

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

Cilt/Volume 5
Sayı/Number 1-2
OCAK-ARALIK, 1999

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

Editör:
HÜSEYİN ÖZ

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



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

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

ABBOTT LABORATUVARLARI
A.Ş.'nin
Katkısıyla Yayınlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

Normotermik Akciğer İskemisinde Erken Postiskemik Değişiklikler	
Immediate Postischemic Changes After Normothermic Pulmonary Ischemia	
A. TOKER, K. BOSTANCI, E. ÇAMCI, V. ÖZCAN, U. ALPAGUT, D. YILMAZBAYHAN, E. TİRELİ, E. DAYIOĞLU, E. ONURSAL.....	4-9
İskemi-Reperfüzyon Uygulanan Tavşan Böbrek Dokusunda Perfluorokarbon Emülsiyonlarının Etkileri	
Effects of Perfluorocarbon Emulsion on the Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbit Kidney	
M. K. BAYAR, O. BURMA, A. ÖNAL, Ö. L. ERHAN	10-13
Tavşanlarda Sevofluranın Hipoksik Pulmoner Vazokonstriksiyon ve Arteriyel Oksijenizasyonu Etkileri	
Effects of Sevoflurane on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and Arterial Oxygenation in Hypoxic Rabbits	
D. DOĞU, H. DOĞU, Z. AYKAÇ	14-17
İskemi-Reperfüzyon Oluşturan İzole Sıçan Kalplerine Pentoksifilin'in Etkisi	
The Effects of Pentoxifylline in Ischemia-Reperfusion Model of Isolated Rat Hearts	
S. DERNEK, B. TÜNERİR, Y. BEŞOĞUL, M. İKİZLER, B. SEVİN, R. ASLAN, T. KURAL	18-21

Yayın Kurulu

Editör
Hüseyin Öz

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

Ü Y E L E R

Aydın Aytac
Amerikan Hastanesi, Prof. Dr.
Çiğdem Yakut
Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji Bölüm Başkanı, Uzm. Dr.
Hülya Erolçay
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Doç. Dr.
Kutay Akpir
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr.
Osman Bayındır
Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi
Florange Nightingale Hastanesi
Anesteziyoloji Anabilim Başkanı, Prof. Dr.

Oya Kutlay
Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Başkanı, Prof. Dr.
Sabahattin Uslu
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı,
Prof. Dr.
Sevim Ebil
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi,
Uzm. Dr.
Uğur Oral
Mersin Üniversitesi Rektörü
Yener Karadenizli
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr.

Yılmaz Göğüş
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı,
Prof. Dr.
Yüksel Bozer
Hacettepe Üniversitesi, Prof. Dr. (emekli)
Zahide Elar
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.
Zeynep Esener
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.
Zuhal Aykaç
Siyami Ersek Göğüş Kalp Damar Cerrahi
Merkezi Anesteziyoloji Kliniği, Prof. Dr.

Yazarlara Bilgi

1. Göğüş-Kalp-Damar Anestezisi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Göğüş-Kalp-Damar Anestezisi ve Yoğun Bakım Derneği'nin yayın organıdır.

2. Dergi, Göğüş-Kalp-Damar Anestezisi Yoğun Bakım ve Tedavisini içeren alanlarda bilimsel araştırmaları, derlemeleri, ilginç olgu bildirilerini ve bilimsel panelleri yayınlır.

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

4. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

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

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

7. Yazı koşulları:

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

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

c) Yazarların ünvan kullanmaksızın adı (küçük

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

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

e) Bilimsel çalışmalarda konu bölümleri aşağıdaki gibi sıralanmalıdır:

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

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

f) Olgu bildirilerin bölümleri aşağıdaki gibi sıralanmalıdır.

- İngilizce Özet (İngilizce başlığı ile 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) - (Volüm sayısı): Sayı zorunlu değildir) - (Başlangıç sayfası) - (Yıl)

Örnek:

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

Kitap için:

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

Örnek:

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

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

8. Yazılar 2'si orijinal, 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 yazara iade edilir.

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

Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Oluşan Miyokard İskemi-Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde Yüksek Doz Askorbik Asit ve Diltiazemin Rolü

The Protective Effects of High Dose Ascorbic Acid and Diltiazem on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

K. DEMİRAG, F. Z. AŞKAR, M. UYAR, A. ÇEVİK, D. ÖZMEN, I. MUTAF, O. BAYINDIR..... 22-27

Yüksek Doz Opioid Anestezisi, Total İntravenöz Anestezi ve Sevofluran Anestezisinin Koroner Arter Cerrahisinde Oluşan Kompleman ve İmmünglobülin Değişikliklerine Etkileri

Effects of High-Dose Opioid Anaesthesia, Total Intravenous Anaesthesia and Sevoflurane Anaesthesia on the Changes of Complement and Immunglobuline During Coronary Artery

T. GÜLER, Z. KOÇAK, N. DORUK, E. REYHAN, Y. GÜNEŞ..... 28-36

Aortotiliyak Cerrahide İzofluran ve Sevofluranın Hemodinamik Etkilerinin Karşılaştırılması

Haemodynamics in Aortotiliac Surgery Patients: A Comparison of Sevoflurane and Isoflurane

Ö. ÜNLÜSOY, L. YÜCEYAR, H. EROLÇAY, B. AYKAÇ..... 37-41

Kardiyopulmoner Bypass Çıkışında Alveolar Hipokapni'nin Önemi

The Importance of Alveolar Hypocapnia During Weaning From Cardiopulmonary Bypass

O. BAYINDIR, U. ÖZBEK, E. ÇAKALI, B. AKPINAR, Ü. PEKCAN, F. BULUTÇU, E. KARAHAN, Ö. KABAL, B. SÖNMEZ..... 42-46

Büyük Arter Transpozisyonlu Bir İnfanтта Spinal Anestezi

Spinal Anaesthesia in an Infant with Transposition of Great Arteries

A. TÜRKÖZ, T. TOĞAL, A. KÖROĞLU, M. Ö. ERSOY..... 47-48

Normotermik Akciğer İskemisinde Erken Postiskemik Değişiklikler

Alper TOKER (*), Korkut BOSTANCI (**), Emre ÇAMCI (***), Vural ÖZCAN (**),
Ufuk ALPAGUT (*), Dilek YILMAZBAYHAN (****), Emin TİRELİ (*****),
Enver DAYIOĞLU (*****), Ertan ONURSAL (*****)

ÖZET

Akciğer transplantasyonu, son dönem akciğer hastalıklarında bir tedavi şekli olarak klinik uygulamada yerini almıştır. Halen iske mi sırasında uygulanması gereken optimum koruma prosedürleri üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada, incelemeye tabi tutulan 20 rattan deney grubuna alınan 10 ratın sol akciğerleri Low-Potassium Dextran koruma solüsyonu verilerek 45 ile 60 dk süre ile, atelektazik konumda yaratılan normotermik akciğer iskemisinde tutulmuşlardır. Kontrol grubundaki 10 rat ise deney grubu ile aynı anestezi ve ventilatuar uygulamayı takiben deney grubundaki ratlarla aynı parametrelerle ve aynı sürede ventile edilmiştir. Her iki grupta da sol torakotomi sonrası -deney grubunda reperfüzyonun 5. dk.'sında sol pulmoner ven kanında pH ve PvO₂ ölçümleri yapılmış, sol pnömonektomi ardından kompliyans ölçümleri yapılarak sol akciğerler deney grubundaki histopatolojik değişiklikleri ortaya koyabilmek ve entübasyon ve mekanik ventilasyona bağlı hasar analizi için histopatolojik incelemeye tabi tutulmuşlardır.

Deney grubu ve kontrol grubu arasında sol pulmoner ven kanında pH ve PvO₂ değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Deney grubu ve kontrol grubu arasındaki kompliyans ölçümlerinde fark çok anlamlı bulunmuştur. Histopatolojik değerlendirmede; deney grubunda, iske mi ve reperfüzyon hasarının hafif-orta derecede belirleyicileri olan interstisyel, alveoler, perivasküler ve peribronşiyoler ödem, mononükleer ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonları ve ciddi hasar belirleyicileri olan konjesyon ve intrapulmoner hemoraji karışımı çıkmıştır. Kontrol grubunda ise tüm ratlarda mekanik ventilasyona bağlı amfizematöz pattern ve bazı ratlarda interstisyel ödem dikkati çekmiştir.

Çalışmamızda normotermik akciğer iskemisinde, akciğeri Low-Potassium Dextran solüsyonu ile atelektazik konumda korumada postiskemik hasarın kan gazlarında ciddi bozulma olmadan erken dönemde başladığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: normotermik akciğer iskemisi, postiskemik değişiklikler

SUMMARY

Immediate Postischemic Changes After Normothermic Pulmonary Ischemia

Lung transplantation is a treatment of modality for irreversible pulmonary diseases with minimum life expectancy. The optimum procedure for donor management during ischemia is still being researched.

In this experimental study, out of 20 rats, left lungs of 10 rats in the experimental group were given Low-Potassium Dextran preservation solution and kept in normothermic ischemia in atelectatic state for 45-60 minutes. 10 rats in the control group were given anesthesia and ventilated with the same parameters of the experimental group. In both groups, following thoracotomy -after 5 minutes of reperfusion in the experimental group- left pulmonary venous blood pH and PvO₂ values, and following pneumonectomy, compliance measurements and histopathological changes of the lungs were compared.

There was no statistically significant difference between the two groups' pulmonary venous blood pH and PvO₂ values. There was a very significant difference between the compliance measurement of the two groups. Signs of mild-moderate injury of ischemia and reperfusion like alveolar, interstitial, perivascular and peribronchial edema, mononuclear and polymorphonuclear leukocyte infiltrations; signs of severe injury like congestion and intrapulmonary hemorrhage were seen in the histopathological evaluation of the experimental group. In the control group, emphysematous patterns due to the mechanical ventilation was seen in all the rats and interstitial edema was seen in a few.

The results showed us that, after normothermic ischemia of the lung preserved in atelectatic state with Low-Potassium Dextran solution, postischemic injury was seen at early stages before any change occurred in blood gas values.

Key words: normothermic pulmonary ischemia, postischemic changes

GİRİŞ

İlk uygulanmaya başlandığı yıllarda akciğer transplantasyonu umut kırıcı sonuçlar vermişken, özellikle son yıllarda terminal dönem akciğer yetmezliğinde bir tedavi şekli olarak kabul edilmiştir. Son

- (*) İ. Ü. İstanbul Tıp Fak., Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Op. Dr.
(**) İ. Ü. İstanbul Tıp Fak., Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Asist. Dr.
(***) İ. Ü. İstanbul Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uz. Dr.
(****) İ. Ü. İstanbul Tıp Fak., Patoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.
(*****) İ. Ü. İstanbul Tıp Fak., Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Doç. Dr.
(*****) İ. Ü. İstanbul Tıp Fak., Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

dönem pulmoner fibrozis, amfizem, kistik fibrozis hastaları transplantasyona öncelikli adaylardır (1). Akciğer transplantasyonunda diğer transplantasyonlarda olduğu gibi donör organ kalitesi çok önemlidir. Zaten kısıtlı olan donör organın enfeksiyon ve ödemden korunması oldukça zordur. Zira potansiyel donörlerin hemen hemen hepsi serebral travması olup yapay solunum uygulanmakta olan hastalardır ve bunlar, bronşial sekresyonlara bağlı enfeksiyon, sıvı replasmanına ve nörojenik sebeplere bağlı pulmoner ödemle karşı karşıyadırlar (1,2). Transplantasyona uygun bir organın transplantasyon sonrası görevini yapamaması, bu organın yeteri kadar iyi korunamamasına, iskemik sürenin uzamasına, operasyon tekniğine ve immünsupresyonun yeterli olmamasına bağlıdır (3,4). Akciğer transplantasyonunda, akciğeri iskemiden korumak için yapılan çalışmalar devam etmektedir. Biz bu deneysel çalışmada akciğer iskemisinde erken postiskemik fonksiyonlardaki değişiklikleri araştırdık.

Transplantasyon sırasında organa gelen kan akımı sonlandırıldığında hemen ortaya çıkan değişiklikler; organın ısısında düşme, akciğerin vasküler sisteminin kollapsı, kanın özellikle kapiller ve venöz sistemlerde stazıdır. İskemi süresi uzadıkça reperfüzyon zorlaşır ve özellikle iskemik normotermik ise hasar artar (5). Hücresel düzeyde yapılan çalışmalarda 15. dk'dan itibaren akciğerde anaerobik mekanizmanın başladığı gösterilmiştir (6). İskemiye takip eden reperfüzyonda oksijen toksisitesinden sorumlu olan serbest oksijen radikalleri üretilir (7). Serbest oksijen radikalleri son derece reaktif bileşiklerdir. Proteinlerin ve hücre zarının moleküler yapısını lipid peroksidasyonu ile bozarlar. Bu maddeler nötrofillerin iskemik sırasındaki aktivasyonu ve iskemik sonrasında adenosin yıkımı mekanizmaları ile aktive olurlar (8,9). Ksantin dehidrojenaz normal koşullarda bu yıkımdan sorumlu olan bir enzim olup iskemik sırasında ksantin oksidaza dönüşür. Böylece iskemik sırasında biriken adenosin, reperfüzyonla serbest oksijen radikali haline gelir. Bu maddelerin pulmoner endotel hücrelerini harap etmesiyle hücre zarı bozulur, hücre ödemi ve kapiller obstrüksiyon gelişir (10).

Bu gelişmeler iskemik sonrasında histolojik olarak; atelektazi alanları, periarteroler ve peribronşioler ödem, septalarda şişme, periarterioler ve intraalveo-

ler hemoraji görülmesine sebep olur. Elektron mikroskopisinde ise; alveoler tip 2 pnömositlerde mitokondrial şişme ve rüptür, kristaların rüptürü, perinükleer sisternin ve endoplazmik retikulumun dilatasyonu, endotel bazal membranlarının tip 1 pnömositlerden ayrılması ve alveoler boşluklara proteinöz sıvı toplanmasına rastlanır (11).

İmmünolojik olmayan ve akciğerin korunması amaçlanan çalışmalarda (in situ normotermik iskemik model), köpeklerde ve özellikle 60'lı yıllardan beri deneysel transplantasyon çalışmalarında yerlerini almış olan ratlarda ve tavşanlarda hiler yapıların separe olarak prepare edilmesi, tüm hilustaki bronşial arterlerin ortadan kaldırılması ve hiler yapıların ayrı ayrı klempajıyla akciğer iskemisi yaratılabileceği gösterilmiştir (6,11-17).

Deneysel çalışmalarda akciğerde iskemik sonrasında ortaya çıkan hasarın değerlendirilmesinde; arteriyel kan gazı değerleri, hava yolu ve pulmoner arter basınçları, pulmoner vasküler rezistans, mixed venöz satürasyon, kardiyak output, doku düzeyinde adenosinmonofosfat, adenosindifosfat ve adenosintrifosfat seviyelerindeki değişimler ve histopatolojik değişiklikler gibi parametreler kullanılmaktadır (6).

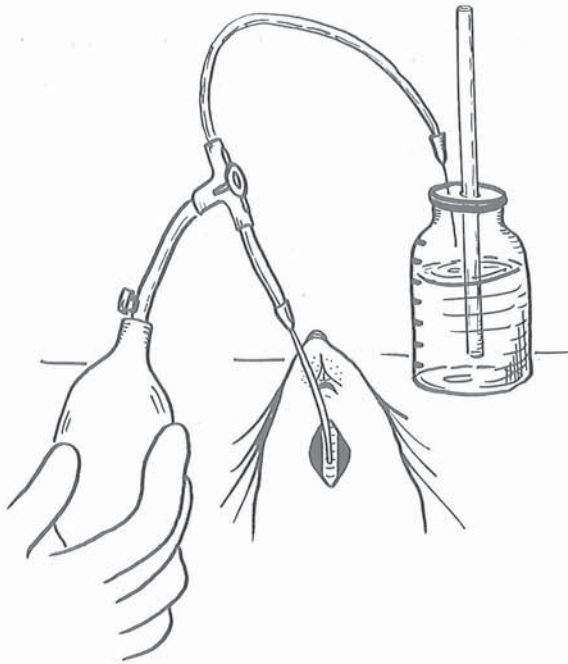
MATERYEL ve METOD

Bu çalışma; İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ve İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde yürütülmüştür.

Çalışmamızda amaç akciğerde iskemik ve reperfüzyon yaratmaktır. İmmünolojik araştırma olmadığı için allogreft kullanılmasına gerek duyulmamıştır. Ratların sol akciğer hiler yapıları ayrı ayrı prepare edilmiş, bu vasküler ve bronşial yapıların ayrı ayrı klempajıyla ratların sol akciğerinde total iskemik yaratılarak transplantasyon modeli ortaya konmuştur. Bu model üzerinde belirli standartlar sağlanarak iskemik sonrasında akciğerin fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda Sprague Dawley cinsi, 250-330 gram ağırlığındaki erkek ratlar kullanılmıştır. Çalışma sırasında Helsinki Deklerasyonu'nun laboratuvar hayvanları ile ilgili maddelerine uyulmuştur.

Deneysel gruba, akciğerin iskemik sırasında atelektazik durumda bulunduğu, Sprague Dawley cinsi 250-330 gram ağırlığındaki 10 adet erkek rattan oluşmakta, kontrol grubu ise deneysel gruba aynı anestezi ve ventilatör parametrelerle takip edilen ancak iskemik oluşturulmayan, Sprague Dawley cinsi 260-300 gram ağırlığındaki 10 adet



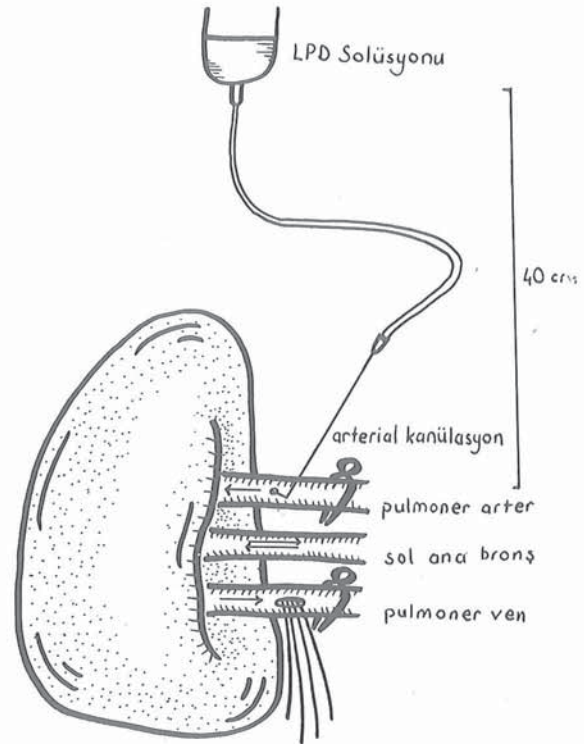
Resim 1.

erkek rattan oluşmaktadır.

Deneyler sırasında koruma solüsyonu olarak Low-Potassium Dextran Solüsyonu (LPD) kullanılmıştır (LPD solüsyonu kompozisyonu; Na: 168 mmol/l, K: 4 mmol/l, Cl: 103 mmol/l, Mg: 2 mmol/l, PO₄: 37 mmol/l, Dextran: 20 gr/l, Ph: 7.45 Osmolarite: 280 mOsm/l).

Anestezi-Ventilasyon-Cerrahi Teknik

Ratlara intraperitoneal olarak 0.06 mg atropin, 6 mg ketamin ve 5 mg sodyum pentotal verilerek genel anestezi sağlandı. İndüksiyonu takiben servikal trakeostomi açılarak 5 F kanül ile trakea kanüle edildi. Sfigmomanometre puarı ambu şeklinde kullanılarak manuel ventilasyon uygulandı. Puar ucuna adapte edilen üçlü musluğun bir ucu trakeostomi kanülüne bağlanırken diğer ucu basınç takibi için su manometresine bağlandı (Resim 1). Oda havasında manuel olarak uygulanan yapay solunumda ratlar; inspiratuar basınç 15 cmH₂O ve solunum sayısı 70-100/dakika olacak şekilde ventile edildi. Standart sol posterolateral torakotomi ile toraks açıldı. Inferior pulmoner ligaman divize edilerek akciğer ekartör ile anteriora doğru devrildi ve hilus görüldü. Sırasıyla sol pulmoner ven, sol pulmoner arter ve sol ana bronş 3/0 ipek ile dönüldü. Bronşial arterler de dahil olmak üzere diğer tüm mediastinal yapılar divize edilerek yalnızca sol ana bronş, sol pulmoner arter ve sol pulmoner ven bırakıldı. Azigoz veninden 75 ünite heparin yapılarak sistemik heparinizasyon sağlandı. Sol pulmoner arter askıya alındı ve nontravmatik bulldog klempe ile klempe edildi. Sol pulmoner ven daha önce dönülmüş olduğu 3/0 ipek ile ikinci kez dönülerek distalinden askıya alındı ve pulmoner venotomi yapıldı. Sol pulmoner arter dental enjektör iğnesi ile kanüle edildi ve 10°C ısıdaki LPD solüsyonu 40 cm yükseklikten infüze edilmeye başlandı. Pulmoner venotomiden temiz koruma solüsyonu ge-



Resim 2.

lene kadar akciğer yıkandı (Resim 2). Bu sırada verilen LPD solüsyonu 4-6 cc idi.

İnfüzyon sonrasında akciğerin renginin beyazlaştığı görüldü. Deney grubunda, koruma solüsyonu verilmesini takiben trakeostomi kanülü ventilasyon sisteminden ayrılarak akciğerin sönməsi sağlandı ve akciğer atelektazik durumda iken sol ana bronş klempe edildi. İskemi süresi 45-60 dakika arasında tutuldu. Takiben, önce pulmoner ven daha sonra pulmoner arter ve ardından bronş deklempe edilerek reperfüzyona başlandı. Reperfüzyonla beraber sol akciğerin renginin beyazdan pembeye döndüğü görüldü. 5 dakika sonra sol pulmoner venin sol atrial tarafı askıya alınarak iskemide kalan akciğerin fonksiyonlarını değerlendirmek üzere 0.5 cc kan alındı.

Komplians hesaplamalarında Homatas'ın (18) tarif ettiği teknik modifiye edilerek kullanıldı: Sol pnömonektomi yapılarak bronş 18 G anjiokot ile kanüle edildi. Araya üçlü musluk takılarak devrinin bir ucu 10 cc'lik enjektöre, diğer ucu su manometresine bağlandı. Üçlü musluk akciğer ile enjektör arasına çevrildi ve akciğer değişen volümlerde şişirildi. Akciğerin şişirilmesi sonrasında üçlü musluk akciğer ve su manometresi arasına çevrilerek sol akciğerin elastik rekoil basıncı bulundu. "Elastik rekoil basıncı= İnspiratuar basınç" ve "Komplians= Volüm değişikliği/Basınç değişikliği" formüllerinden yararlanılarak akciğerin toraks dışı ortalama statik kompliansı hesaplandı. Deney süresi ortalama 135 dakika idi. Tüm deneylerde hiler yapıların preparasyonunda mikrocerrahi aletleri kullanıldı.

Tablo I. İskemi sonrası akciğer fonksiyonlarının gruplara göre değerlendirilmesi.

	SPV PvO ₂ (mmHg)	SPV pH	Komplians (cc/cmH ₂ O)
Deney grubu	78.5±9.38	7.26±0.17	0.71±0.15
Kontrol grubu	81.4±11.28	7.30±0.09	1.82±0.71

Deney ve kontrol gruplarında SPV PvO₂ açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel fark anlamsızdır ($p>0.05$). SPV pH farkı istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Komplians ölçümü açısından deney grubu ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.01001$).

Preparasyonda, akciğerde hava kaçağı gelişmesine sebep olacak manüplasyonlardan kaçınıldı. Hava kaçağı gelişen vakalar komplians ölçümlerinde doğurabileceği hatalı sonuçlar sebebiyle çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubundaki 10 rat ise aynı anestezi uygulaması takiben servikal trakeostomi ile yapay solunuma alındı ve deney grubundaki ratlarla aynı parametrelerle ventile edildi. Sol torakotomi sonrası sol pulmoner venden pH ve PvO₂ ölçümleri için 0.5 cc kan alındı. Sol pnömonektomi ardından komplians ölçümleri yapıldı, sol akciğerler deney grubundaki histopatolojik değişiklikleri ortaya koyabilmek ve entübasyon ve mekanik ventilasyona bağlı hasar analizi için histopatolojik incelemeye tabi tutuldu.

Histopatolojik inceleme

Sakrifiye edilen sol akciğerler % 10'luk formalinle tespit edildi. Tüm akciğer dokusu 2 ile 3 parafin bloğa gömülerek standart takibe alındı. Ortalama 4 ile 6 kesit alınarak kesitler hematoxilen-eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda x40, x100, x200 ve x400 büyütme ile incelendi. Deney ve kontrol grubundaki preparatlar aynı patolojik tarafından çift kör olarak değerlendirildi. Akciğerler; interstisyum, alveol, bronşiol, perivasküler ve peribronşiyoller alanlarda; ödem, mononükleer lökosit (MNL) ve polimorfonükleer lökosit (PNL) infiltrasyonu açısından incelendi. Ödem; ışık mikroskopunda x40 büyütme ile; 1 alanda (+), 2 veya daha fazla alanda (++) olarak, hücre infiltrasyonu; 1-5 hücre (+), 5 hücreden fazla (++) olarak derecelendirildi. İntrapulmoner hemoraji ise x40 büyütme ile; 1 alanda (+), 2 alanda (++) , yaygın (+++) olarak kabul edildi.

İstatistik

Tek yönlü ANOVA testi uygulandı.

BULGULAR

Deney grubunda iskemi sonrası reperfüzyonun 5. dakikasinda sol pulmoner venden alınan kanda yapılan ölçümlerde PvO₂ ortalama değeri 78.5±9.38 mmHg olarak bulundu. Kontrol grubundaki ratlarda PvO₂ ortalama değeri 81.4±11.28 mmHg olarak tespit

edildi. İskemi sonrası deney grubu PvO₂ ve kontrol grubu PvO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Deney grubu pulmoner ven kanında pH değerleri ortalaması 7.26±0.17 ve kontrol grubu pH değerleri ortalaması 7.30±0.09 olarak bulundu. Deney ve kontrol grubu pH değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

Deney grubunda sol akciğer toraks dışı statik komplians değerleri ortalaması 0.71±0.15 cc/cmH₂O olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise komplians değerleri ortalamasının 1.82±0.71 cc/cmH₂O olduğu görüldü. Deney grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo I).

Deney grubundaki 10 ratın histopatolojik tetkiklerinde; interstisiyel alanlarda ödem ve MNL infiltrasyonu tüm ratlarda, PNL infiltrasyonu ise 3 ratta görüldü. Alveollerde ödem 3 ratta, MNL infiltrasyonu 9 ratta görülürken PNL infiltrasyonuna rastlanmadı. Perivasküler alanlarda ödem tüm ratlarda, MNL infiltrasyonu 9 ratta PNL infiltrasyonu ise sadece bir ratta görüldü. Peribronşiyoller alanlarda ödem 7 ratta, MNL infiltrasyonu tüm ratlarda, PNL infiltrasyonu tek bir ratta görüldü. Tüm ratlarda vasküler konjesyon mevcut iken intrapulmoner hemorajiye 7 ratta rastlandı. İntravasküler tromboza ise hiçbir ratta rastlanmadı.

Kontrol grubunda ise tüm ratlarda mekanik ventilasyona bağlı amfizematöz pattern ve 3 ratta interstisiyel ödem dikkati çeken histopatolojik değişikliklerdi.

Özetle; interstisiyel ve perivasküler ödem, yaygın MNL infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve intrapulmoner hemoraji akciğerin korunduğu grupta (deney grubu) sık rastlanan patolojiler olarak dikkati çekti.

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda in situ normotermik iskemi modelini kullandık. İskemi süresi 45-60 dakika olarak belirledik. Deney grubunda iskemi sırasında trakeostomi kanülü ambudan ayrılarak akciğerin kollabe olması sağlandı ve sol ana bronş klempe edilerek iskemi boyunca bu pozisyonda tutuldu.

İskemik hasarın monitörizasyonunda kullanılan yöntemler ve reperfüzyon süreleri çalışmalarda farklılık gösterir. Veith ve arkadaşlarının (19) çalışmasında kontrol grubuyla deney grupları arasında erken postiskemik sürede pH ve PvO₂ değerlerinde fark gözlemlenememiştir. Bu çalışmada kontrol grubu ve deney gruplarının değerleri normalin alt sınırına yakın bulunmuş, ancak postoperatif 3. günde gruplar arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda; deney grubunda postiskemik reperfüzyonunun 5. dakikasında alınan sol pulmoner ven kan pH ve PaO₂ değerlerinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

İskemi sonrası reperfüzyonda akciğer hasarını gösteren diğer bir parametre de akciğerin kompliyansıdır (14). Biz de, korumanın diğer bir parametresi olarak iskemik akciğerin toraks dışında kompliyans ölçümlerini aldık. Bulduğumuz değerler deney grubu ile kontrol grubu arasında çok anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir.

Sıvıların, makromoleküllerin ve enflamasyon hücrelerinin vasküler yapılar içinden parankime veya alveoler boşluğa geçişi direkt veya indirekt olarak epitel hücrelerinin kontrolü altındadır (20). İskemi ve reperfüzyon sonrasında, korunan akciğerler vasküler geçirgenliği kontrol edebilme yeteneğini kaybeder ve ödem gelişir (21,22,23). İskemide bırakılarak reperfüze edilmeyen rat akciğerlerinde perivasküler ödeme rastlandığı görülmüş ve ortaya çıkan perivasküler ödemin koruma solüsyonuyla ilgili olduğu iddia edilmiştir (22,24). Çalışmamızda perivasküler ödem deney grubundaki rat akciğerlerinin hepsinde görülmüştür. Bu iki literatürün uyumu da göstermektedir ki perivasküler ödem rat akciğri korumasında sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Yine aynı çalışmada, alveoler ödem iskemik sonrası reperfüzyonun 5. dakikasında tüm ratlarda görülmüştür. Bu çalışmada rat akciğerleri ekspanse pozisyonda (basınç belirtilmeden) korunmuş, koruma solüsyonu olarak oda ısısında University of Wisconsin Solüsyonu seçilmiştir (21). Çalışmamızda, alveoler ödem deney grubunda 3/10 oranında görülmüştür. Bu farklılık muhtemelen koruma solüsyonumuzdan ve iskemi süremizin bahsedilen çalışmaya göre kısa oluşundan kaynaklanmaktadır.

Yapılan araştırmalarda akciğerin postiskemik histopatolojik hasar değerlendirmelerinde; normal, hafif-orta ve ciddi hasar olmak üzere 3 grupta derecelendirme yapılmıştır. Hafif-orta hasar sınıfına perivasküler ödem, peribronşioler ödem, vasküler konjesyon ve inflamasyon bulguları alınmıştır. Ciddi hasar sınıfına intrapulmoner hemoraji, ciddi vasküler konjesyon ve intravasküler tromboz dahil edilmiştir (25,26).

Bu sınıflandırmaya göre çalışmamızda hafif-orta derecede hasarın belirleyicileri olan alveoler ödem, perivasküler ödem, peribronşioler ödem ve vasküler konjesyon deney grubunda oldukça sık olarak karşımıza çıkmıştır. Ciddi hasarın belirleyicileri deney grubunda, özellikle de intrapulmoner hemoraji olarak sık (7/10) görülmüştür. Ciddi hasarın bir diğer önemli belirleyicisi olan intravasküler tromboza ise rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, korunan akciğerin kompliyansının ve histopatolojik değişikliklerin korunan grup ile kontrol grubu arasında reperfüzyonun 5. dakikasında farklılık gösterdiği görülmektedir. Kompliyansı azaltacak histopatolojik değişiklikler ki bunlar; peribronşial, interstisiyel ve alveoler ödem ve konjesyondur; deney grubunda sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Deney grubu ile kontrol grubu arasında pulmoner ven kanında PvO₂ ve pH değerleri arasında farklılık olmamasını reperfüzyonun erken dönemi olmasına bağlamaktayız. Diğer çalışmalarla da uyumlu olarak PvO₂ ve pH değerlerindeki bozulmanın bu histopatolojik değişikliklere ve kompliyanstaki düşmeye bağlı olarak geç dönemde görülmesi beklenebilir.

Sonuç olarak; ratlarda yaptığımız bu çalışmada, normotermik akciğer iskemisinde erken postiskemik fonksiyonların değişimini araştırdık. Korunan grup (deney grubu) ve kontrol grubu arasında; sol pulmoner venden alınan kanda pH ve PaO₂ değerleri, çıkarılan akciğerin kompliyansı ve histopatolojik incelemeler açısından karşılaştırmalar yapılmıştır:

1. Histopatolojik değerlendirme interstisiyel, alveoler, perivasküler ve peribronşioler yapıları; ödem, MNH ve PNL infiltrasyonu, konjesyon ve intrapulmoner hemoraji açısından inceleyerek yapılmıştır. Korunan akciğerin patolojik göstergelerinin deneklerde ciddi formda olduğu görülmüştür. Hücresel dü-

zeyde hasarın erken dönemde oluştuğu tespit edilmiştir.

2. Deney grubunda hesaplanan kompiyans değerleri ile kontrol grubundaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) farklılık vardır. Kompiyans, iskemi sonrası reperfüzyonda oluşan hasarı erken dönemde gösterilebilen bir parametredir.

3. Deney ve kontrol grubu arasında iskemi sonrası reperfüzyonun 5. dakikasında alınan sol pulmoner ven kanı pH ve PaO₂ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$). Kan gazı tetkiki erken dönem hasarı göstermekte yeterli bir parametre değildir. Kompiyansdaki değişiklik ve hücresel düzeyde tespit edilen patolojilere bağlı olarak kan gazı tetkiklerinde bozulma daha geç dönemde beklenmektedir.

Çalışmamızda normotermik akciğer iskemisinde, korumada postiskemik hasarın kan gazlarında ciddi bozulma olmadan erken dönemde başladığı görülmüştür. Normotermik akciğer iskemisi zemininde, iskemi sonrası reperfüzyonun erken dönem tetkikleri yapılan bu çalışmada, iskemik hasarın dereceleri ve patolojik göstergeleri tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Joel D Cooper: Lung transplantation: A new era. *Ann Thorac Surg* 44:447, 1987.
2. Aliya NH, Thomas JH: Donor lung pathology: Correlation with outcome of transplanted contralateral lung. *J Heart Lung Transplant* 12:932, 1993.
3. Cooley DA, Bloodwell RD, Hallman GL, Noea JJ, Harrison GM, Leachman GD: Organ transplantation for advanced cardiopulmonary diseases. *Ann Thorac Surg* 8:30, 1969.
4. Derom FR, Barbier F, Gingo S: Ten months survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 61:846, 1971.
5. Toronto Lung Transplant Group: Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 314:1140, 1986.
6. De Leyn PR, Lerut TE, Schreinemakers HHJ, Van Raendonck DEM, Mubagwa K, Flameng W: Effect of inflation on adenosine triphosphate catabolism and lactate production during normothermic lung ischemia. *Ann Thorac Surg* 55:1073, 1993.
7. Paul DA, Keagy BA, Kron EJ, Wilcox BR: Reperfusion

- injury in the lung reversed for 24 hours. *Ann Thorac Surg* 47:187, 1989.
8. Lynch MJ, Grum CM, Galloher KP: Xanthine oxidase inhibition attenuates ischemic reperfusion lung injury. *J Surg Res* 44:538, 1988.
9. Breda MA, Hall TS, Stuarts: Twenty four hour lung preservation by hypothermia and neutrophil depletion. *J Heart Transplant* 4:325, 1985.
10. Grosso MA, Brown J, Mulum D: Xanthine oxidase derived oxygen radicals induce pulmonary edema via direct endothelial cell injury. 22nd Annu Mtg Assoc Acad Surg 120, 1988.
11. Modry DL, Chiu CJ, Hinchry J: The roles of ventilation and perfusion in lung metabolism. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 74:275, 1977.
12. Fukuse T, Hirata T, Yokomise H, Hasegawa S, Inui K, Mitsui A, Hirakawa T, Yodoi J, Wada H: Attenuation of ischemia reperfusion injury by human thioredoxin. *Thorax* 50:387, 1995.
13. Naka Y, Chuwdhury NC, Öz MC, Smith CR, Yano OJ, Michler RE, Stern DM, Pinsky DJ: Nitroglycerin maintains graft vascular homeostasis and enhances preservation in an orthotopic rat lung transplant model. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 109:206, 1995.
14. Erasmus ME, Peterson AH, Oetomo SB, Prop J: The function of surfactant is impaired during the reimplantation response in rat lung transplants. *J Heart Lung Transplant* 13:791, 1994.
15. Sunderasan RS, Patterson GA: Lung Transplantation. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS (6th Ed). Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, 511, 1996.
16. Ardekarni RD, Penfield F, Edward B: Pulmonary functions after various periods of ischemia in the canine lung. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 59:607, 1970.
17. Nguyen D, Mulder D, Shennib H: Warm ischemia induces lung immune cell functions. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 101:1030, 1991.
18. Homatas J, Bryant L, Eiseman B: The limits of cadaver lung viability. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 56:132, 1968.
19. Veith FJ, Sinha SBP, Graves JS, Boley SJ, Daugherty JC: Ischemic tolerance of the lung: effect of ventilation and inflation. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 61:804, 1971.
20. Hindsbergh von VWM: Regulatory functions of the coronary epithelium. *Mol Cell Biochem* 116:163, 1992.
21. Hidalgo MA, Marek S, Fryer PR, Fuller BJ, Green CJ: Morphological changes in rat single lung isograft after long term survival. *Int J Exp Pathol* 76:43, 1995.
22. Hall SM, Odom N, Mc Gregor CGA, Haworth SG: Transient ultrastructural injury and repair of pulmonary capillaries in transplanted rat lung: Effect of preservation and reperfusion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7:49, 1992.
23. Mills AN, Hooper TL, Hall SM, Mc Gregor CGA, Haworth SG: Unilateral lung transplantation: Ultrastructural studies of ischemia-reperfusion injury and their repair in the canine pulmonary vasculature. *J Heart Lung Transplant* 11:58, 1992.
24. Hidalgo MA, Shah KA, Fuller BJ, Green CJ: Cold ischemia induced damage to vascular endothelium results in permeability alteration in transplanted lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1027, 1996.
25. Ulicny KS, Egan TM, Lambert CJ, Reddick RL, Wilcox BR: Cadaver lung donors: Effect of preharvest ventilation on graft function. *Ann Thorac Surg* 55:1185, 1993.
26. Egan TM, Lambert CJ, Reddick R, Ulicny KS, Keagy BA, Wilcox BR: A strategy to increase the donor pool: Use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 53:1113, 1991.

İskemi-Reperfüzyon Uygulanan Tavşan Böbrek Dokusunda Perfluorokarbon Emülsiyonlarının Etkileri

Mustafa K. BAYAR (*), Oktay BURMA (**), Ateş ÖNAL (***), Ömer L. ERHAN (****)

ÖZET

İskemi-reperfüzyon hasarını en aza indirmek amacı ile antioksidanlar dahil çeşitli yöntemlerden yararlanılmaktadır. Çalışmamız, ağırlıkları 1850-2350 gr arasında değişen 12 adet Yeni Zelanda türü tavşanlarda gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan tüm deneklere anestezi amacıyla 3 mg/kg xylazidin ve 40 mg/kg ketamin İM olarak uygulandı. Kulak venasından damar yolu açılarak izotonik NaCl solüsyonu takıldı. Batın açılarak, retroperitoneal bölgede böbreklere ulaşılarak serbestleştirildi. İki gruba ayrılan deneklerden Grup I'e (n=8) iskemi oluşturulmadan önce 10 ml/kg perfluorokarbon emülsiyonu İV olarak verildi. 30 dk.'lık iskeminin ardından, 60 dakika reperfüzyon uygulandı. Kontrol grubuna (n=4) ise iskemi-reperfüzyon ve herhangi bir ilaç uygulanmadan böbrek dokuları çıkartıldı. Her iki gruptaki deneklerin böbrek dokularındaki malondialdehid düzeyi spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kontrol grubunda, böbrek dokusunda 40.75 ± 8.7 nmol/gr Islak doku olan malondialdehid düzeyi, iskemi-reperfüzyon uygulanan deneklerde 47.21 ± 6.36 nmol/gr Islak doku olarak saptandı. Perfluorokarbon emülsiyonlarının izole tavşan böbrek dokusu iskemi-reperfüzyon modelinde, iskemi öncesi uygulanmasının, iskemi-reperfüzyon uygulanmayan kontrol grubuna göre lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehid düzeyini anlamlı oranda artırmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: perfluorokarbon, iskemi-reperfüzyon, malondialdehid

SUMMARY

Effects of Perfluorocarbon Emulsion on the Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbit Kidney

Ischemia-reperfusion injury can be prevented by application of various drugs. Twelve New Zeland rabbits weighting 1850-2350 gr were used in this study. Anesthesia was achieved by 3 mg/kg xylazine IM and 40 mg/kg ketamine. Fluid replacement was done by isotonic NaCl solution. The kidneys of the rabbits were isolated in the retroperitoneal region. In group I (n=8) rabbits were subjected to ischemia-reperfusion, in group II (n=4) no drugs or intervention was performed. Group I were treated with IV 10 ml/kg perfluorochemical emulsion before ischemia. A mode of 30 minute ischemia followed by 60 min reperfusion. Malonyldialdehyde levels in kidney tissues measured by spectrophotometry, were found to be 40.75 ± 8.7 nmol/gr/wet tissue in the control groups and 47.21 ± 6.36 nmol/gr/wet tissue in the animals subjected to ischaemia-reperfusion. It was concluded that administration perfluorochemical emulsion before ischaemia in the isolated rabbit kidney tissue ischaemia-reperfusion model does not significantly change the level of malonyldialdehyde which is a lipid peroxidation product.

Key words: ischaemia-reperfusion, perfluorochemical emulsion, malonyldialdehyde

GİRİŞ

Travma sonrası veya cerrahi girişimlerde, hipoperfüzyon gibi çeşitli nedenlerle oluşan iskemi ile bu-

nun devamında gelişen reperfüzyon, hastalarda biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri ortaya çıkarmaktadır ^(1,2). Dokularda iskemi süresince moleküller oksijenin redüksiyonu ile serbest oksijen radikalleri açığa çıkarak bu alanda birikirler. Özellikle lipid peroksidasyonunun hücre membranındaki etkileşimi sonucunda, yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşur ^(3,4). Hücre hasarı iskemi sürecinde başlarken, reperfüzyon ile toksik metabolitler sistemik dolaşıma geçerler ve istenmeyen etkilerini daha fazla olarak ortaya koyabilirler ⁽⁵⁾. Serbest oksijen

(*) Fırat Üniv. Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

(**) Fırat Üniv. Tıp Fak., Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

(***) Fırat Üniv. Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

(****) Fırat Üniv. Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

radikallerinin doğrudan saptanması güçtür. Bu nedenle lipid peroksidasyonu için malondialdehit gibi parçalanma ürünleri, doku hasarının belirleyicisi olarak kullanılmaktadır ^(1,5,6). İskemi-reperfüzyon hasarını önlemek için, antioksidan ilaçlarla beraber dokuya oksijen sunulması gibi çeşitli yöntemler yer alır ⁽³⁾. Doku oksijenizasyonunu arttırmak amacı ile gazların pasif olarak taşınmasında rol alan, küçük partikül yapıları ile düşük yoğunlukta yüksek oksijen taşıma kapasitesine sahip yapay perfluorokarbon bileşikleri kullanılmaktadır ^(7,8,9). İntravenöz uygulamalarından sonra vasküler alandan retiküloendothelyal sistem tarafından alınıp, akciğerler yolu ile atılan bu bileşiklerin etkileri, oksijen parsiyel basıncına paralel olarak değişiklikler gösterirler ⁽⁹⁾.

Çalışmamız, böbreklerinde iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulan deney hayvanlarında, perfluorokarbon emülsiyonlarının iskemi öncesi intravenöz uygulamalarının, lipid peroksidasyonu son ürünü malondialdehid düzeyi üzerine etkilerini araştırmak üzere planlandı.

MATERYELVE METOD

Çalışmamız, hastanemiz Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra hayvan araştırma laboratuvarından temin edilen ağırlıkları 1850-2350 gr arasında değişen 12 adet Yeni Zelanda türü dişi tavşanda gerçekleştirildi. İki gruba ayrılan deneklerden Grup I'dekilere (n=8) iskemi-reperfüzyon uygulanırken diğer gruba (kontrol grubu n=4) herhangi bir işlem yapılmadı. Çalışmaya alınan tüm deneklere anestezi sağlamak amacıyla 3 mg/kg xylazidin (Rompun, Bayer, İstanbul) ve 40 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul) İM olarak uygulandı. Spontan solunuma bırakılan tavşanların kulak venasından 22 G branül ile damar yolu açılarak izotonik solüsyon verildi. Deneklerden batin açılarak retoperitoneal alanda böbrek dokusu serbestleştirilerek renal pediküle ulaşıldı. İskemi oluşturulmadan önce Grup I'deki deneklere % 10'luk perfluorokarbon emülsiyonu (Perfluorodecadin-pluronik, BNFL, İngiltere) 10 ml/kg IV yavaş infüzyon şeklinde verildi. Böbrek damarları askıya alınarak 30 dk'lık iskeminin ardından 60 dk. süreyle reperfüzyon uygulandı. Kontrol grubunu oluşturan 4 deneye ise iskemi reperfüzyon ve herhangi bir ilaç uygulamaksızın sadece böbrek dokuları çıkartıldı. Deneklerden çıkartılan böbrek dokuları izotonik solüsyonlarla yıkanıp alüminyum folyo ile kaplanarak, malondialdehid düzeyleri tiyobarbitirik asit ile 532 nm'de spektrofotometri (Shimadzu UV 2001) olarak tesbit edilinceye kadar derin dondurucuda saklandılar.

İstatistiksel incelemede elde edilen veriler ortalama±standart deviasyon olarak alındı. Gruplararası değerlendirilmede "Mann-Withney U" testi uygulandı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki gruptaki deneklerin ağırlıkları incelendiğinde, kontrol grubunda 1980±246 gr, perfluorokarbon uygulanan grupta ise 1990±197.9 gr olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Böbrek dokusu malondialdehid düzeyleri incelendiğinde, iskemi-reperfüzyon öncesi perfluorokarbon emülsiyonları verilen grupta 47.21±6.36 nmol/gr/ıslak doku, iskemi-reperfüzyon uygulanmayan kontrol grubunda ise 40.75±8.7 nmol/gr/ıslak doku olarak saptandı (Tablo I). İskemi-reperfüzyon uygulanan grupta malondialdehid düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo I. Deneklerdeki böbrek dokusundaki malondialdehid düzeyleri (nmol/gr/ıslak doku).

Denek No.	Grup I								Grup II			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MDA	34.2	44.8	50.2	43.1	52.7	48.4	53.1	51.2	46.3	44.4	44.6	27.7

TARTIŞMA

İskemi ve ardından reperfüzyon esnasında, toksik reaktif maddeler olarak dokuda ksantin oksidaz enzimi yardımı ile oluşan serbest oksijen radikalleri, biyolojik membranlardaki poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu, proteinler ve nükleik asit ile etkileşimi sonucu doku hasarına neden olurlar ^(1,5). İskemi süresi ile orantılı olarak oluşan anaerob metabolizma ile laktik asit artmakta, hücre içi pH azalmakta ve organellerin fonksiyonu bozulmakta sonunda geri dönüşümsüz hücre zedelenmesi oluşmaktadır ⁽²⁾.

Kan ürünlerinin yerine geçebilecek yapay yöntemler arasında yer alan yüksek oksijen taşıma kapasitesine sahip perfluorokarbon emülsiyonları, çok küçük partikül yapıları ile özellikle mikrovasküler düzeyde iskemik dokularda oksijen transportunu düzeltirler ^(8,9).

Kolodgie ve arkadaşları ⁽⁷⁾ 30 dk. süre ile koroner iskemi oluşturdukları tavşanlarda, reperfüzyon öncesinde perfluorokarbon uygulaması (25 ml/kg) ile polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, akut enfla-

matuar yanıtın ve infarkt sahasının önemli derecede azaldığını saptamışlardır. Benzer iskemi koşullarını ve ilaç uygulamalarını % 5 dekstroz verilmesi ile karşılaştıran deneysel çalışmada ise, hiperoksik re-perfüzyon ile perfluorokarbon verilen grupta infarkt sahasında benzer şekilde azalma gözlenmiştir ⁽¹⁰⁾. Hemorajik şok modeli oluşturulan deney hayvanlarında 15 ml/kg perfluorokarbon uygulanmasının ringer laktat verilmesine göre belirgin olarak arteriyel oksijen basıncını arttırıp yaşam süresini uzattığı gözlenirken ⁽¹¹⁾, anemik köpeklerde perfluorokarbon kullanımının (1.35-2.7 gr/kg) doza bağımlı olarak miks venöz oksijen basıncını arttırdığı saptanmıştır ⁽¹²⁾.

Deneysel olarak perfluorokarbonun parsiyel likit ventilasyon şeklinde uygulanmasında, tavşanlarda reaktif oksijen metabolitlerinin belirgin olarak azaldığını gösteren çalışmanın ⁽¹³⁾ yanısıra, prematüre ARDS'li koyunlarda akciğer mekaniklerinin ve gaz değişiminin daha iyi düzeldiği görülmüştür ⁽¹⁴⁾. Anestezi altında, cerrahi girişim sırasında normovolemik hemodilüsyondan sonra ya da kanamalı hastalarda perfluorokarbon uygulanan (0.9-1.35 gr/kg) çalışmalarda hemodinamik olarak belirgin değişiklik görülmezken, miks venöz oksijen basıncında belirgin olarak artış saptanmıştır ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Perfluorokarbon uygulanan, gerek deneysel gerekse hastalardaki bu çalışmalarda lipid peroksidasyonuna yer verilmiştir. Çalışmamızda, araştırmacılar farklı dozda iskemi öncesi İV perfluorokarbon verdiğimiz deneklerde lipid peroksidasyonunda anlamlı olmayan artışlar gözledik.

Homer ve arkadaşları ⁽¹⁹⁾, tavşanlarda gastrokne-mius kasında 6 saatlik iskeminin ardından, 4 saatlik re-perfüzyon modelinde, İV lipid peroksidasyon antagonistleri kullanılması ile dokuda ödem ve nekroz gelişiminin azaldığını saptamışlardır. Defraigne ve arkadaşları ⁽³⁾, tavşanlarda 15-60 dk. süreli iskeminin ardından re-perfüzyon uygulamasında, iskemi süresine bağımlı olarak serbest oksijen radikallerinin arttığını, antioksidan vitamin E'nin azaldığını ve desferoksamin verilmesi ile hasarın azaltılabileceğini gözlemişlerdir. Soong ve arkadaşları ⁽⁴⁾, femoropopliteal bypass uygulanan hastalarda, kros klemp kalkmasından 40 dk. sonra malondialdehid düzeyinin belirgin olarak arttığını saptamışlardır. Çalışmamızda, deneklerde renal iskemi (30 dk.) oluşturulmadan önce araştırmacılar farklı olarak perfluorokarbon infüzyonunun uygulanması ile re-perfüzyon (60 dk.) sonrasında böbrek dokusundaki malondialdehit düzeylerinin, iskemi-re-perfüzyon uygulanmayan böbrek dokularındaki değerlere göre anlamlı olmayan artışlarını gözledik.

rokarbon infüzyonunun uygulanması ile re-perfüzyon (60 dk.) sonrasında böbrek dokusundaki malondialdehit düzeylerinin, iskemi-re-perfüzyon uygulanmayan böbrek dokularındaki değerlere göre anlamlı olmayan artışlarını gözledik.

Sonuç olarak; anestezi esnasında ve yoğun bakım ünitelerinde önemli sorunlar arasında yer alan iskemik dokuların oluşturduğu hasarın önlenmesinde, yeni araştırmalara gereksinim duyulmasının yanısıra, deneysel olarak böbreklerinde iskemi-re-perfüzyon oluşturulan tavşan modelinde, iskemi öncesi 10 ml/kg perfluorokarbon emülsiyonları infüzyonunun, iskemi-re-perfüzyon uygulanmayan deneklere göre lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehit düzeyini belirgin oranda arttırmadığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Grace PA: Ischaemia-reperfusion injury. Br J Surgery 81:637, 1994.
2. Beers MF, Fisher AB: Oxygen toxicity. In Medical intensive care, Carlson RW, Geheb MA Eds. Saunders Company, Philadelphia, 949, 1993.
3. Defraigne JO, Detry O, Pincemail J, Franssen C, Meurisse M, Lamy M, Limet R: Direct evidence of free radical production after ischaemia and reperfusion and protective effect of desferrioxamine: ESR and vitamin E studies. Eur J Surg 8:537, 1994.
4. Soong CV, Young IS, Blair HB, Hood JM, Rowlands BJ, Trimble ER, Barros AAB: Lipid peroxidation of lower limb swelling following femoropopliteal bypass grafting. Eur J Vasc Surg 7:540, 1993.
5. Mc Cord JM: Oxygen derived free radicals in postischaemic tissue injury. N Engl J Med 312:159, 1985.
6. Homer S, Hardy SC, Gough MJ: Reversal of the post ischaemic changes in skeletal muscle blood flow and viability by a novel inhibitor of lipid peroxidation. Eur J Vasc Surg 7:41, 1993.
7. Kolodgie FD, Farb A, Carlson GC, Wilson PS, Virmani R: Hyperoxic reperfusion is required to reduce infarct size after intravenous therapy with perfluorochemical or detergent component in poorly cooateralized animal model. J Am Coll Cardiol 24:1098, 1994.
8. Spiess BD: Perfluorocarbon emulsions: one approach to intravenous artificial respiratory gas transport. In: New drugs in anesthesia. Inter Anesth Clin 33:103, 1995.
9. Tremper KK, Anderson ST: Perfluorochemical emulsion oxygen transport fluids. Ann Rev Med 36:309, 1985.
10. Hale SL, Hammeman H, Kloner RA: Effect of two perfluorocarbon emulsion on reperfusion injury after coronary artery occlusion in rabbits. Basic Res Cardiol 90:404, 1995.
11. Goodin TH, Grossbard EB, Kaufman RJ, Richard TJ, Kolata RJ, Allen JS, Layton TE: A perfluorochemical emulsion for prehospital resuscitation of experimental hemorrhagic shock, a prospective, randomized, controlled study. Crit Care Med 22:680, 1994.
12. Holman WL, Spruel RD, Ferguson ER, Clymer JJ, Vicente WV, Murrah CP, Pacifico AD: Tissue oxygenation with graded dissolved oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 110:774, 1995.
13. Smith TM, Steinhorn DM, Thusu K, Fuhrman BP, Dandona P: A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages. Crit Care Med 23:1533, 1995.
14. Leach CL, Holm B, Morin FC, Fuhrman BP, Papo MC,

Steinhorn D, Hernan LJ: Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome. Efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J Pediatr* 126:412, 1995.

15. Wahr JA, Trouwborst A, Spence RK, Henry CP, Cernaianu AC, Graziano GP, Tremper KK, Flaim KE: A pilot study of the effects of a perflubron emulsion AF 0104, on mixed venous oxygen tension in anesthetized surgical patients. *Anesth Analg* 82:103, 1996.

16. Keipert PE: Use of oxygent, a perfluorochemical based oxygen carrier, as an alternative to intraoperative blood transfusion.

Artif Cells Immobil Biotechnol 23:381, 1995.

17. Cernaiau AC, Spence RK, Vassilidze TV: A safety study of a perfluorochemical emulsion oxygent in anesthetized surgical patients. *Anesthesiology* 81:A397, 1994.

18. Whar JA, Trowborst A, Spance RK: A pilot study of an oxygen carrying emulsion, in patient undergoing surgical blood loss. *Anesthesiology* 81:A313, 1994.

19. Homer S, Gough MJ: Role of lipid mediators in pathogenesis of skeletal muscle infarction and oedema during reperfusion after ischaemia. *Br J Surg* 81:1500, 1994.

Alındığı tarih: 30 Mart 1998

Kabul tarihi: 29 Mayıs 1998

Tavşanlarda Sevofluranın Hipoksik Pulmoner Vazokonstriksiyon ve Arteriyel Oksijenizasyona Etkileri

Deniz DOĞU (*), Hatem DOĞU (**), Zuhal AYKAÇ (***)

ÖZET

Çalışmamız, sevofluranın hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) ve arteriyel oksijenizasyon üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi.

Etik kurul izni alınarak 10 erkek tavşan çalışmaya alındı. Anestezi induksiyonunu takiben tavşanlar entübe edilerek % 30 O₂, % 70 N₂O karışımı ile solutuldu ve EKG, invaziv arteriyel basınç, SpO₂, PETCO₂ ve vücut sıcaklıkları monitörize edildi. On dakika sonra tüm parametreler kaydedildi ve arteriyel kan gazları alındı (Z₁-birinci ölçüm). Ardından % 10 O₂, % 90 N₂O solutularak on dakika sonra tüm parametreler kaydedildi ve kan gazları tekrarlandı (Z₂-ikinci ölçüm). Daha sonra hipoksik gaz karışımına % 0.5-1 sevofluran eklenerek on dakika sonra aynı işlemler tekrarlandı (Z₃). PaO₂/FiO₂ oranı hesaplandı ve tüm veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tavşanların, 3 ölçüm zamanında kaydedilen kalp atım sayıları, vücut sıcaklığı, PETCO₂, pH, PaCO₂ ve HCO₃ değerlerinde istatistiksel fark bulunamadı ($p>0.05$). Sistolik ve diyastolik arter basınçlarının ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak düştüğü gözlemlendi ($p<0.05$). PaO₂ ve SpO₂ değerleri ikinci (Z₂) ve üçüncü (Z₃) ölçüm zamanında birinci (Z₁) ölçüm zamanına göre anlamlı düşüş bulundu ($p<0.05$). PaO₂/FiO₂ oranı ise Z₁ ve Z₃'de, Z₂'ye göre anlamlı düşüş bulundu ($p<0.05$, $p<0.001$).

Sonuç olarak; sevofluranın global hipokside gelişen hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe ederek, intrapulmoner şantları artırdığı ancak bu artışın arteriyel oksijenizasyonu fazla etkilemediği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: hipoksi, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, sevofluran

SUMMARY

Effects of Sevoflurane on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and Arterial Oxygenation in Hypoxic Rabbits

The aim of this study is to investigate the effects of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) and arterial oxygenation.

Following approval of Ethics Committee our study is planned on 10 male rabbits. After induction, rabbits are intubated and ventilated with 30 % O₂ - 70 % N₂O and ECG, invasive blood pressure, SpO₂, PETCO₂ temperature values are monitored. After 10 minutes all values and arterial blood gases are recorded. Then rabbits are ventilated with 10 % O₂ - 90 % N₂O and 10 minutes later all values are recorded again. Then 0.5-1 % sevoflurane added to the gaseous mixture and same procedures are repeated. PaO₂/FiO₂ ratios calculated and all values evaluated statistically.

There wasn't any statistical difference between at each step of trial according to heart rate, PETCO₂, temperature, pH, PaCO₂ and HCO₃. Systolic and diastolic blood pressures are dropped at each step of trial statistically ($p<0.05$). PaO₂ and SpO₂ measurements at 2nd and 3rd step were lower than 1st step measurements ($p<0.001$). PaO₂/FiO₂ ratios at 1st and 3rd step were significantly lower than 2nd step measurements ($p<0.05$, $p<0.001$).

We concluded that, sevoflurane inhibites HPV occurring during global hypoxia and increases intrapulmonary shunting without causing arterial hypoxia.

Key words: hypoxia, hypoxic pulmonary vasoconstriction, sevoflurane

GİRİŞ

Genel anestezi, akciğerlerde ventilasyon-perfüzyon

dengeğini bozarak arteriyel hipoksemiye yol açabilir (1). Arteriyel oksijenizasyonda meydana gelen bozulmaları açıklayan mekanik değişiklikler hem intravenöz hem de inhalasyon anestezisinde oluşmakta, ancak oksijen değişiminde bozulma sadece inhalasyon anestezikleri ile görülmektedir (2). Bu da inhalasyon anesteziklerinin hipoksemiye yol açacak

(*) Özel Çağın Hastanesi, Uz.Dr.

(**) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uz. Dr.

(***) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

başka bir spesifik etkilerinin olduğunu düşündürür (1). Bu etki hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun (HPV) inhibisyonudur (1-4).

Çalışmamızda, ülkemizde kullanıma yeni giren sevofluranın tavşanlarda deneysel amaçla oluşturulan global hipokside gelişen hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona etkisini, kan gazları ve intrapulmoner şantın dolaylı parametrelerinden olan arteriyel parsiyel oksijen basıncının, solunan havadaki oksijen yüzdesine oranı (PaO_2/FiO_2) ile saptamayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Laboratuvarında, on erkek tavşan üzerinde gerçekleştirildi.

Tavşanlara 50 mg/kg ketamin hidroklorür İM ile anestezi induksiyonu yapıldıktan sonra, kulak veninden damaryolu açıldı ve 5 ml/kg/st % 0.9 NaCl solüsyonu infüzyonuna başlandı. Aynı kulaktan intraarteriyel kateterizasyon yapılarak, sistolik (SAB) ve diyastolik arter basınçları (DAB) monitörize edildi. Periferik oksijen saturasyonu (SpO_2) ve EKG monitörizasyonunu takiben 2.5-3.0 numara kafsız endotrakeal tüple entübe edilerek 30 frekans ve 10 ml/kg tidal volüm olacak şekilde % 30 O_2 , % 70 N_2O karışımı ile solutulmaya başlandı. Soluk sonu parsiyel karbondioksit basıncı ($PETCO_2$) ve vücut sıcaklığı monitörize edildi.

On dakika sonra tüm parametreler birinci ölçüm zamanı olarak (Z_1) kaydedildi ve arteriyel kan gazları alındı. Ardından tavşanlara % 10 O_2 , % 90 N_2O içeren hipoksik gaz karışımı solutulurken on dakika sonra tüm parametreler ikinci ölçüm zamanı (Z_2) olarak kaydedildi ve kan gazları bakıldı. Daha sonra kan basıncını kontrol değerine oranla % 30'dan fazla azaltmayacak şekilde sevofluran (% 0.5-1) hipoksik gaz karışımına eklendi. Hipoksik gaz karışımı içinde sevofluran ile on dakika solutulan tavşanların belirlenen parametreleri üçüncü ölçüm zamanı (Z_3) olarak kaydedildi ve kan gazları bakıldı. Elde edilen verilerden PaO_2/FiO_2 oranı hesaplandı.

Tüm veriler bilgisayarda Instat istatistik programında "Repeated Measures for ANOVA", post-hoc "Tukey-Kramer" çoklu karşılaştırma testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel farkı belirledi.

BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan tavşanların tümü erişkin erken tavşanlar olup, ortalama ağırlıkları 1820 ± 355 g idi.

Çalışmamızda kaydedilen kalp atım sayıları (KAS)

Tablo I. Tavşanların kalp atım sayısı, sistolik arter basıncı ve diyastolik arter basıncı değerleri (ortalama $\pm$ SD).

	Z_1	Z_2	Z_3
KAS (atım/dk)	211.3 $\pm$ 19.3	203.5 $\pm$ 25.5	197.1 $\pm$ 17.2
SAB (mmHg)	105 $\pm$ 11.2*†	98.8 $\pm$ 8.9*‡	93.6 $\pm$ 9.7†‡
DAB (mmHg)	89.8 $\pm$ 14.9‡*	82.7 $\pm$ 14.3‡	78.4 $\pm$ 11.8*

‡ $p < 0.05$, * $p < 0.01$, † $p < 0.001$

Tablo II. Tavşanların periferik oksijen saturasyonu, vücut sıcaklığı ve soluk sonu parsiyel CO_2 basıncı değerleri (ortalama $\pm$ SD).

	Z_1	Z_2	Z_3
SpO_2 (%)	97.5 $\pm$ 1.5 †§	70.5 $\pm$ 13.9†	59.6 $\pm$ 12§
Vücut sıcaklığı ($^{\circ}C$)	37.1 $\pm$ 0.42	37 $\pm$ 0.57	36.9 $\pm$ 0.33
$PETCO_2$ (mmHg)	28 $\pm$ 5.3	28.1 $\pm$ 3.6	28.3 $\pm$ 4.9

† $p < 0.001$, § $p < 0.001$

Tablo III. Tavşanların pH, $PaCO_2$ ve HCO_3 değerleri (ortalama $\pm$ SD).

	Z_1	Z_2	Z_3
pH	7.09 $\pm$ 0.14	7.1 $\pm$ 0.13	7.08 $\pm$ 0.15
$PaCO_2$ (mmHg)	39.1 $\pm$ 15.8	41 $\pm$ 15.9	45.5 $\pm$ 8.9
HCO_3 (mmol/l)	11 $\pm$ 2.8	12.05 $\pm$ 3.4	13.1 $\pm$ 2.6

(Tablo I), vücut sıcaklıkları, $PETCO_2$ değerleri (Tablo II), pH, $PaCO_2$ ve HCO_3 (Tablo III) değerleri tüm ölçüm zamanlarında farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Sistolik arteriyel basınçlar ise hem Z_2 'de Z_1 'e göre ($p < 0.01$), hem de Z_3 'te Z_1 'e göre ($p < 0.001$), ayrıca Z_3 'te Z_2 'ye göre ($p < 0.05$) anlamlı düşmüştür (Tablo I). DAB değerleri ise Z_2 ve Z_3 'te Z_1 'e göre ($p < 0.05$ ve $p < 0.01$) anlamlı düşük bulunmuş, Z_2 ve Z_3 arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo I).

SpO_2 değerlerine bakıldığında Z_2 ve Z_3 'de Z_1 'e göre anlamlı düşüş bulunmuş ($p < 0.001$), Z_2 ve Z_3 arasında fark bulunamamıştır (Tablo II).

Tavşanların kan gazı ölçümlerinden elde edilen PaO_2 değerlerine bakıldığında Z_1 ile Z_2 ve Z_1 ile Z_3 ($p < 0.001$) arasında istatistiksel düşüş gözlemlendi (Tablo IV).

Tablo IV. Tavşanların PaO₂ ve PaO₂/FiO₂ değerleri (ortalama±SD).

	Z ₁	Z ₂	Z ₃
PaO ₂ (mmHg)	147±36.4†§	56.3±13.7†	33.6±4.1§
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg %)	4.86±1.2‡	5.65±1.4§‡	3.36±0.4§

§ p<0.001, † p<0.001, ‡ p<0.05

PaO₂/FiO₂ oranının değerlendirilmesinde Z₂ değeri Z₁'den anlamlı yüksek (p<0.05) ve Z₃ değeri Z₂'den anlamlı düşük (p<0.001) bulunmuştur (Tablo IV).

TARTIŞMA

HPV'nin normal ve hasta akciğerde üç işlevi olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi; yükseklerde yaşayanlar veya düşük FiO₂ soluyanlarda, pulmoner arter basıncını (PAB) artırarak apekte, normalde kollabe olan damarları açıp perfüzyonu ve gaz değişimini artırmaktır. İkincisi; tek akciğer ventilasyonu gibi akciğerin herhangi bir bölgesindeki hipoventilasyon nedeni ile kan akımının hipoksik bölgeden, hipoksik olmayan bölgelere yönlendirilmesini sağlayarak, intrapulmoner şantın en düşük seviyeye indirilmesi ve bölgesel ventilasyon perfüzyon oranının (V/Q) normale döndürülmesinde büyük önem taşır. Üçüncü olarak; HPV, KOAH, astım, pnömoni veya mitral darlığı olan hastalarda perfüzyonu düzenleyen bir mekanizmadır (5).

Çalışmamızda, tavşanlarda global hipoksiye yol açarak HPV oluşturmayı amaçladık. Bazı yazarlar hipoksik segmentin boyutlarının artmasının HPV yanıtını azalttığını bildirmektedirler (6). Ancak global hipokside de HPV gelişir ve pozisyona bağlı olarak akciğerin bağımlı olmayan bölgelerindeki kollabe damarları açarak gaz değişimine katılmasını sağlar (5,6). Bu görüş çalışmamızın metodunun amacına uygun olduğunu desteklemektedir.

Hipoksi sonrası ölçüm zamanları arasında kalp atım sayıları açısından istatistiksel fark bulunamadı. Hipoksiye beklenen bradikardi yanıtının gelişmemesini; 0.1 FiO₂ ile solutmamızın orta şiddette hipoksiye neden olmasına, hipotansiyona karşı refleks taşikardi gelişmesine, anestezi indüksiyonunda kullanılan ketamin ve anestezi olarak kullanılan N₂O'nun sempatik sinir sistemini uyarmasına ve sevofluranın hafif taşikardi yapıcı etkilerinin bradikardi yanıtını

maskeleymesine bağladık. Çalışmamıza benzer başka çalışmalarda da benzer sonuçlar alınırken (7-11), Naeije ve arkadaşları (12) hipoksi ile erken dönemde taşikardi, hipoksik gaz karışımına inhalasyon ajanları eklediklerinde bradikardi gözlemişlerdir.

Çalışmamızda refleks pulmoner vazokonstriksiyona neden olmaması için sistolik ve diyastolik arter basınçlarının ilk ölçüm değerimize göre % 30'dan fazla düşmesine izin vermedik. Ancak yine de sistolik ve diyastolik arter basınçlarında istatistiksel farklı düşüş olduğu gözlemlendi. Sıvı infüzyonunu artırarak veya sevofluran dozunu azaltarak arter basınçlarını stabil tutmaya çalıştık. Yapılan benzer çalışmalarda hipoksik dönemde hipotansiyon gözlenmemiştir (8-11), ancak çalışmaların metoduna göre % 0.5-1.5 izofluran, % 1-3 enfluran veya % 0.5-1 halotan eklendiğinde hipotansiyon ortaya çıkmıştır (8,11). Hipoksi oluşturduğumuz dönemde hipotansiyon oluşmasını, diğer çalışmalarda hipoksi oluşturmak için kullanılan N₂ yerine kullandığımız N₂O'nun kardiyovasküler depresan etkisine bağladık. Çalışmamızın 3. dönemindeki kan basıncı düşüşünü ise sevofluran kullanımı-na bağladık.

PaO₂ hipoksik gaz karışımının solutulmaya başlanması ile azalmıştır. Ancak hipoksik karışıma sevofluran eklenmesi PaO₂'de daha fazla bir düşüşe neden olmamıştır.

PaO₂/FiO₂ oranı intrapulmoner şantlar hakkında dolaylı fikir verir. Ancak kardiyovasküler (KVS) fonksiyonların ve metabolizma hızının sabit olması gerekmektedir. PETCO₂ ve vücut sıcaklığı değerlerinde istatistiksel farklılık olmaması metabolizma hızının sabit olduğunu göstermektedir. PaO₂/FiO₂ oranı hipoksi oluşturulmasıyla istatistiksel olarak değişmemiştir. Bunun HPV'ye bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Solunan gaza sevofluran eklenmesi ise bu oranı anlamlı olarak düşürmüş, yani şant oranını artırmıştır. Bu durum sevofluranın HPV'yi baskıladığı şeklinde yorumlanmıştır.

Çeşitli metodlarla HPV yanıtını araştıran in vitro çalışmaların çoğunda, inhalasyon anesteziklerinin HPV yanıtını baskıladığı görülmüştür (2,3,13,14). İn vitro çalışmaların çoğunda ise, bizim çalışmamızda olduğu gibi, HPV inhibisyonunun saptanmasına rağmen arteriyel oksijenizasyon çok fazla bozulmamış-

tır (8-10,15,16). İnsanlarda yapılan in vitro çalışmaların hemen tümünde metod olarak, HPV'nin klinikte en belirgin olarak izlendiği tek akciğer ventilasyonu seçilmiştir. Biz ise çalışmamızda, tavşanlarda tek akciğer ventilasyonunun ve invaziv monitörizasyonun zorlukları nedeniyle HPV'yi global hipoksi ile oluşturmayı ve HPV inhibisyonunu indirek metotla saptamayı amaçladık. Literatürde de bu şekilde planlanmış çalışmalar bulunmaktadır (7,12). İnvaziv monitörizasyonun da yapıldığı bu çalışmalarda global hipoksi ile pulmoner arter basıncının arttığı saptanmış ve HPV geliştiği ve intrapulmoner şantların arttığı böylece gösterilmiştir (7-12).

Naeije ve arkadaşları (12) 0.1 FiO₂ ile hipoksi oluşturdukları köpeklerde sadece izofluranın HPV'yi inhibe ettiğini, enfluranın böyle bir etkisi görülmediğini, bu inhibisyonun da arteriyel oksijenizasyona bir etkisinin olmadığını bildirmektedirler.

Sevofluranın HPV üzerine etkileri hakkında yayınlanmış fazla çalışma bulunmamaktadır. Ishibe ve arkadaşları (17) izole perfüze tavşan akciğeri preparatlarında yaptıkları çalışmada 1 MAC (minimal alveoler konsantrasyon) sevofluran ile HPV yanıtının % 50 azaldığını bildirmektedirler.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarından elde edilen verilere göre sevofluran, global hipoksi ile oluşturduğumuz HPV'yi inhibe ederek intrapulmoner şant miktarını istatistiksel olarak artırmış, ancak arteriyel oksijenizasyon bozukluğuna neden olmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Eisenkraft JB: Effects of anaesthetics on the pulmonary circulation. Br J Anaesth 65:63, 1990.
2. Marshall C, Lindgren L, Marshall BE: Effects of halothane, enflurane and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro. Anesthesiology 60:304, 1984.
3. Johnson D, Mayers I, To T: The effects of halothane in hypoxic pulmonary vasoconstriction. Anesthesiology 72:125, 1990.
4. Marshall BE, Clarke WR, Costarino AT, Chen L, Miller F, Marshall C: The dose response relationship for hypoxic pulmonary vasoconstriction. Respir Physiol 96:231, 1994.
5. Benumof JL: Anesthesia for Thoracic Surgery. WB Saunders Company, Philadelphia, 197, 1987.
6. Cutaia M, Rounds S: Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiologic significans, mechanism and clinical relevance. Chest 97:706, 1990.
7. Lennon PF, Murray PA: Attenuated hypoxic pulmonary vasoconstriction during isoflurane anesthesia is abolished by cyclooxygenase inhibition in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 84:404, 1996.
8. Carlsson AJ, Bindsvle L, Hedenstierna G: Hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in the human lung. Anesthesiology 66:312, 1987.
9. Rees DI, Gaines GY: One-lung anesthesia: a comparison of pulmonary gas exchange during anesthesia with ketamine or enflurane. Anesth Analg 63:521, 1984.
10. Slinger P, Scott WAC: Arterial oxygenation during one lung ventilation: a comparison of enflurane and isoflurane. Anesthesiology 82:940, 1995.
11. Groh J, Kuhnle GEH, Schell A, Nel L, Goetz AE: Isoflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction. An in vivo fluorescence microscopic study in rabbit. Anesthesiology 81:1436, 1994.
12. Naeije R, Lambert M, Lejenue P, Leeman M, Deloof T: Cardiovascular and blood gas responses to inhaled anaesthetics in normoxic and hypoxic dogs. Acta Anaesthesiol Scand 30:538, 1986.
13. Johnson DH, Hurst TS, Mayers I: Effects of halothane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in canine atelectasis. Anesth Analg 72:440, 1991.
14. Johnson D, Hurst T, Mayers I: Insufflated halothane increases venous admixture less than nitroprusside in canine atelectasis. Anesthesiology 77:301, 1992.
15. Benumof JL, Augustine SD, Gibbons JA: Halothane and isoflurane only slightly impair arterial oxygenation during one lung ventilation in patients undergoing thoracotomy. Anesthesiology 67:910, 1987.
16. Domino KB, Borowec L, Alexander CM, Williams JJ, Chen L, Marshall C, Marshall BE: Influence of isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. Anesthesiology 64:23, 1986.
17. Ishibe Y, Gui X, Uno H, Shiokawa Y, Umeda T, Suekane K: Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. Anesthesiology 79:1348, 1993.

İskemi-Reperfüzyon Oluşturulan İzole Sıçan Kalplerine Pentoksifilin'in Etkisi

Sadettin DERNEK (*), Bülent TUNERİR (*), Yavuz BEŞOĞUL (*), Murat İKİZLER (*), Behçet SEVİN (*), Recep ASLAN (*), Tuğrul KURAL (*)

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, izole sıçan kalplerinde iskemi öncesi verilen, perfüzyon sıvısına ve kardiyoplejiye ilave edilen pentoksifilin, reperfüzyon sırasında hemodinami ve miyokardiyal hasar üzerine etkilerini incelemektir. Bu çalışmaya 20 sıçan (erkek, Wistar) dahil edilmiştir. Grup I'deki (n=10) sıçanlara deneyden 1 saat önce 4 mg/kg dozunda pentoksifilin intraperitoneal olarak verilmiş, deney sırasında stabilizasyon sırasında ve stabilizasyondan sonra 30 dk. süre ile 1 mg/L konsantrasyonunda "Krebs-Henseleit" perfüzyon solüsyonuna ve kardiyoplejiye eklenmiştir. Kontrol grubuna (Grup II, n=10) ise aynı protokol ile plasebo (Serum Fizyolojik) uygulanmıştır. Tüm kalpler 30 dk. hipotermik (29°C) iskemi fazından sonra 30 dk. süre ile reperfüze edilmiştir. İskemi öncesi ve reperfüzyon döneminde hemodinamik fonksiyonlar sol ventrikül içine yerleştirilen lateks balon ile değerlendirilmiş; miyokardiyal hasarın belirlenmesi amacıyla reperfüzyon başlangıcında Kreatin Kinaz (CK-MB) aktivitesi ve Troponin T seviyesi ölçülmüştür.

Sonuç olarak, pentoksifilin verilen grupta reperfüzyon sırasında ortalama pik sistolik basınçlar kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$), fakat iskemi öncesi dönemde anlamlı farklılık yoktu. İskemi öncesi CK-MB aktivitesi ve Troponin T seviyeleri her iki grupta farklılık göstermez iken, reperfüzyon fazında pentoksifilin grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Miyokardiyal iskemi öncesi verilen pentoksifilin, reperfüzyon döneminde miyokard fonksiyonlarını iyileştirdiği ve doku hasarını azalttığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: pentoksifilin, iskemi, reperfüzyon, kreatin-kinaz, troponin T

GİRİŞ

Bir metilksantin derivativesi olan pentoksifilin (pentoxifylline, oxpentifyllin) periferik ve serebral vasküler yatlarda mikrosirkülasyonu arttıran 5-nükleotidaz inhibitörüdür ⁽¹⁾. Dokular içindeki ve eritrosit-

(*) Osmangazi Üniv. Tıp Fak. Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Dr.

SUMMARY

The Effects of Pentoxifylline in Ischemia-Reperfusion Model of Isolated Rat Hearts

The aim of this study is to determine the effects of pentoxifylline, added to the perfusate solution and cardioplegia before ischemia on hemodynamics and myocardial injury during reperfusion in the isolated rat hearts. Twenty rats were included in this study (male, Wistar). In Group I (n=10), 4 mg/kg pentoxifylline was given intraperitoneally as pre-treatment one hour before the experiment and during stabilisation period, 1 mg/L concentration of pentoxifylline was added to the Krebs-Henseleit perfusion solution and after stabilisation for 30 minutes which was also added to cardioplegia at the same concentration. The control group (Group II, n=10) was given placebo (saline) according to the same protocol. All the hearts were reperfused for 30 minutes following a 30 minutes hypothermic (29°C) ischemia period. Before ischemia and during the reperfusion period, a left ventricular latex balloon was used in order to assess the hemodynamic functions and determine the myocardial injury. Creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB) activity and Troponin T levels were measured at the beginning of reperfusion. As a result, during reperfusion, the mean peak systolic pressure in the pentoxifylline group was significantly higher compared with the control group ($p<0.05$) but there was no significant difference before ischemia. Although there was no difference for CK-MB activity and Troponin T levels between the groups before ischemia, these parameters were significantly lower in the pentoxifylline group during reperfusion period ($p<0.05$). We thought that, pentoxifylline given before the ischemia improves the myocardial functions and reduced the tissue injury during reperfusion.

Key words: pentoxifylline, ischemia, reperfusion, creatine kinase, troponin T

lerdeki adenin nükleotid seviyelerini etkileyerek doza bağlı olarak ATP seviyesini arttırdığı deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir ⁽²⁾. Bu etkileri ile eritrosit deformabilitesini artırarak mikrosirkülasyonu hızlandırdığı, ayrıca iskemi esnasında hücresel düzeyde koruyucu rolü olduğu, iskemik kalp hastalıklarında miyokardiyal fonksiyonu arttırdığı, deneysel

ve klinik çalışmalar ile belirlenmiştir (3,4,5,6). Bu çalışma, iskemiden önce verilen pentoksifilin izole sıçan kalplerinde oluşturulan iskemi ve reperfüzyon sonrasında miyokardın kontraktıl performansını ve biyokimyasal olarak koruyucu etkilerini incelemek amacı ile yapılmıştır.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma için ağırlığı 350-400 g arasında değişen erkek Wistar cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Tüm sıçanlara önce 300 IU/kg heparin, ardından anestezi amacı ile 10 mg/kg sodyum pentotal intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Hızlı bir şekilde eksize edilen kalpler buzlu "Krebbs-Henseleit" solüsyonuna konularak arrest sağlandıktan sonra çelik kanül aracılığı ile aortadan modifiye "Langendorff" perfüzyon sistemi kullanılarak retrograd perfüze edilmiştir. Aortik perfüzyon "Krebbs-Henseleit" solüsyonu (mmol/l: NaCl 118; KCl 4.7; CaCl₂ 2; MgSO₄ 1.2; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1.2; Glukoz 11.1) kullanılarak dakikada 15 mL sabit akım (perfüzyon basıncı 70-80 mmHg aralığında seyretmiştir) ve perfusat ısı 37°C olacak şekilde sabit tutulmuştur. Perfusat solüsyonu % 95 oksijen ve % 5 karbondioksit karışımı ile oksijenlendirilerek, pH 7.4-7.5 arasında sabit tutuldu. Miyokard ısısının perfüzyon sırasında 37°C, iske-mi sırasında 29°C olması sağlandı. Koroner akımın drenajı için tüm kalplere pulmoner arteriyotomi yapıldı. Sol atri-yuma kesi yapılarak mitral kapak yolu ile sol ventriküle, diyastolik basıncı 10 mmHg olacak şekilde, içi su ile doldurulmuş lateks balon (Hugo Sachs Electronic, Germany, size no:4, volume: 0.06 mL) yerleştirildi. Balon polietilen kateter aracılığı ile basınç transduseri (Transpac II, Abbott, USA) ve Nihon Kohden Porygraf System (Nihon Kohden Corporation, Model: RM-6000, Tokyo, Japan) kayıt cihazına bağlandı. Pik sistolik basınç, kalp hızı her 10 dk.'da bir kayıt edildi.

Deney Protokolu:

Deneye dahil edilen 20 sıçan randomize olarak seçilerek 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup I; n=10) deneyden 1 saat önce 4 mg/kg pentoksifilin (Pentox amp. Abdi İbrahim) 5 mL'lik ve 100 mg pentoksifilin içeren steril ampul-lerden sağlandı ve serum fizyolojik ile sulandırılarak intraperitoneal olarak uygulandı. 20 dk.'lık stabilizasyon pe-riyodu sırasında ve stabilizasyondan sonra 30 dk. süre ile pentoksifilin 1 mg/L konsantrasyonunda "Krebbs-Hense-leit" solüsyonuna ilave edilerek perfüzyon şeklinde verildi. İkinci gruba ise (Grup II; n=10) aynı periodlarda ve aynı miktarda plasebo (Serum Fizyolojik) uygulandı. Bu iki period sonunda, her iki gruba 2 dk. süreyle soğuk (+4°C) kristalloid kardiyopleji solüsyonu (St. Thomas' II, Plegisol, Abbott, USA) verildi. I. gruptaki sıçanlara uygulan kardiyoplejinin içine 1 mg/kg konsantrasyonunda pentoksifilin ilave edildi. Otuz dakika iskemi periyodu boyunca kalp ısı 29°C'de tutuldu. İskemi periyodu sonunda, her 2 grupta kalpler sadece "Krebbs-Henseleit" solüsyonu verilmek sureti ile 30 dk. daha reperfüze edildi.

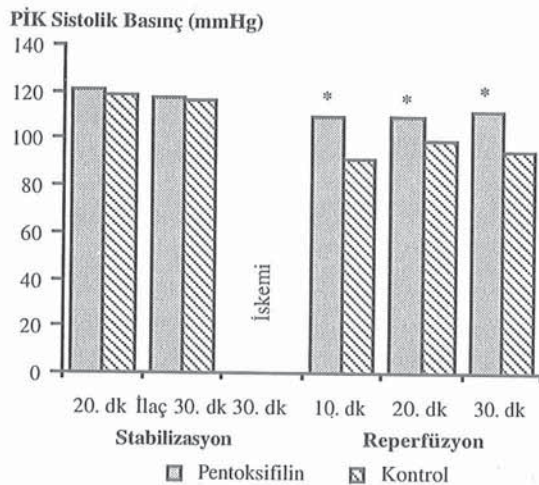
Biyokimyasal Veriler: Koroner akımdan örnekler stabilizasyon periyodunda ve reperfüzyonun 1. dk.'sında alındı. Bu örnekler hızla derin dondurucuya konarak -70°C'de saklandı ve daha sonra bu örneklerde Kreatin Kinaz (CK-MB) aktivitesi ve Troponin T (c Tnt) seviyesi ölçüldü. CK-MB aktivitesi "CK-MB NAC-activated" kiti (Boehringer Mannheim, Germany) kullanılarak BM. Hitachi 911 (Tokyo, Japan) otomatik analizör ile; c Tnt seviyesi ile electrochemiluminescence immunoassay kiti (Boehringer Mannheim, Germany) kullanılarak, Elecsys-2010 (Germany) immunoanalizör cihazı ile ölçüldü.

Veri Analizi: Hemodinamik parametreler ve biyokimyasal veriler ortalama standart hata olarak verilmiştir. Sonuçların tümü istatistiksel olarak Student's t test kullanılarak analiz edilmiş ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

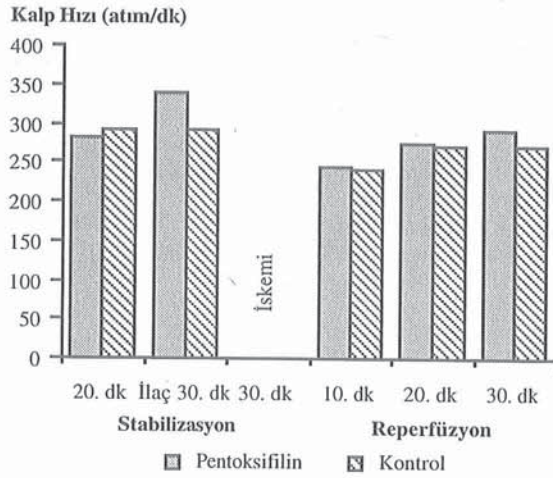
SONUÇLAR

Hemodinamik Parametreler:

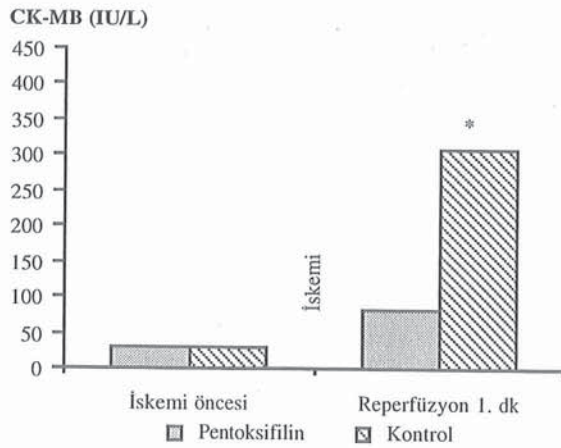
Her 2 grupta stabilizasyon periyodu boyunca karşılaştırılan parametrelerde belirgin farklılık izlenmemiştir. Pentoksifilin uygulanan grupta (Grup I) iske-mi öncesi periyotta sistolik basınç üzerinde anlamlı etki göstermemiştir. Otuz dakika global iskemi sonrasında pentoksifilin uygulanan grup ile kontrol grubu arasında pik sistolik basınç yönünden anlamlı farklılık saptanmıştır (*p<0.05) (Grafik 1). Ortalama kalp hızları pentoksifilin grubunda, iskemi öncesi dönemde ve reperfüzyon sırasında daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05) (Grafik 2).



Grafik 1. Ortalama pik sistolik basınçları. İskemi öncesi dönemde her iki grup arasında fark yok iken, reperfüzyon döneminde pentoksifilin grubunda ortalama pik sistolik basınçlar daha yüksekti (*p<0.05).



Grafik 2. Ortalama kalp hızı değişiklikleri. İskemi öncesi ve reperfüzyon sırasında ortalama kalp hızları pentoksifilin grubunda daha yüksek olmakla birlikte, her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

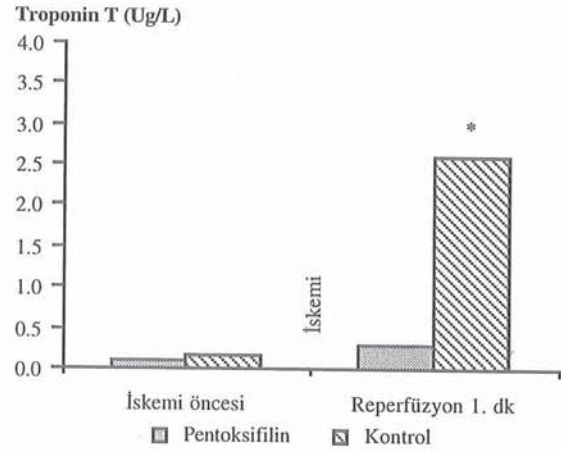


Grafik 3. İskemi öncesi ve reperfüzyon 1. dakikasındaki ortalama CK-MB aktivitesi. Reperfüzyon sırasında CK-MB aktivitesi pentoksifilin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (* $p<0.05$).

Biyokimyasal Veriler:

Kreatin kinaz aktivitesi: Pre-iskemik dönemde her iki grup arasında CK-MB aktivitesinde anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte iske-mi sonrası periyotta CK-MB aktivitesi kontrol grubunda pentoksifilin uygulanan gruba oranla belirgin yüksekti. Reperfüzyonun 1. dk.'sında CK-MB değerleri kontrol ve pentoksifilin gruplarında sırasıyla 303.7 ± 78.99 IU/L ve 71.2 ± 10.91 IU/L idi ($p<0.05$) (Grafik 3).

Troponin T (c TnT): İskemi öncesi dönemde her 2 grup arasında c TnT seviyesinde farklılık gösterile-



Grafik 4. İskemi öncesi ve reperfüzyon 1. dakikasındaki ortalama Troponin T değerleri. Pentoksifilin grubunda reperfüzyon sırasında ortalama Troponin T değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (* $p<0.05$).

memiştir ($p>0.05$). Reperfüzyonun 1. dk.'sında pentoksifilin grubunda c TnT seviyesi kontrol grubuna oranla belirgin düşük bulunmuştur (0.29 ± 0.09 $\mu\text{g/L}$ ve 2.53 ± 0.804 $\mu\text{g/L}$) ($p<0.05$) (Grafik 4).

TARTIŞMA

Pentoksifilin, periferik vasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve lokal mikrosirkülasyon defekti içeren bazı diğer durumların tedavisinde oral kullanılabilen bir ajandır. Etkisini primer olarak eritrositlerin deformabilitesini artırarak, kan viskozitesini azaltarak ve trombositlerin agregasyon ve trombus formasyonu oluşturma potansiyelini azaltarak gösterir^(3,4). Bazı deneysel ve farmakolojik çalışmalar miyokardiyal vasküler bozukluklarda pentoksifilin yararlı etkilerini göstermiştir^(5,6). Kobolatz ve ark.'nın⁽⁷⁾ çalışmasında iskemik kalp hastalığı olan 40 hastaya 25-30 gün süre ile oral 600 mg/gün pentoksifilin uygulamasının nitrogliserin tüketiminde azalma, egzersiz tolerans testinde ve EKG kayıtlarında düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir.

Yine bir çalışmada⁽⁸⁾ iskemik kalp hastalığı olan 52 hastaya 3 hafta süre ile verilen oral 600 mg/gün pentoksifilin tedavisinden sonra bu hastalardan 41'inde kardiyak output ölçümlerinde bariz iyileşme rapor edilmiştir. Biamino⁽⁶⁾ ile Ekestron ve ark.'nın⁽⁹⁾ yaptığı farklı klinik çalışmalarda tek doz İV olarak uygulanan 4 mg/kg pentoksifilin iskemik kalp hastalarında santral ve periferik hemodinami üzerine olumlu etkisi olduğu, miyokardiyal fonksiyonları

(kardiyak output, kardiyak indeks) iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmayı, pentoksifilin iskemik kalp hastalığında kullanılmasından yola çıkarak izole sıçan kalbinde iskemi ve reperfüzyon sonrası etkilerini araştırmak amacı ile yaptık.

İlacın maksimum kan konsantrasyonuna ulaşma süresi (10) gözönüne alınarak çalışma grubundaki tüm sıçanlara kalplerin eksizyonundan 1 saat önce 4 mg/kg olacak şekilde (11) intraperitoneal pentoksifilin uygulandı. Stabilizasyon ve ilacın perfüzyon döneminde pik sistolik basınç ve kalp hızı ölçümlerinde 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Reperfüzyon sırasında ölçülen tüm ortalama pik sistolik basınçlar pentoksifilin uygulanan grupta anlamlı olarak yüksek idi; kalp hızı ise pentoksifilin grubunda iskemi öncesinde ve reperfüzyon sırasında daha yüksek kaydedilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. İzole tavşan kalplerinde yapılan bir çalışmada (12) kardiyopleji içine konan pentoksifilin, 34°C de 120 dk.'lık iskemiden sonra kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında ve oksijen tüketiminde kontrol grubuna göre belirgin iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir.

Pentoksifilin bu etkisi 5'-nükleotidaz enziminin inhibisyonu ile katabolizmanın engellenmesi, iskemi sırasında nükleotidit prekürsörlerinin kaybının azaltılması ve ATP depolarının korunması ile açıklanmıştır. Olszanski ve ark.'nın (13) izole tavşan kalplerinde yaptığı benzer bir çalışmada iskemi öncesi pentoksifilin verilen kalplerde reperfüzyon döneminde kontrol grubuna göre hemodinamik parametreler daha iyi ve ATP, ADP ile AMP seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. CK-MB aktivitesi ve Troponin T seviyesi miyokardiyal hasarın belirlenmesinde hassas ve spesifik parametrelerdir (14-19).

Bu çalışmada da reperfüzyonun 1. dk.'sında koroner akım örneklerinde CK-MB ve c TnT düzeyleri kontrol grubunda pentoksifilin grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Gallenkamper ve ark.'nın (5) yaptığı deneysel bir çalışmada akut miyokardiyal iskemi oluşturulan kedi kalplerinde iskemiden 30 dk. sonra verilen pentoksifilin miyokardiyal en-

zimlerin seviyesinde azalmaya yol açtığı ve EKG'de ST segmeti yükselmesini azalttığı rapor edilmiştir.

Sonuç olarak, 4 pentoksifilin özellikle açık kalp cerrahisinde iskemi öncesinde kullanılması ile reperfüzyon döneminde miyokardiyal fonksiyonları iyileştireceği ve miyokardiyal doku hasarını azaltacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ward A, Clissold SP: Pentoxifylline, a review of its pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs Reprint* 34(1):50, 1987.
2. Buchanan N, Moodley GP: The effect of pentoxifylline on human erythrocyte adenosine triphosphate. *IRCS Medical Science* 5:43, 1997.
3. Müller R, Lehrach F: Haemorrheological role of platelet aggregation and hypercoagulability in microcirculation: therapeutic approach with pentoxifylline. *Pharmatherapeutica* 2:372, 1980.
4. Schmid-Schönbein H, Wells R, Goldstone J: Influence of deformability of human red cells upon viscosity. *Circulation Research* 15:131, 1969.
5. Gallenkamper W, Rücker W, Schrör K: Cardioprotective actions of pentoxifylline in an animal model of acute myocardial ischemia. *Br J Pharm* 81(4):575, 1984.
6. Biamino G: Influence of a single IV dose of pentoxifylline on central haemodynamics in patients with ischemic heart disease. *IRCS Medical Science* 14:82, 1986.
7. Kobaladze SG, Tschikvadze IV: The use of pentoxifylline in the treatment of ischemic heart disease. *Current Medical Research and Opinion* 6(Suppl 4):12, 1979.
8. Pyrochkin VM, Baranovsky PA, Fadeev GI: The effects of pentoxifylline on haemodynamic indices and tolerance to physical load in the treatment of patients with IHD. *Zdravoochranenie Belorussii (Minsk)* 29:23, 1983.
9. Ekstrom S, Liljeqvist L, Nordhus O: Central haemodynamics and coronary blood flow after administration of pentoxifylline to patients with coronary artery disease: a preoperative study. In Rietbrock et al. (Eds) *Theophylline and other Methylxanthines*, pp 233-243, Vieweg, Weesbaden, West Germany, 1981.
10. Beermann B, Ings R, Mansby J, Chamberlain J, McDonald A: Kinetics of intravenous and oral pentoxifylline in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 37:25, 1985.
11. Nandi JS, Nair KG, Deo S: Inhibition cAMP-phosphodiesterase in the rat heart by pentoxifylline-a new xanthine derivative. *Adv Myocardiol* 1:359, 1980.
12. Bolling SF, Olszanski DA, Bove EL, Childs KF: Enhanced myocardial protection during global ischemia with 5'-nucleotidase inhibitors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103(1):73, 1982.
13. Olszanski DA, Ning XH, Childs KF, Bolling SF: Precursor trapping: a "neonatal" mechanism of myocardial protection. *J Surg Res* 54(6):539, 1993.
14. Wu AH, Lane PL: Metaanalysis in clinical chemistry: Validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. *Clin Chem* 41(8 Pt 2):1228, 1995.
15. Yamahara Y, Asayama J, Kobara M, et al: Effects of ischemic preconditioning on the release of cardiac troponin T in isolated rat hearts. *Basic Res Cardiol* 89(3):241, 1994.
16. Yamahara Y, Asayama J, Ohta B, et al: Release kinetics and correlation with hemodynamic dysfunction of cardiac Troponin T in coronary effluent from isolated rat hearts during reperfusion. *Basic Res Cardiol* 88(4):307, 1993.
17. Gerhardt W, Ljungdahl L, Herbert AK: Troponin T and CK-MB (mass) in early diagnosis of ischemic myocardial injury. (The Helsinki Study). *Clin Biochem* 26(4):231, 1982.
18. Collinson PO, Moseley D, Stubbs PJ, Carter GD: Troponin T for the differential diagnosis of ischemic myocardial damage. *Ann Clin Biochem* 30(Pt 1):11, 1993.
19. Farah CS, Reinach FC: The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J* 9:755, 1995.

Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Oluşan Miyokard İskemi-Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde Yüksek Doz Askorbik Asit ve Diltiazemin Rolü (*)

Kubilay DEMİRAG (**), Fatma Zekiye AŞKAR (***), Mehmet UYAR (**), Atilla ÇEVİK (**), Dilek ÖZMEN (****), Işıl MUTAF (****), Oya BAYINDIR (****)

ÖZET

Bu çalışmada, yüksek doz askorbik asidin miyokard iskemi-reperfüzyon hasarını önlemedeki etkinliğinin, yüksek doz askorbik aside diltiazem eklenmesiyle elde edilecek olan etkinlik ile karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi uygulanan 30 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar rastgele onar olguluk 3 gruba ayrıldı. Askorbik asit grubunda (AA grubu), indüksiyondan sonra ve X-klemp kaldırılmadan hemen önce 2 kez 50 mg/kg dozunda İV askorbik asit uygulandı. Askorbik asit+diltiazem grubunda (AA+D grubu), aynı dozda askorbik aside ek olarak indüksiyon sonrası 0.3 mg/kg İV diltiazem uygulandı ve X-klemp kaldırılmaya kadar 2 µg/kg/dk dozunda infüze edildi. Kontrol grubuna (K grubu) bu ilaçlar verilmedi. X-klemp kaldırıldığında, lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyleri kontrol grubunda arter ve koroner sinüs kanında anlamlı olarak artmış bulunurken, diğer iki grupta anlamlı fark belirlenmedi. AA grubunda 3, AA+D grubunda 1 ve K grubunda 6 hastada X-klemp kaldırıldığında ventriküler fibrilasyon (VF) gözlemlendi. Çalışmamızda AA ve AA+D gruplarında lipid peroksidasyonunun engellendiği gösterildi. Yüksek doz askorbik aside diltiazem eklenmesiyle elde edilen tek anlamlı pozitif bulgunun X-klemp kaldırıldığında gözlenen VF sıklığında azalma olduğu belirlendi. Sonuç olarak AA ve AA+D gruplarında lipid peroksidasyonunun önlenmesinin miyokard hasarında ölçülebilen azalmaya yol açmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: askorbik asit, diltiazem, miyokard, reperfüzyon hasarı, malondialdehit

SUMMARY

The Protective Effects of High Dose Ascorbic Acid and Diltiazem on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

In this study, we aimed to compare the myocardial protective effects of high dose ascorbic acid with the effects obtained by adding diltiazem to high dose ascorbic acid. We studied 30 elective CABG surgery patients prospectively. In ascorbic acid group (group AA, n=10) ascorbic acid was given after induction and just before aortic declamping, 50 mg kg⁻¹ each time. In ascorbic acid+diltiazem group (group AA+D, n=10) diltiazem was added to ascorbic acid (0.3 mg kg⁻¹, i.v. after induction and then 2 µg kg⁻¹ min⁻¹ i.v. infusion until declamping). Group C (n=10) was the control group. After declamping, the arterial and coronary sinus malondialdehyde levels, measured as a marker of lipid peroxidation, were increased significantly in the group C while remained stable in the other two groups. Ventricular fibrillation (VF) after declamping was positive in 3, 1 and 6 patients in the groups AA, AA+D and C respectively. In this study, we observed the prevention of lipid peroxidation in the group AA and group AA+D. The only positive result obtained by addition of diltiazem to high dose ascorbic acid was the decrease in the frequency of VF after declamping. We concluded that the prevention of lipid peroxidation in the groups AA and AA+D provided no measurable reduction in myocardial injury.

Key words: ascorbic acid, diltiazem, myocardium, reperfusion injury, malondialdehyde

- (*) 13. Avrupa Kardiyotorasik Anesteziyoloji Kongresi'nde (EACTA 98) sözel olarak sunulmuştur (Norveç, 1998)
(**) Ege Üniv. Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uz. Dr.
(***) Ege Üniv. Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.
(****) Ege Üniv. Tıp Fak., Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Doç. Dr.
(*****) Ege Üniv. Tıp Fak., Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Prof. Dr.

GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulanması sırasında iskemi-reperfüzyon hasarı riski vardır. İskemi, oksijen sunumunda azalma ve zararlı metabolik yan ürünlerin birikimine yol açarken ⁽¹⁾, kardiyopleji verilmesi ve X-klempin kaldırılmasıyla miyokarda

tekrar sağlanan kan akımı reperfüzyon hasarına neden olmaktadır (2). Serbest radikallerin ve intrasellüler kalsiyum (Ca^{+2}) yüklenmesinin iskemi-reperfüzyon hasarında önemli rollerinin olduğu ileri sürülmüştür (3,4).

KPB döneminde iskemi-reperfüzyon oluşumuyla miyokardtan serbest radikal (SR)'lerin salındığı ve bu radikallerin hücre membranlarında lipid peroksidasyon zincirini başlatarak proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik moleküle hasar oluşturarak hücre membranlarının permeabilitesini değiştirdiği gösterilmiştir (5). Permeabilitenin değişmesi sonucunda Ca^{+2} 'un homeostazı bozulmakta ve intrasellüler Ca^{+2} yüklenmesi görülmektedir. SR'ler membran disfonksiyonu ve Ca^{+2} redistribüsyonuna yol açarken, Ca^{+2} birikimi de SR'lerin başlattığı hasarı arttırabilmekte hatta SR üretimini kolaylaştırabilmektedir (6). Bu mekanizmaların belirlenmesi, SR oluşumu ve lipid peroksidasyonunun önlenmesine yönelik (7-10) ve hücre içerisine Ca^{+2} girişinin önlenmesine yönelik (11-14) çalışmalara kaynak olmuştur.

Çalışmamızda yüksek doz askorbik asidin iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmadaki etkinliğinin, askorbik aside bir Ca^{+2} kanal blokörü olan diltiazem'in eklenmesiyle elde edilecek olan etkinlik ile karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYEL ve METOD

Etik kurul ve hastaların onayı alınan çalışmamız KABG cerrahisi uygulanan 30 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Son 6 hafta içerisinde veya akut olarak miyokard infarktüsü geçiren, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ve bu nedenle acil cerrahi planlanan anjinalı hastalar, preoperatif Ca^{+2} kanal blokörü veya antioksidan özelliği olduğu bilinen ilaç kullanan, ek organ disfonksiyonu ve EF'u düşük (< 40) olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hastalar randomize olarak seçilen 10'ar hastadan oluşan 3 gruba ayrıldı. Askorbik asit grubuna (AA grubu) indüksiyondan sonra ve X-klemp kaldırılmadan hemen önce olmak üzere 2 kez 50 mg/kg dozunda İV askorbik asit uygulandı. Askorbik asit+diltiazem grubuna (AA+D grubu) ise aynı dozda askorbik aside ek olarak indüksiyon sonrası 0.3 mg/kg İV diltiazem uygulandı ve X-klemp kaldırılıncaya kadar 2 µg/kg/dk dozunda infüze edildi. 3. grup kontrol grubu (K grubu) olarak değerlendirildi ve bu iki ajan verilmedi.

Kardiyak ilaçlarını operasyon gününe kadar almaya devam eden hastalarda premedikasyon olarak operasyondan 1 saat önce diazepam 10 mg, p.o. ve morfin sülfat 0.1 mg/kg, İM uygulandı. Hastalarda 5 elektrodlu EKG (DII-V5

derivasyonları), ST segment analizi, invaziv arter, santral venöz ve pulmoner arter basınç ölçümleri, pulse oksimetre, kapnograf ile monitörizasyon sağlandı.

İndüksiyon 10 µg/kg fentanil, 0.15 mg/kg midazolam ve 0.1 mg/kg pankuronyum ile tamamlandı. Anestezi idamesi 5-10 µg/kg/saat dozunda fentanil infüzyonu ve % 0.2-1.5 enfluran + % 50 hava-oksijen karışımı inhalasyonu ile sağlandı. KPB sırasında fentanil infüzyon dozu 5 µg/kg/saat'e düşürüldü ve operasyon sonuna kadar devam edildi.

KPB başlamadan önce aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT) 480 sn'nin üzerinde olacak şekilde heparinizasyon uygulandı.

Operasyonda bütün kardiyopleji dozları aortik köke yerleştirilen kanülden antegrad olarak verildi. Malondialdehit (MDA) düzeyi için kan örneği almak amacıyla KPB başlamadan önce koroner sinüs (KS)'e retrograd kardiyopleji kanülü yerleştirildi. KPB, membran oksijenatör ile non-pulsatil perfüzyon yapılarak gerçekleştirildi. KPB sırasında rektal ısı 28°C'a ulaşana kadar ılımlı sistemik hipotermi uygulandı. Miyokard korunması için aralıklı hiperpotasemik kan kardiyoplejisi kullanıldı. Diastolik kardiyak arrest 5 ml/kg sıcak indüksiyon ile sağlandıktan sonra 5 ml/kg soğuk kan kardiyoplejisi ile devam edildi. Her 20 dk'da bir 5 ml/kg soğuk kan kardiyoplejisi verildi. X-klemp kaldırılmadan önce 10 ml/kg "hot shot" uygulaması yapıldı. Operasyon sırasında antioksidan etkisi olduğu bilinen hiçbir ilaç uygulanmadı. KPB'nin sonlandırılmasıyla heparin nötralizasyonu için 1.3/1 oranında protamin sülfat infüzyonu verildi.

Miyokard iskemi-reperfüzyonu sırasında oluşan SR'lerin belirlenmesi amacıyla lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA, Yagi (15) ve Satoh (16)'dan modifiye edilen spektrofotometrik yöntem ile belirlendi ve standart olarak 1, 1, 3, 3-tetraetoksipropan kullanıldı. MDA düzeyi için kan örnekleri indüksiyondan önce arter kanülünden (Art-MDA0), KS kateteri yerleştirildikten ve X-klemp kaldırıldıktan hemen sonra arter kanülü (Art-MDA1 ve Art-MDA2) ve KS kateterinden (KS-MDA1 ve KS-MDA2) ve protamin infüzyonundan sonra arter kanülünden (Art-MDA3) alındı. Askorbik asit düzeyi için kan örnekleri ise indüksiyon öncesi ve X-klemp sonrasında alındı. Preoperatif dönemde ve postoperatif 2. saatte CPK, CK-MB ve LDH düzeyleri için kan örneği alındı. İnsizyon öncesinde, KPB'ye girmeden önce, protamin infüzyonu sonrası ve postoperatif 2. saatte hemodinamik ölçümler (ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, pulmoner vasküler rezistans, sistemik vasküler rezistans, pulmoner kapiller wedge basıncı ve kardiyak indeks) kaydedildi. X-klemp kaldırıldıktan sonra kalbin tekrar kontraksiyonlarının başlangıcında ventriküler fibrilasyon (VF) varlığı kaydedildi. Tüm veriler aritmetik ortalama ve standart sapma (SD) olarak gösterildi. Grup içerisindeki karşılaştırmalar varyans analizi ile yapıldıktan sonra "post hoc" karşılaştırmalar için "Newman Keuls" testi uygulandı. Gruplararası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Varyans analizindeki anlamlı F değerleri için grupların karşılaştırmaları "least significant difference" (LSD) testi ile yapıldı. Gruplar arasındaki VF görülme sıklığının karşılaştırılmasında ise "Fischer'in exact" testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri, EF'leri ve intraoperatif değişkenler (ort±SD).

	AA grubu (n=10)	AA+D grubu (n=10)	K grubu (n=10)
Yaş (yıl)	66.7±7.4	60.6±9.5	64.3±8.8
Cinsiyet (E/K)	8/2	8/2	8/2
VYA (m ²)	1.85±0.19	1.84±0.14	1.77±0.16
EF (%)	49.5±11.5	47.0±4.21	46.5±10.7
Op. süresi (dk)	351±55.6	315±57.2	358±55.9
KPB süresi (dk)	132.9±32.1	127.6±33.1	127.2±39.4
X klemp süresi (dk)	85±28.2	81.4±23.1	70.9±26.9
Greft sayısı	3.8±0.4	3.5±0.8	3.7±0.4

Tablo II. Gruplara ait preoperatif ve peroperatif askorbik asit (AA) düzeyleri ile preoperatif ve postoperatif CPK, CK-MB ve LDH düzeyleri (ort±SD).

	AA grubu (n=10)	AA+D grubu (n=10)	K grubu (n=10)
Preop AA (mg/dL)	1.11±0.53	1.39±1.02	1.09±0.51
Perop AA (mg/dL)	11.61±1.37*#	9.60±3.59*#	1.19±0.74
Preop CPK (Ü/L)	86.3±52.4	79.4±47.1	83.5±48.5
Postop CPK (Ü/L)	526.5±194#	407.5±171.1#	534.2±221#
Preop CK-MB (Ü/L)	17.1±6.01	16.7±4.06	17.9±7.28
Postop CK-MB (Ü/L)	68.6±16.34#	62±8.3#	74.1±21.02#
Preop LDH (Ü/L)	498.9±182.7	418.2±124.3	486.2±114.1
Postop LDH (Ü/L)	1037.2±256.6#	992.1±225.1#	1013±306.9#

* $p < 0.05$ (K grubu ile karşılaştırıldığında)# $p < 0.001$ (preoperatif değer ile karşılaştırıldığında)

Tablo III. Gruplara ait Art-MDA ve KS-MDA değerleri (ort±SD).

	AA grubu	AA+D grubu	K grubu
Art-MDA ₀ (nmol/mL)	2.56±0.92	2.36±0.55	2±0.34
Art-MDA ₁	2.55±0.94	2.35±0.63	1.95±0.62
Art-MDA ₂	2.32±0.74*	2.55±0.62*	3.44±0.88#†
Art-MDA ₃	2.73±0.61*	2.72±0.68*	3.64±0.81#†
KS-MDA ₁	2.72±0.68	2.39±0.7	2.35±0.8
KS-MDA ₂	2.61±0.91*	2.14±0.45*	3.67±0.72‡

* $p < 0.05$ (K grubu ile karşılaştırıldığında) # $p < 0.005$ (Art-MDA₀ değeri ile karşılaştırıldığında), † $p < 0.05$ (Art-MDA₁ değeri ile karşılaştırıldığında), ‡ $p < 0.001$ (KS-MDA₁ değeri ile karşılaştırıldığında)

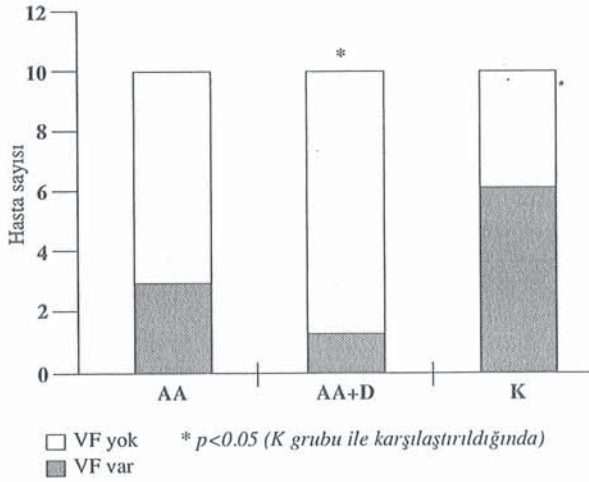
BULGULAR

Üç grup arasında yaş, cinsiyet, vücut yüzeyi alanı (VYA), EF, uygulanan greft sayısı ile operasyon-KPB ve X-klemp süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo I). AA ve AA+D gruplarında peroperatif askorbik asit düzeyleri preoperatif değerlere göre ileri derecede anlamlı artış gösterdi ($p < 0.001$) (Tablo II).

Her üç grupta da postoperatif CPK, CK-MB ve LDH düzeylerinde preoperatif düzeylere oranla ileri derecede anlamlı artış bulundu ($p < 0.001$), ancak bu de-

ğişim açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi (Tablo II).

Her 3 grupta da indüksiyondan önce ve KS kateterizasyonundan sonra MDA düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo III). X-klemp kaldırıldığında, K grubunda arteriyel ve KS-MDA düzeylerinde anlamlı olarak artış belirlenirken diğer iki grupta anlamlı değişiklik gözlenmedi. AA ve AA+D gruplarında X-klemp kaldırıldıktan sonra elde edilen arteriyel ve KS-MDA düzeyleri K grubundaki düzeylerden anlamlı olarak daha düşüktü. Eş zamanlı alınan Art-MDA₁/KS-MDA₁ ve Art-MDA₂/KS-MDA₂



Grafik 1. Üç grupta X-klemp kaldırıldığında gözlenen VF sıklığı (AA=Askorbik asit, AA+Daskorbik asit+diltiazem, K=kontrol grupları)

değerleri arasında da anlamlı fark bulunmadı (Tablo III).

X-klemp kaldırıldığında AA grubunda 3, AA+D grubunda 1 ve K grubunda 6 hastada VF gözlemlendi. VF görülme sıklığı yönünden AA+D ve K grupları arasındaki fark anlamlı bulundu. Hemodinamik değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı fark belirlenmedi.

TARTIŞMA

Miyokard iskemi-reperfüzyonu sırasında vücudun savunma kapasitesini aşan düzeylerde SR'lerin oluştuğu belirlenmiştir. Bu bilginin elde edilmesiyle ajanlar birçok çalışmanın içeriğinde yer almıştır (9,10,17).

Lipofilik karakteriyle plazma ve sitozolde yer alan askorbik asit, peroksil radikallerini hızla indirgeyerek temel antioksidan etkisini gösterir. Ayrıca SR'lerin nötralizasyonu sırasında oluşan tokoferil radikalinin tekrar Vit E'ye dönüşümünde de rol alır (18).

Miyokard iskemi-reperfüzyon hasarına karşı Ca^{+2} kanal blokerlerinin çeşitli mekanizmalarla koruyucu etkisi olduğu savunulmuştur. Miyokard kontraktilesinin azaltılması ve koroner vazodilatör etkilerinin yanında iskemiye bağlı Ca^{+2} yüklenmesinin önlenmesi, mitokondriyal yapı ve fonksiyonun korunması.

Ca^{+2} 'un ATP'az, lipaz ve proteazları uyarmasının engellenmesi (8) ve lipid peroksidasyonunun önlenmesinin (13) diğer koruyucu etkiler olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda bir antioksidan ajan ile bir Ca^{+2} kanal blokeri arasında additif kardiyoprotektif etki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

SR'ler çok reaktif olduklarından ve ömürleri mikrosaniyeler ile ölçüldüğünden pratikte belirlenmeleri çok zordur ve yalnız "electron spin resonance spectroscopy" ile gerçekleştirilebilmiştir (20). Bu nedenle pratikte SR'lerin varlığının belirlenmesi çoğunlukla lipid peroksidasyon ürünlerinin gösterilmesi ile mümkün olmaktadır ve peroksit ürünlerinin plazma düzeyi, SR aktivitesinin indeksi olarak kabul edilmektedir.

Rat karaciğer mikrozomları üzerinde yapılan bir çalışmada askorbik asidin Fe^{+3}/Fe^{+2} oranına bağlı olarak pro-oksidan veya antioksidan olarak darabı- leceği, yalnız yüksek konsantrasyonda uygulanması durumunda lipid peroksidasyonunu engellediği bildirilmiştir (21). Dingchao ve ark. (9)'nın yaptıkları çalışmada 250 mg/kg dozunda İV olarak uygulanan askorbik asidin lipid peroksidasyonunu azaltan etkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda uygulanan toplam 100 mg/kg dozunda İV askorbik asit ile plazma askorbik asit düzeyinde yaklaşık 10 kat artış sağlanmış ve lipid peroksidasyonun engellendiği gösterilmiştir. Bu sonuç yüksek doz askorbik asidin SR'leri engelleyerek miyokard korunmasında etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Askorbik asit ve diltiazemin kardiyoprotektif etkilerini araştıran çalışmalarda kardiyak enzim düzeyleri hakkında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yüksek doz askorbik asit (9) ve diltiazemin (22) miyokarddan kardiyak enzim salınımını azalttığına ait bulgular varsa da bu sonuçların klinik olarak önemi belirlenememiştir. Çalışmamızda postoperatif 2. saatte elde edilen CPK, CK-MB ve LDH düzeyleri üç grupta da preoperatif değerlere göre ileri derecede anlamlı artış gösterilmiştir ($p < 0.001$). AA+D grubunda elde edilen daha düşük düzeyler istatistiksel anlamlı olmadığı için daha iyi kardiyak koruma olarak yorumlanmamıştır. CPK, CK-MB ve LDH miyokard enfarktüsünde temel kriter olarak kullanılmalarına rağmen iskelet ve kalp kası hasarının ayırımında CK-MB-M ve troponin-T'nin spesifite-

sinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (22,23). Bu nedenle buna benzer araştırmalarda CK-MB-M veya troponin-T gibi daha spesifik markerların kullanılmasının uygun olacağına inanıyoruz.

Çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen miyokard iskemisi-reperfüzyon sırasında SR'lerin kaynağı hala tartışmalıdır. Weisel ve ark. (24) 10 KABG hastası üzerinde yaptıkları çalışmada lipid peroksidasyonunun diğer bir ürünü olan konjüge diene'lerin KS'den alınan kanda arter kanına göre daha fazla yükseldiğini göstermişler ve kardiyak konjüge diene salınımını savunmuşlardır. Lazzarino ve ark. (5) ise yaptıkları klinik çalışmada KS kanında aort kanından daha fazla olmak üzere MDA artışı göstermişlerdir. Buna karşın diğer bir klinik çalışmada reperfüzyon sonrasında arteriyel ve mikso venöz kanda MDA düzeyi artmış bulunurken, KS kanında artış izlenmemiş ve artışın miyokard dışındaki dokulardan, muhtemelen akciğerlerden kaynaklandığı savunulmuştur (20). Çalışmamızda kontrol grubunda X klemp kaldırıldığında arteriyel ve KS kanındaki MDA düzeyleri bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Eş zamanlı alınan arter ve KS kan örneklerinden elde edilen MDA değerlerinin grup içerisinde karşılaştırılmasında ise anlamlı fark belirlenmemiştir. Bu durum MDA'daki yükselmeden yalnız kalbin değil diğer organların da sorumlu olduğunu düşündürmektedir ve bulgularımız Prasad (25), Valer (26), Coghlan (27) ve ark.'ın yaptıkları çalışmalarda elde edilen sonuçları desteklemektedir.

Dingchao ve ark. (9) yüksek doz askorbik asit uyguladıkları grupta CI'i postoperatif dönemde 6. saate kadar kontrol grubundan yüksek belirlemişlerdir. Diğer bir çalışmada da 100 µgr/kg dozunda diltiazem eklenen kardiopleji solüsyonu verilen hastalarda, 1. postoperatif günde CI'nın anlamlı olarak artmış olduğu gözlenmiştir (28). Çalışmamızda yapılan hemodinamik ölçümlerde elde edilen değerler 3 grupta da benzer özellikler göstermiş ve gruplar arasında bu açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. CI, 3 grupta da KPB sonrası ve postoperatif 2. saatte preoperatif değerlere göre anlamlı artış göstermiştir. Bu sonuç 3 grupta da KABG operasyonu ile miyokard fonksiyonunda olumlu yönde gelişme sağlandığını, askorbik asit ve diltiazem ile bu açıdan ek yarar elde edilmediğini göstermektedir.

Reperfüzyonun VF, ventrikül taşikardisi, idioventriküler ritm ve ventriküler erken vurulara yol açtığı bilinmektedir (29). Son yıllarda antioksidan ajanlar ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar O₂ SR'lerinin yol açtığı lipid peroksidasyonunun reperfüzyon aritmilerinin patogeneğinde rolü olduğunu düşündürmektedir (30,31). Diltiazem ile yapılan çalışmalarda da antiaritmik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (22,32). Literatürde askorbik asit ve diltiazemin birlikte kullanıldığı çalışmaya rastlanmamıştır ancak izole rat kalpleri üzerinde yapılan bir çalışmada antioksidan ajan olan PBN (N-tert-bütill-alfa-fenilnitron) ile düşük perfüzyon Ca²⁺ konsantrasyonu arasında additif antiaritmik etki olduğu ve aritmi oluşumunda birden fazla triger mekanizmasının yer aldığı savunulmuştur (33). Çalışmamızda yüksek doz askorbik asit uygulanmasıyla X-klemp kaldırıldığında kontrol grubuna göre daha az sayıda VF belirlenmesi ve askorbik aside diltiazem eklenmesiyle bu sayının daha da düşmesi bu additif antiaritmik etkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda rutin, komplikasyonsuz kardiyak cerrahi sırasında uygulanan askorbik asit ve askorbik asit+diltiazemin, MDA düzeyleri dikkate alındığında lipid peroksidasyonunu engellediği gösterilmiştir. Askorbik aside diltiazem eklenmesiyle elde edilen tek pozitif bulgu X-klemp kaldırıldığında gözlenen VF sıklığında azalma olmuştur. Çalışma grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında post-operatif enzim seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. Sonuç olarak lipid peroksidasyonunun önlenmesine rağmen askorbik asit ve diltiazemin miyokard hasarında ölçülebilen azalmaya yol açmadığı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Nayler WG, Elz JS: Reperfusion injury: laboratory artifact or clinical dilemma? *Circulation* 74:215, 1986.
2. Kaufman MJ: Comparison of the free radical-scavenging ability of captopril and ascorbic acid in an in-vitro model of lipid oxidation. Implications for reperfusion injury and ACE inhibitor therapy. *J Pharm Pharmacol* 46:217, 1994.
3. Kloner RA, Przyklenk K, Whittaker P: Deleterious effects of oxygen radicals in ischaemia/reperfusion. Resolved and unresolved issues. *Circulation* 80:1115, 1989.
4. Allen BS, Okamoto F, Buckberg GD, Acar C, Partington M, Bugyi H, Leaf J: Studies of controlled reperfusion after ischaemia. IX. Reperfusion composition: Benefits of marked hypocalcemia and diltiazem on regional recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:564, 1986.
5. Lazzarino G, Raatikainen P, Nuutinen M, Nissinen J, Tavazzi B, Di Pierro D, Giardina B, Peuhkurinen K: Myocardial release of malondialdehyde and purine compounds during coronary bypass surgery. *Circulation* 90:291, 1994.

6. Hearse DJ: Stunning: A radical review. Opie LH: Stunning, Hibernation and Calcium in Myocardial Ischaemia and Reperfusion. Kluwer Academic Publishers, Boston, 10, 1992.
7. Myers ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R: Enhancement of recovery of myocardial function by oxygen free-radical scavengers after reversible regional ischaemia. *Circulation* 72:915, 1985.
8. Greenfield DT, Greenfield LJ, Hess ML: Enhancement of crystalloid cardioplegic protection against global normothermic ischaemia by superoxide dismutase plus catalase but not diltiazem in the isolated, working rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:799, 1988.
9. Dingchao H, Zhiduan Q, Liye H, Xiaodong F: The protective effects of high dose ascorbic acid on myocardium against reperfusion injury during and after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 42:276, 1994.
10. Westhuyzen J, Cochrane AD, Tesar PJ, Mau T, Cross DB, Frenneaux MP, Khafagi FA, Fleming SJ: Effect of preoperative supplementation with α -tocopherol and ascorbic acid on myocardial injury in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:942, 1997.
11. Chan WP, Bharadwaj B, Prasad K: Effects of diltiazem on the functional recovery of the myocardium at organ and cellular level during prolonged hypothermic ischemic cardiac arrest. *Angiology* 41:702, 1990.
12. Villari B, Ambrosio G, Golino P, Ragni M, Focaccio A, Tritto I, Salvatore M, Chiariello M: The effects of calcium channel antagonist treatment and oxygen radical scavenging on infarct size and the no-reflow phenomenon in reperfused hearts. *Am Heart J* 125:11, 1993.
13. Tanguay M, Lepage G, Blaiser G, Garceau D, Dumont L: Diltiazem, diltiazem and cold cardioplegia in isolated ischemic rabbit hearts: Relation between additive cardioprotection, physicochemical properties and preservation of myocardial lipid components. *J Cardiovasc Pharmacol* 24:950, 1994.
14. Abdelmeguid AE, Feher JJ: Effect of low perfusate $[Ca^{2+}]$ and diltiazem on sarcoplasmic reticulum in myocardial stunning. *Am J Physiol* 35:H406, 1994.
15. Yagi K: A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med* 15:212, 1976.
16. Satoh K: Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 90:37, 1978.
17. Sisto T, Paaanen H, Metsa-Ketela T, Harmoinen A, Nortback I, Tarkka M: Pretreatment with antioxidants and allopurinol diminishes cardiac onset events in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 59:1519, 1995.
18. Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91 (suppl 3C):14S, 1991.
19. Kloner RA, Braunwald E: Effects of calcium antagonists on infarcting myocardium. *Am J Cardiol* 59:84B, 1987.
20. Davies SW, Underwood SM, Wickens DG, Feneck RO, Dormandy TL, Walesby RK: Systemic pattern of free radical generation during coronary bypass surgery. *Br Heart J* 64:236, 1990.
21. Bast A, Haenen GRM, Doelman CJA: Oxidants and antioxidants: State of art. *Am J Med* 91(suppl 3C):2S, 1991.
22. Seitelberger R, Hannes W, Gleichauf M, Keilich M, Christoph M, Fasol R: Effects of diltiazem on perioperative ischaemia, arrhythmias and myocardial function in patients undergoing elective coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:811, 1994.
23. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Goe A, Matern G, Kuebler W: Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83:901, 1991.
24. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, Tumati LC, Madonik M, Ivanov J, Burton GW, Ingold KU: Myocardial free-radical injury after cardioplegia. *Circulation* 80(suppl III):III-14, 1989.
25. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, Chaudhary AK: Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 123:37, 1992.
26. Valer G, Khoschorur GA, Almdahl SM, Esterbauer H, Vaage J: Lipid peroxidation in open-heart surgery. *Perfusion* 9:277, 1994.
27. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM, Hsley CD, Rees A, Slater TF: Lipid peroxidation and changes in vitamin E levels during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:268, 1993.
28. Barner HB, Swartz MT, Devine JE, Williams GA, Janosik D: Diltiazem as a adjunct to cold blood potassium cardioplegia: A clinical assessment of dose and prospective randomization. *Ann Thorac Surg* 43:191, 1987.
29. Manning AS, Hearse DJ: Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 16:497, 1984.
30. Meerson FZ, Belkina LM, Sazontova TG, Saltykova VA, Arkhipenko YV: The role of lipid peroxidation in pathogenesis of arrhythmias and prevention of cardiac fibrillation with antioxidants. *Basic Res Cardiol* 82:123, 1987.
31. Bernier M, Manning AS, Hearse DJ: Reperfusion arrhythmias: dose-related protection by anti-free radical interventions. *Am J Physiol* 256:H1344, 1989.
32. Hannes W, Seitelberger R, Christoph M, Keilich M, Kullinna C, Holubarsch C, Fasol R: Effect of perioperative diltiazem on myocardial ischaemia and function in patients receiving mammary artery grafts. *Eur Heart J* 16:87, 1995.
33. Hearse DJ, Tosaki A: Free radicals and calcium: Simultaneous interacting triggers as determinants of vulnerability to reperfusion-induced arrhythmias in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 20:213, 1988.

Alındığı tarih: 1 Şubat 1999

Kabul tarihi: 26 Nisan 1999

Yüksek Doz Opioid Anestezisi, Total İntravenöz Anestezi ve Sevofluran Anestezisinin Koroner Arter Cerrahisinde Oluşan Kompleman ve İmmünglobülin Değişikliklerine Etkileri

Tayfun GÜLER (*), Zeliha KOÇAK (**), Nurcan DORUK (**), Elif REYHAN (**),
Yasemin GÜNEŞ (***)

ÖZET

Anestezi uygulaması ile cerrahi girişimlerin immün sistem komponentlerinde değişiklikler oluşturduğu ve bu değişikliklerin başta cerrahi girişimin niteliği olmak üzere kullanılan anestezi ajanlar, hastanın yaşı ve uygulanan medikasyonlardan etkilendiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda, koroner arter cerrahisi ve ekstrakorporeal dolaşım uygulaması sırasında oluşan immüno- lojik değişikliklere iki ayrı intravenöz anestezi tekniği ile sevofluran anestezisinin etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Koroner arter hastalığı nedeniyle elektif koroner by-pass greft uygulanacak 30-70 yaş arasında 30 olgu çalışma kapsamına alındı. Rastgele 3 gruba ayrılan olguların anestezisi induksiyonu I. grupta 40-50 µg/kg fentanil; II. grupta ise 5 µg/kg fentanil+1 mg/kg propofolün intravenöz yavaş uygulanması, III. grupta ise sevofluran inhalasyonu (% 3-5) ile sağlandı. Anestezi uygulaması; I. grupta 3-5 µg/kg/dk fentanil infüzyonu; II. grupta 4-5 mg/kg/st propofol+2-5 µg/kg/dk fentanil kombinasyonu, III. grupta ise sevofluran (% 1-3) ile sürdürüldü.

Her üç grup olgularda anestezi induksiyonundan 5 dk önce ve 5 dk sonra, aortik kanülasyon tamamlandıktan 5 dk sonra, ekstrakorporeal dolaşım başlatıldıktan 5 dk sonra ve sonlandırıldıktan 5 dk sonra olmak üzere hemodinamik ölçümler kaydedildi ve arteryel kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde lökosit sayısı, kompleman 3 (C₃), C₄, immünglobülin A (IgA), IgM ve IgG düzeyleri tayin edildi.

C₃, C₄ düzeylerinin tüm olgularda bütün örneklem zamanlarında, kontrol değerlerine göre düşük olduğu saptandı. Bu sonuca göre komplemanın hem alternatif

SUMMARY

Effects of High-Dose Opioid Anaesthesia, Total Intravenous Anaesthesia and Sevoflurane Anaesthesia on the Changes of Complement and Immunglobuline During Coronary Artery

Alterations have been indicated to occur in every component of immune response during anaesthesia and surgery. These alterations are mainly dependent on the extent of surgery, as well as the other factors such as the anaesthetic agents, the patients age and the medications.

In our study, we aimed to investigate the effects of three different intravenous anaesthetic techniques on the immunological alterations occurred during extracorporeal circulation.

Thirty patients undergoing elective aorto-coronary by-pass graft surgery were included in our study. The patients were divided into three groups. In the first group anaesthesia was induced with 40-50 µg/kg fentanyl while 5 µg/kg fentanyl+1 mg/kg propofol combination were used in the second group and sevoflurane inhalation (% 3-5) in the third group. The anesthetic maintenance was achieved with fentanyl infusion at the rate of 3-5 µg/kg/min in the first group, 4-5 mg/kg/h propofol+2-5 µg/kg/min fentanyl combination in the second group and sevoflurane inhalation (% 1-3) in the third group.

Arterial blood samples were collected 5 min before and after anaesthesia induction, 5 min after cannulation of aorta, 5 min after the institution and the termination of extracorporeal circulation. White blood cell count, the concentrations of complement 3 (C₃) C₄, immünglobuline A (IgA), IgM and IgG were studied in the samples of arterial blood.

Indicating the activation of both alternative and classic pathways; C₃ and C₄ levels were observed to reduce at the all sampling intervals comparing to the control values in the all groups. However, the reduction in C₃ levels were more significant and the activation of the alternative pathway was thought to be much more evi-

(*) Çukurova Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr

(**) Çukurova Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Asist. Dr.

(***) Çukurova Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

hem de klasik yoldan aktive olduğu kanısına varıldı. Ancak C₄ düzeylerindeki düşüş, C₃'e oranla az olduğundan alternatif yolun aktivasyonunun ön planda olabileceği düşünüldü. C₃, C₄ düzeylerindeki bu değişiklikler gruplar arasında farklılık göstermedi.

IgA, IgM ve IgG düzeyleri de bütün örnekleme zamanlarında kontrol değerlerine göre düşüktü. Bu durum koroner arter cerrahisi ve ekstrakorporeal dolaşım uygulamasının humoral immünite üzerindeki depresif etkilerini belirlemek açısından anlamlı bulundu. Gruplar arasında ise fark saptanmadı.

Sonuç olarak; koroner arter cerrahisinin immün sistemin spesifik ve non-spesifik komponentleri üzerinde olumsuz etkili olduğu ancak oluşan bu değişikliklere kullanılan üç farklı anestezi yönteminin etkili olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: kardiyovasküler cerrahi, kardiyopulmoner bypass, immünglobülin, kompleman, intravenöz anestezikler

dent. These changes has demonstrated no difference between three groups.

IgA, M and G levels are lower than the control values in all sampling times. This finding was thought to be important indicating the immunodepressive effects of coronary artery surgery and extracorporeal circulation. No difference has been established between three groups.

As the result, it has been concluded that coronary artery bypass grafting surgery induce a depression on specific and non-specific components of immune system, but the three different anaesthetic techniques used in this study have no effect on these alterations.

Key words: cardiovascular surgery, cardiopulmonary bypass, immunglobuline, complement, intravenous anaesthetics

GİRİŞ

Son yıllarda immünoloji alanındaki gelişmeler ile bir çok klinik duruma immün sistemin etkisinin anlaşılması, anesteziistleri anestezi ile immün sistem arasındaki ilişkinin araştırılmasına yöneltmiştir. Yapılan çalışmalar, cerrahi stresin yanısıra anesteziklerin de immün sistem değişikliklerinden sorumlu olup olamayacağı sorusuna yanıt aramaktadır.

Anestezik ajanların immün mekanizmalar üzerine doğrudan ya da hormonlar tarafından yönlendirilmiş etkileri olabilir. Anestezi ve cerrahinin immünodepresan etkisi, cerrahi sonrası dönemde enfeksiyon gelişiminde ve kanser cerrahisi sonrası malign hücre yayılımında rol oynayabilir. Ancak in vivo çalışmalarda anestezi ajanlarına özgü olan etkiler ile çok sayıdaki intraoperatif faktörün etkilerini birbirinden ayırmakta güçlük çekilmektedir. Anestezik ajanların in vitro şartlarda nötrofil, monosit ve lenfosit aktivitelerini doza bağlı olarak inhibe ettiği belirlenmiştir. Serum immünglobülinlerinin anestezi ile etkileşiminin pek belirgin olmadığı saptanmış, kompleman sistemine ait in vitro veri ise henüz elde edilememiştir (1,2).

Açık kalp cerrahisinde uygulanan ekstrakorporeal dolaşım sırasında, kanın fizyolojik olmayan yabancı yüzeylerle teması, hücrel ve humoral immünitede

değişikliklere yol açmaktadır (3,4,5,6). Yapılan çalışmalarda; kompleman sisteminin hem klasik, hem de alternatif yoldan aktive olması ile ortaya çıkan kompleman 3a (C3a) ve kompleman 5a (C5a) gibi güçlü anafatoksinlerin vasküler permeabiliteyi arttırdığı, düz kaslarda kontraksiyona neden olduğu ve lökosit kemotaksisini uyardığı ortaya konmuştur (2,7,8,9).

Çalışmamızın amacı; yüksek doz opioid anestezisi, total intravenöz anestezi ve sevofluran anestezisi uygulamalarının koroner arter cerrahisi ve ekstrakorporeal dolaşım uygulaması ile oluşan immünolojik değişikliklere, benzer hemodinamik koşullardaki etkilerini araştırmaktır.

MATERYEL ve METOD

Çalışmamız Haziran 1997 ve Kasım 1997 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

Hastaların seçimi

Koroner arter hastalığı nedeniyle elektif koroner by-pass cerrahisi uygulanacak 30-70 yaş grubunda 30 olgu çalışma kapsamına alındı.

Sol ventrikül diyastol sonu basıncı 18 mmHg'in üstünde olan, sol ventrikül yetersizliği ve hipokinezi/akinezi saptanan, allerjik ve immünolojik kökenli hastalık öyküsü bulunanlar ile bu sistemleri etkileyecek ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Olguların operasyon öncesinde iske-

mik kalp hastalığına yönelik medikasyonlarına devam etmelerine izin verildi.

Anestezi uygulaması

Operasyondan yaklaşık 45-60 dk önce 0.1 mg/kg morfin sülfat (İM) ile premedikasyon uygulanan olgular, operasyon salonuna alındıktan sonra iki adet periferik damar yolu açıldı. Rutin monitörizasyon yöntemlerinin uygulanmasının ardından olguların kalp atım hızı, arteriyel kan basınçları ile periferik arteriyel oksijen satürasyonları; endotrakeal entübasyonu takiben uygulanan sağ internal juguler ven kateterizasyonu yoluyla santral venöz basınç izlenmeye başlandı.

Rastgele üç gruba ayrılan olguların anestezi induksiyonu I. grupta (n=10) 40-50 µg/kg fentanil; II. grupta (n=10) 5 µg/kg fentanil+1 mg/kg propofolün intravenöz yavaş uygulaması, III. grup (n=10) olgularda ise sevofluran inhalasyonu (% 3-5) ile sağlandı. Tüm olgularda 0.1 mg/kg vekuronyum bromür İV ile yeterli nöromüsküler blok elde edildikten sonra endotrakeal entübasyon uygulandı.

Anestezinin devamı I. grupta 3-5 µg/kg/dk fentanil infüzyonu; II. grupta 4-5 mg/kg/st propofol+2-5 µg/kg/dk fentanil kombinasyonu (total intravenöz anestezi-TİVA), III. grupta ise sevofluran inhalasyonu (% 1-3) ile sağlandı. Aortaya kros klemp konulana kadar hastalar % 66 N₂O+% 33 O₂ ile normokapni korunacak şekilde solutuldular. Nöromüsküler blok ise 30 dk.'lık aralıklarla İV olarak uygulanan 0.05 mg/kg vekuronyum bromür ile sürdürüldü.

Santral ven yoluyla 5 mg/kg heparin uygulandıktan sonra aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı 400 saniyenin üzerine çıktığında aort kanülasyonuna izin verildi. Atriyum kanülasyonunu takiben ekstrakorporeal dolaşım başlatıldı ve aortaya kros-klemp konulmadan önce ventilasyon sonlandırıldı.

Ektrakorporeal dolaşımında, non-pulsatil roller pompa (Stöckert), membran oksijenatör (Dideco 0703 Compactflo system), 1.5-2 litre prime solusyonu (% 0.9 NaCL), normotermide 2.4 L/dk/m² akım miktarı kullanıldı. Orta derecede (28°C-32°C) hipotermi uygulandığında akım 1.2-1.8 L/dk/m²'ye düşürüldü. Yeniden ısıtılma başlatılırken tüm olgulara 0.1 mg/kg diazepam İV uygulandı.

Aortik kros klemp kaldırıldıktan sonra % 100 oksijen ile ventilasyon başlatıldı. Miyokardiyal revaskülarizasyonun tamamlanmasını takiben, normotermi sağlanıp yeterli dolaşım basınçları elde edildikten sonra ekstrakorporeal dolaşım sonlandırıldı. Pompadan çıkıldıktan sonra olguların hematokrit değerlerini % 30 civarında tutabilmek amacıyla gereken kan transfüzyonu ve sıvı replasmanı yapıldı.

Operasyonun tamamlanmasından sonra anestezi uygulaması sonlandırılarak olgular mekanik ventilasyon desteğinde Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi yoğun bakım ünitesine nakledildiler.

Çalışma protokolü

Her üç grup olgularda aşağıda belirtilen dönemlerde; serum lökosit sayısı, kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4),

immünglobülin A (IgA), IgM ve IgG düzeylerinin tayini için arteriyel kan örnekleri alındı.

1. Anestezi induksiyonundan önce (T₁) (kontrol değeri),
2. Anestezi induksiyonundan 5 dk. sonra (T₂)
3. Aortik kanülasyon tamamlandıktan 5 dk. sonra (T₃),
4. Ektrakorporeal dolaşım başlatıldıktan 5 dk. sonra, kross klemp koyulmadan önce (T₄),
5. Ektrakorporeal dolaşım sonlandırıldıktan 5 dk. sonra (T₅).

Bu örnekler ölçüm zamanına kadar buzdolabında saklandı. Lökosit sayıları "coulter counter"; C₃, C₄, IgA, IgM ve IgG düzeyleri ise "immünoturbidometrik" yöntem kullanılarak "RA-XT" cihazı ile ölçüldü. C₃, C₄, IgA, IgM ve IgG normal kan düzeyleri sırasıyla 15-48 mg/dL, 90-190 mg/dL, 80-310 mg/dL, 55-300 mg/dL ve 650-1500 mg/dL olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme

Ölçülen parametrik değerlerin grup içinde dönemler arasında ve aynı dönemlerde gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmesinde "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. 0.05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her üç gruptaki hastaların demografik özellikler açısından değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo I).

Lökosit sayıları her üç grupta ekstrakorporeal dolaşım başlatıldığında anlamlı ölçüde düştü (p<0.05). Ektrakorporeal dolaşımın sonlandırılmasını takiben tüm olgularda lökosit sayılarında kontrol değeri ve bir önceki dönem ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (p<0.05). Aynı ölçüm dönemlerine lökosit düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo II).

Olguların C₃ ve C₄ düzeylerinin üç grupta da bütün örnekleme zamanlarında kontrol değerine göre düşük olduğu saptandı. Kontrol değerleri ile karşılaştırıldı.

Tablo I. Demografik veriler.

	I. Grup	II. Grup	III. Grup
Yaş (yıl)	54.4±9.3	54.4±10.8	57.6±9.5
Ağırlık (kg)	74.6±13.47	68.6±7.17	75.8±9.1
Cinsiyet (K/E)	3±7	2±8	3±7
Ektrakorporeal dolaşım süresi (dk)	74±13.56	89.5±28.58	79.3±18.3
Kros klemp süresi (dk)	45±17.17	46±18.68	51.6±21.3

Tablo II. Olguların lökosit değerleri (/mm³).

	I. Grup	II. Grup	III. Grup
T ₁	6066±1131.2	6811.1±1548.7	6375±1657.1
T ₂	6190±915.1	6188.8±1584.2	7443.7±3293.7
T ₃	8020±1498.4	7555.5±2032.5	8312.5±3888.7
T ₄	4640±1185.3 ^{a,b}	4877.7±1235.3 ^{a,b}	5400±2459.3 ^{a,b}
T ₅	12900±4654.3 ^{a,b}	9933.3±2637.3 ^{a,b}	11750±4408.8 ^{a,b}

a: Aynı grupta bir önceki döneme ait değer ile karşılaştırıldığında $p<0.05$, b: Aynı grupta kontrol değeri (T₁) ile karşılaştırıldığında $p<0.05$, c: Aynı dönemde gruplar arasındaki değerler karşılaştırıldığında $p<0.05$, T₁: Anestezi indüksiyonu öncesi (kontrol değeri), T₂: Anestezi indüksiyonundan 5 dk. sonra, T₃: Aortik kanülasyon tamamlandıktan 5 dk sonra, T₄: Ekstrakorporeal dolaşım başlatıldıktan 5 dk sonra, kross klemp koyulmadan önce, T₅: Ekstrakorporeal dolaşım sonlandırıldıktan 5 dk. sonra.

Tablo III. Olguların kompleman 3 (C₃) ve kompleman 4 (C₄) değerleri (mg/dL).

	C ₃	C ₄
1. Grup		
T ₁	133.5±31.3	37±1064
T ₂	120.4±24.66	33.3±8.21
T ₃	110.4±26.8 ^{a,b}	32.2±6.353
T ₄	66.1±20.24 ^a	22.8±8.109 ^{a,b}
T ₅	63.1±16.43 ^a	27.7±18.89 ^a
2. Grup		
T ₁	127.7±38.87	44.2±20.18
T ₂	119.1±33.22	41±20.45
T ₃	104.8±43.64 ^{a,b}	39.8±25.38
T ₄	58.6±29.87 ^{a,b}	23.6±18.44 ^{a,b}
T ₅	62.8±30.37 ^a	24.33±13.51 ^a
3. Grup		
T ₁	192.8±34.04	43.75±12.18
T ₂	187.8±38.88	42.88±11.32
T ₃	177.4±33.93	42.38±13.91
T ₄	94.88±15.42 ^{a,b}	21.50±5.94 ^{a,b}
T ₅	115.5±17.56 ^a	28.75±6.65 ^a

a: Aynı grupta bir önceki döneme ait değer ile karşılaştırıldığında $p<0.05$, b: Aynı grupta kontrol değeri (T₁) ile karşılaştırıldığında $p<0.05$, c: Aynı dönemde gruplar arasındaki değerler karşılaştırıldığında $p<0.05$.

rıldığında C₃ düzeylerindeki azalma üç grupta da tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). C₄ düzeylerinde ise yalnızca ekstrakorporeal dolaşım başlatıldığında ve sonlandırıldığında yapılan ölçümlerde saptanan azalmanın, kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). Tüm ölçüm dönemlerinde hem C₃ hem de C₄ düzeyleri arasında gruplararası farklılık saptanmadı (Tablo III).

IgA, IgM ve IgG düzeyleri tüm olgularda bütün örnekleme zamanlarında kontrol değerlerine göre dü-

Tablo IV. Olguların immünglobülin A, M ve G düzeyleri (mg/dL).

	IgA	IgM	IgG
1. Grup			
T ₁	231.8±107.6	120.9±50.62	1406±268.1
T ₂	218.7±107.2	110.1±48.33	1260±179.7
T ₃	216.6±110	120.6±50.49	1188±248
T ₄	131.6±71.2 ^{a,b}	65.2±39.45 ^{a,b}	824.9±243.9 ^{a,b}
T ₅	129.9±56.07 ^a	57.8±37.9 ^a	777.5±225.4 ^a
2. Grup			
T ₁	219.8±70.17	124±46.4	1355±432.1
T ₂	207.2±72.3	115.2±40.07	1241±375.2
T ₃	178.6±75.55 ^{a,b}	110.5±59.32 ^a	1084±409 ^{a,b}
T ₄	104.9±44.36 ^{a,b}	76.3±62.13 ^{a,b}	631.5±153.7 ^{a,b}
T ₅	115.2±40.63 ^a	68.4±43.5 ^a	664.9±167.4 ^a
3. Grup			
T ₁	380.5±249.9	141.3±52.54	1536±198.6
T ₂	364.1±211.1	135±50.31	1489±208
T ₃	351.9±198.1	132.8±44.64	1383±183.9 ^a
T ₄	186.1±110.1 ^{a,b}	49.29±33.62 ^{a,b}	722.5±77.32 ^{a,b}
T ₅	221.9±127 ^{a,b}	86±25.03 ^{a,b}	844.5±95.86 ^{a,b}

a: Aynı grupta bir önceki döneme ait değer ile karşılaştırıldığında $p<0.05$, b: Aynı grupta kontrol değeri (T₁) ile karşılaştırıldığında $p<0.05$, c: Aynı dönemde gruplar arasındaki değerler karşılaştırıldığında $p<0.05$.

şüktü. Üç grupta da ekstrakorporeal dolaşım başlatıldığında ve sonlandırıldığında; IgA, IgM ve IgG düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Aynı ölçüm dönemlerinde saptanan IgA, IgM ve IgG düzeylerindeki değişikliklerin gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi ($p<0.05$) (Tablo IV).

TARTIŞMA

Cerrahi girişimlerin insanlarda in vivo ve in vitro çeşitli koşullarda immünolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bu immünolojik değişikliklerin oluşturduğu klinik tablo, birkaç istisna dışında genel bir postoperatif immünodepresyon durumudur (44).

Cerrahi travmayı takiben hücrel immünitinin bozulması yaklaşık 7 gün sürmekte fakat plazma değişikliklerinin süresi ise daha uzun olmaktadır. Cerrahi travmanın büyüklüğü ile orantılı olarak immün depresyonun ciddiyetinin de arttığı, immün sistemde oluşan bu değişikliklerin cerrahi insizyondan önce değil, cerrahi travmanın başlamasından bir süre sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (2,11). Cerrahi girişim uygulanan olgularda gözlenen bu immün yanıt üzerine anestezi uygulamasının etkisini, cerrahi girişim ve diğer medikasyonların etkilerinden ayırdedebil-

mek oldukça güçtür. Genelde operasyon sırasında immün sistemde oluşan değişikliklerde cerrahi travmanın anesteziden daha fazla etkili olduğu kabul edilmektedir.

Hücrel immüniteden sorumlu polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonlarının bazı anestezi ajanları tarafından bozulabileceği bilinmekte, ancak mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. İn vitro koşullarda anestezi ajanlarına tabi tutulan polimorfonükleer lökositlerin öldürme yeteneklerinde azalma; fagositoz ve kemotaksis de bozulma gözlenmiştir (12). Propofolün in vitro klinik konsantrasyonlarda nötrofil lokomasyonunu negatif yönde etkilediği, tiyopentalin ise lökosit fonksiyonlarını klinik plazma konsantrasyonlarında inhibe ettiği bildirilmektedir (13). İn vivo verilerin incelenmesi anestezi ve cerrahi kombinasyonunun dolaşan polimorfonükleer lökosit sayısını artırdığını göstermektedir. Bu artışın kemik iliğinden polimorfonükleer lökosit salınımı artışı ve kan damarlarının demarjinasyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (14).

Çalışmamızda anestezi indüksiyonunu takiben 1. ve 3. gruptaki olgularımızda lökosit sayılarında kontrol grubu ile kıyaslandığında hafif bir yükselme, 2. grupta ise hafif bir azalma saptandı. Her üç gruptaki değişimin istatistiksel olarak anlam taşımadığı belirlendi. Anestezi indüksiyonu, anestezinin lökosit sayısında anlamlı bir değişiklik oluşturması için çok kısa bir sürede olduğundan bu bulgunun olağan olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda aort kanülasyonunu takiben alınan kan örneklerinde lökosit sayılarının bir önceki döneme kıyasla 1. grupta % 29, ikinci grupta % 18, 3. grupta ise % 28 oranında arttığı tespit edildi, ancak gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Aort kanülasyonu yapıldıktan geçen sürede sıvı replasmanına (hemodilüsyon) karşın lökosit sayılarının üç grupta da benzer düzeyde artmış olması, cerrahi uygulamanın bu artıştan sorumlu olduğunu düşündürdü.

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında başlangıçta hafif bir lökopeni oluşmakta ve bu daha sonra başlangıç değerlerine dönmektedir. Sistemde bir oksijenatör olmadan da benzer değişiklikler oluşabilmekte ve bu durumun hemodilüsyon, hipotermi ve nötrofillerin

pulmoner sahada sekestrasyonuna bağlı olabileceği bildirilmektedir. Hipoterminin de lökosit kinetiğini azalttığı ve nötrofil artışını yavaşlattığı da gösterilmiştir (15,16). Hammerschmidt'in (17) çalışmasında koroner arter cerrahisi uygulanan olgularda ekstrakorporeal dolaşımın ilk 30 dk.'sında % 44 oranında lökopeni olduğu saptanmış ve bu durum kompleman aktivasyonuna bağlanmıştır. Seghaye (18), 13 yenidoğanda yaptığı çalışmasında ekstrakorporeal dolaşımın başlatılması ile kan lökosit ve nötrofil sayılarının azaldığını ekstrakorporeal dolaşımın sonlanması ile yeniden yükseldiğini göstermişlerdir. Buna karşılık Howard'ın çalışmasında (7) ekstrakorporeal dolaşım kullanılan 16 olguda lökosit düzeyinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda ekstrakorporeal dolaşım başlatıldığında lökosit sayılarında kontrol değerlerine oranla 1. grupta % 20, 2. grupta % 28 ve 3. grupta % 19 oranında azalma saptandı. Bu azalmanın üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ve hemodilüsyondan kaynaklandığı düşünüldü. Gruplar arasında ise fark olmadığı tespit edildi.

Ekstrakorporeal dolaşımın sonunda lökositöz gözlenmektedir. Lökositoza neden olan lökositler primer olarak aktive olan kemik iliğinden gelmekte ve nötrofillerin matür segmentli formlarını içermektedirler (8,19). Hauser ve ark. (20), konjenital kalp hastalığı olan pediyatrik olguların korektif cerrahisinden sonra kan nötrofil sayısındaki artışa lenfopeninin eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Driessen ve ark. (21), aortik rekonstrüksiyon uyguladıkları olgularında ekstrakorporeal dolaşım sırasında kan lökosit profilinde yer alan nötrofil oranının % 15-24 oranında azaldığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda ekstrakorporeal dolaşımın sonlandırılmasının ardından lökosit sayılarının her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı görüldü. Bu artışın kemik iliği aktivasyonu ile birlikte, normoterminin sağlanmış olması, akciğer perfüzyonunun ve ventilasyonunun başlaması ile pulmoner sahada sekestre olan nötrofillerin dolaşıma katılmasından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Cerrahiden sonra birçok hastanın problemsiz iyileşmesi humoral ve sellüler önleyici fenomenlerin bu iyileşme döneminde başarı ile yer almalarına bağlı-

dır (8). Bu süreçte görev alan kompleman sistemi; travmatik, immünolojik nedenlerle ya da yabancı cisimle oluşan çeşitli hasarlanmalara vücudun verdiği yanıtın bir bölümü olarak fonksiyon gören bir grup glikoproteindir (22).

Cerrahi girişim ile immün sistemde oluşan değişikliklerden anestezi ajanlarının ne kadar sorumlu olduğu, laboratuvarlardaki teknik yetersizlikler nedeniyle çok iyi anlaşılamamaktadır. Bu nedenle cerrahi stimülüs uygulanmaksızın anestezi ajanlarının etkisinin araştırılabildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Eskola ve ark.'nın (23) çalışmasında cerrahi girişim sonrasında saptanan immün fonksiyonlardaki bozulmanın, operasyon başlamadan önce sadece anestezi uygulaması ile görüldüğü bildirilmiştir. Girard ve ark.'da çalışmalarında (24) majör cerrahi girişim uygulanan 10 olguda C3 düzeyinin değişmediğini, total kompleman düzeyinin ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığını saptamışlardır.

Açık kalp cerrahisinde diğer cerrahi girişimlerden farklı olarak kompleman sistemi, kanın biyolojik olmayan yüzeylerle teması sonucu ve muhtemelen Hageman faktör aracılığı ile de aktive olmakta ayrıca trombin ve plazmin de bu sistemi aktive edebilmektedir (8). Kanın endoteli olmayan kanallardan pompa ve oksijenatörden geçişi, organizmanın ekstrakorporeal sistemi "kendinden olmayan bir yapı" olarak algılamasıyla sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda spesifik (immün) ve non-spesifik (inflamatuvar) yanıt sistemleri aktive olmaktadır. Cerrahi girişim sırasında kompleman aktivasyonunun derecesi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bunlar arasında yabancı yüzey teması, yabancı yüzeyin yapısı (nylon, plastik), ekstrakorporeal dolaşım süresi ve hastanın preoperatif dönemde kullandığı ilaçlar sayılabilir (10).

Kan hücreleri ve endotelial hücreler, pompa ve oksijenatörünün kullanımına bağlı oluşan non-spesifik inflamatuvar yanıtı katılmaktadırlar. Lenfositler (hem antikör oluşturan B hücreleri, hem de T hücreleri) spesifik immün sistemin bir bölümünü oluşturmakta ve ekstrakorporeal dolaşıma karşı gelişen yanıtta yer almaktadırlar (8). Buna karşılık nötrofilik granülositler, ekstrakorporeal yanıtta major rol oynarlar. Nötrofiller, kompleman ve diğer çözünabilir inflamatuvar mediatörlerin kemotaksisi ile komp-

lemanın daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu alanlara göç ederler; şekillerini değiştirirler, daha adeziv olurlar ve serbest oksijen radikallerini de içeren sitotoksik maddeler salarlar (4,8).

İn vitro bir sistemde, ayrıştırılmış hücrelere halotanın konsantrasyon ve zamana bağlı olarak etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, nörolept anestezi, halotan ve enfluran anestezilerinin lenfosit reaktivitesini postoperatif 4. saatte başlamak üzere birinci postoperatif gün süresince azalttığı belirlenmiştir (23). Anestezi ajanlarına karşı oluşan intrasellüler yanıtlar konusunda çalışmalar sürdürülmekte ve bu ajanların farklı dokularda çeşitli hücre tiplerini etkiledikleri düşünülmektedir (2,12,25). Anestezi indüksiyonu oluşturan dozda tiyopentalin invitro olarak monositlerde orta derecede depresyon oluşturduğu gösterilmiştir (25). Bir diğer invitro çalışmada propofolün, lökositlerin kemotaksik lökomosyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (13). Oftalmik cerrahiye karşı yaşlı olgularda oluşan immün yanıtın, hem propofol anestezisi hem de izofluran anestezisi uygulanan gruplarda benzer karakterde olduğu bildirilmiştir (26).

İmmünolojik olarak hazırlıksız olan hastalarda spesifik immün yanıt yavaş olur ve ekstrakorporeal dolaşımı takip eden kritik ilk birkaç günde pek belirgin değildir. Nonspesifik inflamatuvar yanıt ise hızlı ortaya çıkar, pompa ve oksijenatörün kullanılmasından sonra dakikalar içinde belirgin hale gelebilir, saatler ve günler boyunca devam edebilir (8).

Başlangıç yanıtı genellikle humoral yanıttır ve plazmanın açık kalp cerrahisinde ekstrakorporeal dolaşımın sağlanması için kullanılan tüpler ve oksijenatördeki yabancı yüzeyle teması ile başlar. Gaz değişimi için geniş bir yüzey alanı kullanılması nedeniyle bu yanıtın oluşmasındaki en büyük stimülüs oksijenatörde gelişir (8).

Kompleman sisteminin majör cerrahi girişimler sırasında aktive olduğu bildirilmektedir (2,24). Yenidoganlarda abdominal cerrahi travmanın, halotan anestezisinden ziyade fentanil grubunda kompleman aktivasyonuna sebep olduğu bildirilmiştir (27).

Aslan ve ark.'ları (32), C3 ve C4 tüketiminin ekstrakorporeal dolaşımın 30 dk.'sında oluştuğunu, anestezisi ve heparinin önemli ölçüde etkilerinin olmadı-

ğını ileri sürmüşlerdir. Barolessa ⁽³³⁾ da çalışmasında C₃ ve C₄ düzeylerinde ekstrakorporeal dolaşım sırasında % 35-40 oranında azalma tespit etmiş, bu azalmanın 8 saat süreyle devam ettiğini bildirmiştir. Cavaiere ve ark. ⁽³⁴⁾, kapak replasmanı uygulanan 9 olguda ekstrakorporeal dolaşımın başlatılmasından sonra C₃ ve C₄ düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir. Hauser ve ark. ⁽²⁰⁾, konjenital kalp hastalığı olan pediatrik olgularda korektif cerrahiden sonra, C₃ ve C₄ düzeyindeki azalmanın kapalı girişimlere göre açık cerrahi girişimlerde daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

Chenoweth ve ark. ⁽³⁵⁾ bir kompleman yıkım ürünü olan C_{3a}'yı ekstrakorporeal dolaşım başladıktan kısa bir süre sonra kanda tespit etmişler ve bu ürünün üretiminin vücut ısı ve perfüzyon akım hızı ile direkt olarak bağlantılı olduğunu açıklamışlardır. Moore ve ark.'ları ⁽³⁶⁾ C_{3a} plazma düzeyinin aort kanülasyonu sırasında 234±33 ng/mL iken ekstrakorporeal dolaşımın 20. dk.'sında 622±51 ng/mL'ye yükseldiğini tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda ekstrakorporeal dolaşım başlatıldığında olguların serum C₃ düzeyleri kontrol grubuna göre 1. grupta % 50, 2. grupta % 54 ve 3. grupta % 49; C₄ düzeyleri ise 1. grupta % 33, 2. grupta % 48 ve 3. grupta % 51 oranında düşmüştür. C₃ ve C₄ düzeylerindeki bu azalmalar, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar arasında ise istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar, üç farklı anestezi uygulamasının üç grupta da ekstrakorporeal dolaşımın başlatılması ile oluşan kompleman aktivasyonunu baskılayamadığını göstermektedir.

Ektrakorporeal dolaşım sırasında kompleman aktivasyonunun hem alternatif hem de klasik yoldan olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra sadece alternatif yolun aktive olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır.

Tulunay ve ark. ⁽³⁷⁾, ekstrakorporeal dolaşım sırasında C₃ ve C₄ düzeyinin anlamlı ölçüde azaldığını, kompleman aktivasyonunun ise başlıca klasik yoldan olduğunu göstermişlerdir.

Howard ve ark. ⁽⁷⁾ ise ekstrakorporeal dolaşımın alternatif yoldan kompleman sistemini aktive ettiğini iddia etmişlerdir. Seghaye'nin çalışmasında ⁽³⁸⁾

konjenital kalp cerrahisi uygulanan pediatrik olgularda C₃ düzeyindeki azalmanın 7 gün sürdüğü, C₄ düzeyinde gözlenen ciddi azalmanın en düşük değerine postoperatif 3. günde ulaştığı, kompleman aktivasyonunun başlıca alternatif yoldan olduğu saptanmıştır.

Tennenberg ve ark. ⁽⁹⁾ ekstrakorporeal dolaşım sırasında kompleman sisteminin hem klasik hem de alternatif yoldan aktive olduğunu saptamıştır. De Mol ve ark. ⁽³⁹⁾, aortik rekonstrüksiyon uygulanan olgularda kompleman aktivasyonunun her iki yoldan birden başladığını ileri sürmüşlerdir. Kongsgaard ve ark. ⁽³¹⁾, koroner bypass cerrahisi uygulanan olgularda hem inisiyal hem de terminal kompleman kaskadının ekstrakorporeal dolaşım başlatıldıktan sonra aktive olduğunu göstermişlerdir. Mitrál veya aortik kapak replasmanı uygulanan hastalarda plazma protein düzeylerine bakılan bir diğer çalışmada ⁽³⁴⁾ C₃ ve C₄'de benzer karakterde düşüş saptanmış ve klasik yolun da aktive olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda ekstrakorporeal dolaşım sonlandırıldığında C₃ ve C₄ düzeylerinin, kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında üç grupta da benzer düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük kaldığı saptanmıştır. Bu dönemdeki değerlerin, ekstrakorporeal dolaşıma girişte saptanan C₃ ve C₄ değerlerinden ise bir miktar yüksek olduğu (1. gruptaki C₃ düzeyi hariç), ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak farklılık taşımadığı saptanmıştır.

Bu sonuçlara göre çalışmamızda koroner arter cerrahisi uygulanan olgularda kompleman sisteminin hem alternatif, hem de klasik yoldan aktive olduğu; ancak C₄ düzeylerindeki düşüşün C₃'e oranla daha az olması nedeniyle alternatif yolun aktivasyonunun ön planda olduğu düşünülmüştür. Koroner arter cerrahisi ve ekstrakorporeal dolaşımın neden olduğu bu kompleman aktivasyonuna üç farklı anestezi yönteminin etkisi saptanamamıştır.

Humoral immünitinin spesifik komponentini, immünglobülinler oluşturmaktadır. Ancak serum Ig'leri üzerine anestezinin etkisi pek belirgin değildir. Farelerde halotanın akut ve kronik kullanımının hormonal yanıtta depresyona neden olduğu bildirilmiştir ⁽⁴⁰⁾. İn vitro yapılan bir çalışmada tiyopenton 25 µg/mL konsantrasyonda IgG'de, 50 µg/mL'de ise

IgM ve IgA'da azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (41). Halotan, nörolept anestezi ve ketaminin humoral immünite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada halotan ile IgM, IgG ve IgA'da azalma gözlenirken, nörolept analjezi ile sadece IgA'da azalma olduğu, ketaminin ise önemli bir değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır (42).

Çalışmamızda, anestezi indüksiyonu sonrasında üç grupta Ig düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma olduğu saptandı. Ancak, bu azalmanın üç grupta da klinik olarak önemli düzeyde olmadığı ve gruplar arasında farklılık göstermediği gözlemlendi.

Anestezi ve cerrahi kombinasyonunun B lenfosit sayısını azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Eskola'nın çalışmasında (23), cerrahi stimulus başlancaya kadar Ig düzeylerinde azalma belirlenmezken, bir diğer çalışmada sadece major cerrahi girişimlerde humoral immünitede depresyon saptanmıştır (23). Elektif histerektomi uygulanan olgularda genel anestezi uygulanan gruba kıyasla epidural anestezi uygulanan grupta IgA, IgG ve IgM düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (43).

Bizim olgularımızda aort kanülasyonundan sonra alınan kan örneklerinde IgA, IgM ve IgG düzeylerinin her iki grupta da kontrol düzeylerine göre benzer düzeyde düşük olduğu saptandı. Bu durum major cerrahi girişimlerden olan sternotomi ve anestezi kombinasyonunun humoral immünite üzerindeki depresif etkilerini belirlemek açısından anlamlı bulunmuştur.

Serum Ig konsantrasyonlarının cerrahi sırasında hemodilüsyon, ekstrasvasküler dokulara protein kaybı ve Ig kütemi nedeniyle azaldığı yapılan çalışmalarda belirlenmiş, Ig sentez ve ekstresyonunda rol alan hücrelerin sayılarının açık kalp cerrahisini takiben periferik kanda azaldığı ve fonksiyonlarının deprese olduğu tespit edilmiştir (23). Hauser ve ark. (20) büyük damar transpozisyonu onarımı yapılan 24 yenidoğanda ekstrakorporeal dolaşımdan 10 dk. sonra alınan kan örneklerinde IgG düzeyinin % 17-29 oranında azaldığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda da ekstrakorporeal dolaşıma girişte üç grupta da Ig düzeylerinde kontrol değerleriyle ve bir

önceki dönem ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

Seghaye ve ark. (44), büyük damar transpozisyonu onarımı yapılan yenidoğanlarda, ekstrakorporeal dolaşım öncesi değerlerle karşılaştırıldığında ekstrakorporeal dolaşımın başlamasından 10 dk. sonra yapılan ölçümlerde IgG düzeyinin % 17-29 oranında arttığını saptamışlardır.

Çalışmamızda ekstrakorporeal dolaşım çıkışında Ig düzeylerindeki düşüklük devam etmiş, ancak ekstrakorporeal dolaşım girişi ile kıyaslandığında bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Buna göre ekstrakorporeal dolaşım girişinde Ig düzeylerindeki azalmaya pompa ve oksijenatörün immünodepresif etkilerinin yanısıra hemodilüsyonun da etkisi olduğu, çıkışta ise pompa ve oksijenatörün devreden çıkması, hemodilüsyonun da kısmen ortadan kalkması ise Ig düzeylerindeki düşüşün yavaşladığı düşünülebilir. Ekstrakorporeal dolaşıma girişte ve ekstrakorporeal dolaşımdan çıktıktan sonra Ig düzeylerinde gözlenen bu düşüş, üç grupta da benzer düzeyde olduğundan uygulanan anestezi yöntemlerinin bu düşüşü baskılayamadığı düşünülmüştür.

SONUÇ

Koroner arter cerrahisinin, immün sistemin non-spesifik ve spesifik komponentleri üzerindeki olumsuz etkileri çalışmamızda da tespit edilmiştir. Olgularımızda lökosit sayıları, C3 ve C4, IgA, IgM ve IgG düzeylerinde koroner arter cerrahisi ve ekstrakorporeal dolaşım uygulaması ile oluşan bu değişikliklerin farklı anestezi yöntemleri uygulanan üç grupta da benzer düzeyde olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, yüksek doz opioid anestezisi, propofol-fentanil ile uygulanan total intravenöz anestezi ve sevofluran anestezisinin, anestezi indüksiyonu döneminde immünglobulin ve kompleman düzeylerini minimal ölçüde düşürdüğü, buna karşılık koroner arter cerrahisinde oluşan C3, C4, IgA, IgM ve IgG düzeylerindeki azalmayı etkilemediği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kanbak O, Göğüs N: Anestezi ve immün sistem ilişkisi. *Anestezi Dergisi* 2: 169, 1994.

2. Salo M: Effects of anaesthesia and surgery on the immun response. *Acta Anaesthesiology Scand* 36:201, 1992.
3. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al: Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 96 (10):3542, 1997.
4. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 63(1):277, 1997.
5. Kaplan JA: Cardiac Anaesthesia, Third edition. W.B. Saunders Company. 1993.
6. Siminelakis S, Bassinakov I, Antoniou F, et al: A study of the effects of extracorporeal circulation on the immunologic system of humans. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 10:893, 1996.
7. Howard RJ, Crain C, Franzini DA, et al: Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukocytosis on complement activation. *Arch Surg* 123:1469, 1988.
8. Kirklin JW, Barratt BG: Cardiac Surgery. 2nd edition. Vol I. Churchill Livingstone. 1993.
9. Tennenberg SD, Clancy CW, Bailey WW, et al: Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 50:597, 1990.
10. Utley JR: Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 5:177, 1990.
11. Koenig A, Koenig VD, Heicoppel R, et al: Differences in lymphocyte mitogenic stimulation pattern depending on anaesthesia and operative trauma: I. Halothane-nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesth* 4:17, 1987.
12. Moudgil GC, Gondol J, Forrest JB: Comparative effects of volatile anaesthetic agents and nitrous oxide on human leukocyte chemotaxis in vitro. *Can Anaesthesiol Soc* 31:631, 1984.
13. Jensen AG, Dablaren C, Eintrei C: Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. *Br J Anaesth* 70:99, 1993.
14. Perttola J, Salo M: Granulocyte microbicidal function in patients undergoing major abdominal surgery under balanced anaesthesia. *Acta Anaesthesiology Scand* 31:100, 1987.
15. Brigham KL, Meyrick B: Interactions of granulocytes with lungs. *Circulation Research* 54(6):623, 1984.
16. Quiroga MM, Miyagishima R, Haendschen LC, et al: The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:91, 1985.
17. Hammerschmidt DE, Strencek DF, Bowes TK, et al: Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:870, 1981.
18. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al: Complement, leukocytes and leukocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:29, 1994.
19. Riegel W, Spilher G, Schlosse V, et al: Plasma levels of main granulocyte component during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:1014, 1988.
20. Hauser GJ, Chan MM, Casey WF, et al: Immun dysfunction in children after corrective surgery for congenital heart disease. *Crit Care Med* 19:874, 1991.
21. Driessen JJ, Dhaese H, Fransen G, et al: Pulsatile compared with nonpulsatile perfusion using a centrifugal pump for cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting. Effects of systemic haemodynamics, oxygenation, and inflammatory response parameters. *Perfusion* 10:3, 1995.
22. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112:676, 1997.
23. Eskola J, Salo M, Viljanen MK, et al: Impaired B lymphocyte function during open-heart surgery: Effects of anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 56:333, 1984.
24. Girard JP, Cuevas M: Effects of anaesthesia and surgery on certain parameters of humoral immunity. *Ann Anaesthesiol Fr* 18:701, 1977.
25. Hole A: Depression of monocytes and lymphocytes stress-related humoral factors and anaesthetic related drugs. *Acta Anaesthesiology Scand* 28:280, 1984.
26. Pirttikangas CO, Salo M, Peltola O: Propofol infusion anaesthesia and the immune response in elderly patients undergoing ophthalmic surgery. *Anaesthesia* 51:318, 1996.
27. Mikawa K, Maekawa N, Coto R, et al: Perioperative complement activation in neonates under halothane on fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiology Scand* 36:469, 1997.
28. Hashimoto H, Araki I, Sato T: Clinical study on total intravenous anaesthesia with droperidol, fentanyl and ketamine. Effects on plasma complement and immunoglobulin concentrations. *Masui* 40:1838, 1991.
29. Parker DJ, Cantrell JW, Kang RB, et al: Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. *Surgery* 71:824, 1972.
30. Fosse E, Mollnes TE, Ingvaldsen B: Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:860, 1987.
31. Kongsgaard UE, Erichsen SN, Geinon O, et al: Different activation patterns in the plasma kallikrein-kinin complement system during coronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiology Scand* 33:343, 1989.
32. Aslan R, Tausserir B, Dernek J, et al: The factors effecting complement activation in open heart surgery. *J Cardiovasc Surg* 33(6):754, 1992.
33. Boralessa H, Shifferli JA, Zaimi F, et al: Perioperative changes in complement associated with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 54(10):1047, 1982.
34. Cavaliere F, Crea MA, Martinelli L, et al: Loss of plasma protein in open-heart surgery. *Minerva Anesthesiology* 57:63, 1991.
35. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass-Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Eng J Med* 304:497, 1981.
36. Moore FD Jr, Warner KG, Assqusa S, et al: The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin and hemodilution. *Ann Surg* 208:95, 1988.
37. Tulunay M, Demiralp S, Taştan ES ve ark: Complement (C3, C4) and C-reactive protein response to cardiopulmonary bypass and protamine administration. *Anaesth Intensive Care* 21:50, 1993.
38. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children, relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:978, 1990.
39. De Mol Van Otterloo JC, Van Bockel JH, Ponfoort ED, et al: The effects of aortic reconstruction and collagen impregnation of Dacron prostheses on the complement system. *J Vasc Surg* 16:774, 1992.
40. Ataallah MM, Motauea AA, el Chennawy FA, et al: Immunomodulating effects of halothane in mice. *Eur J Anaesth* 8:239, 1991.
41. Salo M: Effects of thiopentone on immunoglobulin production in vitro. *Br J Anaesth* 63:716, 1989.
42. Spas VV, Batvinkov NI, Adankin FS, et al: The effect of anaesthesia on the immunoglobulin level of the blood. *Anesthesiology Reanimatol* 1:24, 1989.
43. Rem J, Nielsen OS, Brandt MR, Kehlet H: Release mechanisms of postoperative changes in various acute phase proteins and immunoglobulins. *Acta Chir Scand Suppl* 502:51, 1980.
44. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, et al: Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:687, 1996.

Alındığı tarih: 20 Temmuz 1998
Kabul Tarihi: 10 Aralık 1998

Aortoiliyak Cerrahide İzofluran ve Sevofluranın Hemodinamik Etkilerinin Karşılaştırılması

Özlem ÜNLÜSOY (*), Lale YÜCEYAR (*), Hülya EROLÇAY (**), Bora AYKAÇ (***)

ÖZET

Bu çalışmada, aortun tıkalı hastalıklarında, izofluran ve sevofluranın perioperatif hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Etik komite onayı alındıktan sonra, "Leriche" sendromu nedeniyle aortobifemoral "by-pass" greft cerrahisi yapılması planlanan ASA II-III sınıfına dahil, iskemik kalp hastalığı olan 20 olgunun tümüne ameliyattan alınmadan yarım saat önce intramüsküler 5 mg midazolam uygulandı. Anestezi indüksiyonundan önce, lokal anestezi altında, radyal arter kanülü ve pulmoner arter kateteri yerleştirildi. Kalp atım hızı (KAH), sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama arter (OAB), santral ven (SVB), ortalama pulmoner arter (OPAB) ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ve kalp debisi (KD) ölçüldü. Anestezi indüksiyonunda, 0.15 mg/kg etomidat, 2 µg/kg fentanil, 0.5 mg/kg atrakuryum verilerek, 1. gruba (Grup S) % 2.0 sevofluran (1.0 MAC), 2. gruba (Grup I) % 1.0 izofluran (1.0 MAC) kullanıldı.

Hemodinamik ölçümler, uyanık, entübasyondan 5 dakika sonra, cerrahi başladıktan 5 dakika sonra, aortun klemplenmesinden 5 dakika önce, aort klempinin 5. dakikasında, tüm klempier açıldıktan 5 dakika sonra, cerrahi sonunda ve ekstübasyondan sonra gerçekleştirildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde, ANOVA-Turkey ve "Student's t" testi kullanıldı. Bütün veriler ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi.

Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada KAH, OPAB ve PDD'de değişiklik gözlenmezken, SAB, sevofluran grubunda, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış olarak seyretmiştir (Uyanık: 166.8±28.7 mmHg, diğer değerler sırasıyla: 130±27, 129±35.8, 127.6±18.4, 131.5±24.9, 118.8±18.7, 128±23.7, 157.2±46.1 mmHg) ($p<0.05$). Entübasyon, cerrahi insizyon ve aort klempisi sırasında, kardiyak indeks (Kİ) sevofluran grubunda daha düşük bulunmuştur (uyanık: 2.6±0.8 L/dk/m², diğer değerler sırasıyla: 1.9±0.5, 1.8±0.7, 2.4±1, 2.1±0.8, 2.5±0.9, 2.6±0.8, 2.7±0.6 L/dk/m²) ($p<0.05$). SDD, her iki grupta, aort klempisi açıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmıştır.

Sonuç olarak, sol ventrikül fonksiyonu iyi olan iskemik kalplerde meydana gelen peroperatuar hemodinamik değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik açıdan değerlendirildiğinde miyokard depresyonu yaratacak düzeyde olmadığı, her iki inhalasyon anesteziğine eklenen narkotik analjeziklerle birlikte, yeterli hemodinamik kontrol sağlanabildiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: izofluran, sevofluran, hemodinami, aortoiliyak cerrahi

SUMMARY

Haemodynamics in Aortoiliac Surgery Patients: A Comparison of Sevoflurane and Isoflurane

This study was designed to compare the effects of isoflurane versus sevoflurane on perioperative haemodynamics in patients undergoing aortoiliac surgery.

After institutional approval and informed consent 20 patients ASA grades II-III, undergoing elective aortobifemoral by-pass surgery were randomly assigned into two groups to receive either sevoflurane or isoflurane for induction and the maintenance of anaesthesia. All patients were premedicated with midazolam. Before induction of anaesthesia a radial and pulmonary artery catheter were inserted in addition to routine monitoring. Anaesthesia was induced with fentanyl (2 µg/kg), etomidate (0.15 mg/kg), atracurium (0.5 mg/kg) and 1.0 MAC sevoflurane or isoflurane. Haemodynamic measurements were obtained at eight periods; awake-baseline, 5 minutes after intubation, 5 min. after surgical incision, 5 min. before aortic cross-clamping, 5 min. after cross-clamping, 5 min. after removal of all clamps, at the end of the surgery and after extubation. Measurements were included systolic, diastolic and mean arterial pressures (SAP, DAP, MAP), mean pulmonary artery and capillary wedge pressures (MPAP, PCWP), central venous pressure (CVP), heart rate (HR) and cardiac output (CO). Data were expressed as mean±SEM and analysed by ANOVA-Tukey and Student's t test.

There were no significant changes in HR, MPAP and pulmonary vascular resistance between and within groups. In sevoflurane group SAP was decreased significantly in all periods when compared to baseline values and isoflurane group ($p<0.05$). A decrease in MAP was observed only after declamping period in the same group. Systemic vascular resistance was decreased in both groups with declamping but this was not significant. Intubation, surgical incision and cross-clamping produced significant decreases in cardiac index in sevoflurane group ($p<0.05$).

In conclusion, in these ischaemic hearts with good left ventricular function, although the peroperative haemodynamic alterations were statistically significant, they were not clinically relevant on the depression of myocardial function. Both inhalational anaesthetics used with narcotic analgesics appear to be safe and provide reasonable haemodynamic control.

Key words: isoflurane, sevoflurane, haemodynamics, aortoiliac surgery

(*) İ. Ü. C. T. F. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uz. Dr.
(**) İ. Ü. C. T. F. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.
(***) İ. Ü. C. T. F. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

GİRİŞ

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerin hastalığıdır. En sık aorta, iliyak, femoral, koroner ve serebral arterleri tutmaktadır. Ateroskleroz lezyonları damar lümenini tıkayarak kan akımını düşürür ve o damarın beslediği doku ve organ fonksiyonlarını etkiler (1).

Aortoiiliyak tıkanıklık nedeni ile opere edilen hastalarda yaş, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, konjestif kalp yetersizliği ve diabetes mellitus morbidite ve mortaliteyi etkileyen başlıca risk faktörleridir. Aterosklerotik hastalarda, damar cerrahisi sırasında entübasyon, cerrahi stres, aorta klemp konulması ve kaldırılması hemodinamiyi etkilemektedir (2). Oysa bu hastalıkların, hemodinamiğin ana komponentleri olan kalp, kan ve damardaki değişikliklere karşı dengeleyici rezervleri sınırlıdır ve anestezi tekniği, kardiyovasküler sistem depresyonuna yol açmadan, otonom sinir sistemini etkilemeyecek şekilde düzenlenmelidir. Bu amaçla damar cerrahisi anestesizinde değişik anestezi ajanları ve teknikler kullanılmaktadır (3).

Bu çalışmada "Leriche" sendromu nedeniyle aortobifemoral "by-pass" greft konulacak koroner arter hastalığı olan hastalarda sevofluran ve izofluranın hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYEL ve METOD

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından Leriche sendromu nedeniyle, aortobifemoral "by-pass" greft operasyonu yapılması planlanan, ASA II-III sınıfına dahil, iskemik kalp hastalığı olan, 20 erkek hasta, etik kurul izni ile çalışma grubuna alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- Geçirilmiş miyokard enfarktüsü anamnezi ve/veya EKG'de miyokard iskemi bulgularının mevcudiyeti ve/veya koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığının tespit edilmiş olması,
- Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun 0.4'ün üzerinde olması,
- Diabetes mellitus, hipertiroidi gibi metabolik hastalıkların bulunmaması olarak saptandı.

Tüm hastalara, premedikasyon amacıyla, ameliyathaneye alınmadan yarım saat önce intramüsküler 5 mg midazolam uygulandı. Anestezi induksiyonundan önce intravenöz

0.03 mg/kg midazolam verilerek lokal anestezi ile radyal arter kanülasyonu yapıldı. Yine lokal anestezi ile sağ internal juguler ven yoluyla, 7.5 F pulmoner arter kateteri (Abbott Opticath P7110-EH) basınç monitörizasyonu altında yerleştirildi. Kalp atım hızı (KAH), sistolik, diyastolik, ortalama arter (SAB, DAB, OAB), santral ven (SVB), ortalama pulmoner arter (OPAB) ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) monitörize edilerek kalp debisi "Abbott Oximetrix 3 SO₂/CO Computer" ile ölçüldü. Kardiyak indeks (Kİ), sistemik ve pulmoner damar direnci (SDD, PDD) hesaplandı.

Vücut ısısı, pulmoner arter kateterinin termistöründen izlendi ve ameliyat boyunca sabit kalması sağlandı.

Anestezi induksiyonunda, 0.15 mg/kg etomidat, 2 µg/kg fentanil, 0.5 mg/kg atakuryum verilerek, 1. gruba (Grup S) % 2.0 sevofluran (1.0 MAC), 2. gruba (Grup I) % 1.0 izofluran (1.0 MAC), Fİ O₂: 1.0 olacak şekilde açıldı. Anestezi idamesinde, 0.3 mg/kg/saat atakuryum ve 1 µg/kg/saat fentanil infüzyonu yapılarak, Fİ O₂: 0.5 olacak şekilde O₂/hava karışımında izofluran ve sevofluran kullanıldı.

Çalışma süresince OAB başlangıç dönemi değerinin $\pm$ % 20 sınırı içinde tutulmaya çalışıldı. OAB başlangıç değerinin % 20 üzerine çıktığında, inhalasyon ajanı konsantrasyonu 1.0 MAC arttırıldı. Hipertansiyonun düzelmediği durumlarda ise nitroglicerine infüzyonu başlandı.

Hemodinamik ölçümler: 1. Uyanık, 2. Entübasyondan 5 dakika sonra, 3. Cerrahi başladıktan 5 dakika sonra, 4. Aort klempinden 5 dakika önce, 5. Klempin 5. dakikasında, 6. Tüm klempler açıldıktan 5 dakika sonra, 7. Cerrahi sonu ve 8. Ekstübasyon sonunda gerçekleştirildi.

Grup içi ve gruplar arası istatistiksel değerlendirmelerde ANOVA-Tukey ve "Student's t" testi kullanıldı. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. p<0.05 istatistiki olarak anlamlı, p<0.01 ise ileri derecede anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında, hastaların yaş, vücut yüzey alanı, ameliyat ve aort klemp süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo I'de grupların demografik verileri ile ameliyat ve aort klemp süreleri gösterilmiştir.

Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada KAH,

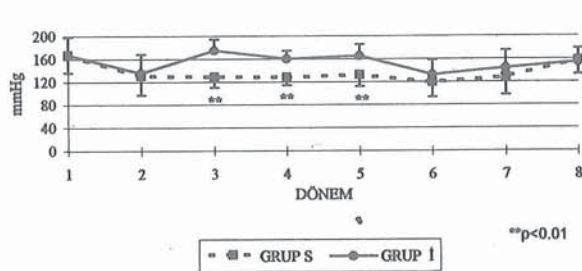
Tablo I. Demografik veriler ile ameliyat ve aort klemp süreleri.

	Sevofluran	İzofluran
Yaş (yıl)	63.3 $\pm$ 6.1	62.2 $\pm$ 9.5
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.7 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.1
Ameliyat süresi (dakika)	245.5 $\pm$ 48.5	230 $\pm$ 34.6
Aort klemp süresi (dakika)	68 $\pm$ 17.8	63.5 $\pm$ 17.5

Tablo II. Dönemlere göre hemodinamik veriler (Ortalama±Standart sapma).

		Uyanık	Entübasyon	Cerrahi Baş	Klemp Öncesi	Klemp Sonrası	Klemp Sonrası	Cerrahi Sonu	Ekstübasyon
KAH (/dk)	S	78.1±14	83±13.8	80.7±16.5	85.9±16	86.6±19.9	86.6±16.7	89.2±23.6	97.4±11.7
	İ	80.5±17.1	82.9±16.7	84.3±18	83±16.5	85.2±14.8	85±16.5	87±18.6	92.7±15.7
SAB (mmHg)	S	166.8±28.7	130±27 †	129±35.8 †**	127.6±18.4 †**	131.5±24.9 †**	118.8±18.7 †	128±23.7 †	157.2±46.1
	İ	167.3±30.6	135.2±33.2	174.8±19.1	159.6±13.8	164.7±20.1	132.3±26	143.8±30.7	154.3±24.4
OAB (mmHg)	S	114.9±19.8	100.6±26.3	98.5±16.3 *	95.9±15.9	97.3±15.3 *	86.1±14.1 †	95.2±16.9	110.2±25.6
	İ	110.9±20.9	95±20.1	124.4±13.5	108.7±14.5	114.5±17.4	90.3±15.2	95.9±20.2	100.4±14.6
SVB (cmH ₂ O)	S	6.5±2.3	9.1±2	9.9±1.5 †	9.3±3	9.7±4.5 †	10±4.2 †	9±3.2	9.9±3.1 †
	İ	5.3±2.1	7.5±1.4	9.2±3.2 †	9.2±3.2 †	9.6±3.9 †	8.3±4.2 †	7.8±3	5.9±2.4
OPAB (mmHg)	S	24.8±11.6	26.7±11.7	27.3±11.4	22.5±8.8	22.4±9.7	23.9±7.5	23.3±7.8	23.6±7.5
	İ	18.2±4.3	18.7±4.3	24.5±7.6	21.5±5.1	22.8±6.7	20.7±5.8	22.3±5.1	20±4.4
PKUB (mmHg)	S	17.1±8.1	16.8±5.3	19.9±7.5	17±7.7	16.6±7.9	17.5±6.2	16.7±6.7	15.7±6
	İ	11±3.9	12.6±3.8	16.5±6.3 ††	14.5±5.9 †	14.6±6.3 †	13.4±5.3	13.4±5.5	11.4±4.5
Kİ (L/dk/m ²)	S	2.6±0.8	1.9±0.5 †*	1.8±0.5 †*	2.4±1	2.1±0.8 †	2.5±0.9	2.6±0.8	2.7±0.6 **
	İ	2.8±0.6	2.5±0.6	2.3±0.5 †	2.5±0.4	2.5±0.7	2.7±0.8	3±0.5	3.4±0.4
SDD (dyn.sn.cm ⁻⁵)	S	2060.8±669.1	2495.7±1191.1	2576.7±1165.6	2168±761.7	2255.2±669.1	1628.9±708.3	1684.3±626.1	1444.5±628
	İ	1677.4±227	1751.8±428.4	2260.6±527.1	1839±310.3	1949±562.4	1464.4±674	1348.6±361.3	1181.6±209
PDD (dyn.sn.cm ⁻⁵)	S	180.5±98.9	219.9±102.6	235.5±141.5	146.3±72.7	167.8±110.9	141.1±43.5	155.9±58.3	168.1±69.3
	İ	128.8±38.8	139.3±44.6	170.2±68.6	123.9±38	149.6±60.2	124.4±55	127.3±43.4	128.2±52

*: p<0.05 Gruplararası, aynı dönemde ** : p<0.01 Gruplar arası, aynı dönemde
†: p<0.05; Grup içi, başlangıca göre ††: p<0.01 Grup içi, başlangıca göre

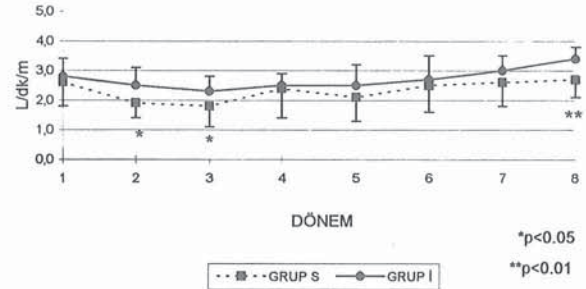


Grafik 1. Dönemlere göre sistolik arter basıncı değişimi (Gruplar arası, aynı dönemde)

OPAB ve PDD değerlerinde değişme gözlenmemiştir (Tablo II).

SAB, sevofluran grubunda, başlangıç dönemine göre azalmış olarak seyrederken (p<0.05), OAB, aynı grupta sadece klemp açıldıktan sonra azalmıştır (p<0.05), (Grafik 1, Tablo II). Gruplar arası karşılaştırmada ise SAB, cerrahi başladıktan sonra ve bunu takip eden iki dönemde, sevofluran grubunda, izofluran grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalmıştır (p<0.01). SVB, her iki grupta da başlangıca göre anlamlı artmıştır (p<0.05).

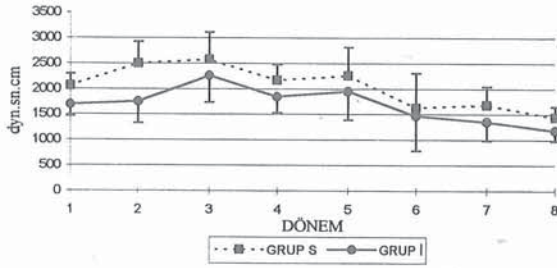
PKUB, izofluran grubunda, başlangıç dönemine göre, cerrahi başladıktan sonra istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı (p<0.01), bunu izleyen iki dönem-



Grafik 2. Dönemlere göre kardiyak indeks değişimi. (Gruplar arası, aynı dönemde)

de ise anlamlı (p<0.05) artmıştır.

Kİ, sevofluran grubunda entübasyon, cerrahi insizyon ve aort klempı sırasında, başlangıca göre azalırken cerrahi sonunda, başlangıç değerlerine dönmüştür (p<0.05). İzofluran grubunda ise başlangıç dönemine göre cerrahi insizyon döneminde azalan Kİ, cerrahi sonunda, bu döneme göre artarak başlangıç düzeyine yükselmiştir (p<0.05). Gruplar arası karşılaştırmada ise sevofluran grubunda, izofluran grubuna göre, entübasyon ve cerrahi başlangıç dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), son dönemde ise ileri derecede anlamlı azalmıştır (p<0.01) (Grafik 2).



Grafik 3. Dönemlere göre sistemik damar direnci değişimi.

SDD, her iki grupta, aort klempini açıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmıştır (Grafik 3). Sevofluran grubunda 1, izofluran grubunda 2 hastada aort klempini sırasında, hipertansiyon nedeniyle önce inhalasyon ajanı konsantrasyonu 2 MAC'a çıkarılmış ve 0.5 µg/kg/dk dozunda nitroglicerinin infüzyonu başlanmıştır. 3 hastada da 10-15 dakika sonunda, OAB başlangıç düzeyine inmiş ve infüzyon sonlandırılmıştır. Hiçbir hastada (+) inotropik ilaç gereksinimi olmamıştır.

TARTIŞMA

İskemik kalp hastalarında, ateroskleroza bağlı olarak, miyokarda olan O₂ sunumu azalmıştır. Dolayısıyla hemodinamideki ani değişikliklere karşı, miyokardın artan O₂ ihtiyacı karşılanamaz. Bu nedenle anestezi esnasında, hemodinamide ani oynamalara izin verilmemelidir.

Yeni kullanıma girmiş olan inhalasyon anesteziği sevofluran, düşük kan-gaz çözünürlüğü, yumuşak anestezi indüksiyonu ve hızlı derlenme sağlaması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur. Buna karşın anestezi açısından riskli hasta grubuna giren iskemik kalp hastalarında, sevofluran kullanımı ile ilgili yayınlar sınırlıdır.

Kronik hipertansif ve iskemik kalp hastalarında izofluran ve sevofluranın hemodinamik etkilerinin incelendiği çalışmalarda, KAH, SAB ve DAB'de fark bulunmaması, sevofluranın sempatik sinir sistemini aktive etmemesine, izofluranda ise bu etkinin oldukça düşük olmasına bağlanmıştır (4).

Araştırmamızda da benzer şekilde KAH'da değişme gözlenmezken, sevofluran ile, SAB başlangıç dönemine göre azalmış olarak seyretmiştir. Ancak diğer

hemodinamik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde, bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik olarak tolere edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür. Benzer durum SVB'deki artış için de söz konusudur. Her iki grupta görülen SVB'deki artış, çalışma boyunca PKUB normal sınırlarda seyrettiğinden miyokard depresyonu olarak yorumlanmamıştır.

Sevofluran ve izofluranın Kİ üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu ajanların diğer hemodinamik parametrelere paralel olarak Kİ'yi azalttığı (5) veya herhangi bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (6,7,8). Bizim çalışmamızda da sevofluran ile Kİ, entübasyon, cerrahi insizyon dönemlerinde, izoflurana göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bunun kalp yetersizliği ve iskemik bulgulara eşlik etmediği ve geçici olduğu görülmüştür.

Bu inhalasyon anesteziklerinin sistemik damar direncini benzer biçimde düşürdüğü ve meydana gelen vazodilatasyonun, damar düz kasına direkt gevşetici etki, sempatik tonusun azalması ve damar düz kasına gelen uyarıların etkinliğinin azalması ile oluştuğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (9). Araştırmamızın sonuçlarında da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, benzer şekilde düşük bulunmuştur.

OPAP ve PDD'de değişiklik gözlenmemesi, bu iki inhalasyon ajanının pulmoner dolaşım üzerine etkilerinin olmadığını düşündürmüştür.

Abdominal aort cerrahisi sırasında aorta klempli konulması ve kaldırılması, cerrahinin en özellikli ve hemodinamik açıdan dikkat edilmesi gereken dönemidir. Daha önceden varolan iskemik kalp hastalığı, damar içi volüm, kullanılan anestezi tekniği ve klempin lokalizasyonu hemodinamiği etkileyen faktörlerdir. Aortanın klemplenmesi sırasında ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerin, aortun tıkalı hastalıklarında, daha hafif olduğu bildirilmiştir (10). Araştırmamızda da bu dönemde, hemodinamide belirgin değişikliğin gözlenmemesi, kronik olarak gelişen tıkanıklığa, bunun üzerindeki periferik damar yatağının zaman içinde uyum sağladığı, periaortik kollaferal dolaşımın geliştiği ve kullanılan inhalasyon anesteziklerinin vazodilatasyon etkilerinin yeterli olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada entübasyon ve cerrahi insizyonla meydana gelen hemodinamik değişikliklerin, cerrahi sonunda ve ekstübasyondan sonra düzeldiği ve başlangıç seviyelerine ulaştığı görülmüştür. Gerek literatür bulguları gerekse bizim bulgularımız, klinik açıdan değerlendirildiğinde, hemodinamikteki değişikliklerin geçici olduğu ve miyokard depresyonu yaratacak düzeyde olmadığı görülmüştür.

Bu tip riskli hastaların anestezisinde amaç, kullanılan anestezik maddelerin etkilerini iyi tanıyarak, bunların mevcut hemodinamik dengeyi bozmayacak ve cerrahi stresin, otonom sinir sistemi üzerine olan etkisini en aza indirecek biçimde, iyi bir monitörizasyon altında, uygun doz ve kombinasyonda kullanılmasıdır.

Sonuç olarak, sol ventrikül fonksiyonu iyi olan iskemik kalp hastalarının vasküler cerrahisinde, uygun monitörizasyon altında, her iki inhalasyon anestezisine eklenen narkotik analjeziklerle birlikte, iskemi bulgularına rastlanmadan, yeterli hemodinamik kontrol sağlanabildiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Sonel A: İskemik kalp hastalıkları, Kardiyoloji, 3. Baskı, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara 418, 1987.
2. Beşirli K, Keleş İ: Periferik damar cerrahisinde preoperatif kardiyak değerlendirme. Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2:5, 1996.
3. Johnston WE, Balestrieri FJ, Plonk G, D'Souza V, Howard G: The influence of periaortic collateral vessels on the intraoperative hemodynamic effects of acute aortic occlusion in patients with aortoocclusive disease or abdominal aortic aneurysm. Anesthesiology 66:386, 1987.
4. Rooke GA, Ebert T, Muzi M, Kharasch ED: The hemodynamic and renal effects of sevoflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease and chronic hypertension. Anesthesia and Analgesia 82:1159, 1996.
5. Searle NR, Martineau RJ, Conzen P, Al-Hasani A, Mark L, Ebert T, Muzi M, Hodgins LR: Comparison of sevoflurane/fentanyl and isoflurane/fentanyl during elective coronary artery bypass surgery. Canadian J of Anaesthesia 43:890, 1996.
6. Adanır T, Karahan N, Aras A, Sarıca MD: Koroner arter bypass cerrahisinde sevofluranın induksiyon ajanı olarak, kardiyak profil ve oksijen profili üzerine olan etkisi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 26:428, 1998.
7. Thomson IR, Bowering JB, Hudson RJ, Frais MA, Rosenbloom M: A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery. Anesthesiology 75:776, 1991.
8. Bennett SR, Griffin S: Sevoflurane versus isoflurane. A haemodynamic and recovery study in coronary artery bypass (CABG) patients. Anesthesia and Analgesia 86:SCA76, 1998.
9. Rödig G, Keyl C, Weisner G, Phillip A, Hobbhahn J: Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass as a study model. British J of Anaesthesia 76:9, 1996.
10. Miller MD: Anesthesia for vascular surgery. Anesthesia. 4th ed. Churchill Livingstone Inc, New York, 1851. 1990.

Alındığı tarih: 20 Mayıs 1999

30 Temmuz 1999 (revizyondan sonra)

Kardiyopulmoner Bypass Çıkışında Alveolar Hipokapni'nin Önemi (*)

Osman BAYINDIR (**), Uğur ÖZBEK (***), Emine ÇAKALI (***), Belhan AKPINAR (****),
Ülkü PEKCAN (****), Füsün BULUTÇU (**), Emine KARAHAN (****), Özgür KABAL (****),
Bingür SÖNMEZ (*****)

ÖZET

Çalışmamızın amacı, koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda kardiyopulmoner bypass (KPB)'den çıkış sırasında alveolar hipokapninin etkilerini prospektif olarak araştırmaktır.

Hastanemiz etik kurulu izni ile ameliyathanemize kabul edilen 30 hasta rastgele iki gruba ayrıldı. Cerrahi işlem tanımlanıp KPB'den çıkarılmaya hazırlanıldığı sırada; her iki grupta da pulmoner vasküler yatak (PVY), boşken mekanik ventilasyon (Tidal volüm: 8 ml/kg, solunum sayısı: 10 dk olacak şekilde volüm kontrollü ventilasyon) başlatıldı. Üç dakika içerisinde alveolar hipokapni geliştiği saptandı ($ETCO_2 < 15$ mmHg). Sonra havayolu pik basıncı (Ppik) ve plato basıncı (Pplato) kaydedildi.

1. grupta (n=15), ilk ölçümlerden sonra inspiratuar gaz karışımına % 5 CO_2 eklenerek $ETCO_2$ değerinin yükselmesi sağlandı ($ETCO_2 > 25$ mmHg), Üç dakika sonra Ppik ve Pplato tekrar ölçüldü. 2. grupta (n=15) ilk ölçümlerden sonra ekstrakorporeal dolaşıma giden venöz hattın parsiyel olarak klamplenmesi ile PVY doldurularak alveolar karbondioksit basıncının kendiliğinden yükselmesi sağlandı. Sonra 3. dakikada tekrar Ppik ve Pplato ölçüldü. Sonuçlar "Student's t" testi ile değerlendirildi.

1. grupta alveolar hipokapninin düzelmesiyle birlikte Ppik değeri 19.71 ± 5.7 cm H_2O 'dan 12.31 ± 2.8 cm H_2O 'a, Pplato değeri 13.15 ± 3.28 cm H_2O 'dan 9.15 ± 2.23 cm H_2O 'a düştü. 2. grupta da alveolar hipokapninin düzelmesiyle birlikte Ppik değeri 17.46 ± 4.72 cm H_2O 'dan 11.92 ± 3.03 cm H_2O 'a, Pplato değeri 13.93 ± 4.10 cm H_2O 'dan 9.37 ± 3.00 cm H_2O 'a düştü. Her iki grupta da Ppik ve Pplato değerlerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

KPB'dan çıkış sırasında, mekanik ventilasyonu başlatmadan önce PVY'nin doldurulmasının, alveolar hipokapniyi ve buna bağlı gelişebilecek bronkokonstrüksiyonu önleyebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: alveolar hipokapni, kardiyopulmoner bypass, havayolu basıncı

SUMMARY

The Importance of Alveolar Hypocapnia During Weaning From Cardiopulmonary Bypass

A prospective study was performed to investigate the effects of alveolar hypocapnia on airway pressures in patients undergoing coronary artery bypass surgery during the weaning period of cardiopulmonary bypass (CPB).

With the approval of the Florence Nightingale Hospital ethical commission, 30 patients were randomly divided into two groups. After the surgical procedure was completed and the patient was ready to go off bypass: In both groups, the mechanical ventilation was started (tidal volume: 8 ml/kg, frequency: 10/min) and continued for 3 minutes when the pulmonary vascular bed (PVB) was empty, thus causing alveolar hypocapnia ($ETCO_2 < 15$ mmHg). Then, the peak airway pressure (Ppeak) and plateau pressure (Pplateau) values were recorded. In Group 1 (n=15), after the first measurements, 5 % CO_2 was added to the inspiratory gas mixture and the $ETCO_2$ value was allowed to rise ($ETCO_2 > 25$ mmHg). The Ppeak and Pplateau measurements were repeated 3 minutes later. In Group 2 (n=15), after the first measurements, instead of adding CO_2 in the inspiratory gas mixture the venous return line of the extra corporeal circulation was partially clamped allowing PVB to fill; thus alveolar PCO_2 increased spontaneously. Then the Ppeak and Pplateau values were remeasured 3 minutes later. The results were evaluated with "Student's t" test.

In Group 1, the Ppeak value dropped from 19.71 ± 5.7 cm H_2O to 12.31 ± 2.8 cm H_2O ; and the Pplateau value dropped from 13.15 ± 3.28 cm H_2O to 9.15 ± 2.23 cm H_2O after alveolar hypocapnia was corrected.

In Group 2, the Ppeak value dropped from 17.46 ± 4.72 cm H_2O to 11.92 ± 3.03 cm H_2O ; and the Pplateau value dropped from 13.93 ± 4.10 cm H_2O to 9.37 ± 3.00 cm H_2O after the correction of alveolar hypocapnia. The drop in Ppeak and Pplateau values reached significant values in both groups ($p < 0.001$).

We advocate the filling of the PVB before starting to ventilation while weaning from CPB, to prevent alveolar hypocapnia.

Key words: alveolar hypocapnia, airway pressure, cardiopulmonary bypass

(*) XXXII. Türk Anesteziyoloji Kongresi (Antalya, 1998) sunulmuştur.

(**) Kadir Has Üniv. Tıp Fak. Florence Nightingale Hast., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

(***) Kadir Has Üniv. Tıp Fak. Florence Nightingale Hast., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uz. Dr.

(****) Kadir Has Üniv. Tıp Fak. Florence Nightingale Hast., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Araş. Gör.

(*****) Kadir Has Üniv. Tıp Fak. Florence Nightingale Hast., Kalp Cerrahisi Anabilim Dalı, Uz. Dr.

(*****) Kadir Has Üniv. Tıp Fak. Florence Nightingale Hast., Kalp Cerrahisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

GİRİŞ

Açık kalp ameliyatlarında kardiyopulmoner bypass (KPB)'den çıkış aşamasında, oluşabilecek alveolar hipokapni sıklıkla gözardı edilmektedir. Alveolar hipokapninin bronkomotor tonusu etkileyerek havayollarında daralmaya neden olduğu çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır (1,2,3,4). Alveolar gazların sistemik dolaşıma geçemediği KPB periyodu, hipokapninin solunum mekaniğine olan etkisinin incelenmesi açısından iyi bir fırsattır (5).

Çalışmamızın amacı koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda KPB'den çıkış sırasında alveolar hipokapninin etkilerini prospektif olarak araştırmaktır.

MATERYEL ve METOD

Hastanemiz etik kurul kararı ile ameliyathanemize koroner arter cerrahisi uygulanmak üzere kabul edilen 30 hasta rastgele iki gruba ayrıldı. Hastalara ait demografik özellikler Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Gruplara ait demografik veriler.

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)
Yaş	60.33±8.38	62.6±8.48
Cinsiyet (E/K)	12/3	10/5
Kilo	73.8±12.55	69.86±15.31

1. Gruptaki hastalarda (n=15), operasyon bitip KPB'den çıkılmaya hazırlanıldığı sırada, henüz pulmoner vasküler yatak (PVY) boşken, volüm kontrollü mekanik ventilasyona başlandı (Tidal volüm: 8 ml/kg, solunum sayısı: 10/dk, olacak şekilde). ETCO₂ (Siemens Sirecust 1260, infrared CO₂ analyzer) monitörizasyonu izlenerek alveolar hipokapni (ETCO₂ <15 mmHg) gelişmesi beklendi. Üç dakika sonra mekanik ventilasyon cihazında (Siemens Servo 900 D) monitörize edilen pik havayolu basıncı (Ppik) ve plato basıncı (Pplato) ölçülerek pik p1 ve plato p1 değerleri olarak kaydedildi. Daha sonra ventilatör devresinin inspiratuar hattından karbondioksit flovmetresi yardımı ile inspiratuar gaz karışımına % 5 konsantrasyonda karbondioksit eklendi. ETCO₂ değerinin yükselmesi beklendi (ETCO₂ >25 mmHg) ve 3. dakikada tekrar Ppik ve Pplato ölçülerek pik p2 ve plato p2 değerleri olarak kaydedildi.

2. Gruptaki hastalar (n=15), operasyon bittikten sonra KPB'den çıkılmaya hazırlanıldığı sırada, henüz PVY boşken, volüm kontrollü mekanik ventilasyon başlatıldı (Tidal volüm: 8 ml/kg, solunum sayısı: 10/dk, olacak şekilde). ETCO₂ monitörizasyonu izlenerek alveolar hipokapni gelişmesi beklendi. Üç dakika sonra mekanik ventilasyon cihazının göstergesinden Ppik ve Pplato değerleri ölçülerek pik p1' ve plato p1' olarak kaydedildi. Daha sonra

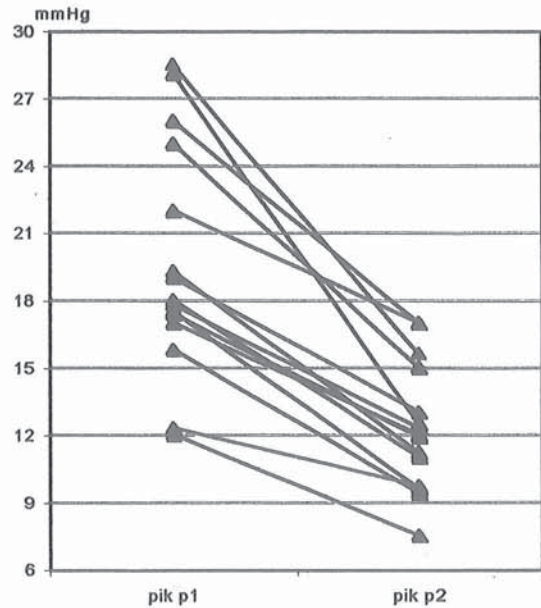
hastadan ekstrakorporeal dolaşıma giden venöz hattın klemplenmesi yoluyla pulmoner vasküler yatağın doldurulması sağlandı. ETCO₂ değerleri izlenerek alveolar karbondioksit basıncının kendiliğinden yükselmesi beklendi ve 3 dakika sonra Ppik ve Pplato ölçüldü ve pik p2' ve plato p2' değerleri olarak kaydedildi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde "Student's t testi" kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

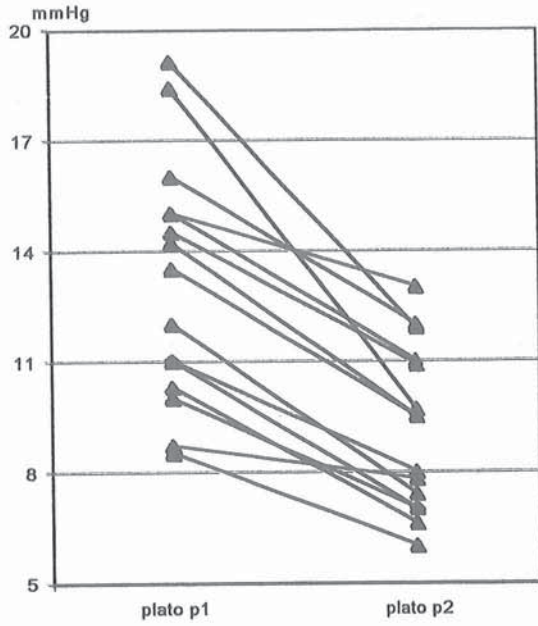
BULGULAR

1. Grupta KPB çıkışında, aort klemp kaldırıldıktan sonra henüz PVY boşken ölçülen havayolu pik basıncı değerleri karbondioksit uygulamasından sonra düşüş gösterdi (19.71±5.7 cmH₂O'dan, 12.31±2.8 cmH₂O'a) (Şekil 1). Aynı şekilde plato basıncı değerlerinde de inspiratuar karbondioksit uygulamasından sonra düşüş tesbit edildi (13.15±3.28 cmH₂O'dan, 9.15±2.23 cmH₂O'a) (Şekil 2). Karbondioksit uygulamasından sonra hem pik basınçlarının hem de plato basınçlarının ortalamalarında elde edilen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Şekil 3).

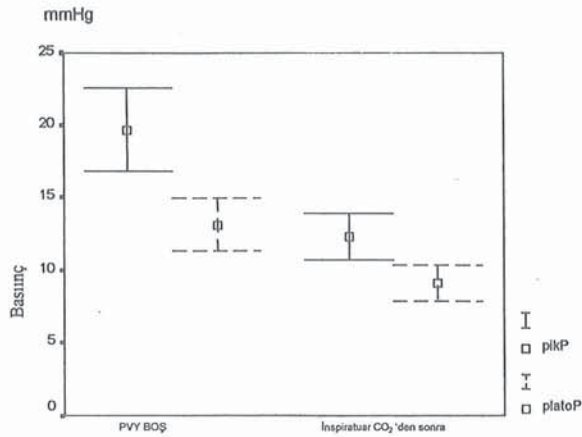
2. Grupta da KPB çıkışında, aort klemp kaldırıldıktan sonra henüz pulmoner vasküler yatak boşken ölçülen havayolu pik basıncı değerleri, PVY doldurulduktan sonra alveolar karbondioksit basıncının yük-



Şekil 1. 1. Grupta PVY boşken ölçülen pik basıncı değerlerinde (pik p1), inspiratuar CO₂ uygulamasından sonra (pik p2) düşüşe gözlenmiştir.

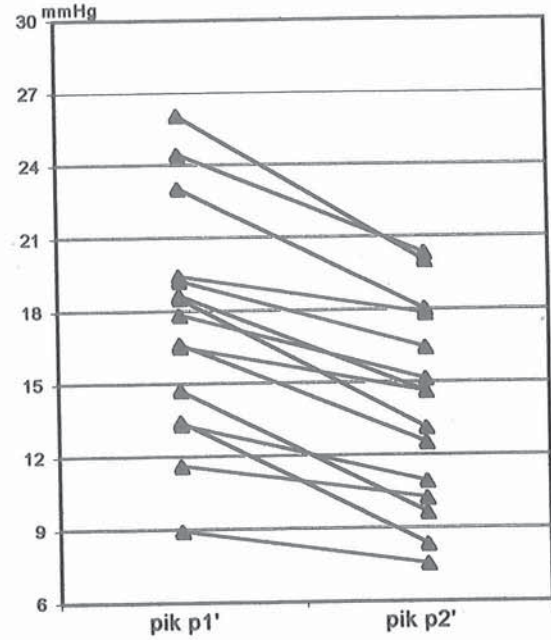


Şekil 2. 1. Grup'ta PVY boşken ölçülen plato basıncı değerlerinde (plato p1), inspiratuar CO₂ uygulamasından sonra (plato p2) düşme gözlenmiştir.

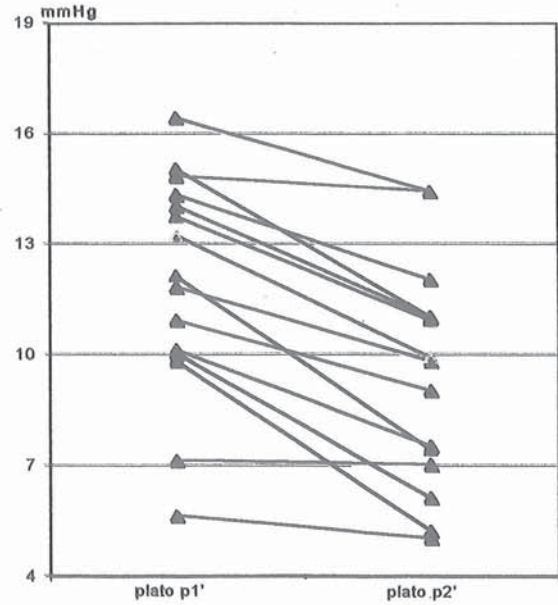


Şekil 3. 1. Grup'ta inspiratuar CO₂ uygulamasından sonra pik ve plato basınçlarının ortalamalarında elde edilen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

selmesiyle birlikte düşüş gösterdi (17.46 ± 4.72 cmH₂O'dan, 11.92 ± 3.03 cmH₂O'a) (Şekil 4). Yine aynı şekilde plato basıncı değerlerinde de PVY'nin doldurulmasıyla birlikte düşüş saptandı (13.93 ± 4.10 cmH₂O'dan, 9.37 ± 3.00 cmH₂O'a) (Şekil 5). Bu grupta da PVY'nin doldurulmasıyla hem pik basınçlarının hem de plato basınçlarının ortalamalarında elde edilen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Şekil 6).



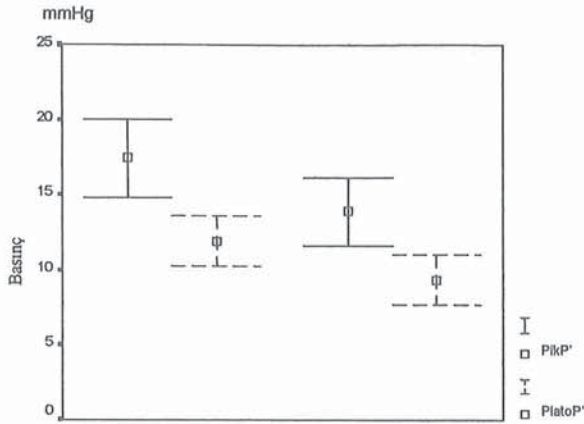
Şekil 4. 2. Grup'ta PVY boşken (pik p1') ve doldurulduktan sonra (pik p2') pik havayolu basınçlarındaki değişiklikler görülmekte.



Şekil 5. 2. Grup'ta PVY boşken (plato p1') ve doldurulduktan sonra (plato p2') pik havayolu basınçlarındaki değişiklikler görülmekte.

TARTIŞMA

Havayolundaki düz kaslarda hem muskarinik reseptörlerin, hem de, α -adrenoreseptörlerin varlığı göste-



Şekil 6. 2. Grupta pulmoner vasküler yatak doldurulduktan sonra pik ve plato basınçlarının ortalamalarında elde edilen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

rilmiştir. Parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolin, havayolu düz kas hücre membranındaki muskarinik reseptörleri aktive ederek, düz kaslarda kontraksiyona neden olur (6). Havayolu hastalıklarında bronkokonstrüksiyon mekanizmasının araştırıldığı çalışmalarda sensoriyal sinir uçlarından salınan nöropeptidlerin (Nörokinin A, substans P vb) nonadrenerjik nonkolinerjik transmisyonu aracılık ederek etki gösterdikleri saptanmıştır (7).

Alveolar hipokapninin bronkokonstrüksiyona neden olduğu, havayolu rezistansını artırdığı ve kompliyansı azalttığına dair çalışmalar bulunmakla birlikte hücresel düzeyde mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir (1,2,3). Sterling bronkokonstrüktif etkinin atropin ile anlamlı olarak azaldığını göstererek, hipokapnik bronkokonstrüksiyonun kolinerjik sinirler aracılığıyla oluştuğunu belirtmiştir (8). Ancak şiddetli hipokapni varlığında ($PCO_2 < 14$ mmHg) bronkokonstrüksiyonun atropin ile önlenemediği görülmektedir (9).

Severinghaus tek taraflı pulmoner oklüzyon varlığında konstrükte havayollarında karbondioksitin dilatör etkisinin, gazın düz kasların içine direk difüzyonu vasıtasıyla olabileceğini ileri sürmüştür (10).

Coon ve ark. tarafından yapılan, havayolu rezistansı ve akciğer kompliyansına etkili lokal kontrol mekanizmalarını araştırdıkları çalışmalarında; düşük alveolar karbondioksit basıncına bronkokonstrüktör cevabın, metabolik asidozun varlığında, alveolar

karbondioksitten çok, pulmoner venöz pH ile ilişkili olabileceğini vurgulamıştır (1).

Shibata ve ark. ise ratlarda yaptıkları araştırmalarda hipokapninin havayolu düz kaslarında fosfotidilinositol mekanizmasını stimüle ederek veya norepinefrinin neden olduğu fosfotidilinositol "turnover"ını artırarak bronkokonstrüksiyona neden olduğunu saptamışlardır (4).

KPB çıkışında, pulmoner vasküler yatak henüz boşken, ventilasyona başlanıldığında gözlenen pik ve plato basınçlarındaki yükselmenin bu dönemde gelişen hipokapniye bağlı olduğu sıklıkla gözden kaçırılan bir bulgudur. Çalışmamızda her iki grupta da bu fazda, $ETCO_2$ monitörizasyonu altında alveolar hipokapni gelişmesi beklendi. Daha sonra ölçülen pik ve plato basınçlarında saptadığımız artış, literatürle uyumlu olarak alveolar hipokapninin neden olduğu bronkokonstrüksiyon etkisi olarak yorumlandı. 1. Grupta inspiratuar karbondioksit uygulamasından sonra pik ve plato basınçlarındaki düşüş saptandı. Bu durumun alveolar karbondioksitin neden olduğu lokal mekanizmaların sonucu meydana gelen bronkodilatasyona bağlı olduğu düşünüldü. Aynı şekilde 2. Grupta PVY'nin doldurulması ve gaz değişiminin başlaması ile alveolar karbondioksit konsantrasyonunun arttığı saptandı. Alveolar karbondioksit-teki bu artışla birlikte pik ve plato basınçlarında düşüşün, bir takım lokal mekanizmaların harekete geçmesiyle meydana gelen bronkodilatasyona bağlı olduğu düşünüldü.

KPB'den çıkış sırasında, pulmoner kan akımı sağlanmadan önce volüm kontrollü mekanik ventilasyonun başlatılmasıyla meydana gelen alveolar hipokapni, akciğer mekanizmasında bir takım değişikliklere neden olmaktadır. Hipokapni, bronkomotor tonusu etkileyerek, terminal havayollarında bronkokonstrüksiyona neden olmakta ve bunun sonucu olarak akciğerlerin bazı bölgelerinde yeni atelektaziler oluşurken, bazı bölgelerinde hiperinflasyon gelişmektedir. Bu durum, düzeltmek için girişimlerde bulunmadan önce (aspirasyon, endotrakeal tübün geri çekilmesi, atelektazik bölgeleri açma girişimleri vb), hipokapninin etkisi gözönünde tutulmalıdır.

KPB'den çıkış fazında, pulmoner yatak boşken mekanik ventilasyona başlanıldığında oluşan alveolar

hipokapni havayollarında basınç artışı ve barotravmaya neden olabilir. Ekstrakorporeal dolaşıma dönen venöz hattın parsiyel olarak klempe PVY'ın doldurulmasıyla alveolar hipokapni ve bunun sonucu olarak gelişen bronkokonstrüksiyon önenebilir.

Bu dönemde solunum modu olarak basınç kontrollü ventilasyon kullanılması hipokapninin neden olabileceği barotravmadan kaçınılması için bir önlem olabilir, ancak bu durumda alveolar hipokapni gelişmesiyle birlikte tidal volümde azalma meydana gelmektedir. Bununla beraber düşük tidal volüm henüz KPB'deki hasta için ciddi bir sakınca oluşturmaz.

Sonuç olarak, KPB'den çıkış fazında mekanik ventilasyonu başlatmadan önce, PVY'nin bir miktar doldurulması akciğerlerin barotravmadan korunması açısından önem taşımaktadır kanaatindeyiz.

Alındığı tarih: 8 Nisan 1999

1 Eylül 1999 (revizyondan sonra)

KAYNAKLAR

1. Coon RL, Rattenborg CC, Kampine JP: Local control of pulmonary resistance and lung compliance in the canine lung. *J Appl Physiol* 39:580, 1975.
2. Traystman RJ, Terry BP, Menkes HA: Carbondioxide a major determinant of collateral ventilation. *J Appl Physiol* 45:69, 1978.
3. Smith LJ, Inners R, Terry BP, Menkes HA, Traystman RJ: Effects of metacholine and hypocapnia on airways and collateral ventilation in dogs. *J Appl Physiol* 46:966, 1979.
4. Shibata O, Makita T, Tsujita T, Tomiyasu S, Fujigaki T, Nakamura H, Sumikawa K: Carbachol, norepinephrine, and hypocapnia stimulate phosphatidylinositol turnover in rat tracheal slices. *Anesthesiology* 82:102, 1995.
5. Patterson RW, Sullivan SF, Malm JR, Bowman FO, Papper EM: Effect of airway hypocapnia on mechanics of breathing during cardiopulmonary bypass. *Suppl 1 to Circ* 25 and 26:1-212, 1967.
6. Barness PJ, Basbaum CB, Nadel JA: Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 127:758, 1983.
7. Chanez P, Springall D, Vignola AM: Bronchial mucosal immunoreactivity of sensory neuropeptides in severe airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158:985, 1998.
8. Sterling GM: The mechanism of bronchoconstriction due to hypocapnia in man. *Clin Sci* 34:277, 1968.
9. Cutillo A, Omboni E, Perondi R, Tana F: Effect of hypocapnia on pulmonary mechanics in normal subjects and in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 110:25, 1974.
10. Severinghaus JW, Swenson EW, Finley TN, Latagola MT: Unilateral hypoventilation produced in dogs by occluding one pulmonary artery. *J Appl Physiol* 16:53, 1961.

Büyük Arter Transpozisyonlu Bir İnfantta Spinal Anestezi

Ayda TÜRKÖZ (*), Türkan TOĞAL (*), Ahmet KÖROĞLU (**), M. Özcan ERSOY (***)

SUMMARY

Spinal Anesthesia in an Infant with Transposition of Great Arteries

A case of transposition of great arteries admitted to hospital with peripheral arterial thrombosis in right leg and necrosis in right ankle after the angiographic procedure. There was amputation indication and the case had gone to operation. The patient has been successfully managed with subarachnoid anesthesia for amputation below the knee. The procedure proved to be a safe alternative to general anesthesia with tracheal intubation and should be considered in infants in selected cases whenever the suitability of the general anesthesia is questionable.

Key words: spinal anesthesia, infant transposition of great arteries

Konjenital kalp hastalarında kardiyak cerrahi dışında yapılacak girişimlerde, uygulanacak anestezi yöntemi, konjenital anomalinin fizyolojisini, hemodinamik stabilitesini ve intraoperatif güvenliğini en az etkileyecek şekilde her bireye özgü olmalıdır.

OLGU

İki aylık, 3 kilo ağırlığında, siyanoze infant ayağında morarma şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hikayesinde, başka bir merkezde yapılan anjiyografi sonrası büyük arterlerinde transpozisyon (d TGA), intakt ventriküler septum, küçük patent foramen ovale tanısı konan olguya ciddi hipoksi sebebiyle atriyal septostomi yapıldığı öğrenildi. Daha sonra taburcu edilen olgu, uygulamanın beşinci gününde sağ ayak bileğinden itibaren nekroz ile acil servise başvurdu ve hastaneye yatırıldı.

Emzirme sırasında ciddi solunum distressi çeken olgunun fizik muayenesinde belirgin siyanozu mevcuttu. Kalp sesleri dinlendiğinde sternum sol üst kenarında sistolik ejeksiyon üfürümü, akciğer filminde kardiyomegali ve pulmo-

ner vaskülaritede artma, EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi mevcuttu. Ekokardiyografi (EKO)'da büyük arterlerde transpozisyon, atriyal septal defekt (ASD) ve ileri derecede pulmoner hipertansiyon tespit edildi. Nekroz olan ekstremitelerde femoral nabız mevcut, popliteal ve distal nabızlar yoktu. Laboratuvar bulguları; Hemoglobin: 14.8 gr/dL, hematokrit: % 41.9, lökosit: $10.10^3/\text{mm}^3$, trombosit: $214.10^3/\text{mm}^3$, glukoz: 70 mg/dL, BUN: 7 mg/dL, kreatinin: 0.4 mg/dL, sodyum: 136 mmol/L, potasyum: 5.2 mmol/L, kalsiyum: 9.2 mg/dL, AST: 32 U/L, ALT: 25 U/L olarak tespit edildi. Medikal tedavisinde digoksin, demir preparatları ve anti-biyotik mevcuttu.

Diz altı amputasyonu yapılacak olgu operasyona alındı. Spinal anestezi planlandı. EKG, puls oksimetri ve nonin-vaziv kan basıncı ve ısı monitörizasyonu yapıldı. Maske ile 6 L/dk oksijen başlanan olguya, % 5 dextroz % 0.9 NaCl (1/3) 50 mL saat infüzyonu ile birlikte, intravenöz olarak ketamin 1 mg/kg ve midazolam 0.1 mg/kg ile titre edilerek sedasyon uygulandı. Spinal anestezi öncesi lateral pozisyon verildikten sonra L4-5 düzeyinden "24 G Sprotte" iğnesi ile % 0.5'lik "heavy" bupivakain HCL'den 0.4 mL insülin enjektörü ile verildi. Supin pozisyona getirilen olgunun operasyonu 30 dk devam etti. Bu süre boyunca sedasyon ihtiyacı olmadığı için tekrar doz verilmedi. Operasyon bitiminde alt ekstremiteler hareketinin başladığı gözlemlendi. Olgunun periferik oksijen saturasyonu, kan sayımı ve kalp atım hızı, kan basıncı ve vücut ısı; monitörizasyondan sonra, operasyon boyunca ve postoperatif birinci saatte kaydedildi (Tablo I).

Tablo I. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif izlenen parametreler.

	Preoperatif	Intraoperatif	Postoperatif
Satürasyon (SpO ₂) (%)	75±2	73±2	75±3
Hemoglobin (gr/dL)	13.8	13.2	13.4
Hematokrit (%)	41.9	39.6	40.2
Arteriyel kan basıncı(mmHg) (sistol/diyastol)	81±16/50±7	80±10/48±5	81±10/49±7
Kalp atım hızı (atım/dk)	118±17	117±14	120±9
Isı (°C)	36±0.5	36±0.3	36±0.1

Kan basıncı, kalp atım hızı ve vücut ısı ortalama ± standart sapma ile belirlendi.

(*) İnönü Üniversitesi Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

(**) İnönü Üniversitesi Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Araş. Gör.

(***) İnönü Üniversitesi Tıp Fak., Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr

TARTIŞMA

Büyük arterlerin transpozisyonu, siyanotik kalp hastalıkları içerisinde Fallot tetralojisinden sonra ikinci sıklıkta görülen konjenital kalp hastalığıdır. Normal bir kalpte her iki ventrikül birbirine seri olarak çalışırken bu olgularda pulmoner ve sistemik dolaşım birbirinden bağımsız ve paralel olarak çalışır. Pulmoner ve sistemik dolaşım birbirinden bağımsız olduğu için inhalasyon anestezik ajanları pulmoner sirkülasyonda kalır, beyne normalden az ve geç olarak ulaşır. İntravenöz ajanlarda ise indüksiyon daha hızlıdır, çünkü venöz kan pulmoner dolaşıma uğramadan direk sistemik dolaşıma ve geçer ve daha hızlı beyne ulaşır. İntakt ventriküler septumlu d TGA vakalarında, patent duktus arteriozus'un (PDA) kapanması ile doğumdan hemen sonra ciddi hipoksi ve asidoz gelişebilir. Hipoksi ve asidoza sekonder pulmoner vasküler rezistansta artış gözlenir. Bu olgularda acilen atriyal seviyeden yapılan septostomi ile iki yönlü olarak pulmoner ve sistemik dolaşımın karışması sağlanır. Uygulama başarılı olursa oksijen saturasyonu yükselir, asidoz azalır. Bu işlem sırasında femoral kanülasyona bağlı çeşitli komplikasyonlar oluşabilir. Femoral arter trombozu en çok korkulanıdır ve acil müdarale edilmezse amputasyon gerektirir.

Hastaneden taburcu olduktan sonra katetere bağlı olarak distal emboli gelişen ve ailesi tarafından geç farkedilen olgu nekroz ile hastanemize başvurdu. Olgunun kardiyak problemi ile birlikte pulmoner fonksiyonlarını gözönünde bulundurduğumuzda, entübasyon ile birlikte yapacağımız genel anestezi uygulamasının postoperatif ortaya çıkarabileceği pulmoner komplikasyonlardan dolayı (özellikle pulmoner hipertansif kriz, postoperatif dönemde gelişebilecek hipotansiyon, asidoz ve hipoksi ile ciddi olarak ağırlaştırılabilir) ve inguinal bölgenin altında kalan uygulamalarda spinal anestezinin daha güvenli olması nedeniyle reyonel yöntemi tercih ettik (1,2). Olgumuzda intraoperatif ve postoperatif hemodina-

mik ve pulmoner yönden hiçbir komplikasyon gözlenmedi. İntravenöz ketamin ve midazolamı tercih etmemizin sebebi, bu iki ajanın birlikte kullanıldığı çalışmalarda kardiyovasküler ve solunum sistemine olumsuz etkilerinin gözlenmemesi ve sonuçta bu tür olgularda güvenli olmasındandır (1,3). Yenidoğan, infant ve çocuk yaş grubunda spinal anestezi ile hemodinamik stabilitenin değişmediği, stres yanıtının azaldığı ve pulmoner komplikasyonların engellendiği bilinmektedir (4,5,6,7). Bu sebeple reyonel anestezi konjenital kalp hastalığı olan infantlarda kabul gören bir yöntemdir. Erişkin yaş grubunda gelişebilecek hipotansiyon ve bradikardi, reyonel anestezi için bir kontrendikasyon oluşturabilir ancak infant yaş grubunda güvenle kullanılabilir, çünkü 5 yaşın altında sempatik sinir sistemi henüz oluşumunu tamamlamamıştır ve alt ekstremité total volümü erişkin oranla daha düşüktür. Bu yaş grubunda kesin kontrendikasyon olarak sadece koagülopati gösterilmektedir (2,4,5,6).

Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan yenidoğan ve infantlarda reyonel anestezinin diğer uygulamalara iyi bir alternatif olduğu düşüncesinden yola çıkarak bu olgumuzda herhangi bir intraoperatif ve postoperatif problemle karşılaşmadan spinal anesteziyi başarı ile uyguladık.

KAYNAKLAR

1. LeBlanc JG, Williams WG: The operative and postoperative management of congenital heart defect. Mount Kisco, New York 110, 1993.
2. Tapper JB, Giesecke H: Spinal anaesthesia in a child with Job's syndrome, pneumothoraces and empyema. Anaesthesia 45:378, 1990.
3. Audenaert SM, Wagner Y, Montgomery C: Cardiorespiratory effects of premedication for children. Anesth Analg 80:506, 1995.
4. Dohi S, Naito H, Takahashi R: Age-related changes in blood pressure and duration of motor block in spinal anesthesia. Anesthesiology 50:319, 1979.
5. Miller RD: Anesthesia, Churchill-Livingstone, New York, IV:1565, 1994.
6. Barash PG: Anesthetizing the child with congenital heart disease for noncardiac surgery. A.S.A. Refresher courses in Anesthesiology 22:211, 1994.
7. Finkel JC, Boltz MG, Conran AM: Hemodynamic changes during spinal anesthesia in children undergoing open heart surgery. Anesth Analg 86:S400, 1998.

Alındığı tarih: 20 Aralık 1998

3 Temmuz 1999 (revizyondan sonra)