ark. (27), izofloran ile karşılaşıldığında propofol'ün RVEF ve ortalama kardiyak indeksi (KI) azalttığını gösterdiler. Sağ ventrikül fonksiyonları üzerine propofol'ün etkisi tartışmalıdır. Fentanil ve sufentanil, pulmoner tonusu etkilemezler. Ketamin, spontan solunum boyunca yetişkinlerde PDD'yi artırır. Spontan solunum ve normokarbik infantlarda ketamin ile PDD indeksini çok az değiştirir. Tiopental, 10 mg kg<sup>-1</sup> ile PDD'yi azaltır fakat pulmoner vazokonstrüksiyona da sebep olabilir. Histamin salınımı ve negatif inotropik etkisi ile ciddi sistemik hipotansiyon yapabilir (28,29). Etomidat ise, özellikle hızlı indüksiyon isteniyorsa iyi bir seçim olabilir. Çünkü, minimal pozitif inotropik etkisi ve minimal vasküler değişiklik etkileri vardır. Kas gevşetici seçiminde, histamin salınımı etkisi düşünlmelidir. Histamin, PDD'yi artırır. Sistemik damar direncini (SDD) ni azaltır. Özette, intravenöz anesteziklerin pulmoner damar tonusu, oksijenasyon ve hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon'a minimal etkisi vardır.

**B. İnhalasyon anestezikler:** İnhalasyon ajanlarından özellikle negatif inotrop etkili ajanlar (halotan) kullanıldığı zaman dikkatli olunmalıdır. N<sub>2</sub>O, sempatomimetik etkilidir ve PDD'yi artırabilir. Bu yüzden mümkünse kullanılmamalıdır. Kapak cerrahisinde KPB'den sonra, N<sub>2</sub>O (FiN<sub>2</sub>O % 50) PDD ve sağ

atriyum basıncını artırır (30). Çocuklarda ise ilginç olarak, N<sub>2</sub>O PDD'yi değiştirmemiştir (31). Preoperatif PDD derecesi, N<sub>2</sub>O'ya olan pulmoner cevabı etkiler (32,33). İzofloran, 1-1.2 MAC düzeylerinde hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon'u ve PaO<sub>2</sub>'yi etkilemez (34). Dezfloran ve izofloranın karşılaşıldığı çalışmalarda dezfloran'ın SDD'yi değiştirmediği, ama PDD ve PAB'yi yükselttiği bulunmuştur (35). İzofloranın ise PDD ve KD'yi değiştirmediği bulunmuştur (35). Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, sevofloranın izofloran'a benzer olarak ortalama PAB'de azalma yaptığı bulunmuştur (36). Sonuç olarak, hemodinamik stabiliteyi bozmayacak, sistematik hipotansiyona yol açmayan ve PDD'yi artırmayan bir anestezi yöntemi düşünülmelidir (37). Pek çok anestezik madde (ketamin ve N<sub>2</sub>O hariç) pulmoner dolaşım üzerine çok az etkiye sahiptir. İzofloran pulmoner hipertansiyonlu hastalar için tercih edilebilir.

**6. Pulmoner vazodilatatörler eklemek:** Nitrogliserin, nitroprussid, β agonistler (isopreterenol, dobutamin, dopeksamin), fosfodiesteraz inhibitörleri (Amrinone, Milrinone, Enoximone), prostasiklin ve prostaglandinler, intravenöz ve inhaler asetilkolin ve inhale nitrik oksid gibi.

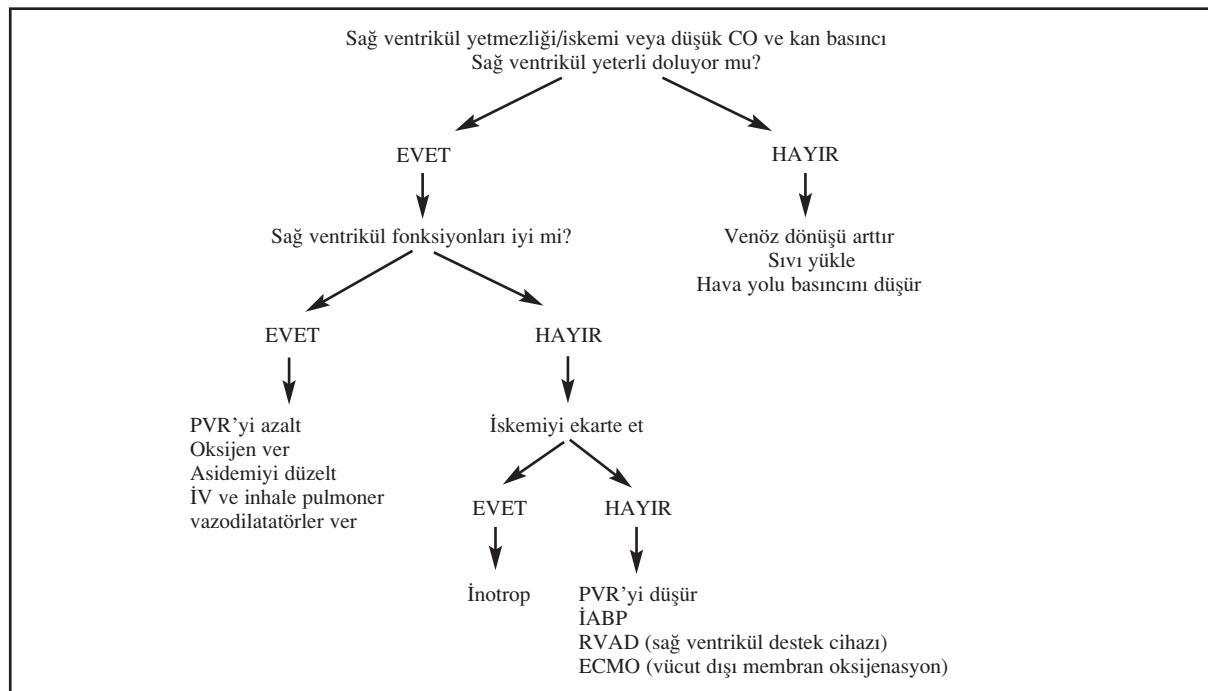
## 7. Mekanik ventilasyon desteği

### 8. İntraaortik balon pompası (gerekliyse)

### 9. Ekstrakorporal membran oksijenasyonu (gerekliyse)

## TEDAVİ

Temel olarak tedavi, ilk aşamada alta yatan hastalığın tedavisiidir. İkinci aşamada, semptomatik tedavi yapılır. Yani PDD'yi azaltmaya çalışılmalıdır. Buda pulmoner dolaşımı etkileyen aktif ve pasif faktörlerin etkisi altındadır (Şekil 2). Yüzde 100 O<sub>2</sub> ile oksijenasyon iyileştirilmelidir. Solunumsal asidoz (orta de redece hiperventilasyon-PaCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg) ve metabolik asidoz düzeltilmelidir (Amaç pH > 7.4). Ventilasyon/perfüzyon oranının bozulmasından kaçınmak gereklidir. Akciğer alveollerinin aşırı havalandırması önlenmelidir. KATEKOLAMIN salınması önlenmelidir. Titreme önlenmelidir (Vücut sıcaklığı 37 C tutulmalıdır). Üçüncü aşamada, spesifik tedavi gelir. PDD artmış ve sağ ventrikül yetersizliği varsa vazodilatatörler kullanılabilir. PDD normal ve sağ ventrikül yetersizliği varsa pozitif inotroplar kullanılabilir. Ayrıca, sağ ventrikül önyükünün optimizasyonu sağlanır. Sağ ventrikül ardyükünün azaltılması (magnezyum,



Şekil 2. Pulmoner hipertansiyonun (PHTN) tedavisi için takip edilecek sıra (Semptomatik PHTN).

adenozin, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri (milrinone, amrinone), PGI2, iloprost, PGE1 (alprostadiol) ve inhaler nitrik oksit (NO) ile sağlanır. Sağ ventrikül kasılması iyileştirilmesi ve sağ koroner perfüzyon basıncının arttırılması dobutamin ve noradrenalin ile sağlanır.

#### A. Pulmoner hipertansiyonda kullanılan ilaçlar:

**1. Nitrovazodilatatörler (Nitroglycerin ve Nitrop-russit):** Hücre içi NO ve cGMP üretimini artırarak vazodilatasyon yaparlar. Bu yüzden pulmoner hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar.

**2. Fosfodiesteraz III inhibitörleri (Amrinone, Milrinone):** Hücre içi cAMP'yi artırarak vazodilatasyon yaparlar ve pozitif inotropik etkileri vardır. Amrinone PDD'yi % 25-74 arasında azaltır. Akut pulmoner arter kasılmasında etkilidir. Kronik pulmoner hipertansiyonda etkili değildir. Taşikardi ve sistemik vazodilatasyon kullanımını kısıtlar. Inhaler milrinone, sistemik yan etkiler olmadan selektif bir pulmoner vazodilatasyon sağlar<sup>(38)</sup>.

**3. Magnezyum:** Kalsiyum kanallarını bloke ederek vazodilatasyon yapar. Ayrıca, NO sentetaz ve adenil siklaz aktivitesini artırrır. PGI2 salınmasını artırrır.

**4. Adenozin:** Adenil siklaz aktivasyonu ve

cAMP'nin artışı ile vazodilatasyon yapar. Yarı ömrü 10 saniyeden az olup,  $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$  dozunda PDD'yi % 37 azaltır. SDD'de değişiklik yapmaz, sadece pulmoner dolaşımı etkilidir.

**5. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (Kaptopril):** Sekonder pulmoner hipertansiyonlu hastaların uzun dönem tedavilerinde (3-6 ay) PAB ve PDD'de azalma olmasına rağmen, kısa dönem tedavilerinde herhangi bir iyileşme olmamıştır<sup>(39)</sup>. Anjiotensin reseptör antagonisti Losartan uygulamadan 4 saat sonra sekonder pulmoner hipertansiyonlu hastalarda PAB ve PDD'de azalma yapmıştır<sup>(40)</sup>.

**6. Kalsiyum antagonistleri (Diltizem):** Vasküler doku hastalığı olan, sekonder pulmoner hipertansiyonlu hastaların tedavisinde etkilidir. Bu ilaçlarla tedavinin etkinliği PAB başlangıç seviyesine bağlıdır. PAB düzeyi yüksek hastalarda ilaç etkinliği azdır. Pulmoner hipertansiyonlu ve ciddi sağ kalp yetmezliği olan hastalarda ( $KD < 2 \text{ L} \cdot \text{dk}^{-1}$ , ortalama sağ atrium basıncı  $> 20 \text{ mmHg}$ ) negatif inotropik etkisinden dolayı kullanımı uygun değildir<sup>(41)</sup>.

**7. PGI2 (Prostaglin):** 1980 yılında primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kullanılmıştır. Adenil siklazın aktivasyonu ile etki gösterir. PGI2 üretimi pulmoner hipertansiyonlu hastalarda azalmıştır. Kısa bir yarlanma ömründen (2-3 dk) dolayı sürekli intra-

venöz olarak verilmelidir. Pulmoner dolaşım için seเลktif değildir. Bu nedenle hipotansiyon, sıcak basması ve başağrısı gibi yan etkileri vardır. Diğer bir dezavantajı da pahalı olmasıdır.

**8. İloprost:** PGI2'nin stabil analogudur. Primer pulmoner hipertansiyonda, konjenital kalp cerrahisinden sonra gelişen pulmoner hipertansiyonda, ARDS'de ve yetişkinlerin konnektif doku hastalıklarına sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonda kullanılır. Perioperatif olarak inhaler yolla verilir. Uzun dönem kullanımı ile ilgili çalışmalar yoktur (42).

**9. Alprostadil (PGE1):** Araçdonik asit metabolizma ürünüdür. Hücre içi cAMP artması ile vazodilatasyon yapar. ARDS li, konjestif kalp yetmezliği olan, ağır pulmoner hipertansiyonlu ve kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda kullanılır.

**10. İnhale nitrik oksit (NO):** Guanil siklaz'ı aktive ederek etkili olur. Pulmoner selektiftir. Yetişkinerde, infantlara göre daha az etkilidir. NO klinik olarak etkili dozu 2-40 ppm, nadiren 80 ppm'e kadar çıkabilir. NO, PDD'de % 34 azalma yaparken, SDD'de değişiklik yapmaz (43). NO verilmesi ile oluşan problemler; Kanama zamanının artması, trombosit agregasyonu ve adezyonunun inhibisyonu, negatif inotropik etki ve toksik ürünlerin (peroksinitrit, nitrojendoksit ve methemoglobin) ortaya çıkmasıdır. Bu yüzden inhale NO özel verilme sistemleri ve monitörizasyona ihtiyaç duyar. Ayrıca methemoglobinemeye dikkat edilmelidir.

**B. Sağ koroner perfüzyon basıncının arttırılması:** Vlahakes ve ark. (44) çalışmalarında koroner perfüzyon basıncının önemini vurgulamışlardır. Koroner perfüzyon basıncında norepinefrin ile artırılabilir. Norepinefrinin kullanılma endikasyonu, sistemik kan basıncında ve koroner perfüzyon basıncında azalmadır. Fakat PAB'ı yükselttiğinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

### C. Katekolaminler:

Dobutamin, hafif kasılma problemi olan hastalarda faydalı olup PDD'yi azaltması avantajıdır. Epinefrin, ciddi kasılma problemi olan hastalarda kullanılır, fakat PDD'yi arttırdığı unutulmamalıdır. Norepinefrin; akut ve kronik pulmoner hipertansiyondan sonra oluşan, sağ ventrikül yetersizliğinin tedavisinde kullanılır (45-48).

### D. Mekanik ventilasyon desteği:

Eğer hemodinamik stabilité buraya kadar anlatılan her türlü önleme ve tedaviye rağmen düzelmeyorsa, mekanik ventilasyon desteği gereklidir. Mekanik ventilasyon süresince, normal pH (hem metabolik hemde solunumsal asidoza izin verilmez) normokapni, normal ısı sağlanmalıdır. Ağrı veya başka nedenlerle olan sempatik stimülasyon'a izin verilmelidir.

### E. İntraaortik balon pompa:

KD yetersizse yerleştirilir. Hastada kardiyak hipoperfüzyon ve iskemi düşünülüyorsa faydalı olabilir.

### F. Sağ ventrikül destek cihazı, ekstrakorporal membran oksijenasyonu (ECMO):

Miyokard fonksiyonları düzelineceye kadar miyokardın dinlenmesi ve mekanik destek için gerekebilir.

Özetle, endotel disfonksiyonu ve vasküler değişim pulmoner hipertansiyonun gelişimini açıklamak için iki önemli konudur. Pulmoner hipertansiyonun ilaçla tedavisi son yıllarda hızla ilerlemesine rağmen bu hastalığın hala ideal tedavisi bulunmamaktadır. Gelecekteki stratejiler ise yeni ilaçların verilme方法ları, yeni ilaçların kombinasyonları ve gen terapisinin iyileştirilmesi olacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1. Fischer LG, Aken HV, Bürkle H:** Management of pulmonary hypertension: physiological and pharmacological considerations for anesthesiologists. *Anesth Analg* 96:1603-16, 2003.
- 2. Doyle AR, Dhir AK, Moors AH, Latimer RD:** Treatment of perioperative low cardiac output syndrome. *Ann Thorac Surg* 59:S3-S11, 1995.
- 3. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al:** Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216-23, 1987.
- 4. Remolina C, Khan AV, Santiago TV, Edelman NH:** Positional hypoxemia in unilateral lung disease. *N Engl J Med* 304:523-5, 1981.
- 5. Zwissler B:** Acute right heart failure: etiology-pathophysiology-diagnosis-therapy. *Anaesthesia* 49:788-808, 2000.
- 6. Bristow MR, Zisman LS, Lowes BD, et al:** The pressure overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest* 114:1015-6, 1998.
- 7. Vlahakes GJ:** Management of pulmonary hypertension and right ventricular failure: another step forward. *Ann Thorac Surg* 61:1051-2, 1996.
- 8. Calvin JE:** Acute right heart failure: pathophysiology, recognition, and pharmacological management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5:507-13, 1991.
- 9. Hoffman MJ, Greenfield LJ, Sugerman HJ, Tatum JL:** Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg* 198:307-19, 1983.
- 10. Grose R, Strain J, Yipintosoi T:** Right ventricular function in valvular heart disease: relation to pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol* 2:225-32, 1983.
- 11. Hines R:** Right ventricular function and failure: a review. *Yale J Biol Med* 64:295-307, 1991.
- 12. Hines RL, Barash PG:** Right ventricular performance. In:

- Cardiac Anesthesia. Ed:Kaplan JA, Philadelphia: WB Saunders 1095-1121, 1993.
13. Stenmark KR, Mecham RP: Cellular and molecular mechanism of pulmonary vascular remodeling. *Ann Rev Physiol* 59:89-144, 1997.
14. Salvaterra CG, Rubin LJ: Investigation and management of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 148:1414-7, 1993.
15. Strange JW, Wharton J, Phillips PG, Wilkins MR: Recent insights into the pathogenesis and therapeutics of pulmonary hypertension. *Clin Sci* 102:253-68, 2002.
16. Barst RJ: Diagnosis and treatment of pulmonary artery hypertension. *Curr Opin Pediatr* 8:512-519, 1996.
17. Reich DL, Bodian CA, Krol M, et al: Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 89:814-22, 1999.
18. Koul B, Wollmer P, Willen H, et al: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: how safe is it? Evaluation with a new experimental model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:579-84, 1992.
19. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, et al: Pulmonary vasoconstriction due to impaired nitric oxide production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 61:1775-80, 1996.
20. Ricciardi MJ, Rubenfire M: How to manage secondary pulmonary hypertension. *Postgrad Med* 105:45-8, 1999.
21. Hammaren E, Hynynen M: Haemodynamic effects of propofol infusion for sedation after coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 75:47-50, 1995.
22. Bando K, Turrentine MW, Sharp TG, et al: Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1600-7, 1996.
23. Barnes PJ, Liu SF: Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev* 47:87-131, 1995.
24. Fullerton DA, Kirson LE, St. Cyr JA, Albert JD, Whitman GJ: The influence of respiratory acid-base status on adult pulmonary vascular resistance before and after cardiopulmonary bypass. *Chest* 103:1091-1095, 1993.
25. Sykes MK: Effects of anesthetics and drugs used during anesthesia on the pulmonary circulation. In: Altura B, Halevy S, Eds. *Cardiovascular Actions of Anesthetics and Drugs Used in Anesthesia*. Basel, Switzerland: Karger 92-125, 1986.
26. Body O, Murdoch LJ, Mackay CJ, et al: The cardiovascular changes associated with equipotent anaesthesia with either propofol or isoflurane: particular emphasis on right ventricular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 38:357-62, 1994.
27. Kellow NH, Scott AD, White SA, Feneck RO: Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. *Br J Anaesth* 75:578-82, 1995.
28. Wiedemann K, Duestelhorst C: The effect of sedation on pulmonary function. *Anaesthetist* 44:588-93, 1995.
29. Hickey PR, Hansen DD, Cramolini GM, et al: Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 62:287-93, 1985.
30. Tempe D, Mohan JC, Cooper A, et al: Myocardial depressant effect of nitrous oxide after valve surgery. *Eur J Anaesthesiol* 11:353-8, 1994.
31. Hickey PR, Hansen DD, Strafford M, et al: Pulmonary and systemic hemodynamic effects of nitrous oxide in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 65:374-8, 1986.
32. Sykes MK, Hurting JB, Tait AR, Chakrabarti MK: Reduction of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog during administration of nitrous oxide. *Br J Anaesth* 49:301-7, 1977.
33. Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J: Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 57:9-13, 1982.
34. Satoh D, Sato M, Kaise A, et al: Effects of isoflurane on oxygenation during one-lung ventilation in pulmonary emphysema patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:1145-8, 1998.
35. Pagel PS, Fu JL, Damask MC, et al: Desflurane and isoflurane produce similar alterations in systemic and pulmonary hemodynamics and arterial oxygenation in patients undergoing one-lung ventilation during thoracotomy. *Anesth Analg* 87:800-7, 1998.
36. Inada T, Inada K, Kawachi S, et al: Haemodynamic comparison of sevoflurane and isoflurane anaesthesia in surgical patients. *Can J Anaesth* 44:140-5, 1997.
37. Cheng DC, Edelist G: Isoflurane and primary pulmonary hypertension. *Anesthesia* 43:22-4, 1988.
38. Jenkins IR, Dolman J, O Connor JP, Ansley DM: Amrinone versus dobutamine in cardiac surgical patients with severe pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized double-blinded trial. *Anaesth Intensive Care* 25:245-9, 1997.
39. Alpert MA, Pressly TA, Mukerji V, et al: Short and long term hemodynamic effects of captopril in patients with pulmonary hypertension and selected connective tissue disease. *Chest* 102:1407-12, 1992.
40. Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM, et al: Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res* 33:201-8, 1997.
41. Rich S: Calcium channels blockers for the treatment of primary pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 29:252-4, 1995.
42. Langer F, Wilhelm W, Lausberg H, Schaefers HJ: Iloprost and selective pulmonary vasodilation: clinical results of intraoperative and postoperative inhalation of iloprost. *Anaesthetist* 53(8):753-8, 2004.
43. Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, et al: Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 88:2128-38, 1993.
44. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI: The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 63:87-95, 1981.
45. Elatrous S, Nouira S, Besbes-ouanes L, et al: Dobutamine in severe scorpion envenomation: effects on standard hemodynamics, right ventricular performance, and tissue oxygenation. *Chest* 116:748-53, 1999.
46. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al: Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: a preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 23:664-70, 1997.
47. Bertolissi M, Bassi F, Da Broi U: Norepinephrine can be useful for the treatment of right ventricular failure combined with acute pulmonary hypertension and systemic hypotension: a case report. *Minerva Anesthesiol* 67:79-84, 2001.
48. Kwak YL, Lee CS, Park YH, Hong YW: The effect of phenylephrine and norepinephrine in patients with chronic pulmonary hypertension. *Anesthesia* 57:9-14, 2002.

Alındığı tarih: 3 Ocak 2005 (ilk)

21 Şubat 2005 (1. revizyondan sonra)

# Hemorajik ve Septik Şok Modeli Oluşturulan Sıçanların Ekzojen Vazopressine Verdikleri Hemodinamik Yanıtların Değerlendirilmesi

İbrahim ATAKAN \*, Ayten BİLİR \*\*, Serdar EKEMEN \*\*, Başar SIRMAGÜL \*\*\*, Kevser EROL \*\*\*\*,  
Belkis TANRIVERDİ \*\*\*\*\*

## ÖZET

Vazopressin farklı hipotansif durumlarda kullanılabilir bir potent vazokonstriktördür. Çalışmamızın amacı endotoksik şokta ve hemorajik şokta vazopressinin vazodilatör şoklarda oluşan nitrik oksit ile olan ilişkisinin ve hemodinamik yanıtlar üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Otuz sıçana trakeotomi ve invaziv kanülasyon yapıldı. Yirmi dakikalık stabilizasyon periyodu takiben tüm sıçanlardan nitrik oksit seviyelerini tespit için kan örnekleri alındı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı; Grup I (hemorajik şok grubu), Grup II (endotoksik şok grubu), Grup III (kontrol grubu). Tüm gruplara stabilizasyon periyodundan sonra vasopressin infüzyonu yapıldı. Ortalama arteriyel basıncı ve kalp atım hızları periyodik olarak kaydedildi. Kan örnekleri şokun oluşturulmasına takiben 30. dakikada ve vasopressin infüzyonun 30. dakikasında tekrarlandı. Kan basıncında en fazla düşüşün gözlemediği 30. dakikada gruplar arasındaki kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kontrol grubunda vazopressin infüzyonu başlandıktan 15 dakika sonra ölçülen kalp atım hızı diğer gruplara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Septik şok grubunda nitrik oksit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu gözleendi. Çalışmamızda vazopresinin kan basıncı üzerine artırmaya etki gösterdiği, fakat bu etkisinin nitrik oksit ile ilişkili olmadığı gözlemlenmiştir. Düşük doz vazopressin infüzyonunun kalp atım hızını etkilemediği ve bunun vazodilatör şoklarda rutin olarak kullanılan katekolamin tedavisine bir avantaj olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** vasopressin, hemorajik şok, septik şok, nitrik oksit

## SUMMARY

*Evaluation of the Hemodynamic Responses to the Exogen Vasopressin in Rats with Hemorrhagic and Septic Shock Model*

Vasopressin is a potent vasoconstrictor that can be used in different hypotensive conditions. The aim of our study was to determine the relation between vasopressin and nitric oxide that release in shock and the effect on hemodynamic responses in hemorrhagic and endotoxic shock. Tracheotomy and invasive cannulation were performed in 30 rats. After stabilization period for 20 minutes, blood samples were taken for nitric oxide levels. Rats were randomized to 3 groups; Group I (hemorrhagic shock), Group II (endotoxic shock), Group III (control group). Vasopressin was infused in all groups after the stabilization period. Heart rates and mean arterial blood pressures were recorded periodically. Blood samples were repeated at the 30th minutes of the shock and 30th minutes of the infusion of vasopressin. Mean arterial blood pressures were at the lowest level at 30th minute of the study and the difference between groups was statistically significant at the same time point. There was statistically significant decrease of heart rate in group I at 15th minutes of the infusion of vasopressin. There was a statistically significant increase in nitric oxide levels in septic shock group. We observe that, vasopressin can increase blood pressures, but this effect was not in relation with nitric oxide. Lower doses of vasopressin do not affect heart rates and this may be an advantage to the routine catecholamine therapy.

**Key words:** vasopressin, hemorrhagic shock, septic shock, nitric oxide

## GİRİŞ

Septik şok, belirgin periferal arteriyel vazodilatasyon, düşük sistemik vasküler rezistans, yüksek kalp debisi, ciddi hipotansiyon ve yetersiz doku perfüzyonu ile karakterize bir tablodur<sup>(1)</sup>. Hemorajik şok ise organ veya vasküler yapılardaki bozukluklardan kaynaklanan kanama neticesinde ciddi hipotansiyon,

\* Gaziantep Konukoğlu Tıp Merkezi, Anestezi Bölümü, Uzm. Dr.

\*\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

\*\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

\*\*\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

\*\*\*\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

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

düşük sistemik vasküler rezistans, düşük kalp debisi, yüksek kalp atım hızı (KAH) ve yetersiz doku perfüzyonu ile karakterizedir.

Septik şok ve hemorajik şok gibi vazodilatasyona bağlı şoklarda ciddi hipotansiyon tedavisinde en sık tercih edilen ajanlar katekolaminlerdir. Ancak katekolaminin pressör etkisinin kaybı ile adrenerjik hiposensitivite gelişmesi refrakter hipotansiyon ile sonuçlanır. Katekolamin tedavisinin artırılması ise pulmoner hipertansiyon ve taşiaritmı gibi istenmeyen yan etkilerin gelişmesine neden olabilir. Bu değişiklikler klinik durumu daha da kötülestirebilir. Bu nedenle ilerlemiş vasküler yetersizlik durumlarında hayat kurtarıcı olabilecek ciddi sistemik yan etkileri olmayan alternatif vazopresör ajanlara ihtiyaç vardır.

Vazopressin farklı hipotansif durumlarda kullanılabilecek potent bir vazokonstrüktördür<sup>(2)</sup>. Son yıllarda gelişmelerle birlikte vazopressin temel ve ileri yaşam desteği içinde adrenalina alternatif olarak sunulmaktadır<sup>(3-9)</sup>. Vazopressin böbrekteki V<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile antidiüretik etki gösterirken renal reseptörlerden farklı olarak vasküler V<sub>1</sub> reseptörleri aracılığı ile damar düz kaslarını kasarak kan basıncını yükseltmektedir. Normal şartlarda vasküler kasların kontrolünde vazopressin önemli rol oynamazken kan basıncı hayatı tehdit edici kritik düzeye düşüğünde düz kasların kontraksiyonunda önemli görev üstlenir<sup>(10)</sup>.

Hemodinamik stabililitenin bozulduğu septik şok vaskülerde vazopressin düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir<sup>(11)</sup>. Diğer taraftan hemorajinin vazopressin salınımı için potent bir stimulus olduğu bilinmektedir<sup>(12,13)</sup>. Vazodilatör şokun gelişmesinde nitrik oksitin önemli rol oynayabileceği ifade edilmektedir. Çalışmamızda septik şok ve hemorajik şok modeli oluşturulan sığanlara eş dozlarda ekzojen vazopressin verilerek vazodilatör şoklarda oluşan nitrik oksidin hemodinamik yanıtlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERIAL ve METOD

Bu çalışma fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra 200-300 gram ağırlığında Wistar cinsi 30 adet sığan kullanılarak gerçekleştirılmıştır. Sığanların anestezisi için Ketamine Hydrochlorid (Ketalar® Parke-Davis 50 mg mL<sup>-1</sup>) 80 mg kg<sup>-1</sup> ve Xylazin Hydrochlorid (Rompun® % 2, Bayer 23,32

mg mL<sup>-1</sup>) 5 mg kg<sup>-1</sup> intraperitoneal olarak uygulandı. Endotoksik şok oluşturmak amacı ile “Escherichia Coli Serotype 0127:B8” 25 mg (Sigma) lipopolisakkaridi ve çalışma ilacı olarak Argipressin (Pitressin®, Parke-Davis 20 IU mL<sup>-1</sup>) kullanıldı.

Yeterli anestezi derinliği sağlanan sığanlara trakeotomi açılarak karotid arter ve eksternal jugular ven kanülasyonları yapıldı. Solunumları için rodent ventilatör (Ugo Basil, Italy) ve vücut isısını 37±0,2°C'de sabit tutmak için rektal ısı probu enfraju ısıtma sistemi kullanıldı. İnvaziv basınç takibi ve kalp atım hızları Data Equation Sistem (MP 100 Biopac, USA) aracılığı ile monitörize edildi.

Trakeotomi, invaziv kanülasyon ve 20 dakikalık stabilizasyon periyodu takiben tüm sığanlarda arter kan gazları (AKG) analizi için 0,3 mL, nitrit ölçümü için 0,6 mL kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra oluşan kan kaybı iki katı hacimde serum fizyolojik verilerek hacim açığı karşılandı. Tekrar 20 dakika stabilizasyon amacı ile beklenildikten sonra sığanlar rasgele üç gruba ayrılarak; birinci gruba hemorajik şok, ikinci gruba endotoksik şok modeli uygulandı. Üçüncü grup ise kontrol grubu olarak kullanıldı.

**Grup I (Hemorajik Şok Grubu):** Kan örnekleri alınıp stabilizasyon periyodu için beklenildikten sonra ortalama arter basıncı (OAB) 50 mmHg olacak şekilde karotid arterden heparinli enjektörlerle kan aspire edilerek hemorajik şok oluşturuldu. OAB 50 mmHg'in altına düşüğünde alınan kan santral venden transfüze edilerek OAB 50 mmHg civarında tutulmaya çalışıldı. Hemorajik şok oluşturulan sığanlarda 5 dakika aralıklarla OAB ve KAH kaydedildi. Otuzuncu dakikada ikinci kan örnekleri alınarak stabilizasyon periyodundan sonra argipressin eksternal juguler venden 0,03 İÜdk<sup>-1</sup> olacak şekilde infüze edildi. İnfüzyon ile birlikte 0, 0,5, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25 ve 30. dakikalarda OAB ve KAH değerleri kaydedildi. Otuzuncu dakikada üçüncü kan örnekleri alınarak deney tamamlandı.

**Grup II (Endotoksik Şok Grubu):** Kan örnekleri alınıp stabilizasyon periyodu için beklenildikten sonra “Escherichia Coli” lipopolisakkaridi 8 mg kg<sup>-1</sup> dozda ve 0,2 mL hacimde bolus olarak verilerek endotoksik şok oluşturuldu. Endotoksin verildikten sonra 5 dakika aralıklarla OAB ve KAH kaydedildi. Otuzuncu dakikada ikinci kan örnekleri alınarak stabilizasyon periyodundan sonra argipressin eksternal juguler venden 0,03 İÜdk<sup>-1</sup> olacak şekilde infüze edildi. İnfüzyon ile birlikte 0, 0,5, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25 ve 30. dakikalarda OAB ve KAH değerleri kaydedildi. Otuzuncu dakikada üçüncü kan örnekleri alınarak deney tamamlandı.

**Grup III (Kontrol Grubu):** Kan örnekleri alınıp stabilizasyon periyodu için beklenildikten sonra 5 dakika aralıklarla OAB ve KAH kaydedildi. Otuzuncu dakikada ikinci kan örnekleri alınarak stabilizasyon periyodundan sonra argipressin eksternal juguler venden 0,03 İÜdk<sup>-1</sup> olacak şekilde infüze edildi. İnfüzyon ile birlikte 0, 0,5, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25 ve 30. dakikalarda OAB ve KAH değerleri kaydedildi. Otuzuncu dakikada üçüncü kan örnekleri alınarak deney tamamlandı.

**Tablo I.** Gruplarda kaydedilen OAB değerleri (mmHg).

|      | Grup I<br>(Hemorajik şok grubu) | Grup II<br>(Septik şok grubu) | Grup III<br>(Kontrol grubu) |
|------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| OAB1 | 67,89 ± 4,76                    | 63,25 ± 8,08                  | 67,69 ± 7,72                |
| OAB2 | 41,28 ± 5,79                    | 30,29 ± 12,60*                | 53,39 ± 12,69               |
| OAB3 | 53,54 ± 7,79                    | 46,73 ± 13,43                 | 61,40 ± 24,65               |
| OAB4 | 114,13 ± 47,11                  | 85,27 ± 37,66                 | 100,51 ± 46,33              |
| OAB5 | 102,96 ± 39,29                  | 66,26 ± 40,28                 | 83,45 ± 52,30               |
| OAB6 | 69,23 ± 22,72                   | 41,03 ± 31,81                 | 50,54 ± 42,79               |

\* P<0,05 Gruplar arası, Grup I ve Grup III ile karşılaştırıldığında

OAB1: Ölçülen ortalama arter basıncının bazal değeri

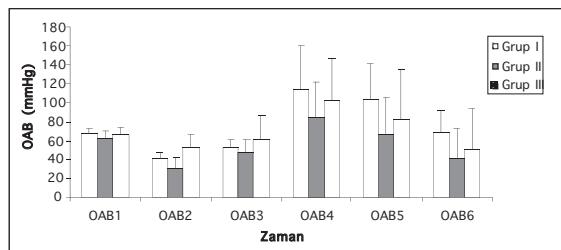
OAB2: 30 dk sonra (basıncın en düşük olduğu dönem) ölçülen OAB

OAB3: Vazopressin infüzyonu başlandıktan 30sn sonra ölçülen OAB

OAB4: Vazopressin infüzyonu başlandıktan 5dk sonra ölçülen OAB

OAB5: Vazopressin infüzyonu başlandıktan 10dk sonra ölçülen OAB

OAB6: Vazopressin infüzyonu başlandıktan 15dk sonra ölçülen OAB



\* P<0,05 Gruplar arası, Grup I ve Grup III ile karşılaştırıldığında

**Şekil 1.** Gruplarda kaydedilen OAB değerleri (mmHg).

Tüm gruplarda deney tamamlandıktan sonra sıçanlar santral venden yüksek doz Tiyopental Sodyum verilerek itlaf edildi.

Toplanan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrılarak ölçüm anına kadar -20°C'de saklandı. Çözündürulen örneklerde diazotizasyon yöntemi ile nitrit tayini yapıldı. Yüzde 2.5'luk fosforik asit içinde sülfanilamid % 1 ve N-(1-naftil)etiendiamid (NEDD) % 0.1'lik ola-

cak şekilde çözüldü. 100 µL plazma örneği üzerine 50 µL NEDD kültür plaqında eklendi. Örneklerin verdiği absorbanslar kültür plaqı okuyucusunda 550 nm dalga boyunda okundu.

OAB, KAH, nitrit ölçümleri ile AKG parametrelerini grup içi ve gruplar arası karşılaştırmak için tek yönlü Annova testi kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ± standart hata olarak verildi ve p < 0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Grupların ortalama arteriyel basıncıları Şekil 1'de görülmektedir. Arter kan basıncında en fazla düşüşün gözlemediği 30. dakikada gruplar arasında basınç farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Vazopressin infüzyonu başlandıktan sonra hemorajik şok grubunda daha fazla olmak üzere bütün gruplarda OAB'lerde artış gözlemlenmiştir. Ortalama OAB'lerdeki artış gruplar arasında istatistiksel anlamlılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo I).

**Tablo II.** Gruplarda kaydedilen KAH değerleri(atım dk<sup>-1</sup>).

|      | Grup I<br>(Hemorajik şok grubu) | Grup II<br>(Septik şok grubu) | Grup III<br>(Kontrol grubu) |
|------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| KAH1 | 294 ± 36,87                     | 295,5 ± 34,67                 | 283,5 ± 30,37               |
| KAH2 | 289,5 ± 32,44                   | 282 ± 27,20                   | 266,5 ± 37,04               |
| KAH3 | 289,5 ± 31,66                   | 273 ± 26,60                   | 261 ± 38,20                 |
| KAH4 | 270 ± 29,15                     | 265,5 ± 23,50                 | 254 ± 41,15                 |
| KAH5 | 259 ± 21,83                     | 271,5 ± 28,67                 | 250,5 ± 41,26               |
| KAH6 | 292,5 ± 35,53                   | 283,5 ± 20,55                 | 249 ± 53,47*                |

\* P<0,05 Gruplar arası, Grup I ve Grup II ile karşılaştırıldığında

KAH1: Ölçülen ortalama arter basıncının bazal değeri

KAH2: 30 dk sonra (basıncın en düşük olduğu dönem) ölçülen KAH

KAH3: Vazopressin infüzyonu başlandıktan 30sn sonra ölçülen KAH

KAH4: Vazopressin infüzyonu başlandıktan 5dk sonra ölçülen KAH

KAH5: Vazopressin infüzyonu başlandıktan 10dk sonra ölçülen KAH

KAH6: Vazopressin infüzyonu başlandıktan 15dk sonra ölçülen KAH

Tablo III. Grupların kan nitrit düzeyleri ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ ).

| Gruplar//Zaman | KAN NİTRİT DÜZEYLERİ<br>( $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) |                  |                   |
|----------------|--|------------------|-------------------|
|                | I. Serum Örneği                                    | II. Serum Örneği | III. Serum Örneği |
| Kontrol        | 24±3,2   | 25±7,8           | 38±6,6            |
| Septik şok     | 20±4,2   | 124±11,4**       | 168±12,3***       |
| Hemorajik şok  | 21±3,9   | 48±8,9           | 75±9,5            |

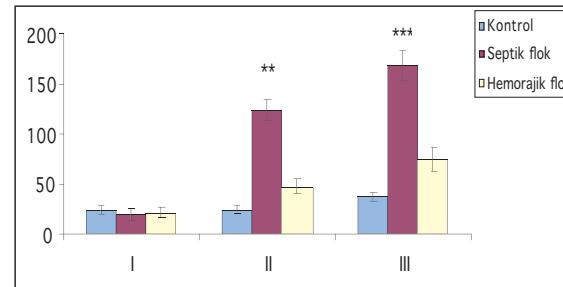
\*\*  $p<0,01$ , Gruplar arası, kontrol ve hemorajik şok ile karşılaştırıldığında

\*\*\*  $p<0,001$ , Gruplar arası, kontrol ve hemorajik şok ile karşılaştırıldığında

I. Serum Örneği: Kontrol değeri

II. Serum Örneği: Shock oluşturuluduktan 30 dk sonra

III. Serum Örneği: Vazopressin verildikten 30 dk sonra



\*\*  $p<0,01$ , Gruplar arası, Grup I ve Grup III ile karşılaştırıldığında

\*\*\*  $p<0,001$ , Gruplar arası, Grup I ve Grup III ile karşılaştırıldığında

I Kontrol değeri

II Shock oluşturuluduktan 30 dk sonra

III Vazopressin verildikten 30 dk sonra

**Şekil 2.** Grafikte kan nitrit düzeylerinin( $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) üç farklı zaman diliminde alınan kan örneklerinde gruplar arası karşılaştırması verilmiştir.

Gruplar arasında, vazopressin infüzyonundan 15 dk sonrası ölümler hariç, KAH açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Kontrol grubunda vazopressin infüzyonu başlandıktan 15 dakika sonra ölçülen KAH diğer gruplara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo II).

Spektrofotometrik yöntemle ölçülen nitrik oksit absorban değerleri Tablo III'de gösterilmektedir. Tüm grupta nitrik oksit değerlerinde yükselmeler gözlemlenmiştir fakat sadece septik şok grubunda 2. ve 3. kan örneklerindeki yükselme diğer gruplar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,01$  ve  $p<0,001$ ) (Şekil 2).

AKG analizlerinde tüm grupta pH değerlerinin bazal değerlere göre düşük olduğu gözlenmiştir. An-

cak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiştir ( $p>0,05$ ). Tüm grupta  $\text{CO}_2$  basıncının,  $\text{HCO}_3^-$  miktarının giderek azaldığı ve baz açığının arttığı saptanmıştır. Bu değişiklikler tüm grupta benzer bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ( $p>0,05$ ).  $\text{PaO}_2$  ve oksijen saturasyonlarında deney boyunca önemli farklılıklar saptanmamıştır ve tüm gruplar benzer seyretmiştir.

## TARTIŞMA

Farklı nedenlerden kaynaklanan vazodilatör şoklarının tedavisinde düşük dozlarda ekzojen vazopressin ve rilerek başarılı sonuçlar alındığı çalışmalarda gösterilmiştir (2,9,10). Vazopressinin vasküler düz kaslarda  $\text{V}_1$  reseptörlerini uyararak sitozoldeki  $\text{Ca}^{++}$  konsentrasyonunu artırdığı ve böylece fosfatidilinozitol bifofofat kaskadı yolu ile arteriyel vazokonstrüksiyona yol açtığı ifade edilmektedir (2,14). Çalışmamızda sığanlara 0,03 İÜdk<sup>-1</sup> gibi düşük dozlarda vazopressinin ekzojen olarak verilmesi ile elde edilen hemodinamik yanıtlar literatürde yer alan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Buna uyumlu olarak vazodilatör şok oluşturulan sığanlarda OAB değerlerinde yükselmeler olduğu saptanmıştır. Hemorajik ve septik şok oluşturulan sığanlara eşit dozlarda vazopressin verilmesine rağmen hemorajik şok grubunda OAB değerlerindeki artış endotoksik şok grubuna göre daha belirgin olmuştur.

Fizyopatolojik şartlarda vazopressinin endotoksik ve interlökin 1 $\beta$ 'nın yol açtığı nitrik oksit üretimini ve onun ikincil habercisi olan cGMP'nin oluşumunu zayıflatarak aşırı arteriyel vazodilatasyon gelişmesini önlediği belirtilmektedir (2,14). Argenziano ve ark. (15) plazma vazopressin konsantrasyonlarına bak-

maksızın vazodilatör şoku ekzojen vazopressin ile tedavi etmişlerdir. Normotansif olgularda ekzojen vazopressin verildiğinde kompanzatuvar olarak KAH ve kalp debisi azalarak OAB artışı önlenmektedir. Bu bulgular, baroreseptör refleksin defektif olması veya endojen vazopressin eksikliğinden ziyade, hipotansiyon gelişmesinin vazopressinin pressör etkileri için bir ön şart olduğunu göstermektedir<sup>(2)</sup>.

Çalışmamızda hemorajik şok grubunda sıçanlarda hemoraji oluşturularak, septik şok grubunda endotoxin verilerek ön şart olan hipotansiyonun gelişmesi sağlanmıştır. Her iki grupta da vazopressinin pressör etkisi olduğu gözlenmiştir. Hemorajik şok grubundaki kan basıncı artışı, septik şok grubuna göre daha belirgin olsa da istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Septik şok grubunda oluşan nitrik oksit artışı hemorajik şok grubuna göre daha yüksektir. Artmış nitrik oksit ile yaygın vazodilatasyon ve hipotansiyonun yanı sıra vasküler yapılarda kontraksiyon gücünde azalma ve pressör ajanlara vasküler hiporeaktivite geliştiği bilinmektedir<sup>(16)</sup>. Sepsiste bozulmuş vasküler yanıtta nitrik oksitin önemli bir mediyatör olduğu ifade edilmektedir.

Literatürde belirtilenlerin tersine çalışmamızda kontrol grubunda vazopressine hemodinamik yanıt gözlenmiştir. Bunun sebebinin çalışmanın anestezi altında gerçekleştirilemesi, anestezik ajanların hipotansiyona neden olabilmesi ve baroreseptör reflekslerin baskılanmasının olabileceği düşünülmüştür.

Arteriyel baroreseptörler hipotansiyona refleks yanıtta taşikardi oluşmasına aracılık ederler. Ancak hemorajiye bağlı hipotansiyon gelişen bir çok olguda veya hızlı kan kayiplarında bradikardi gelişebilmektedir. Imai ve ark.<sup>(17)</sup> genetik olarak vazopressin sentez edemeyen sıçanlarda ve normal sıçanlarda hızlı hemoraji oluştuğunda bradikardi gelişiminin normal sıçanlarda daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir. Vazopressin sentez edemeyen sıçanlara bu ajan eksojen olarak verildiğinde bradikardi oluştuğu gözlenmiştir. Bu hemorajinin uyardığı vagal sistem aracılığı ile oluşan bradikardide vazopressinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Sistemik dolaşımındaki vazopressinin kardiyovasküler sistemin kontrollünü sağlayan yapıları etkilediğini ve muhtemelen de baroreseptör reflekse etki ederek bunu sağladığı düşünülmektedir. İzole perfüze sıçan kalbinde yapılan

bir çalışmada vazopressinin koroner kan akımını azalttığı, negatif inotropik ve kronotropik etki gösterdiği belirtilmiştir<sup>(18)</sup>.

Hemorajik şokta kompanzatuvar fazdan dekompanzatuvar faza geçişte vazokonstrüktörlere karşı vasküler hiporeaktivite gelişmesi söz konusudur. Gelişen vasküler hiporeaktivitenin adrenoreseptör satürasyonu asidoz veya adrenerjik nöroefektör kavşakta yetersizlikle ilişkili olmadığı gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Septik şokta da dolaşım yetersizliği ile karakterize tablodada akut vazodilatasyon, inatçı hipotansiyon ve adrenerjik agonistlere karşı hiporeaktivite bulunmaktadır. Bu durumun nitrik oksit artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Thiemermann ve ark.<sup>(16)</sup> çalışmalarında hemorajik şok oluşturdukları sıçanlarda norepinefrine karşı vasküler hiporeaktivite geliştiğini göstermişlerdir. Geçmiş vasküler hiporeaktivite ve vasküler dekompanzasyonda indüklenen nitrik oksit sentetazın (iNOS) oluşturduğu nitrik oksit miktarında artış olduğunu saptamışlardır. Erken adrenerjik hiporeaktivitede iNOS'un minor rolü olduğu belirtilmiştir. Septik şokta verilen lipopolisakkarit iNOS aktivitesinde artışa yol açılmaktedir<sup>(19)</sup>. Hemorajik şokta ise lipopolisakkaritten bağımsız olarak TNF artışı olmaktadır. TNF artışının hemorajik şokta nitrik oksit induksiyonundan bağımsız olduğu ifade edilmektedir<sup>(16)</sup>. Çalışmamızda septik şok grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da gözlenen nitrik oksit miktarlarındaki artışın hemodinamik yanıtlar ile yakından ilişkili olduğu düşünülmüştür.

AKG analizlerinde tüm gruplarda pH değerlerinde tedrici azalmaların olması vazodilatör şokun doğal patogenezi olarak yorumlanmıştır. Asidoz varlığında bile vazopressinin belirgin pressör etkisinin olduğu gözlenmiştir. Hipokside vazopressin sekresyonundaki artışın, normoksiye göre daha fazla olduğu ifade edilmektedir. Bu durum plazma ozmolaritesinin hipokside daha yüksek olması ile açıklanmaktadır<sup>(20)</sup>. Tüm grupların alınan AKG örneklerinde hipoksi ve oksijen saturasyonu düşüklüğü saptanmıştır. Ölçülen PaO<sub>2</sub> ve oksijen saturasyonu değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmememiştir.

Sonuç olarak, nitrik oksitin vazodilatör şoklarının ge-

lişmesinde önemli rol oynadığı, vazopressinin nitrik oksit ile ilişkisine bakıldığından kan basıncı üzerine olan etkisini nitrik oksit üzerinden gerçekleştirmediği gözlenmiştir. Düşük doz vazopressin infüzyonunun kalp atım hızını etkilemediği ve bunun vazodilatör şoklarda rutin olarak kullanılan katekolamin tedavisine bir avantaj olabileceği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- 1. Esener Z:** Kardiovasküler yetmezlik (Dolaşım şoku) Distribütif şok. Klinik Anestezi, 1. Baskı. Samsun, Logos Yayıncılık, 615-25, 1991.
- 2. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, et al:** The effects of vasopressine on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Aneth Analg* 93:7-13, 2001.
- 3. Linder KH, Prengel AW, Brinkmann A, et al:** Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med* 124:1061-4, 1996.
- 4. Wenzel V, Linder KH, Krismer AC, et al:** Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *J Am Coll Cardiol* 35:527-33, 2000.
- 5. Wenzel V, Voelckel WG, Krismer AC, et al:** The new international guidelines for cardiopulmonary resuscitation: an analysis and comments on most important changes. *Anaesthesist* 50:342-57, 2001.
- 6. Wenzel V, Lindner KHG, Augenstein S, et al:** Intraosseous vasopressin improves coronary perfusion rapidly during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 27:1565-9, 1999.
- 7. Nazori A, Rubertsson S, Wilkund L:** Differences in the pharmacodynamics of epinephrine and vasopressin during and after experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 49:59-72, 2001.
- 8. Krismer AC, Lindner KH, Wenzel V, et al:** The effects of endogenous and exogenous vasopressin during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 92:1499-504, 2001.
- 9. Krismer AC, Wenzel V, Mayr VD, et al:** Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock: current experience and future perspectives. *Curr Opin Crit Care* 7:157-69, 2001.
- 10. Landry DW, Lewin HR, Gallant EM, et al:** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilatation of septic shock. *Circulation* 95:1122-5, 1997.
- 11. Reid A:** Role of vasopressin deficiency in the vasodilatation of septic shock. *Circulation* 95:1108-10, 1997.
- 12. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, et al:** Hemodynamic and metabolic effects of low dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29:487-93, 2001.
- 13. Yılmazlar A, Yılmazlar T, Ozcan B, et al:** Vasopressin, renin and adrenocorticotrophic hormone levels during the resuscitation of hemorrhagic shock. *J Emerg Med* 18:405-8, 2000.
- 14. Morales DL, Gregg D, Helman DN, et al:** Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy vasodilatory shock. *Am Thorac Surg* 69:102-6, 2000.
- 15. Argenziano M, Choudri AF, Oz MC, et al:** A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 96:286-90, 1997.
- 16. Thiemermann C, Szabo C, Mitchell JA, et al:** Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 267-71, 1993.
- 17. Imia Y, Kim CY, Hashimoto J, et al:** Role of vasopressin in neurocardiogenic responses to hemorrhage in conscious rats. *Hypertension* 27:136-3, 1996.
- 18. Kaygisiz Z, Kabadere TE, Dernek S, et al:** The effects of vasopressin in isolated rat hearts. *Indian J Physiol Pharmacol* 45:54-62, 2001.
- 19. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, et al:** Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Resp Crit Care Med* 161: 1781-5, 2000.
- 20. Takamata A, Nose H, Kinoshita T, et al:** Effect of acute hypoxia on vasopressin release and vascular fluid during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279:161-8, 2000.

---

Alındığı tarih: 26 Temmuz 2005 (ilk)  
30 Ağustos 2005 (1. revizyondan sonra)

---

# Anestezi İndüksiyonunda Remifentanil ile Birlikte Kullanılan Propofol ve Midazolamın Hemodinami ve Entübasyon Koşullarına Etkilerinin Karşılaştırılması \*

G. Ulufer SİVRİKAYA \*\*, Ayşe HANCI \*\*\*, Melahat K. EROL \*\*, Halis ENHOŞ \*\*\*\*

## ÖZET

Çalışmamızda, anestezi indüksiyonunda remifentanil ile birlikte kullanılan propofol ve midazolamın, hemodinami ve entübasyon koşullarına etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastane Etik Kurulu izniyle ASA I-II grubundan 70 olgu rasgele iki gruba ayrıldı. 10 mL.kg<sup>-1</sup> kristaloid infüzyonu sonrası, anestezi indüksiyonunda 1 µgkg<sup>-1</sup> bolus remifentanili takiben 0.25 µgkg<sup>-1</sup>.dk<sup>-1</sup> remifentanil infüzyonuyla, Grup P'de propofol, Grup M'de midazolam kullanıldı, nöromusküler blokaj rokuronyum ile sağlandı. Sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncıları (SAB, DAB, OAB), kalp atım hızı (KAH) indüksiyondan önce (bazal) - 1 dk sonra, entübasyondan önce sonrasındaki 5 dk boyunca 1'er dk aralıklarla kaydedildi. Entübasyon koşulları "Goldberg" skalarasına göre değerlendirildi.

SAB, OAB, KAH bazal değerlerle karşılaştırıldığında, her iki grupta indüksiyondan sonra ve entübasyondan önce anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). Entübasyon öncesi ile karşılaştırıldığında Grup P'de SAB entübasyondan sonraki 1, 2, 3, dk'da, DAB 1. dk'da, OAB 1, 2, 3. dk'da ve KAH 1. dkda, Grup M'de SAB entübasyondan sonraki 1, 2, 3, 4. dk'da, DAB 1, 2. dk'da, OAB 1, 2, 3. dk'da, KAH 1, 2. dk'da anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Entübasyon koşulları gruplar arasında benzer olarak değerlendirildi ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak; anestezi indüksiyonunda remifentanil ile birlikte kullanılan propofol ve midazolamın, hemodinami ve entübasyon koşullarına etkilerinin benzer olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** remifentanil, propofol, midazolam, hemodinami, entübasyon koşulları

## SUMMARY

*Comparison of the Effects of Propofol or Midazolam on Haemodynamics and Intubating Conditions When Combined with Remifentanil for Anaesthesia Induction*

*In our study we aimed to compare the effects of propofol or midazolam on haemodynamic changes induced by intubation and intubating conditions when combined with remifentanil during anaesthesia induction.*

*After the approval by the Medical Ethics Committee of our Hospital, 70 patients in ASA physical status I-II were divided into two groups randomly. After 10 mL.kg<sup>-1</sup> crystalloid solution infusion, in patients without premedication, anaesthesia was induced with remifentanil 1 µ.gkg<sup>-1</sup> bolus followed by 0.25 µ.gkg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> infusion and propofol in Group P, midazolam in Group M and rocuronium. Systolic, diastolic, mean arterial pressure (SAP, DAP, MAP), heart rate (HR) were recorded before induction (baseline) and 1 min after, before intubation and with 1 min intervals after intubation for 5 min. Intubation conditions were evaluated with Goldberg Scale.*

*SAP, MAP, HR were significantly lower after induction and before intubation when compared with baseline values in both groups ( $p<0.05$ ). In Group P, SAP at 1., 2., 3. minutes, DAP at 1.min, MAP at 1., 2., 3.minutes and HR at 1. min after intubation, in Group M SAP at 1., 2., 3., 4. minutes, DAP at 1., 2.minutes, MAP at 1., 2., 3. minutes and HR at 1., 2. minutes after intubation were higher when compared with before intubation ( $p<0.05$ ). Intubating conditions were similar between the groups ( $p>0.05$ ).*

*In conclusion; propofol or midazolam combination with remifentanil for anaesthesia induction made similar effects on haemodynamics after intubation and intubating conditions.*

**Key words:** remifentanil, propofol, midazolam, haemodynamics, intubating conditions

\* TARD XXXVIII. Ulusal ve III. Uluslararası Kongresi'nde (1-5 Aralık 2004 Belek, Antalya) poster olarak sunulmuştur.

\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Başasistan

\*\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Klinik Şefi

\*\*\*\* Özel Boğaziçi Tıp Merkezi Anestezi Bölümü, Uzm. Dr.

## GİRİŞ

Laringoskopi ve trakeal entübasyon; sempatik ve sempatoadrenal aktivitede refleks artışla, katekolamin deşarjı, arter kan basıncı (AKB) ve kalp atım hızında (KAH) yükselmeye neden olabilmektedir<sup>(1-3)</sup>. Anestezi indüksiyonunda kullanılan opioidler ağrı uyaranın santral entegrasyonunu engelleyerek hemodinamik yanıtını azaltabilmektedir<sup>(4-6)</sup>. İndüksiyonda kullanılan hipnotik ajanların hemodinamini üzerine spesifik etkileri de bu yanita (-) veya (+) yönde etlenmektedir. Bu ajanlar ayrıca entübasyon koşulları üzerinde de rol oynayabilmektedir<sup>(7)</sup>.

Son yıllarda klinik kullanımına giren remifentanil; etki başlangıcı hızlı, etki süresi kısa ve oldukça potent bir mü opioid reseptör agonistidir. Anestezi indüksiyonunda remifentanilin propofol ile birlikte kullanımı, trakeal entübasyona hemodinamik yanıtını baskılamada ve tattminkar düzeyde entübasyon koşulları sağlamaada etkin bir kombinasyon olarak önerilmekte, ancak hipotansiyon ve bradikardi riski olduğu bildirilmektedir<sup>(8-12)</sup>. Remifentanilin tiopental ve etomidat gibi diğer hipnotik ajanlarla kullanımındaki etkileri de değişik çalışmalarda araştırılmıştır<sup>(11-13)</sup>.

Midazolam benzodiazepin grubundan, güvenilir bir iv indüksiyon ajanıdır. 0.15-0.30 mg.kg<sup>-1</sup> iv dozda uygulandığında ortalama AKB, diastolik ve sistolik AKB'de hafif azalma olurken, KAH'ın stabil kaldığı bildirilmiştir<sup>(14,15)</sup>. Sistemik vasküler direnç ve kalp debisinde önemli değişiklikler oluşturur. Anestezi indüksiyonu için kullanımında dozu 0.1-0.4 mg.kg<sup>-1</sup> olarak önerilmektedir<sup>(15)</sup>.

Bu çalışmanın amacı; anestezi indüksiyonunda remifentanil ile birlikte kullanılan propofol ve midazolamin, hemodinami ve entübasyon koşullarına etkilerini karşılaştırmaktır.

## MATERIAL ve METOD

Hastane Etik Kurul izniyle, elektif cerrahi girişim planlanan, ASA I-II sınıfından, normotansif 70 olgu çalışmaya alındı. Kardiyovasküler, serebrovasküler hastlığı, psikozu veya ilaç alışkanlığı olan olgular, Mallampati skoru 3, kısa boyun, boyun hareketlerinde veya ağız açıklığında kısıtlılık gibi entübasyon güçlüğü belirtileri veya entübasyon güçlüğü hikayesi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Premedikasyon uygulanmayan olgular ameliyat odasına

alinarak, bir periferek vene 18 -gauge kanül yerleştirildikten sonra, Petaş KMA 275 monitör ile non-invaziv arter basıncı, elektrokardiyogram (EKG) ve periferik oksijen saturasyonu ( $SpO_2$ ) monitorizasyonu yapıldı. İndüksiyondan 5-10 dk önce 10 mL.kg<sup>-1</sup> iv kristaloid infüzyonu sonrası, olgular rasgele iki gruba ayrıldı. Remifentanilin 1 µg kg<sup>-1</sup> bolus dozunu (60 sn.de) takiben, 0.25 µg kg<sup>-1</sup>.dk<sup>-1</sup> hızıyla infüzyonuna başlandıktan sonra, Grup P'de 2 mg.kg<sup>-1</sup> propofol ve Grup M'de 0.3 mg.kg<sup>-1</sup> midazolam verildi. Tüm olgular 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> roküronium uygulanmasından 3 dk sonra, aynı anestezist tarafından entübe edildi. Entübasyon koşulları Goldberg skalası<sup>(16)</sup> ile değerlendirildi.

Bu skalaya göre;

Mükemmel: Çene gevşek, vokal kordlar açık, hareketsiz, diafragma hareketi yok.

İyi: Çene gevşek, vokal kordlar açık, az diafragmatik hareket mevcut.

Yeterli: Çene gevşek, vokal kordlar hareketli

Kötü: Çene gevsememiş, vokal kordlar kapalı.

Entübasyondan sonra her iki grupta % 50 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O ve % 2-2.5 sevofluran ile anestezi idamesi sağlandı. Hipotansiyon (sistolik arter basıncının 1 dk.dan uzun süre <80 mmHg olması) geliştiğinde sırasıyla sıvı tedavisi, sevofluran konstantrasyonunun azaltılması ve gerektiğinde vazokonstriktör uygulanması (efedrin 10 mg), bradikardi durumunda (KAH'nın <50 atım.dk<sup>-1</sup>) antikolinergic (atropin 0.5 mg) uygulanması planlandı.

Sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları (SAB, DAB ve OAB) ve KAH, indüksiyondan önce (bazal) ve 1 dk sonra, entübasyondan önce (EÖ) ve sonra 5 dk boyunca 1'er dk aralıklarla kaydedildi. Bu ölçümler sırasında cerrahi girişim, ağrı müdahele ve pozisyon değişikliğine izin verilmemi.

Veriler STAT programı kullanılarak analiz edildi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü varyans analizi, gruplar arası karşılaştırımda independent-t testi, grup içi karşılaştırımda paired sample t-testi, entübasyon skorunun karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

## BULGULAR

Grupların demografik özellikleri benzer olarak değerlendirildi (Tablo I).

Olguların ölçüm zamanlarında elde edilen SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Grup içi değerlendirmede Grup P'de SAB, DAB, OAB, KAH bazal değerlerle karşılaştırıldığında, indüksiyondan sonra ve entübasyondan önce anlamlı olarak düşüktü (p<0.001), daha sonraki takiplerde bu iki değere göre yüksek olmakla birlikte, [Entübasyondan sonraki 1. dk.'da SAB, DAB, OAB'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark di-

**Tablo I. Demografik özellikler.**

|                | <b>Grup P</b> | <b>Grup M</b> |
|----------------|---------------|---------------|
| Yaş (yıl)      | 35.97 ± 9.84  | 32.74 ± 13.06 |
| Ağırlık (kg)   | 64.28 ± 10.21 | 68.97 ± 9.61  |
| ASA (I/II)     | 24/11         | 20/15         |
| Cinsiyet (K/E) | 21/14         | 26/9          |

Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir.

sında ( $p>0.05$ )] bazal değerlerin altında seyretti ( $p<0.05$ ).

Grup içi değerlendirmede Grup M'de bazal değere göre SAB ve OAB indüksiyondan sonra ve entübasyondan önce anlamlı olarak düşük ( $p<0.001$ ), DAB'de fark yoktu. KAH indüksiyondan sonra ( $p<0.01$ ) ve entübasyondan önce ( $p<0.05$ ) bazal değere göre düştü. Daha sonraki takiplerde SAB ( $p<0.05$ ), DAB, OAB ve KAH ( $p>0.05$ ) değerleri bazal değerlerin altında bulundu.

Entübasyon öncesi ile karşılaştırıldığında Grup P'de SAB entübasyondan sonraki 1. ve 2. dk.'larda ( $p<0.001$ ), 3. dk.'da ( $p<0.05$ ), DAB 1. dk.'da ( $p<0.05$ ), OAB 1. dk.'da ( $p<0.001$ ), 2. dk.'da ( $p<0.01$ ) ve 3. dk.'da ( $p<0.05$ ) ve KAH 1. dk.'da ( $p<0.05$ ) anlamlı olarak yüksek saptandı. Grup M'de SAB entübasyondan sonraki 1. ve 2. dk.'larda ( $p<0.001$ ), 3. dk.'da ( $p<0.01$ ), 4. dk.'da ( $p<0.05$ ), DAB 1. ve 2. dk.'larda ( $p<0.05$ ), OAB 1. dk.'da ( $p<0.01$ ), 2. ve 3. dk.'larda ( $p<0.05$ ), KAH 1. ve 2. dk.'larda ( $p<0.05$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu.

Gruplar arası karşılaştırmada hemodinamik parametreler benzer olarak değerlendirildi ( $p>0.05$ ).

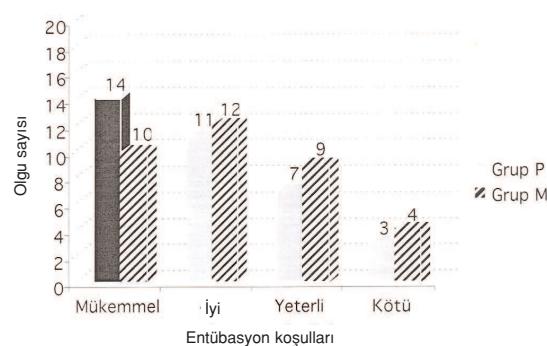
Grup P'de 6, Grup M'de 5 olguda hipotansiyon, Grup P'de 7, Grup M'de 4 olguda atropinle tedavi gerektiren bradikardi gelişti ( $p>0.05$ ).

Entübasyon koşulları karşılaştırıldığında, gruplar

**Tablo II. Hemodinamik parametreler.**

|                      | <b>SAB (mmHg)</b>      | <b>DAB (mmHg)</b> | <b>OAB (mmHg)</b>    | <b>KAH (vuru dk-1)</b> |
|----------------------|------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|
| <b>T<sub>1</sub></b> |                        |                   |                      |                        |
| Grup P               | 134.62 ± 11.45         | 82.45 ± 7.40      | 100.0 ± 7.28         | 81.17 ± 9.80           |
| Grup M               | 137.34 ± 10.46         | 78.48 ± 11.14     | 98.05 ± 7.57         | 82.25 ± 8.38           |
| <b>T<sub>2</sub></b> |                        |                   |                      |                        |
| Grup P               | 105.25 ± 11.97 ***     | 71.14 ± 6.1 ***   | 82.6 ± 6.11 ***      | 66.88 ± 7.96 ***       |
| Grup M               | 109.71 ± 10.69 ***     | 71.34 ± 8.83      | 84.14 ± 6.77 ***     | 66.45 ± 8.87 **        |
| <b>T<sub>3</sub></b> |                        |                   |                      |                        |
| Grup P               | 106.91 ± 7.87 ***      | 70.57 ± 5.1 ***   | 82.68 ± 3.92 ***     | 64.37 ± 8.89 ***       |
| Grup M               | 108.74 ± 7.09 ***      | 70.8 ± 7.15       | 83.42 ± 5.27 ***     | 67.6 ± 7.90 *          |
| <b>T<sub>4</sub></b> |                        |                   |                      |                        |
| Grup P               | 123.62 ± 11.9 ¶¶¶      | 77.31 ± 8.24 ¶    | 92.74 ± 6.46 ¶¶¶     | 72.08 ± 4.42 */¶       |
| Grup M               | 122.22 ± 11.36 * / ¶¶¶ | 77.2 ± 5.50 ¶     | 92.25 ± 4.51 ¶¶      | 74.45 ± 5.18 ¶         |
| <b>T<sub>5</sub></b> |                        |                   |                      |                        |
| Grup P               | 119.25 ± 8.14 ** / ¶¶¶ | 75.05 ± 8.69 *    | 89.7 ± 7.5 *** / ¶¶  | 70.94 ± 4.32 **        |
| Grup M               | 121.34 ± 8.68 ** / ¶¶¶ | 75.37 ± 6.08 ¶    | 91.0 ± 4.44 ¶        | 73.85 ± 5.07 ¶         |
| <b>T<sub>6</sub></b> |                        |                   |                      |                        |
| Grup P               | 116.74 ± 7.67 *** / ¶  | 74.17 ± 8.07 **   | 88.42 ± 6.07 *** / ¶ | 69.6 ± 3.99 ***        |
| Grup M               | 119.51 ± 8.16 *** / ¶¶ | 73.11 ± 6.24      | 88.31 ± 5.10 ¶       | 72.05 ± 3.36           |
| <b>T<sub>7</sub></b> |                        |                   |                      |                        |
| Grup P               | 115.31 ± 8.20 ***      | 73.71 ± 7.18 **   | 87.62 ± 5.27 ***     | 68.88 ± 4.60 ***       |
| Grup M               | 118.05 ± 8.35 *** / ¶  | 72.74 ± 6.45      | 87.54 ± 4.98         | 71.71 ± 4.63           |
| <b>T<sub>8</sub></b> |                        |                   |                      |                        |
| Grup P               | 114.94 ± 6.01 ***      | 73.25 ± 7.40 ***  | 87.14 ± 5.06 ***     | 67.77 ± 3.91 ***       |
| Grup M               | 116.91 ± 7.97 ***      | 72.74 ± 5.70      | 87.45 ± 5.05         | 70.2 ± 4.13            |

Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir. (\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$  grup içi T1 ile karşılaştırıldığında, ¶  $p<0.05$  grup içi T3 ile karşılaştırıldığında) (T1 bazal değer, T2 İndüksiyondan 1 dk sonra, T3 Entübasyondan önce, T4 Entübasyondan 1 dk sonra, T5 Entübasyondan 2 dk sonra, T6 Entübasyondan 3 dk sonra, T7 Entübasyondan 4 dk sonra, T8 Entübasyondan 5 dk sonra)

**Grafik 1.** Entübasyon koşulları.

arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Grafik 1).

## TARTIŞMA

Anestezi indüksiyonu ve entübasyonda laringeal ve tracheal yapılarının uyarılmasıyla oluşan kardiyovasküler yanıt, indüksiyonda kullanılan hipnotik ajanların hemodinami üzerine spesifik etkilerinin de (-) veya (+) yönde eklenmesi söz konusudur (8,9,17).

Mü opioid reseptörlerine yüksek affinitesi olan opioidlerin, anestezinin bir parçası olarak intraoperatif kullanımlarının avantajı, cerrahi süresince stres cevabı baskılamalarıdır. Opioidler, özellikle laringoskopî ve endotracheal entübasyonda oluşan sempatik sinir sistemi uyarımını, katekolamin salınımı yoluyla oluşan kalp atım hızı ve arter basıncı artışını önlemektedir (4,6,10,18).

Propofol; hızlı indüksiyon ve uyanma sağlaması nedeniyle, yaygın olarak kullanılan bir iv ajan olmakla birlikte, miyokard kontraktilitesi inhibisyonu, periferik vasküler dirence azalma ve sempatik inhibisyon sonucu kan basıncı ve kalp atım hızında azalmaya neden olmaktadır (15,19). Propofol ile birlikte uygulanan  $0.5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  remifentanil infüzyonunun indüksiyon kalitesini düzelttiği, laringoskopî ve tracheal entübasyona hemodinamik yanıt etkin olarak kontrol ettiği, ancak kardiyovasküler sisteme depresan etkileri artırdığı bildirilmektedir (13). Bu etkilerden kaçınmak için indüksiyon öncesi sıvı replasmanı veya vagolitik ajan kullanımı önerilmektedir (9). Çalışmamızda oluşabilecek bu yan etkileri önlemek amacıyla anestezi indüksiyonu öncesi sıvı replasmanı yapıldı.

Propofol ile birlikte uygulanan  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  bolus doz

remifentanilin tracheal entübasyon sırasında hemodinamik stabilite sağladığı ve bolus olarak bu dozda verilen remifentanil sonrası daha yüksek dozda kullanımına oranla, hipotansiyon olasılığının azaldığı bildirilmektedir (10,20). Casati ve ark. (17), kardiyovasküler hastalığı olmayan normotansif olgularda, propofol ile  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  bolus remifentanili takiben  $0.1 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  remifentanil infüzyonuna başlamışlar ve tracheal entübasyonda oluşan hemodinamik yanıt baskılama etkinliğinin klinik olarak kabul edilebilir düzeyde olduğunu bildirmiştir. Albertin ve ark. (21) da çalışmalarında  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  bolus dozu takiben  $0.15 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  infüzyonla sağlıklı normotansif olgularda tracheal entübasyona kardiyovasküler yanıt kontrol edebilmişlerdir. Çalışmamızda remifentanil dozu  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  bolus dozu takiben  $0.25 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$  infüzyon olacak şekilde ayarlandı. Propofol-remifentanil grubunda entübasyon sonrasında SAB, DAB, OAB ve KAH'da entübasyon öncesi göre saptanan artış yaklaşık % 9 civarında olup, bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değerlendirilmedi. Yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda remifentanilin propofol ile kombinasyonunda bolus dozu takiben infüzyonla uygulanmasının entübasyona hemodinamik yanıt baskılama etkinliğinin klinik olarak kabul edilebilir düzeyde olduğunu düşündük.

Midazolam etkilerini periferik vasküler dirence azalma ve belirgin vazodilatasyon ile gösterir. IV.  $0.15 \text{ mg.kg}^{-1}$  enjeksiyondan sonraki ilk dakikalar içinde sistolik ve diyastolik arter basıncında hafif düşme görülmüştür. Kalp atım hızı ise stabil kalmakta veya hafif bir artış meydana gelmektedir (15,22). Daha önceki çalışmalar, midazolamın fentanil ve remifentanil ile kullanımında entübasyona hemodinamik yanıt baskılama etkili olduğunu göstermiştir (2,23). Çalışmamızda da, entübasyon öncesi değerlere göre entübasyon sonrası hemodinamik parametrelerde oluşan yaklaşık % 9 civarındaki artış klinik olarak kabul edilebilir düzeyde değerlendirildi. Remifentanilin bolus dozunu takiben infüzyonla uygulandığında, midazolam ile kombinasyonun propofole benzer olarak, hemodinamik yanıtta klinik olarak anlamlı değişiklik oluşturmadığını düşündük.

Remifentanilin anestezi indüksiyonunda kullanımında en sık karşılaşılan yan etkileri olan hipotansiyon ve bradikardi (8,9), hipnotik ajan olarak propofol ile uygulandığında daha belirgin olabilmektedir. Çalış-

mamızda, remifentanil-propofol grubunda, indüksiyon sırasında 6 olguda hipotansiyon, 7 olguda bradikardi görüldü. Kardiyovasküler sistem üzerinde propofole göre daha az depresan etkileri olan midazolam ile remifentanilin kombine kullanıldığı grupta ise hipotansiyon 5, bradikardi 4 olguda oluştu. Sonuçta, remifentanil ile kombine kullanımında midazolamin propofolle karşılaşıldığında hipotansiyon ve bradikardi oluşumu bakımından etkilerinin benzer olduğu düşünüldü.

Anestezi indüksiyonunda kullanılan hypnotik ajan, entübasyon koşulları üzerinde önemli rol oynar (7,24,25). Anestezi indüksiyonunda remifentanilin propofol ile kombinasyonunda nöromusküler bloker kullanılmadan entübasyonun yapıldığı çalışmalarla, klinik olarak kabul edilebilir düzeyde entübasyon koşulları sağlanmıştır (11,12,26-28). Nöromusküler blokerlerin entübasyon için anestezi indüksiyonunda kullanımında, hypnotik ajan ve opioid dozu ve böylece bu ajanlara bağlı yan etkiler de azalmaktadır (25). Çalışmamızda midazolam-remifentanil kombinasyonu, propofol-remifentanil kombinasyonuna benzer entübasyon koşulları sağladı. Aradaki fark anlamlı olmamakla birlikte, midazolam-remifentanil grubunda 22, propofol-remifentanil grubunda 25 olguda entübasyon kalitesi mükemmel-iyi idi. Propofol-remifentanil grubunda propofolün laringeal refleksleri baskılamadaki etkisinin entübasyon koşullarını iyi yönde etkilemiş olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak; bolus doz sonrası infüzyon şeklinde remifentanil ile kullanılan propofol ve midazolamin entübasyona hemodinamik yanıtı baskılamadaki etkinliklerinin ve entübasyon koşullarının benzer olduğu kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

- Shribman AJ, Smith G, Achola KJ:** Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br J Anaesth* 59: 295, 1987
- Chraemmer-Jorgensen B, Hertel S, Strom J, Hoilund-Carlsen PF, Bjerre-Jepsen K:** Catecholamine response to laryngoscopy and intubation. *Anesthesia* 47: 750, 1992.
- Kovac AL:** Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation: *J Clin Anesth* 8: 63, 1996.
- Martineau RJ, Tousignant CP, Miller DR, Hull KA:** Alfentanil controls the haemodynamic response during rapid sequence induction of anaesthesia. *Can J Anaesth* 37: 755 1990.
- Tezcan C, Dönmez A, Özatamer O:** Alfentanil ve fentanilin trakeal entübasyona bağlı kan basıncı, kalp hızı ve katekolamin düzey değişikliklerine etkileri. *Anestezi Dergisi* 3: 18, 1995.
- Hall AP, Thompson JP, Leslie NA, et al:** Comparison of different doses of remifentanil on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 84: 100, 2000.
- Collins VJ:** Principles of Anesthesiology, 3rd ed, Lea & Febiger Philadelphia, 734, 1993.
- Hogue CW, Bowdle TA, O'Leary C, et al:** A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 83: 279, 1996.
- Thompson JP, Hall AP, Russell J, et al:** Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 80: 467, 1998.
- Song D, Whitten CW, White PF:** Use of remifentanil during anesthetic induction: a comparison with fentanyl in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 88: 734, 1999.
- Erhan E, Ugur G, Gunusen I, et al:** Propofol-not thiopenthal or etomidate-with remifentanil provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anaesth* 50: 108, 2003.
- Trabold F, Casetta A, Duranteau J, et al:** Propofol and remifentanil for intubation without muscle relaxant: the effect of the order of injection. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 35, 2004.
- Wilhelm W, Biedler A, Huppert A, et al:** Comparison of the effects of remifentanil or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopenthal or etomidate. *Eur J Anaesthesiol* 19: 350, 2002.
- Raza SM, Zsigmond EK, Barabas E:** Midazolam causes no adverse hemodynamic effects in cardiac patients. *Clin Ther* 10: 40, 1987.
- Nonvolatile anesthetic agents. In: Clinical Anesthesiology. Morgan Jr. GE, Mikhail MS (eds), 2nd ed, Appleton & Lange, USA, 128, 1996.
- Magorian T, Flannery KB, Miller RD:** Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid sequence induction of anaesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 79: 913, 1993.
- Casati A, Fanelli G, Albertin A, et al:** Small doses of remifentanil or sufentanil for blunting cardiovascular changes induced by tracheal intubation: a double blind comparison. *Eur J Anaesthesiol* 18: 108, 2001.
- Iannuzzi E, Iannuzzi M, Cirillo V, et al:** Peri-intubation cardiovascular response during low dose remifentanil or sufentanil administration in association with propofol TCI. A double blind comparison. *Minerva Anestesiol* 70: 109, 2004 (Abstract).
- Furuya A, Matsukawa T, Ozaki M, et al:** Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol. *Eur J Anaesthesiol* 18: 88, 2001.
- O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur RK, et al:** Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 82: 283, 1999.
- Albertin A, Casati A, Deni F, et al:** Clinical comparison of either small doses of fentanyl or remifentanil for blunting cardiovascular changes induced by tracheal intubation. *Minerva Anestesiol* 66: 691, 2000 (Abstract).
- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA:** Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: *Anesthesia*, Miller RD (ed), Fourth ed, Churchill Livingstone Inc, USA, 247, 1994.
- Joo HS, Salasidis GC, Kataoka MT, et al:** Comparison of remifentanil versus bolus fentanyl for induction of anesthesia and tracheal intubation in patients with cardiac disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18: 263, 2004.
- Baraka A, Sayyid S, Assaf B:** Thiopenthal-rocuronium versus ketamine-rocuronium for rapid-sequence intubation in parturients going cesarean section. *Anesth Analg* 84: 1104, 1997.
- Lavazais S, Debaene B:** Choice of the hypnotic and the opioid for rapid-sequence induction. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 23: 66, 2001.
- Grant S, Noble S, Woods A, Murdoch J, Davidson A:** Assessment of intubating conditions in adults after induction with propofol and varying doses of remifentanil. *Br J Anaesth* 81: 540, 1998.
- Troy AM, Hutchinson RC, Easy WR, Kennedy GN:** Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanil target-controlled infusion. *Anesthesia* 57: 1204, 2002.
- Erhan E, Ugur G, Alper I, et al:** Tracheal intubation without muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol. *Eur J Anaesthesiol* 20: 37, 2003.

---

Alındığı tarih: 5 Nisan 2005 (ilk)  
30 Ağustos 2005 (1. revizyondan sonra)

---

# Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Kardiyoplejik Kardiyak Arrest Tekniği ile Fibrilasyonda Aralıklı Aortik Kros-Klempeme Tekniğinin Klinik ve Laboratuvar Veriler Açısından Karşılaştırılması

Hija YAZICIOĞLU \*, Selda MUSLU \*\*, A.Tulga ULUS \*\*\*, Özcan ERDEMİLİ \*\*\*\*

## ÖZET

Koroner arter baypas (KABG) operasyonlarında miyokard koruma yöntemleri özellikle farklı teknikler göze alındığında halen tartışmalıdır. Bu retrospektif çalışmada KABG operasyonlarında aralıklı aortik kros klempeme tekniği (AAK) ile kardiyoplejik kardiyak arrest (KKA) tekniğini klinik ve laboratuvar değerleri bakımından karşılaştırdık.

İki veya üç damar hastası olup, normal ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan ve regüle hipertansiyon ve/veya tip 2 diabetes mellitus (DM) dışında yandaş hastalığı olmayan, ardu ardına AAK veya KKA tekniği ile opere edilen toplam 30 hasta, retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Parşiyel kardiyopulmoner baypas (CPB) zamanı, toplam miyokardiyal iskemi zamanı kaydedildi. Operasyon öncesi, pompa sırası ve sonrası ve yoğun bakımda (YB) 1. saatte alınan arter kanı örneklerinde seri laktat değerleri ve postoperatif EKG değişikliği ile CK-MB değerleri kaydedildi.

Demografik veriler istatiksel olarak benzerdi. Toplam miyokardiyal iskemi zamanları benzerdi ( $31.7 \pm 5.4$  dk, AAK grubu:  $43.2 \pm 5.0$  dk). CPB öncesi laktat değerleri, pompa sırası, sonrası ve YB 1. saatte preoperatif ve baypas öncesi dönemlerine göre her iki grupta istatiksel olarak anlamlı yükseldi. Ancak gruplar arası anlamlı fark bulunamadı. Postoperatif 1. saatteki CK-MB değerleri her iki grupta normal değerlerin biraz üzerindeydi.

Miyokard korunmasını göstermesi açısından anaerobik metabolizma ürünü laktat, önemli parametrelerden biridir. Bu çalışmada her iki grupta arteriyel laktat seviyeleri CPB sırasında artmıştır, ancak bu artışta gruplar arası fark bulunamamıştır. Koroner sinüsden kan alınarak laktat çalışılamaması bu çalışmanın en önemli eksidir. Bu çalışma, iki tekniğin özelliklerini klinik, laboratuvar, biyokimyasal ve histopatolojik açıdan daha detaylı araştıran prospektif bir çalışmanın ön çalışmasıdır.

**Anahtar kelimeler:** KABG, aralıklı aortik kros klempeme (AAK), laktat

\* Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzm. Dr.

\*\* Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ass. Dr.

\*\*\* Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, Uzm. Dr.

\*\*\*\* Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Doç. Dr.

## SUMMARY

**Comparison of Clinical and Laboratory Values in CABG Operations Done Either with Intermittent Aortic Cross-Clamping with Fibrillation or Blood Cardioplegic Arrest**

Myocardial protection during coronary artery bypass grafting (CABG) operations is controversial especially when different approaches are used. In this retrospective study we compared clinical and laboratory values of patients undergoing CABG operations done either with intermittent aortic cross-clamping with fibrillation (IAC) or with cardioplegic cardiac arrest (CCA) method.

A total of 30 patients who had two or three vessel disease undergoing CABG operations consecutively done either with IAC or CCA method, with normal ejection fraction and with no co-morbid disease other than regulated hypertension and/or type-2 DM were retrospectively studied and included in the study. Partial CPB time, total myocardial ischemia times were recorded. Arterial blood samples obtained before the operation, periodically during CPB and 1hour later in the ICU was examined especially with respect to lactate levels. Postoperative ECG changes and CK-MB values were also assessed.

Demographic variables in both groups were statistically similar. Total myocardial ischemia time were similar in both groups (mean  $\pm$  SEM was  $31.7 \pm 5.4$  min in IAC group and  $43.2 \pm 5.0$  min in CCA group). Lactate levels were significantly elevated in both groups during CPB and 1hr later in the ICU compared to pre-bypass values but there was no difference between the groups. Postoperative 1 hour CK-MB values were minimally elevated in both groups.

One of the parameters evaluated for myocardial protection is lactate; an anaerobic metabolism product. Arterial lactate levels were elevated in both groups during and after CPB but there was no difference between the groups. Not being able to measure the coronary sinus lactate levels is one of the faults of this study. This study is a preliminary study of a prospective study comparing these two techniques with respect to clinical, laboratory, biochemical and histopathological variables.

**Key words:** CABG, intermittent aortic cross-clamping (IAC), lactate

## GİRİŞ

Koroner arter baypas greftleme (KABG) cerrahisinde miyokard korunması için kullanılan farklı tekniklerin miyokardı koruma yeterlilikleri hala tartışmalıdır. Bu retrospektif çalışmada iki farklı teknik; kardioplejik kardiyak arest (KKA) ve aralıklı aortik kros-klep ile fibrilasyonda (AAK) yapılan KABG operasyonlarını hemodinamik, intra ve postoperatif seri arteriyel kan gazı, laktat değerleri ve kardiyak CK-MB enzim değerleri ile postoperatif ritm değişiklikleri gibi komplikasyonlar yönünden karşılaştırıldı. Miyokard korunmasında sık kullanılan KKA tekniği yanında daha az kullanılan AAK tekniğine de dikkat çekmek istedik.

Hastanemizde KABG cerrahisinde rutinde uygulanan KKA tekniğinde miyokard korunması, aort kökünden konulan antograd kanül ve koroner sinüse konulan retrograd kanül aracılığı ile kross-klep süresince 20-30 dk aralıklarla verilen, başlangıçta soğuk kristaloid daha sonra kan kardioplejisi ve kross-klep kaldırılmadan hemen önce verilen sıcak kan kardioplejisi ile sağlanmaktadır.

Son yıllarda merkezimizde uygulanmaya başlayan AAK tekniğinde ise aorta kros-klep konulmasını takiben ventriküle yerleştirilen ‘pace’ telleri ile kalp fibrilasyonda iken greftin distal anastomozları yapılmakta, daha sonra kalp defibrole edilerek çalıştırılmakta ve kalp perfüze olurken proksimal anastamoz tamamlanmaktadır. Bu işlemler yapılacak her bir greft için tekrarlanmaktadır. Koroner arter baypas greftleme operasyonlarında AAK tekniğinde olduğu gibi kalpte kısa süreli iskemi oluşturup ardından reperfüzyon uygulayarak ön-koşullama (pre-conditioning) yapmanın insan kalbini daha sonraki iskemiye karşı koruduğuna dair pek çok yayın vardır<sup>(1-5)</sup>.

Bu retrospektif çalışma, iki farklı tekniği (KKA ve AAK) klinik, laboratuvar, histopatolojik ve ultrasörfürel olarak daha detaylı olarak araştıran ve halen devam etmekte olan prospektif kontrollü diğer bir çalışmın ön çalışmasını oluşturmaktadır.

## MATERIAL ve METOD

Bu retrospektif çalışmaya yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı (VYA) gibi özellikleri benzer hastalar dahil edildi. İkili ve

ya üçlü KABG operasyonu planlanıp yapılan ve EKO ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) normal ( $EF \geq 40\%$ ) olan, regüle hipertansiyon (HT) ve / veya tip 2 “diabetes mellitus” (DM) dışında başka yandaş hastalığı olmayan, ardarda yapılan KABG operasyonlarından, her iki gruptan onbeşer olmak üzere toplam 30 hasta çalışmaya alındı. Birinci grup AAK ile fibrilasyonda yapılan KABG operasyonlarını (Grup I: AAK), ikinci grup KKA ile yapılan operasyonları (Grup II: KKA) kapsadı.

Tüm hastalar, rutin olarak 5 kanallı EKG, invaziv arter ve periferik oksijen saturasyonu ( $SpO_2$ ), soluk sonu  $CO_2$  (ET-CO<sub>2</sub>) ölçümü ile monitörize edildiler. Hastalara i.v. 1-1.5 mg kg<sup>-1</sup> lidokain(Xylocaine, AstraZeneca), 1 mg kg<sup>-1</sup> midazolam (Dormicum, Roche), 8-12 µg kg<sup>-1</sup> fentanil(Fentanyl, Abbott) ve 0.15 mg kg<sup>-1</sup> panküronium(Pavulon, Organon) ile yavaş induksiyon yapıldı. Ardından santral venöz basınç (SVB) sağ internal juguler ven kanülasyonuyla monitörize edildi. Hastaların hepsi ASA I- II grubunda olduğu için ve hiçbirinde preoperaif EKO da pulmoner arter basınç yükseklüğü saptanmadığından hiçbirine pulmoner arter kateteri takılmadı. Hastalar operasyon süresince tüm elektrolitlerle birlikte kan laktat seviyesini de içeren seri arter kan gazları analizleri ve seri aktive edilmiş koagülasyon zamanı (AKZ) ölçümleri ile takip edildiler. Operasyon idamesi pompa dönemi hariç yarı saat aralıklarla 6-8 µg kg<sup>-1</sup> fentanil ve 0.5 mg kg<sup>-1</sup> midazolam i.v. bolus enjeksiyonu ve saat başı 0.05 mg kg<sup>-1</sup> panküronium ile sağlandı. Regüle hipertansiyonu (HT) olan hastalarda ise idame i.v. ilaçlara rağmen arter kan basıncı (AKB) bazal değerlerin % 15-20 üzerinde seyreden hastalara 0.5- 0.8 MAC sevofuran idamesi eklendi.

Parsiyel kardiyopulmoner baypas (KPB) zamanı ve toplam miyokard iskemi (kros-klep) zamanı kaydedildi. Postoperatif rutin olarak ilk bir saatte çekilen EKG ve birinci saatte alınan kan örneğinde kardiyak enzim CK-MB ile olası miyokard değişiklikleri takip edilerek kayıtlara geçirildi.

Hastalara ait özelliklerin verileri, pre, intra ve postoperatif ilk iki saatte kadar hemodinamik ve laboratuvar bulguları ile parsiyel ve total KPB zamanları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hastaların özelliklerine ait veriler ki-kare ve student's t-testi ile değerlendirilirken, toplam miyokard iskemi zamanı, parsiyel KPB zamanı t-testi ile değerlendirildi. Arter kanında laktat ve CK-MB değerleri grup içi ve gruplar arasında farklılıklar student's t-test ve paired-t-testi ile değerlendirildi;  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama±standart hata (ort±SH) olarak verildi.

## BULGULAR

Her iki grupta demografik veriler benzerdi (Tablo I). Baypas yapılan damar sayısı 2 veya 3 damar idi ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Anestezi idamesinde materyal metod bölümünde bahsedilen i.v. bolus ilaç enjeksiyonu dışında hiçbir hastaya nitrogliserin gibi hipotansif ajan başlanması

**Tablo I.** Hasta özelliklerine ait veriler.

| Değişken                                 | Grup I (AAK)   | Grup II (KKA)  |
|--|----------------|----------------|
| <b>Cinsiyet (sayı)</b>                   |                |                |
| Erkek                                    | 10             | 9              |
| Kadın                                    | 5              | 6              |
| <b>Yaş (ort ± SH)</b>                    | $57.4 \pm 2.8$ | $53.6 \pm 2.2$ |
| <b>VYA (ort ± SH)</b>                    | $1.8 \pm 0.1$  | $1.8 \pm 0.1$  |
| <b>Yandaş Hastalık</b>                   |                |                |
| Sadece HT                                | 8              | 7              |
| Sadece DM                                | 0              | 0              |
| HT + DM                                  | 3              | 1              |
| <b>Kullanılan İlaçlar (hasta sayısı)</b> |                |                |
| Beta bloker                              | 5              | 5              |
| Kalsiyum kanal blokeri                   | 6              | 4              |
| Anti-hiperlipidemik                      | 1              | 2              |
| Asetil salisilik asit                    | 3              | 2              |
| Oral anti-diabetik                       | 3              | 1              |
| <b>Geçirilmiş MI</b>                     | 0              | 0              |

Hasta özelliklerine ait veriler bakımından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu.

VYA: Vücut yüzey alanı

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabet

gerekmedi. Pompa döneminde hastalar, rektal ısı en fazla  $31^{\circ}\text{C}$  ( $31\text{-}32^{\circ}\text{C}$ ) olana kadar soğutuldular. Pompa döneminde pompa kan akımı, monitörde arterial kanülden izlenen ortalama arter kan basıncı (OAB)  $60\pm 2$  mmHg olacak şekilde ayarlandı. Hastaların hipotermik olduğu bu dönemde idame ilaçları fentanil ve midazolam 45 dk aralıklla verildi.

Pompa çıkışında sistolik arter kan basıncı (SAB)'nın 90-110 mmHg arasında tutulması planlanmıştı. Bu dönemde yüksek tansiyon, idame ilaçlarının yapılmamasına rağmen devam ederse nitrogliserin titrasyonu ile ve SAB 80 mmHg altında seyreden dopamin titrasyonu ile kan basıncının sabit tutulması planlanmıştı. Ancak her iki grupta da hiçbir hastaya nitrogliserin veya dopamin başlanması gerekmedi. Hastalar pompa çıkışını ilk 1-3 dk içinde SAB 90-110 mmHg olacak şekilde izlendiler. Protamin uygulanması ise test dozunu takiben 3 dk beklendikten sonra toplam doz 10 dk veya daha uzun sürede olacak şekilde verildi. Praotamine bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi.

AAK grubunda tekniğe bağlı olarak her distal anastomoz yapımının bitiminde hastalar 1 kez 20 "joule"

**Tablo II.** Baypas yapılan damar sayısı, toplam ve parsiyel KPB zaman ortalamaları.

| Değişken                                    | Grup I (AAK)   | Grup II (KKA)  |
|---|----------------|----------------|
| <b>Baypas yapılan damar sayısı (ort±SH)</b> | $2.1 \pm 0.1$  | $2.2 \pm 0.2$  |
| <b>Toplam baypas zamanı (dk) (ort±SH)</b>   | $74.6 \pm 6.3$ | $67.8 \pm 7.2$ |
| <b>İskemi zamanı (dk) (ort±SH)</b>          | $31.7 \pm 5.4$ | $43.2 \pm 5.0$ |

ile defibrile edilerek kalp çalıştırıldı ve kalbin perfüze olduğu bu dönemde 3-5 dk içinde proksimal anastomoz tamamlandı. İkinci distal anastomoz, fibrilatör çalıştırılarak kalp fibrilasyonda iken yapıldı ve proksimal anastomoz yine kalp, 20 "joule" ile bir kere defibrile edildikten sonra kalp perfüze olurken tamamlandı. Üç damar baypas yapılan olgularda bu işlem bir defa daha tekrarlandı. KKA grubunda ise tüm anastomozlar kalp tamamen durmuşken yapıldı ve sıcak kan kardioplejisinin verilmesini takiben venöz kan ısısı  $34.5\text{-}35.5^{\circ}\text{C}$  olduğunda kalp 20 "joule" ile tek bir kere defibrile edilip çalıştırıldı. Tüm hastalar normal sinüs ritmindeyken pompadan çıktı.

Aortik kros-klempleme ile oluşturulan miyokard iskemi zamanı, AAK grubunda daha kısaydı (AAK grubunda  $\text{ort}\pm\text{SH } 31.7\pm 5.4$  dk, KKA grubunda  $43.2\pm 5.0$  dk) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gerek total klemp zamanı gerekse total baypas zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo II). Her iki grupta anestezi induksiyonu öncesi (preoperatif) ve KPB'ye girmeden önceki laktat değerleri pompa sırası, pompa sonrası ve postoperatif 1. saatte istatistiksel anlamlı olarak arttı ( $p < 0.05$ ). Ancak bu artış her iki grupta birbirine paraleldi ve gruplar arası anlamlı fark yoktu (Grafik 1). Postoperatif yoğun bakımda her iki grupta EKG, rutin olarak ilk 1 saat içinde çekilmiş ve CK-MB enzim değerleri birinci saatin sonunda gönderilmiştir. EKG traseleri ST segment değişimi, T negatifliği ve aritmî yönünden preoperatif EKG ile karşılaştırıldı. Hiçbir hastada postoperatif iskemik EKG değişimi veya aritmî gözlenmedi.

Postoperatif ilk 1 saat içinde alınan CK-MB değerleri her iki grupta istatistiksel olarak baypas öncesi değerlere göre artmıştı (normal CK-MB = 0- 24 U L $^{-1}$ ),

Tablo III. Postoperatif CK-MB değerleri ( $\text{UL}^{-1}$ ).

| Değişken                                  | AAK Grubu        | KKA Grubu        |
|---|------------------|------------------|
| Preop. CK-MB değeri<br>(ort ± SH)         | $14.4 \pm 0.8$   | $16.1 \pm 0.8$   |
| Postop. 1.saat CK-MB değeri<br>(ort ± SH) | $27.4 \pm 1.3 *$ | $27.5 \pm 1.0 *$ |

\*  $p < 0.001$  Grup içi karşılaştırma, pre-op ile karşılaştırıldığında

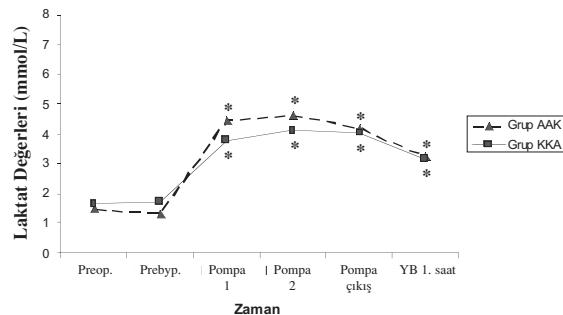
ancak bu artış normal değerlerin biraz üzerindeydi ve gruplar arası anlamlı fark yoktu (Tablo III).

## TARTIŞMA

KABG operasyonlarında greftin distal ve proksimal anastomozları yapılrken miyokardı en iyi şekilde korumak için kullanılmakta olan teknikler devamlı tartışılmaktır ve geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Aorto-koroner baypas cerrahisinde miyokard korunması, hastanemizde sıkılıkla KKA tekniği ile sağlanmaktadır. Bu teknikte kalp, topikal olarak soğuk izotonik ile soğutulurken ilk aşamada aorta yerleştirilen antograd kanülden, 80 mmHg basınçla, 6-9°C ısısında,  $10-15 \text{ mL kg}^{-1}$  olacak şekilde verilen ve içine 10 mEq sodyum bikarbonat eklenen, potasyum içeren kristaloid (plejisol®) solütyonla korunmaktadır. Çalışma grubuna dahil ikili-üçlü KABG operasyonlarında pompada orta dereceli hipotermi ( $32^\circ\text{C}$ ) uygulanmaktadır. Aorta kros-klemp konulması ile oluşan total KPB döneminde ise kalp, KKA tekniğinde, antograd kardiyopleji uygulamasını takiben, pompaya girmeden önce koroner sinüs yerleştirilen retrograd kanülden her 20-30 dk.'da bir pompadan alınan 300mL hasta kanına 100 mL plejisol® ve 3.6 mEq potasyum klorür eklenerek hazırlanmış kan kardioplejisinin  $+4^\circ\text{C}$  de 30-40 mmHg basınçla yaklaşık 200 mL dk $^{-1}$  gidecek şekilde verilmesiyle korunmaktadır. Bu teknikte kros-klemp kalkmadan yaklaşık 3 dk önce aynı şekilde hazırlanmış kan kardioplejisi  $37^\circ\text{C}$ 'de (hot-shot) verilmektedir (6).

Sık kullanılan bu teknik dışında,aslında eskiden beri bilinen ancak yaygın kullanılmayan, hastanemizde son yıllarda kullanılmaya başlanan aralıklı aortik kros-klempleme ile ventriküler fibrilasyon (AAK)



\*  $p < 0.05$  Grup içi karşılaştırma, pre-op. ve baypas öncesi değerlere göre

Grafik 1. Arter kanı laktat seviyeleri.

tekniginin, miyokard korunması açısından oldukça başarılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (7-10). Bu teknikte, bu hasta grubu için yine orta dereceli hipotermi sağlanırken aorta, aralıklı kros-klemp konmakta ve her kros konulmasını takiben kalp, ventriküle yerleştirilen 'pace' telleri ile fibrilatör adı verilen aletle fibrilasyonda tutulurken, her seferinde tek bir greftin distal anastomozu yapılmakta ve ardından kros-klemp açılarak kalp defibrile edilerek çalıştırılmaktadır. Çalışan kalple 2-3 dakika süreyle reperfüzyon sağlanırken greftin proksimal anastomozu yapılmakta ve sonra sıradaki greft anastomozu için aorta tekrar kros-klemp konularak kalp fibrilatörle fibrile edilmekte ve her bir greft anastomozu için bu işlemler tekrar edilmektedir.

Miyokard koruması açısından KKA tekniği AAK tekniği ile hayvan deneylerinde karşılaştırılmış ve iki tekniğin de benzer miyokard koruması yaptığı ve AAK tekniğinin iskemik hasarı arttırmadığı gösterilmiştir (7). İnsanlardaki klinik çalışmalarda ise postoperatif ilk 72 saatte kardiyak troponin-T takibiyle iki teknik karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark bulunamamıştır (8). Çalışmamızda KPB sonrası yoğun bakımda ilk 1-2 saat içinde alınan kan örneklerinde CK-MB değerleri, preoperatif değerlere göre artmış olmakla beraber bu artış normalin çok az üzerinde bir artışı ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo III). Ancak bu retrospektif çalışmada, postoperatif 24-48 saat boyunca CK-MB ve troponin T değerleri düzenli olarak bakılmadığından daha sonrası için yorumda bulunmak mümkün olmadı.

Preoperatif normal diyastolik fonksiyonları olup KABG operasyonu planlanan hastalarda bu iki farklı

tekniğin, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar açısından transözafajial EKO (TEE) ile değerlendirildiği bir başka çalışmada, AAK tekniği uygulanan grupta diyastolik fonksiyonların daha iyi korunduğu saptanırken antegrad ve retrograd KKA uygulanan gruplarda diyastolik fonksiyonların daha fazla bozulduğu gösterilmiştir (9).

Buna karşın yine başka bir klinik çalışmada St. Thomas Hastanesi kardiyoplejisi ile KKA tekniğinde yapılan operasyonlar ile, normotermik AAK tekniğinde yapılan operasyonlarda miyokarttaki biyokimyasal ve ultrastrüktürel değişiklikler çalışılmıştır (10). KABG operasyonu geçiren 72 hasta üzerinde yapılan randomize klinik çalışmada, KKA uygulanan kalplerde miyokardiyal ATP ve glikojen içeriğinde istatiksel anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Oysa normotermik ( $34^{\circ}\text{C}$ ) ve hipotermik ( $25^{\circ}\text{C}$ ) AAK grubunda ise miyokardiyal ATP ve glikojen içeriğinde azalma olurken laktat ve inorganik fosfat miktarında artma saptanmıştır. Ancak bu azalmanın sonucunda her iki tekniğin de kardiyak dokuda irreversible hasara neden olmadığı düşünülmüştür (10).

Çalışmamızda belli aralıklarla alınan arter kanı örneklerinde (preoperatif, bypass öncesi, KPB sırasında, KPB hemen sonrasında ve yoğun bakım 1. saat) her iki grupta da laktat seviyeleri bazal ölçümlere göre artmıştı. Toplam miyokard iskemi zamanı her iki grupta istatiksel olarak benzerdi ve her iki grup arasında laktat artışı bakımından anlamlı bir fark bulunmadı.

Bu retrospektif çalışmada, miyokarttaki anaerobik glikolizi göstermesi bakımından, laktat seviyeleri için koroner sinüsden kan örneği alınamaması, kanda

CK-MB ve troponin T değerlerinin postoperatorif 24-48 saat daha aralıklarla, düzenli olarak takip edilmiş olması çalışmanın en önemli eksikleridir. Bu retrospektif çalışma, KKA ve AAK tekniklerini, klinik, laboratuvar, biyokimyasal ve histopatolojik açıdan daha detaylı araştıran ve halen devam etmekte olan prospektif kontrollü bir çalışmanın ön çalışmalarını oluşturmaktadır. Miyokardi koruma özellikleri bakımından bu iki farklı tekniği karşılaştırın daha detaylı çalışmalar yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB: Preconditioning the human myocardium. Lancet 342: 276, 1993.
2. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, et al: Ischemic preconditioning reduces Troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Heart 77(4): 314, 1997.
3. Kaakoranta PK, Leporarvi MPK, Ylitalo KV, Kiviluoma KT, Peuhkurinen KJ: Normothermic retrograde blood cardioplegia with or without preceding ischemic preconditioning. Ann Thorac Surg 63: 1268, 1997.
4. Illes RW, Swoyer KD: Prospective , randomized clinical study of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent cold blood cardioplegia. Ann Thorac Surg 65: 748, 1998.
5. Dernek S, İkizler M, Uyguc O, Alatas O, Kural T: The effectiveness of ischemic preconditioning on myocardial protection and comparison with K (+) cardioplegia. Cardiovasc Surg 8(6): 466, 2000.
6. Wu ZK, Laurikka J, Saraste A, et al: Cardiomyocyte apoptosis and ischemic preconditioning in open heart operations. Ann Thorac Surg 76: 528, 2003.
7. Bessho R, Chambers DJ: Experimental study of intermittent crossclamping with fibrillation and myocardial protection: reduced injury from shorter cumulative ischemia or intrinsic protective effect. J Thorac and Cardiovasc Surg 120(3): 528, 2000.
8. Teoh LKK, Grant R, Hulf JA, Pugsley WB, Yellon DM: A comparison between ischemic preconditioning, intermittent cross-clamp fibrillation and cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery. Cardiovascular Surgery 10(3): 251, 2002.
9. Casthely PA, Shah C, Mekhjian H, et al: Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: a correlative study with three different myocardial protection techniques. J Thorac Cardiovasc Surg 114(2): 254, 1997.
10. Van der Vusse GJ, Van der Veen FH, Flameng W, et al: A biochemical and ultrastructural study on myocardial changes during aorta-coronary bypass surgery: St. Thomas Hospital cardioplegia versus intermittent aortic cross-clamping at  $34$  and  $25^{\circ}\text{C}$ . Eur Surg Res 18: 1, 1986.

---

Alındığı tarih: 8 Şubat 2005 (ilk)  
26 Haziran 2005 (1. revizyondan sonra)

---

# The Anti-Inflammatory and Cardioprotective Effect of Full-Hammersmith Dose of Aprotinin on Cardiopulmonary Bypass

Asuman SÜZER\*, Yavuz ENÇ, Pelin KARACA\*, Türkân ÇORUH\*, Batuhan OZAY,  
Hakan KUTLU, Zuhak AYKAÇ\*

## ÖZET

**Kardiyopulmoner Baypas Sürasında "Full-Hammersmith" Dozunda Uygulanan Aprotininin Antienflamatuar ve Kardiyoprotektif Etkisi**

**Amaç:** Bu çalışmada, "full Hammersmith" dozunda uygulanan aprotininin sistemik ve miyokardiyal interleukin-6 (IL-6) salınımı ve hafif hipotermik kardiyopulmoner bypassın erken döneminde miyokardiyal koruyucu etkileri araştırıldı.

**Yöntem:** Koroner baypas graft operasyonu planlanan 40 hasta çalışmaya alındı. Aprotinin grubunda ( $n=20$ ) "full Hammersmith" doz rejimi uygulandı. Hastalara anestezi induksiyonu sonrası  $2 \times 10^6$  kallikrein inaktivasyon ünitesi (KIU), ardından operasyon süresince 500000 KIU/saat aprotinin verildi, pompa prime solusyonuna  $2 \times 10^6$  KIU eklendi. Kontrol grubuna salin verildi.

**Bulgular:** Reperfüzyonun 30. dakikasında, koroner sinus ve pulmoner arter kan örneklerindeki IL-6, CK-MB ve cTn-I düzeyleri her iki grupta da belirgin arttı. Ancak, aprotinin kan kayıplarını ve kan ürünü kullanımını belirgin azalttı ( $p<0.001$  ve  $p<0.01$ ).

**Sonuçlar:** Aprotinin kan kayıplarını ve kan ürünü kullanımını azaltmak amacıyla açık kalp cerrahisinde yardımcı olarak kullanlabilir. Ancak aprotininin anti-inflamatuar ve kalbi koruyucu etkileri klinik olarak beklenmediği gibi görülmeli.

**Anahtar kelimeler:** aprotinin, anti-inflamatuar etki, kardiyopulmoner baypas, interleukin-6

## SUMMARY

**Aim:** The aim of the study is to examine the effects of the full-Hammersmith dose of aprotinin on systemic and myocardial interleukin-6 release and to evaluate the cardioprotective effect during early period of mild hypothermic cardiopulmonary bypass (CPB).

**Methods:** Forty patients scheduled for elective coronary artery bypass operation. In the aprotinin group ( $n=20$ ) the patients received  $2 \times 10^6$  kallikrein inactivation unit (KIU) aprotinin before CPB following induction of anaesthesia,  $2 \times 10^6$  KIU was added in pump prime, and 500000 KIU per hour was administered until the end of cardiopulmonary bypass, whereas control group ( $n=20$ ) received saline. The blood samples were taken after induction of anaesthesia before CPB and at 30th minutes after aortic declamping.

**Results:** IL-6, CK-MB and cTn-I levels in blood samples taken from coronary sinus and pulmonary artery were significantly increased after CPB in both groups. However aprotinin significantly reduced blood loss and need for blood product transfusion ( $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ).

**Conclusions:** Aprotinin can be used as an adjunct for lower blood loss and need for blood products in open heart surgery. However, the anti-inflammatory and cardioprotective effect of aprotinin in clinical settings may not be effective as expected.

**Key words:** aprotinin, anti-inflammatory effect, cardiopulmonary bypass and interleukin-6

## INTRODUCTION

Extracorporeal circulation induces systemic inflammatory response, which may be associated with mor-

Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital Department of Anaesthesiology\* and Cardiovascular Surgery,

bidity e.g. organ injury and mortality (1-8). Release of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines were increased after cardiopulmonary bypass (CPB) (3). Exposure of blood to the foreign surfaces of the CPB circuit, endotoxemia, and ischemia-reperfusion injury contribute to this inflammatory response by activating the complement, coagulation, and fibrinolytic systems (1-8).

nolytic systems<sup>(1)</sup>.

Cytokines are small proteins (peptides) that regulate immune, inflammatory and haematopoietic processes. They act in a complex interconnecting network on leukocytes, vascular endothelial cells, mast cells, fibroblasts, haemopoietic stem cells and osteoclasts, controlling proliferation, differentiation and/or activation through autocrine or paracrine mechanisms. Biomarkers of inflammation are leukocyte count, tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein, fibrinogen, interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 and TNF. The anti-inflammatory cytokines include transforming growth factor-β, IL-4, IL-10 and IL-13; these can inhibit the production of chemokines and the last three can inhibit responses mediated by T helper1 cells. IL-6 and IL-8 are two well-known pro-inflammatory cytokines that are significantly increased during and after cardiac surgery with CPB which are secreted by activated monocytes, tissue macrophages and endothelial cells<sup>(7)</sup>.

Many drugs have been studied to limit ischemia-reperfusion (I-R) injury in clinical settings and experimentally e.g. serine protease inhibitors, free radical scavengers, antioxidants, corticosteroids, cyclooxygenase inhibitors, soluble complement inhibitors, antimediator therapy, and endothelial cell function modulation therapy<sup>(7)</sup>. Aprotinin is known to improve postoperative homeostasis and decrease the systemic inflammatory response in patients undergoing cardiac surgery with CPB. But its effects on the inflammatory reaction to CPB are still unclear.

The aim of this prospective, randomised study is to determine the effects of full-Hammersmith dose of aprotinin to CPB induced IL-6 release and other parameters of myocardial injury.

## METHODS

### Patient population

After obtaining ethical committee approval and informed consent, 40 patients undergoing elective first time coronary artery bypass graft (CABG) surgery were enrolled to the study. The patients were randomly selected into control (n=20) and aprotinin (Trasylol, Bayer, Leverkusen, Germany) treated groups (n=20). Patients undergoing a re-operation, had a myocardial infarction within 6 weeks, infectious disease within 4 weeks, receiving steroid therapy,

suffering from uncontrolled diabetes mellitus, hypertension and renal failure were excluded. The use of aspirin and anti-inflammatory drugs was discontinued 7 days before the surgery.

### Coronary artery bypass operation

All patients underwent standard myocardial revascularization with CPB. CPB was performed using roller pump (Sarns 9000, USA) and membrane oxygenator (Jostra Quadrox +VHK 4200, Germany). Priming was performed with 1500 mL Ringer's solution, 1 mg kg<sup>-1</sup> heparin, 2x10<sup>6</sup> kallikrein inactivation units (KIU) aprotinin, 150 mL mannitol, and 50 mEq NaHCO<sub>3</sub>. Non pulsatile-flow 2.4 L min<sup>-2</sup> and mild hypothermia (with rectal temperature of 28°C) were used. Cardiac arrest was provided antegrade and retrograde administration of cold (4°C) hyperkalemic (20 mEq L<sup>-1</sup>) blood cardioplegia. Anticoagulation was achieved with bovine heparin (400 IU kg<sup>-1</sup>) and monitored to activated clotting time (ACT) levels more than 480 seconds. During CPB hematocrit was maintained between 22-24 % and mean arterial pressure between 50-70 mmHg. The indication for transfusion was defined as hematocrit level less than 22 % during CPB. At the end of CPB heparin was neutralised with 1.3 mg of protamine for every 100 U of total heparin dosage. All the procedures were performed by two surgeons using the same technique for myocardial protection and coronary revascularization. Proximal anastomosis was performed after aortic cross clamp release during revascularization period.

The full-Hammersmith dosing regimen included 2x10<sup>6</sup> KIU pre-CPB after induction of anaesthesia, 2x10<sup>6</sup> KIU in pump prime, and 500000 KIU h<sup>-1</sup> until the end of operation. Control group received saline solution instead of aprotinin.

### Blood samples

The first blood samples for measurement of IL-6, CK-MB, cTn-I and lactate were taken from radial artery, pulmonary artery and coronary sinus simultaneously after induction of anaesthesia. The second blood samples were taken at 30<sup>th</sup> minutes of reperfusion period before termination of bypass for the measurements of IL-6 and lactate. Furthermore venous blood samples for measurement of CK-MB and cTn-I level were taken at the 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hours of CPB and 5<sup>th</sup> day after surgery for the measurement of CK-MB and cTn-I.

### Measurements

Blood samples were centrifuged at 4°C 5000 rpm for 4 minutes; plasma was stored at -40°C. Then IL-6 levels were determined with IL-6 Cytoscreen enzyme linked immunosorbent assay ELISA technique Biosource, USA. Lactate levels were measured with Nova Biomedical Stat Profile M blood gas analyzer. cTn-I analysis was performed using Access Immunoassay System auto-analyzer Beckman Coulter Corporation, USA and CK-MB analysis with Beckman Coulter Syncron LX-20, USA.

## Data analysis

Descriptive statistics were reported as means±standard error of mean. Continuous variables between groups were compared with t-tests if they were normally distributed and with the Mann-Whitney U-test if they were not. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test for the normality of distributions. Pre- and post-CPB IL-6 and lactate values within groups were compared with paired t test whereas repeated measures ANOVA post hoc Dunnett test was used to compare pre- and post-CPB values of CK-MB and cTn-I. Categorical variables were compared with Fisher's exact test. Two-tailed P-values <0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

There was no statistically significant difference between two groups with regard to age, gender, body mass index, cross-clamp time, total CPB time, number of grafts and inotropic support. Patient's demographic data are outlined in Table I.

There was no perioperative and hospital mortality, and all patients were discharged from intensive care unit on the first postoperative day and from the hospital within a range of six to ten days. No adverse reaction, which may be related to aprotinin was detected.

**Table I. Clinical and demographic characteristics and blood loss and need for blood products of patients.**

|   | Control group<br>(n=20) | Aprotinin group<br>(n=20) | Significance |
|---|-------------------------|---------------------------|--------------|
| <b>Demographic characteristics</b>          |                         |                           |              |
| Sex (male/female)                           | 15/5                    | 18/2                      | N.S.         |
| Age (year)                                  | 60±12                   | 56±13                     | N.S.         |
| Body mass index                             | 27.93±6.25              | 27.86±6.23                | N.S.         |
| <b>Clinical characteristics</b>             |                         |                           |              |
| Cross-clamping time (min)                   | 53.6±12.0               | 56.4±12.6                 | N.S.         |
| CPB time (min)                              | 81.0±18.1               | 84.3±18.8                 | N.S.         |
| Number of distal grafts                     | 3.15±0.70               | 3.25±0.73                 | N.S.         |
| Inotropic support (%)                       | 10.0                    | 15.0                      | N.S.         |
| <b>Drainage and need for blood products</b> |                         |                           |              |
| Drainage (mL/24 h)                          | 675±151                 | 300±67                    | ***          |
| Need for fresh frozen plasma (units)        | 1.15±0.26               | 0.65±0.15                 | **           |
| Need for packed red blood cells (units)     | 1.35±0.30               | 0.40±0.09                 | ***          |
| Need for donor blood (units)                | 0.65±0.15               | 0.00±0.00                 | ***          |

(N.S. not significant; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001).

**Table II. Radial artery, coronary sinus, and pulmonary artery IL-6 measurements before cross clamp and the 30<sup>th</sup> minute of reperfusion.**

| IL-6 (pg/mL)               | Control group | Aprotinin group | Significance between groups |
|----------------------------|---------------|-----------------|-----------------------------|
| <b>Radial artery</b>       |               |                 |                             |
| Pre-CC                     | 6.5±2.4       | 7.7±2.9         | N.S.                        |
| After-CC                   | 85.9±32.5     | 98.6±37.3       | N.S.                        |
| Significance within groups | *             | ***             |                             |
| <b>Coronary sinus</b>      |               |                 |                             |
| Pre-CC                     | 14.3±3.2      | 21.1±5.7        | N.S.                        |
| After-CC                   | 88.8±19.9     | 69.2±18.5       | N.S.                        |
| Significance within groups | ***           | *               |                             |
| <b>Pulmonary artery</b>    |               |                 |                             |
| Pre-CC                     | 14.2±3.2      | 20.2±5.4        | N.S.                        |
| After-CC                   | 89.4±20.0     | 83.3±22.3       | N.S.                        |
| Significance within groups | ***           | *               |                             |

(CC; cross clamp, N.S. not significant; \*p<0.05; \*\*\*p<0.001).

**Table III. Coronary sinus and pulmonary artery lactate measurements before cross clamp and the 30<sup>th</sup> minute of reperfusion.**

| Lactate (mmol/L)           | Control group | Aprotinin group | Significance between groups |
|----------------------------|---------------|-----------------|-----------------------------|
| <b>Coronary sinus</b>      |               |                 |                             |
| Pre-CC                     | 1.5±0.4       | 1.9±0.5         | N.S.                        |
| After-CC                   | 3.0±0.9       | 2.9±0.8         | N.S.                        |
| Significance within groups | ***           | N.S.            |                             |
| <b>Pulmonary artery</b>    |               |                 |                             |
| Pre-CC                     | 1.5±0.4       | 1.6±0.4         | N.S.                        |
| After-CC                   | 2.7±0.7       | 2.6±0.8         | N.S.                        |
| Significance within groups | ***           | N.S.            |                             |

(CC; cross clamp, N.S. not significant; \*p<0.05; \*\*\*p<0.001).

In aprotinin group, there was significantly less blood loss measured as 24 hour drainage from mediastinal and thoracic chest tubes in comparison with control group ( $p<0.001$ ); there was also significantly less needed for fresh frozen plasma ( $p<0.01$ ), packed red blood cells and donor blood transfusion ( $p<0.001$ ) in the aprotinin group. Data for drainage and need for blood products is also given in Table I.

Data for IL-6 and lactate levels are provided in Table II and III respectively. In both groups, IL-6 levels of blood samples taken from radial artery, pulmonary artery and coronary sinus were increased signifi-

**Table IV.** Venous CK-MB and cTroponin-I levels in comparison with pre-CPB value.

|                                    | Pre-CPB   | 6 <sup>th</sup> hour | 12 <sup>th</sup> hour | 24 <sup>th</sup> hour | 5 <sup>th</sup> day | Significance within groups |
|------------------------------------|-----------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
| <b>CK-MB</b>                       |           |                      |                       |                       |                     |                            |
| Control group                      | 17.4±3.9  | 65.8±14.7**          | 60.4±13.5**           | 52.2±11.7**           | 34.5±7.7**          | <0.001                     |
| Aprotinin group                    | 20.5±4.6  | 55.9±12.5**          | 45.5±10.2**           | 40.9±9.1**            | 33.0±7.4            | <0.001                     |
| <b>Significance between groups</b> | N.S.      | N.S.                 | N.S.                  | N.S.                  | N.S.                |                            |
| <b>cTroponin-I</b>                 |           |                      |                       |                       |                     |                            |
| Control group                      | 0.11±0.02 | 2.63±0.54**          | 3.15±0.70**           | 2.21±0.49**           | 1.41±0.32**         | <0.001                     |
| Aprotinin group                    | 0.19±0.04 | 2.28±0.53**          | 2.73±0.61**           | 1.99±0.45**           | 1.10±0.25**         | <0.001                     |
| <b>Significance between groups</b> | N.S.      | N.S.                 | N.S.                  | N.S.                  | N.S.                |                            |

(N.S. not significant; \* $p<0.05$  and \*\* $p<0.01$ ).

cantly at 30<sup>th</sup> minutes of reperfusion period when comparing with the level measured before cross clamp.

The lactate levels in blood samples taken from pulmonary artery and coronary sinus were increased after cross clamp removal in both groups. However, lactate levels in coronary sinus and pulmonary artery were increased significantly during reperfusion only in control group ( $p<0.001$ ). The increase in aprotinin group could not reach statistical significance (Table III).

Data for CK-MB and cTn-I level are provided in Table IV. CK-MB and cTn-I levels were significantly increased in both groups after CPB and still elevated until the postoperative 5th day. Although, there was no statistically significant difference between two groups when regarding the increase in cTn-I and CK-MB levels after CPB, the level of cTn-I and CK-MB levels at 6<sup>th</sup> hour after CPB seems to be lower in aprotinin group.

## Discussion

There is no consensus about the anti-inflammatory and cardioprotective effect of aprotinin in clinical setting. The present study aimed to evaluate these effects of aprotinin in in-vivo model of ischemia-reperfusion injury and endotoxemia occurring during CPB.

Cardiac operations with CPB cause a systemic inflammatory response which can relate to postoperative cardiac dysfunction. Cardiac cytokines are rele-

sed after cardiac transplantation, CABG, prolonged ischemic periods during reperfusion or acute myocardial infarction (10). IL-6 is one of the key mediators in acute-phase response and synthesized by activated leukocytes and endothelial cells. Significantly increased levels of IL-6 have been found in patients after CPB and other major surgical procedures (11-15). High IL-6 levels may be a marker of ongoing tissue damage after CPB and may be related both to reperfusion injury and myocardial damage and to the multiple organ system failure, which is related to endotoxin levels. IL-6 levels increase immediately after the release of aortic cross clamp continues to rise at the first hour after CPB and peaks at the 6<sup>th</sup> hours after CPB and also remains elevated until 24 hour (2, 16, and 17). Besides, it was reported in the literature that IL-6 concentrations were also correlated with postoperative complications and myocardial performance after CPB (18-21). In the present study, increased IL-6 levels were also measured at 30 minutes of reperfusion period after removal of cross clamp.

Since 1990's, many researchers examined anti-inflammatory effects of methylprednisolone (low and high dose), pentoxifylline and high dose aprotinin (22-24). Some recent evidence suggest a potential role of aprotinin in reduction of complement factors, granulocyte activation, and leukocyte extravasation, also inhibition of contact phase of coagulation, which may reduce inflammatory response of the body to CPB (23,24). Aprotinin has been shown to attenuate ischemia-reperfusion injury in the lung, kidney, liver and myocardium. In addition to its anti-inflammatory role, aprotinin has also endothelial protective and antioxidant properties.

cTn-I and CK-MB are biomarkers of myocardial ischemic injury (25). These proteins released into blood in large amounts from necrotic heart muscle. Cardiac specific troponin-I are not detectable from healthy individuals but may increase immediately after myocardial infarction and remains elevated 7 to 10 days. CK-MB rises within 4 to 8 hours and returns to normal levels 48 to 72 hours. Postoperative cTn levels can be used easily and confidently to measure the degree of myocardial ischemia-reperfusion injury occurring during CPB. Cardiac troponin T and I isoforms have been strongly associated with myocardial injury. In this present study the cardioprotective effect of aprotinin was evaluated by using these cardiac markers. We demonstrated that the increase in cTn-I and CK-MB level were statistically significant after CPB in both groups. But, although the differences did not reach statistical significance, cTn-I and CK-MB levels during postoperative period after CPB seem to be lower in aprotinin group.

Lactate levels correlate with anaerobic glycolysis and high lactate levels due to hypoxia reflects parenchymatous organ damage. The protective effect of aprotinin was evaluated in ischemia-reperfusion model in rat muscle by Koksal C et al previously (26). In the current study, although there were no significant differences between control and aprotinin group regarding post CPB lactate levels in coronary sinus and pulmonary artery, lactate levels were significantly elevated in control group but the increase in lactate level during reperfusion period did not reach statistical significance in aprotinin group.

Several studies have shown that cardiac surgery with CPB significantly influences systemic inflammatory response based on the increases of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (1-8,27). Effect of aprotinin to this response still remains unclear (28). There are contradictory results and interpretation of IL-6 levels and measurements were done in different periods and different types of blood samples in literature. There has been no agreement on anti-inflammatory effects of aprotinin during early period of hypothermic CPB and about dose regimen in previous studies. Turkoz et al. demonstrated that methylprednisolone suppresses TNF-alpha, IL-6, and IL-8 release; however, aprotinin attenuates IL-8 release alone (2). Tassani et al. also didn't demonstrate signi-

ficant effect of aprotinin on IL-6 release in early period (30th minutes) after CPB, but they demonstrated that IL-6 increased at two hours after CPB (4). In this present study, the significantly increased IL-6 levels at 30<sup>th</sup> minutes of reperfusion were detected in both groups and compared with IL-6 levels measured before CPB. The IL-6 levels in coronary sinus and pulmonary artery in aprotinin group were lower than the levels of control group ( $p>0.05$ ).

As recent metaanalysis reported that aprotinin significantly reduces surgical blood loss and blood transfusion requirements, need for reexploration, and decreases perioperative mortality with no increases of myocardial infarction (7), there is a consensus about the indication of aprotinin for reducing blood loss. However, the anti-inflammatory and cardioprotective effect of aprotinin in clinical settings were not clear. Our study was aimed to evaluate the possible cardioprotective and anti-inflammatory effects of aprotinin in ischemia-reperfusion and endotoxemia model occurring during CPB. In the present study, limited number of patients and limited budget were used, maybe more patients more blood samples give different comment. The anti-inflammatory and cardioprotective effects of aprotinin were not proved by cardiac marker measurement while patients receiving high dose aprotinin. The present study showed that high dose aprotinin may not have an anti-inflammatory and cardioprotective effects in mild hypothermic CPB model. But, further studies are required to determine its usefulness in clinic settings.

**Conclusion:** Aprotinin can be used as an adjunct for lower blood loss and need for blood products in open heart surgery. However, the anti-inflammatory and cardioprotective effect of high dose aprotinin in clinical settings may not be effective as expected.

## REFERENCES

- Greilich PE, Brouse CF, Whitten CW Chi L, Dimaio JM, Jessen ME: Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: A randomized, double blind, placebo-controlled study epsilon-aminocaproic acid and aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126:1498-1503, 2003.
- Turkoz A, Cigli A, But K, et al: The effects of aprotinin and steroids on generation of cytokines during coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:603-610, 2001.
- Greilich PE, Okada K, Latham P, Kumar RR, Jessen ME: Aprotinin but not ?-aminocaproic acid decreases interleukin-10 after cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Circulation* 104(Suppl 1):I-265-269, 2001.
- Tassani P, Augustin N, Barankay A, Braun SL, Zaccaria F,

- Richter JA:** High-dose aprotinin modulates the balance between proinflammatory and anti-inflammatory responses during coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14:682-686, 2000.
- 5. Tassani P, Richter JA, Barankay A, et al:** Does high-dose methylprednisolone in aprotinin treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13:165-172, 1999.
- 6. Ashraf S, Tian Y, Cowan D, et al:** 'Low-dose' aprotinin modifies hemostasis but not proinflammatory cytokine release. *Ann Thorac Surg* 63:68-73, 1997.
- 7. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH:** The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 97:215-252, 2002.
- 8. Hall RI:** Cardiopulmonary bypass and systemic inflammatory response: effects on drug action. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16:83-98, 2002.
- 9. Wan S, Marchant A, Desmet JM, et al:** Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:496-477, 1996.
- 10. Neumann FJ, Ott I, Grawaz M, et al:** Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 92:748-755, 1995.
- 11. Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, et al:** Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduced myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:29-35, 1996.
- 12. Kawamura T, Inada K, Okada H, Okada K, Wakusawa R:** Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth* 42:399-403, 1995.
- 13. Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, et al:** Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 56:1499-1502, 1993.
- 14. Menasche P, Haydar S, Peynet J, et al:** A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery: The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:293-299, 1994.
- 15. Inaba H, Kochi A, Yorozu S:** Suppression by methylprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 72:348-350, 1994.
- 16. Van Snick J:** Interleukin-6: an overview. *Ann Review of Immunology* 8:253-258, 1990.
- 17. Markewitz A, Faist E, Lang S, Endres S, Hultner L, Reichart B:** Regulation of acute-phase response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *Ann Thorac Surg* 55:389-394, 1993.
- 18. Hill GE, Whitten CW, Landers DF:** The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11:367-75, 1997.
- 19. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP:** Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 68:52-57, 1999.
- 20. Massoudy P, Zahler S, Becker BF, Braun SL, Barankay A, Meissner H:** Evidence for inflammatory response of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest* 119:31-36, 2001.
- 21. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al:** Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:626-635, 1994.
- 22. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA:** Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1658-1662, 1995.
- 23. Royston D:** Serine protease inhibition prevents both cellular and humoral responses to cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacology* 27(Suppl 1):42-49, 1996.
- 24. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, et al:** Aprotinin inhibits the contacts, neutrophil and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:1-10, 1993.
- 25. Katus HA, Loser S, Hallermayer K, et al:** Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clinical Chem* 38:386-393, 1992.
- 26. Koksal C, Bozkurt AK, Sirin G, Konukoglu D, Ustundag N:** Aprotinin ameliorates ischemia-reperfusion injury in a rat hind limb model. *Vascular Pharmacology* 41:125-129, 2004.
- 27. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, et al:** Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (COMMA trial). *Circulation* 108:1184-1190, 2003.
- 28. Englberger L, Kipfer B, Berdat PA, Nydegger UE, Carrel TP:** Aprotinin in coronary operation with cardiopulmonary bypass: does 'low dose' aprotinin inhibit the inflammatory response? *Ann of Thorac Surg* 73:1897-1904, 2002.

---

Alındığı tarih: 6 Haziran 2005 (ilk)  
27 Ağustos 2005 (1. revizyondan sonra)

---

# Kronik Pulmoner Atelektazide Selektif Ventilasyon ve Alternatif Bir Teknik (Olgu Sunumu)

Adnan TORGAY \*, Demet S. SÜLEMANJİ \*\*, Birgül VARAN \*\*\*, Süleyman ÖZKAN \*\*\*\*, Kürşat TOKEL \*\*\*\*\*

## SUMMARY

### Selective Ventilation In Chronic Pulmonary Atelectasis: An Alternative Technique

*Atelectasis is the most common pulmonary complication following surgery. Considering the fact that atelectasis may cause hypoxia, bronchopneumonia, lung abscess or respiratory failure depending on the extent of the collapsed part & superimposed infection, it should be treated at once. In this report, we present a patient with refractory atelectasis as a result of the performed total cava-pulmonary connection. Cardiac catheterization was implemented to investigate the cause of this refractory atelectasis. During the procedure, though unplanned, the left lung was selectively ventilated by using a balloon catheter, and the atelectasis was treated.*

**Key words:** chronic pulmonary atelectasis, selective ventilation, balloon catheter

**Anahtar kelimeler:** kronik pulmoner atelektazi, selektif ventilasyon, balon kateter

## GİRİŞ

Atelektazi genel anestezi sonrası en sık gelişen komplikasyondur. Kardiyak cerrahi sonrası pulmoner atelektazi hastanın hemodinamik dengesini etkilediği gibi kronikleşerek başka sorumlara da yol açabilir. Burada kardiyak cerrahi sonrası oluşan atelektazinin tedavisi amacıyla uyguladığımız selektif basınçlı ventilasyon yöntemini sunuyoruz.

\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

\*\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

\*\*\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.

\*\*\*\* Başkent Üniversitesi Tip Fakültesi, Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

\*\*\*\*\* Başkent Üniversitesi Tip Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

## OLGU SUNUMU

Üç yaşında erkek hasta; sağ atriyal izomerizm, "common" atriyum, "common" atrioventriküler orifis, çift çikımlı sağ ventrikül ve pulmoner stenoz nedeniyle bovin perikard kullanılarak lateral tunnel ile total kavo-pulmoner konneksiyon yapıldı. Ameliyatı sonrası geç dönemde muhtemel sebep olarak düşünülen Fontan sirkülasyonu sonucu gelişen yüksek venöz basıncı bağlı sol superior ve inferior akciğer loblarını tutan inatçı bir atelektazi gelişti. Bu patoloji sürekli SpO<sub>2</sub> düşüklüğü ile seyretti ve ciddi hemodinamik sorumlara yol açtı. Yapılan ameliyatın değerlendirilmesi ve pulmoner hemodinamik durumun aydınlatılması amacıyla hasta kardiak kateterizasyon yapılması planlandı.

Midazolam (Dormicum, Roche) (0.05 mg kg<sup>-1</sup>), ketamin (Ketalar, Pfizer) (1 mg kg<sup>-1</sup>) ve atropin (Atropin, Galen) (0.02 mg kg<sup>-1</sup>) verilen hasta spontan solunumda iken sağ femoral kanülasyon ile kateterizasyon ve anjografi yapıldı. Anastomoz hatlarında darlık, atriyal düzeyde şant veya pulmoner arteriyovenöz fistül bulunmadığı görüldü. Atelektazinin yalnızca pozitif basınçlı ventilasyonla açılabileceği düşünüldü ve hasta 1 mg kg<sup>-1</sup> süksinilkolin verilerek 4 mm balonlu tüple entübe edildi. Ancak hasta pozitif basınçla solutulmasına rağmen skopi altında atelektazik olan sol akciğerin solunuma tam olarak katılmadığı izlendi. Bunu üzerine hastanın sağ ana bronsunun 6F Behrman septostomi balonu ile kapatılarak sol akciğere tek taraflı ve daha yüksek basınçla ventilasyonu yaptırılmasına karar verildi. Sağ bronş kapatma işlemi sırasında ventilasyona ara vermemek için trakea ağızına 3 mm'lik ikinci bir entübasyon tüpü yerleştirilip kılıf gibi kullanılarak içinden kateter ilerletildi. Kateter skopi altında sağ bronşa sıkışırıldık sağ ana brons bloke edildi ve sol selektif pozitif basınçlı ventilasyon sağlandı. Bu işlem aralıklarla bir kaç kez tekrar edildi ve SpO<sub>2</sub> % 73'den % 92'ye yükseldi. Aynı yöntemle ilerletilen sondalarla sol akciğer bir kaç kez yıkarak aspire edildi. Kateterizasyon sırasında akla gelen ve uygulanın bu yöntem sonucunda skopide ve daha sonraki kontrol akciğer filminde atelektazik alanların açıldığı belirlendi.

## TARTIŞMA

Atelektazi postoperatif dönemde en sık rastlanan akciğer komplikasyonudur<sup>(1)</sup>. Yabancı materyal aspirasyonu veya sekresyon retansiyonu sonucu havayol-

larının tikanması ve distalde kalan akciğer bölgelerinde, havanın absorbe olması ile kollaps oluşur. Nedenleri arasında ağrı, diafram hareketinin ağrı veya rezidüel kas gevşetici etkisi ile azalması, sedatifler, karın kaslarının spazmı, sıkı bandaj, fizyolojik iç çekmenin kalkması, öksürüğün çeşitli nedenlerle deprese olması, kuru soğuk gazların inhalasyonu ile siliyer aktivitenin bozulması sayılabilir<sup>(1)</sup>.

Atelektazik hastalarda klinik olarak terleme, ateş, takip, dinlemekle o sahada solunum seslerinde azalma ve raller mevcuttur. Kollabey alanın genişliğine ve enfeksiyon eklenmesine bağlı olarak hipoksi, bronkopnömoni, akciğer absesi ve solunum yetersizliğine yol açabilir. Hastamızda postoperatif dönemde uzamış hipoksi ve enfeksiyon tablosu vardı. Uygun antibiyotik tedavisine ve fizyoterapiye rağmen enfeksiyon tablosunda ve atelektazide belirgin bir düzelmeye olmadı. Atelektazinin nedeninin yapılan ameliyatla bağlı dolaşım değişikliğinden kaynaklanma olasılığı düşünülerek kardiyak kateterizasyon yapılmasına ve hastanın yeniden değerlendirilmesine karar verildi.

Hastada kardiyak kateterizasyon sırasında anastomoz hatlarında darlık, atriyal düzeyde şant ve pulmoner arteriovenöz fistül bulunmadığı tespit edildi ve atelektazinin Fontan sirkülasyonu nedeni ile olmadığı anlaşıldı. Tedavi için atelektazik alanların pozitif basınçlı ventilasyonuna ve bronşiyal lavaj yapılmasına karar verildi. Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında hava yolu basıncı çok yükselmesine rağmen atelektazik alanlarda değişiklik olmadı. Buna karşılık sağ akciğerin barotravma oluşabilecek kadar çok havalandığı skopi ile görüldü. Sağ akciğerde oluşabilecek olası bir travmaya engel olmak için sol akciğerin ancak selektif havalandırılarak açılabileceği karar verildi.

Tek akciğer ventilasyonu çift lümenli tüp ya da bronşial bloker kullanılarak gerçekleştirilebilir<sup>(2,3)</sup>. Her iki yöntemin kendine özgü endikasyonları ve dezavantajları vardır<sup>(2,3,4)</sup>. Bu işlem için pediyatrik fiberoptik bronkoskop gereklidir ancak hastanemizde o sırada bu nitelikte bronkoskop yoktu. Bunun üzerine skopi altında septostomi balonu ile sağ bronşun tıka-

narak sol akciğerin selektif olarak ventile edilebileceği düşünüldü. Bunun için 6F Behrmann kateter kullanıldı. Balona zarar vermeme için magill forsep ya da başka bir alet kullanmak yerine ikinci bir entübasyon tübü trakea ağızına yerleştirilip kılıf gibi kullanılarak balon içinden ilerletilerek skopi altında sağ bronşa yerleştirildi ve ikinci tüp trachea ağızından uzaklaştırıldı.

Farklı bir tüp kullanmamızın iki nedeni vardı; ilki hastada ileri derecede ventilasyon/perfüzyon bozukluğu nedeni ile tüpün çapının az da olsa azalmamasını tolere edemeyeceği, ikincisi ise hastanın aynı anda hem ventile edilip hem de işlemin yapılması için uygun adaptörünün olmamasıdır. Kateter skopi altında sağ bronşa şişirilerek sol selektif pozitif basınçlı ventilasyon yapılması sağlandı. Bu işlem aralıklarla bir kaç kez tekrar edildi ve SpO<sub>2</sub> %73'den %92'ye yükseldi. Skopi altında ilerletilen sondayla sol akciğer bir kaç kez yikanarak aspire edildi. Kontrol akciğer filminde atelektazik alanların açıldığı belirlendi.

Uyguladığımız yöntemin farkı tüm aşamaların kardiyak kateterizasyon sırasında düşünüllük gerçekleştirilmesidir. Böyle bir işlem için en uygun yöntem şüphesiz ki pediyatrik fiberoptik bronkoskopinin kullanılmasıdır. Ancak o anda uygun büyülüklükte bronkoskopumuz yoktu, dolayısıyla hastayı başka bir merkeze sevketmek ya da uygun ölçülerdeki bir bronkoskopun sağlanabilmesi amacıyla işlemi ertelemek gerekiyordu. Her iki ihtimal de zaman kaybına yol açarak genel durumu gittikçe kötüleşen hastanın tedavisini olumsuz etkileyecekti. Bu nedenle, kardiyak kateterizasyon için hazırlanan araç ve gereçleri doğaçlama bir şekilde düzenleyerek dirençli atelektazinin tedavisi için kullandık ve başarılı bir sonuç aldık.

## KAYNAKLAR

- Kayhan EZ:** Pediatrik Anestezi, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Sti., Ankara, 399-406, 1991.
- Beuer C, Winter C, Hentz JG, Ducrog X, Steib A, Dupeyron JP:** Bronchial blocker compared to double-lumen tube for one-lung ventilation during thoracoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 45(2):250-4, 2001.
- Ho AM:** Bronchial blocker placement through the lumen of an in situ tracheal tube. *J Trauma* 47(2):423-5, 1999.
- Cohen E:** One lung ventilation : prospective from an interested observer. *Minerva Anestesiol* 65(5):275-83, 1999.

# Subglottik Trakea Tümöründe Nelaton Kateter ile Hava Yolu Kontrolü (Olgu Sunumu)

Mesut ŞENER \*, Dalokay KILIÇ \*\*, Aysu KOÇUM \*, Ekber ŞAHİN \*\*, Ayda TÜRKÖZ \*\*\*

## SUMMARY

### *Airway Management With Nelaton Catheter for Subglottic Tracheal Tumor Resection*

*Although it's a rare localization for tumoral growth, intratracheal tumors may cause severe airway obstruction because of their critical position. A mass lesion obstructing tracheal lumen in its cervical portion, by 2/3 of its surface area is identified in tomography scan of a 51 year-old patient who admitted with the complaint of progressive dyspnea. Tracheal resection is planned and due to the localization of mass lesion urgent tracheostomy could not be performed, however intubation with a low caliber endotracheal tube in order to secure the ventilation is considered as the method of choice for airway management. ECG, SpO<sub>2</sub> and intraarterial blood pressure monitorization is undertaken in the operation room. Following anesthesia induction, by the help of a laryngoscope vocal cords and tumor is visualized and a nelaton catheter of 4.67 mm diameter is introduced into trachea and fixed at 29.5 cm depth. Fi-O<sub>2</sub>, tidal volume, respiration rate and peak airway pressure is set to be 0.5, 350 mL, 18.min-1 and 40 cmH<sub>2</sub>O respectively. EtCO<sub>2</sub> and blood gases follow up is done in 10 minute intervals. Trachea was cannulated at the level of C<sub>7</sub>-T<sub>1</sub> and nelaton catheter was removed 55 minutes after the operation started. Intraoperative vital signs and hemodynamic parameters of the patient was stable. The patient has been taken to intensive care unit while in spontaneous respiration and in co-operative status. In the light of this experience, we offer nelaton catheter as a safe and effective alternative for airway management in selected cases of subglottic tracheal tumor patients.*

**Key words:** preoperative preparation, airway management, subglottic tracheal tumor, nelaton catheter

## GİRİŞ

Trakea içi tümör yerleşimi nadir görülmekle beraber

\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana Hastanesi, Uz. Dr.

\*\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana Hastanesi, Uz. Dr.

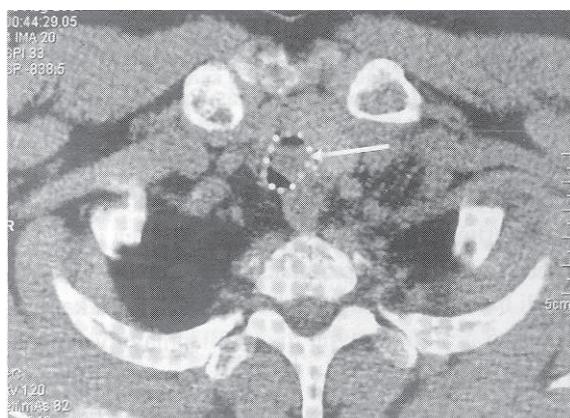
\*\*\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana Hastanesi, Doç. Dr.

yerleşim yerine bağlı olarak ciddi hava yolu tikanıklığına yol açabilmektedir. Obstrüktif laringotrakeal tümörler hasta, cerrah ve anestezist için özellik taşımaktadır<sup>(1)</sup>. Hava yolu kontrolünde tümörün yerleşimine göre lokal anestezi ile tracheostomi açılıp sonra genel anestesiye geçilmesi, laringeal maske (LM) uygulaması, küçük kalibreli entübasyon tüpü ile entübasyon, endoskopik mikrodebrıtman veya jet ventilasyon yöntemleri kullanılmaktadır<sup>(1-4)</sup>. Bu yöntemlerin birbirlerine göre üstünlükleri ve dezavantajları olmakla beraber bu grup olgularda operasyon odasında alternatif havayoluna yönelik ek hazırlık olmalı ve operasyon ekibinin güvenli hava yolu kontrolüne yönelik alternatif yöntemleri hazır bulunmalıdır.

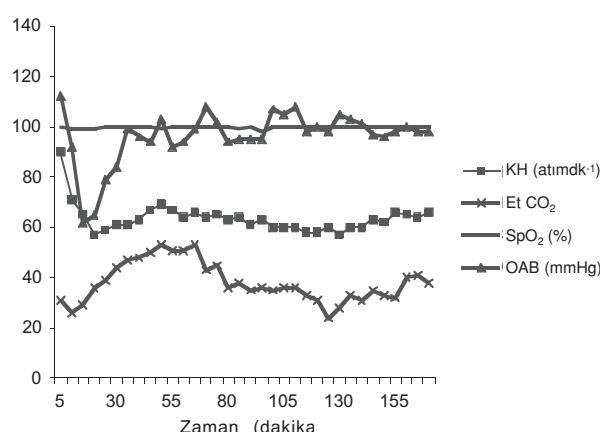
Biz bu olgumuzda subglottik yerleşimli trakea tümöründe güvenli hava yolu kontrolüne yönelik periorperatif hazırlığımızı ve nelaton kateterin güvenli hava yolu sağlamak amacıyla başarı ile kullanımını sunuyoruz.

## OLGU SUNUMU

51 yaşında, 80 kg erkek hasta, solunum sıkıntısı nedeniyle hastanemizin göğüs cerrahisi polikliniğine başvurdu. Anamnezinde son 6 ay içinde giderek artan solunum sıkıntısı nedeniyle astma tedavisi gördüğü ve aralıklı O<sub>2</sub> kullanan hastanın son zamanlarda O<sub>2</sub> kullanma sikliğinin arttığı öğrenildi. Yapılan incelemesinde PA akciğer grafisinde servikal trakea içinde havalandırma azlığı ve kitle, bilgisayarlı spiralli toraks tomografisinde kord vokallerden 1,5 cm aşağıda başlayıp servikal takea boyunca uzanan ve pasajı 2/3 oranında daraltan kitle izleniyordu. Tomografide trakea içinde açık olan pasajın saat 6 ve 11 yönlerinde olduğu ve saat 6 hizasındaki açıklığın daha geniş olduğu görülmüyordu (Resim 1). Trakea tümörü tanısıyla trakea rezeksiyonu planlanan hastanın preoperatif anestezi vizitinde 4-6 Lt.dk<sup>-1</sup> O<sub>2</sub> tedavisi aldığı sırada oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) % 95-98 arasında, kan gazlarında PH: 7,35, PaO<sub>2</sub>: 85 mmHg ve PaCO<sub>2</sub>: 40 mmHg olduğu görüldü. Özgeçmişinde 1 yıl önce korener arter bypass greftleme yapıldığı ve başka bir hastalığı olmadığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde her iki akciğerin ekspansiyonunda ve dinlemekle akciğer



**Resim 1.** Hastanın bilgisayarlı spiralli toraks tomografisinde ok ile işaret edilen beyaz taralı alan içerisinde tümörün trakea çapını belirgin oranda daralttığı görülmektedir.



KH: Kalp hızı, EtCO<sub>2</sub>: Endtidal karbondioksit, SpO<sub>2</sub>: oksijen saturasyonu, OAB: Ortalama arter basıncı.

**Şekil 1. İntaoperatif hemodinamik ve klinik bulgular.**

**Tablo 1. İntaoperatif kan gazları değerleri.**

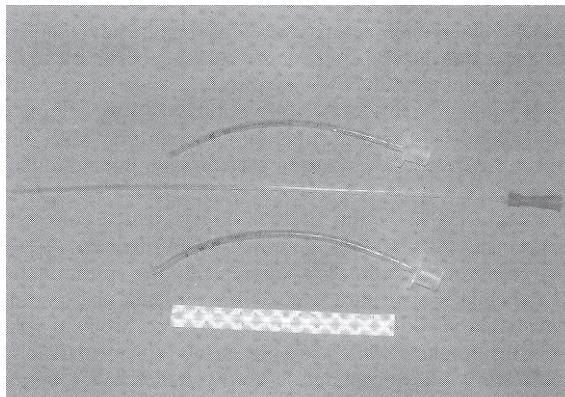
|           | PH   | PO <sub>2</sub> (mmHg) | PCO <sub>2</sub> (mmHg) | SO <sub>2</sub> (%) | FiO <sub>2</sub> (%) |
|-----------|------|------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
| Başlangıç | 7.45 | 87                     | 35                      | 97                  | 40                   |
| 10. dk.   | 7.36 | 421                    | 51                      | 100                 | 100                  |
| 20. dk.   | 7.51 | 447                    | 47                      | 100                 | 100                  |
| 30. dk.   | 7.33 | 250                    | 48                      | 99                  | 60                   |
| 40. dk.   | 7.31 | 110                    | 50                      | 97                  | 50                   |
| 50. dk.   | 7.31 | 129                    | 48                      | 98                  | 50                   |
| 60. dk.   | 7.40 | 121                    | 37                      | 98                  | 50                   |

seslerinde azalma olduğu ve solunuma inspiratuar ve ekspiratuar wheezing'in eşlik ettiği görüldü. Cerrahi ekiple beraber yapılan değerlendirmede tümörün yerleşiminden dolayı acil şartlarda tracheostomi açılamayacağı belirlendi. Ayrıca kord vokallerle tümör arasında 1,5 cm'lik mesafe olması ve tümörün pasajı 2/3 oranında daraltmasından do-

layı büyük kalibreli entübasyon tüpü veya LM uygulaması güvenli olmayacağı. Bu nedenle küçük kalibreli bir tüple tümörün bulunduğu bölgenin distaline kadar ilerleyerek hava yolunun kontrolüne karar verildi. Ameliyat odasında zor entübasyon hazırlığı (fiberoptik bronkoskop, stile, düz bileyt, LM) ve jet ventilasyon sistemi hazır bulunduruldu. Hastaya operasyon odasında EKG, SpO<sub>2</sub> ve invaziv arter monitorizasyonu yapılmış 14-16 G iki adet damar yolu açıldıktan sonra 2 mg midazolam(Dormicum, Roche), 50+50 mg propofol (Propofol, Fresenius) ve 80 mg süksinilkolin (Lysthenton, Fako) intra venöz (IV) verilerek anestezi induksiyonu yapıldı. Maske ile ventilasyonda problem yoktu. Rijit bronkoskopide tümörün pasajı tamamen tikadığı görülmüyordu. Laringoskopie ile kord vokaller ve tümör görürlerek 4,67 mm çapında 36 cm'lik nelaton kateter magil forsepsi ile saat 6 hizasında dirençle karşılaşmadan nazikçe itildi. 32 cm ilerletilen nelaton kateter akciğerler dinlenerek 29,5 cm'de tespit edildi. FiO<sub>2</sub> 1.0, tidal volüm 350 mL, solunum sayısı 18 dk<sup>-1</sup> ve pık hava yolu basıncı 40 cm H<sub>2</sub>O olacak şekilde ventilasyon ayarlandı. Anestezi idam esinde propofol infüzyonu 5-7 mg.kg.<sup>-1</sup>sa.<sup>-1</sup>, fentanil 100 µg.sa.<sup>-1</sup> ve kas gevşetici olarak veküryonium 6 mg IV bolus kullanıldı. EtCO<sub>2</sub> sürekli monitorize edildi ve 10 dk. aralarla kan gazı için arteriyel kan örneği alındı (intra operatif EtCO<sub>2</sub>, ortalama arteriyel kan basıncı, nabız, SpO<sub>2</sub> izlemeleri Şekil 1'de, kan gazı değerleri Tablo I'de görülmektedir). Anestezi induksiyonu sonrası 55. dk.'da yeterli diseksiyondan sonra tümörün altından servikal 7 - torakal 1. vertebral hizasından 8.0 numaralı endotrakeal tüp ile trachea kanüle edildi nelaton kateter çekildi. Tidal volüm 500 mL ve solunum sayısı 14 dk<sup>-1</sup> olacak şekilde mekanik ventilatör ayarları yapıldı. Tümör çıkartılıp trachea uç uca anastomoz edildikten sonra olası hava kaçağının izlenebilmesi için hastada LM ile hava yolu sağlandı. İntaoperatif vital ve hemodinamik parametreleri stabil olarak seyreden hasta operasyon bitiminde spontan solunumda ve koopere olarak yoğun bakıma transfer edildi.

## TARTIŞMA

Trachea tümörü olan hastalarda havayolu obstrüksiyonu semptomları olarak nefes darlığı, öksürük ve stridorla beraber hayat kalitesinin belirgin olarak bozulması söz konusudur. Tedavi veya palyatif amaçlı tümör rezeksyonu yapılması hastanın hayat kalitesini artırmaktadır. Ancak tümör rezeksyonu yapılacak olgularda bu aşamada cerrah ve anestezist için en önemli sorun güvenli hava yolu kontrolünün nasıl sağlanacağıdır. Uygun olgularda lokal anestezi ile tracheostomi açılabilen gibi çoğu zaman tümör yerleşiminden dolayı genel anesteziye ihtiyaç olmaktadır<sup>(5)</sup>. Genel anestezi uygulamasında intravenöz anestezik ajanlarının kullanılmasının inhalasyon ajanlarına göre daha avantajlı olduğu belirtilmektedir<sup>(5)</sup>. Bu aşamada hava yolu kontrollünde cerrah ve anestezist işbirliği hayatı önem taşımaktadır. Bu olgularda tümör yerleşimi ve trachea anatomisi ameliyat



**Resim 2. Neloton kateter, 3 ve 3,5 nolu entübasyon tüpleri.**

öncesi yeterli derecede tetkik edilerek havayolu kontrolüne yönelik stratejiler düşünülmelidir.

Trachea tümöründe anestezi uygulaması özellikli bir durumdur. Çünkü indüksiyon sırasında daralmış havayolu通风 sistem, rütibat bronkoskopisi sırasında havayolu kontrolü ve cerrahi onarım esnasında havayolu sağlanması problemleri ile karşı karşıya kalmaktadır<sup>(2)</sup>. Yüksek yerleşimli trakeal tümörlerde ameliyat öncesi tümör yerleşimi yeterli derecede tetkik edilerek güvenli havayolu kontrolünün nasıl sağlanacağı kararlaştırılmalıdır. Trachea tümörlerinde havayolu sağlanması ile ilgili alternatiflerden ilk olanı trachea cerrahi olarak açılan kadar tümörün yerleşim yerinin yukarısında entübasyon yapılmasıdır<sup>(6)</sup>. Ancak bu uygulamanın yetersiz ventilasyon, tümör dokusunda kanama ve kopan parçalarla küçük havayollarında tikanıklık yapabilmesi gibi dezavantajları vardır<sup>(6)</sup>. Ayrıca olgumuzda olduğu gibi kord vokallere yakın yerleşimli subglottik tümörlerde bu uygulamanın tümör dokusunda travma meydana getirmeden yapılması neredeyse imkansızdır. LM uygulaması ise trachea cerrahisinde uygulanmakta olup havayolu kontrolü cerrahi saha üzerindeki bir seviyeden sağlanmaktadır<sup>(7,8)</sup>. LM uygulamasında yine tümör dokusunun yarattığı obsrüksiyona bağlı yetersiz ventilasyon ve tümörden kopan parçacıkların akciğer dokusuna saçılması gibi dezavantajları vardır. Biz olgumuzda LM uygulamasının yeterli güvenlikte olmadığını buna rağmen alternatif havayolu olarak kullanabileceğimizi düşündük. Tümör seviyesinden aşağısında jet ventilasyon ile de havayolu sağlama bilmektedir<sup>(3,4,9,10)</sup>. Ancak jet ventilasyonun akciğer dokusunda barotrauma yapmasının yanında akciğerlerde fazla miktarda havanın hapis olmasına ne-

den olabilmektedir<sup>(10-12)</sup>. Ayrıca olgumuzda tümör yerleşimine bağlı olarak jet ventilasyonun trakeanın aşağı bölgelerinden uygulanması gerekiğinden uygulamanın güvenlik ve kontrolünün zor olacağını düşündük. Ancak yine de alternatif havayolu sağlanması yönelt operasyon odasında jet ventilasyon ön hazırlığımızı yaptı. Olgumuzda trachea içinde tümör dokusunun aşağıdakilerde bir lokalizasyonda güvenli havayolu sağlama amacıyla küçük kalibreli (3-3,5 no) entübasyon tübü kullanmayı düşündük. Ancak elimizde mevcut olan 3-3,5 nolu entübasyon tüplerinin çapları yeterli olmasına rağmen 16-18 cm olan boyları yetersizdi. Bizde bu amaçla çapı 3-3,5 nolu entübasyon tübü çapına yakın ve 36 cm uzunluğunda olan nelaton kateteri (Resim 2) kullandık ve 29,5 cm de akciğerleri dinleyerek tespit ettik. Bu yöntemle başarısız olmamız durumunda alternatif havayolu olarak LM veya jet ventilasyon ile havayolu kontrol altında tutmayı planladık. Küçük kalibreli nelaton kateterle tümörün aşağıdakilerde bir lokalizasyonda yeterli havayolu kontrolünü sağladık. Ancak uygulamanın yetersiz ventilasyon, baro travma ve tümör dokusunda kanamaya yol açabileceğini düşünerek, hiperkarbi açısından sık kan gazları takibi yapılması gerektiğini akılda tutularak hazırlıklarımızı planladık. Trachea tümörlerinde alternatif havayollarının neler olabileceği düşünülmeli ve operasyon odasında buna yönelik ön hazırlıklar yapılmalıdır.

Subglottik trachea tümörlerinde seçilmiş olgularda, operasyon öncesi yeterli tetkik ve değerlendirmeyeyle nelaton kateterin alternatif havayolu sağlanması amacıyla güvenle kullanılabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

- 1. Simoni P, Peters GE, Magnuson JS, Carroll WR:** Use of the endoscopic microdebrider in the management of airway obstruction from laryngotracheal carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 112:11, 2003.
- 2. Mentzelopoulos SD, Romana CN, Hatzimichalis AG, et al:** Anesthesia for tracheal resection. A new technique of airway management in a patient with severe stenosis of the midtrachea. Anesth Analg 89:1156, 1999.
- 3. Dworkin R, Benumof JL, Benumof R, Karagianes TG:** The effective tracheal diameter that causes air trapping during jet ventilation. J Cardiothorac Anesth 4:731, 1990.
- 4. Lin CM, Li JY, Hsu JC, Yang CY:** Combined conventional and jet ventilation in airway management in tracheal tumor. Chang Gung Med J 24:455, 2001.
- 5. Satoh M, Hirabayashi Y, Seo N:** Spontaneous breathing combined with high frequency ventilation during bronchoscopic resection of a large tracheal tumour. Br J Anaesth 89:641, 2002.
- 6. Benumof JL, Alfery DD:** Anesthesia for thoracic surgery. In: Miller RD, Anesthesia 4th ed., Churchill Livingstone, New York, 1663, 1994.
- 7. Divatia JV, Sareen R, Upadhye SM, et al:** Anaesthetic mana-

gement of tracheal surgery using the laryngeal mask airway. Anesth Intensive Care 22:69, 1994.

**8. Parmet JL, Colonna RP, Horrow JC, et al:** The laryngeal mask airway reliably provides rescue ventilation in cases of unanticipated difficult tracheal intubation along with difficult mask ventilation. Anesth Analg 87:661, 1998.

**9. Biro P, Eyrich G, Rohling RG:** The efficiency of CO<sub>2</sub> elimination during high-frequency jet ventilation for laryngeal microsurgery. Anesth Analg 87:180, 1998.

**10. Cooper RM:** The use of an endotracheal ventilation catheter in the management of difficult extubations. Can J Anaesth 43:90, 1996.

**11. Cooper RM, Cohen DR:** The use of an endotracheal ventilation catheter for jet ventilation during a difficult intubation. Can J Anaesth 41:1196, 1994.

**12. Garry B, Woo P, Perrault DF, et al:** Jet ventilation in upper airway obstruction: Description and model lung testing of a new jetting device. Anesth Analg 87:915, 1998.

---

Alındığı tarih: 5 Ocak 2005 (ilk)  
20 Temmuz 2005 (1. revizyondan sonra)

---

# KONU DİZİNİ

## Cilt/Volume 11, 2005

### A

- Ameliyathane dışı anestezi, 4  
Analjezi, 65  
Anti-inflamatuar etki, 112  
Aprotinin, 112  
Aralıklı aortik kros klempeme (AAK), 107

### B

- Bakır, 61  
Balon kateter, 118

### C

- Cerrahi, 65

### Ç

- Çalışan kalp, 70  
Çinko, 61

### D

- Derlenme, 23  
Desfluran, 70

### E

- Entübasyon koşulları, 102  
Eser elementler, 61

### F

- Fast-track kardiyak anestezisi, 23  
Fentanil, 23

### G

- Göğüs cerrahisi, 30  
Güç entübasyon, 39

### H

- Hemodinami, 70,102  
Hemorajik şok, 96

### İ

- İnterlökin-6  
İnterplevral, 65  
İzofluran, 16,70

### K

- KABG, 107  
Kalp, 65  
Kardiyak kateterizasyon, 4  
Kardiyoloji laboratuvarı, 4  
Kardiyopulmoner baypas, 112  
Karotis endarterektomisi, 48  
Konjenital kalp hastalıkları, 4  
Kontrollü hipotansiyon, 11  
Koroner arter baypas greft cerrahisi, 70  
Koroner bypass cerrahisi, 37  
Kronik pulmoner ateletktazi, 118

### L

- Laktat, 107

### M

- Maliyet, 23  
Malon di aldehit, 11  
Midazolam, 102

### N

- Nitrik oksit, 96

### P

- Paralizi, 55

Pediyatrik anestezi, 4

Perioperatif pulmoner hipertansiyon, 88  
Propofol, 102

### R

Remifentanil, 23,102

### S

Sağ ventrikül yetmezliği, 88  
Sekonder pulmoner hipertansiyon, 88  
Selektif ventilasyon, 118  
Sepsis, 61  
Septik şok, 96  
Servikal epidural anestezi, 48  
Servikal pleksus bloğu, 48  
Sevofluran, 16  
Sheehan sendromu, 37  
Sodyum nitroprussid, 11  
Süperoksit dismutaz, 11

### T

Tek akciğer anestezisi, 16  
Tek akciğer ventilasyonu, 30  
Torakal epidural anestezi, 30  
Torakoabdominal aortik cerrahi, 55  
Total intravenöz anestezi, 30  
Turnike, 11

### V

Vallecula kisti, 39  
Vasopressin, 96

# SUBJECT INDEX

## Cilt/Volume 11, 2005

- A**  
Airway management, 120  
Analgesia, 65  
Anti-inflammatory effect, 112  
Aprotinin, 112
- B**  
Balloon catheter, 118  
Beating heart, 70
- C**  
CABG, 107  
Cardiac catheterization, 4  
Cardiac surgery, 80  
Cardiac, 65  
Cardiology laboratory, 4  
Cardiopulmonary bypass and interleukin-6, 112  
Carotid endarterectomy, 48  
Cervical epidural anaesthesia, 48  
Cervical plexus block, 48  
Chronic pulmonary atelectasis, 118  
Congenital heart disease, 4  
Controlled hypotension, 11  
Copper, 61  
Coronary artery bypass grafting surgery, 70  
Coronary bypass surger, 37  
Cost  
Critical illness, 80
- D**  
Desflurane, 70  
Difficult intubation, 39
- F**  
Fast-track cardiac anesthesia, 23  
Fentanyl, 23
- H**  
Haemodynamy, 70,102  
Hemorrhagic shock, 96
- I**  
Intermittent aortic cross-clamping (IAC), 107  
Interpleural, 65  
Intubating conditions, 102  
Isoflurane, 16,70
- M**  
Malon di aldehyde, 11  
Midazolam, 102
- N**  
Na nitroprussid, 11  
Naloton catheter, 120  
Nitric oxide, 96
- O**  
One lung anesthesia, 16  
One lung ventilation, 31  
Outpatient anesthesia, 4
- P**  
Paralysis, 55  
Pediatric anesthesia, 4  
Perioperative pulmonary hypertension, 88  
Polyneuropathy, 80  
Preoperative preparation, 120
- R**  
Recovery, 23  
Remifentanil, 23,102  
Right ventricular failure, 88
- S**  
Secondary pulmonary hypertension, 88  
Selective ventilation, 118  
Sepsis, 61,80  
Septic shock, 96  
Sevoflurane, 16  
Sheehan syndrome, 37  
Subglottic tracheal tumor, 120  
Superoxide dismutase, 11  
Surgery, 65
- T**  
Thoracal epidural anesthesia, 31  
Thoracic surgery, 31  
Thoracoabdominal aortic aneurysms, 55  
Total intravenous anesthesia, 31  
Tourniquet, 11  
Trace elements, 61
- V**  
Vallecular cyst, 39  
Vasopressin, 96
- Z**  
Zinc, 61

# YAZAR DİZİNİ / AUTHORS INDEX

## Cilt/Volume 11, 2005

|                        |                      |                      |                   |
|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| <b>A</b>               | <b>E</b>             | <b>K</b>             | <b>T</b>          |
| Akpek E.A, 65          | Ekemen S, 96         | Kurdoğlu E, 23       | Tanrıverdi B, 96  |
| Aksøy T, 30            | Enç Y, 112           | Kurt G.N, 11,61      | Tokel K, 118      |
| Altuntaş Y, 4,80       | Enhoş H, 102         | Kutlu H, 112         | Torgay A, 118     |
| Aşkar F.Z, 23          | Ercan M, 61          | Kutlufan S, 55       | Tuğrul M, 37      |
| Atakan İ, 96           | Erdem Ö, 55          | <b>M</b>             | Tutkavul K, 80    |
| Aydın S, 11            | Erdemli Ö, 39,55,107 | Meyancı Köksal G, 61 | Türeci E, 11      |
| Aydıngöz Ö, 11         | Erol K, 96           | Muslu S, 107         | Türköz A, 120     |
| Aydınlı B, 39          | Erol M. K, 102       | <b>O</b>             | <b>U</b>          |
| Ayhan G, 23            | <b>G</b>             | Oğuz H, 39           | Ulaş M, 55        |
| Aykaç Z, 4,48,80,112   | Gören S, 16,70       | Ozay B, 112          | Ulus A.T, 107     |
| <b>B</b>               | <b>H</b>             | <b>Ö</b>             | Uzun H, 11        |
| Başağan-Moğol E, 16,70 | Hancı A, 102         | Öz H, 11,61          | <b>V</b>          |
| Biçer Y, 80            | <b>I</b>             | Özgök A, 39,55       | Varan B, 118      |
| Bilir A, 96            | İzgi F, 80           | Özkan S, 118         | <b>Y</b>          |
| <b>C</b>               | <b>K</b>             | <b>S</b>             | Yamak B, 39       |
| Canik S, 30            | Karaca P, 30,112     | Sayılgan C, 11,61    | Yapıcı N, 48,80   |
| <b>Ç</b>               | Karadeniz Ü, 39,55   | Sezer A, 70          | Yaşaroğlu M, 30   |
| Çamçı E, 37            | Kaya F.N, 16,70      | Sırmagül B, 96       | Yazıcıoğlu H, 107 |
| Çetin Y, 23            | Kayhan Z, 65         | Sivrikaya G.U, 102   | Yılmaz C, 48      |
| Çoruh T, 112           | Kazancı A, 55        | Sungur Z, 37         | Yurtseven N, 30   |
| <b>D</b>               | Kazancı D, 55        | Sülemanji D.S, 118   |                   |
| Demir A, 39            | Kılıç D, 120         | Süzer A, 112         |                   |
| Demir B, 30            | Kılıçkan L, 88       | <b>Ş</b>             |                   |
| Demirbağ A.E, 55       | Kocabaş S, 23        | Şahin E, 120         |                   |
| Demirbaş I, 65         | Koçum A, 120         | Şahin Ş, 16          |                   |
| Doğusoy I, 30          | Korfalı G, 16        | Şener M, 120         |                   |
|                        | Köksal G.M, 11       |                      |                   |