



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE
REMİFENTANİL ve FENTANİL İNFÜZYONLARININ
HEMODİNAMİ, YOĞUN BAKIMDA KALIŞ SÜRESİ ve
PROPOFOL TÜKETİMİNE ETKİLERİ

Dr. Peyami DUMAN

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Filiz TÜZÜNER

ANKARA
2013



UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Dr.Rıdvan Ege Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (Hastanesi)
ANABİLİM / BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN

ADI

: Peygami

SOYADI

: ÖZMAN

ANABİLİM / BİLİM DALI

: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden Dr. Peygami ÖZMAN'ın tez değerlendirme jürisi toplandı, tez jüri üyeleri tarafından değerlendirildi ve sözlü savunması yapıldı.

- Dr. Peygami ÖZMAN'ın "Koronar Arter Bypass cerrahisinde reperfuziyon L-ve-fenol infüzyonlarının beme-silhami, yağün bakımında kalış süresi ve propofol toleransında etkileri" uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

TARİH

2.7.2013

JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı
Anabilim Dalı
Tarih
İmzası

Prof. Dr. Filiz TUZUNER
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
2.7.2013
UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Prof. Dr. Filiz TUZUNER
Dip. No: 3204
Uzmanlık İhtisas No: 14323-17667

JÜRİ ÜYESİ

Prof. Dr. Arif Hikmet SÜER
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
2.7.2013
UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Prof. Dr. Arif Hikmet SÜER
A. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı
Dip. No: 3811 Uz. İh. No: 16307/26567

JÜRİ ÜYESİ

Doç. Dr. Züleyha K. BENGİS
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
2.7.2013
UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
Dip. No: 9204 A 0059
Uzm. İht. No: 27112/1656

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca başta tüm hayatıma, eğitim ve öğretimime çok değerli katkıları bulunan ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Filiz TÜZÜNER'e

Gerek bilgi ve tecrübesi, gerekse duruşuyla sonsuz desteğini hep hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. A. Hikmet SÜER'e

Tüm asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli Doç. Dr. Züleyha KAZAK BENGİSUN'a

Eğitimime, tezime ve mesleğime olan sonsuz katkılarından dolayı çok değerli Yrd. Doç. Dr. Perihan EKMEKÇİ'ye

Tezimin her aşamasında ve günlük çalışma hayatımın her anında bana yardımcı olan Uzm. Dr. Hakan YILMAZ ve Uzm. Dr. Baturay Kansu KAZBEK'e

Çalışmamın gerçekleşmesi süresince yardımlarını esirgemeyen değerli KVC Anabilim dalı öğretim üyeleri ve çalışanlarına

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan çok keyif aldığım asistan arkadaşlarım ve tüm ameliyathane çalışanlarına

Beni bu günlere getiren, sonsuz şefkat ve sonsuz emekleriyle hayatlarını bana adayan, her şart altında, koşulsuz desteklerini benden esirgemeyen, iyi bir tıbbiyeli olmam için yol gösteren annem ve babama teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Peyami DUMAN

2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORONER ARTER CERRAHİSİ	3
2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI	3
2.3. KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ	4
2.4. KORONER ARTER CERRAHİSİNİN ENDİKASYONLARI	4
2.5. KORONER ARTER CERRAHİSİNİN KONTRENDİKASYONLARI	5
2.6. KORONER ARTER HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	5
2.7. ÖYKÜ	5
2.8. FİZİK MUAYENE	7
2.9. LABORATUAR TETKİKLERİ	8
2.10. PEROPERATİF RİSK DEĞERLENDİRMESİ	8
2.11. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR	9
2.12. İNTRAOPERATİF YÖNETİM	12
2.12.1. Premedikasyon	12
2.12.2. Monitorizasyon	12
2.13. ANESTEZİ UYGULAMASI	13
2.13.1. Anestezi indüksiyonu ve idamesi	13
2.13.2. Bypass öncesi dönem	14
2.13.3. Kanülasyon için antikoagülasyon	14
2.13.4. Kardiyopulmoner bypass dönemi	15
2.13.5. Bypass sonrası dönem	16
2.14. İNTRAOPERATİF DÖNEMDE KARŞILAŞILAN SORUNLAR	17
2.14.1. Hipotansiyon	17
2.14.2. Hipertansiyon	19
2.14.3. Miyokard iskemisi	20
2.14.4. Koroner arter spazmı	21
2.14.5. Miyokard disfonksiyonu	21
2.14.6. Yoğun bakıma transfer	21
2.15. POSTOPERATİF BAKIM	22
2.15.1. Monitorizasyon	23
2.15.2. Ağrı kontrolü	24
2.15.3. Isınma	24

2.15.4. Solunumsal komplikasyonlar	24
2.15.5. Hematolojik komplikasyonlar	30
2.15.6. Enfeksiyöz komplikasyonlar	30
2.15.7. Gastrointestinal komplikasyonlar	31
2.15.8. Nörolojik komplikasyonlar	31
2.16. OPIOİD ANALJEZİKLER	32
2.16.1. Fentanil	35
2.16.2. Remifentanil	38
2.17. AĞRI	45
2.17.1. Ağrı Sınıflaması	46
2.17.2. Ağrı Mediatör ve Reseptörleri	46
2.17.3. Nöromediyatörlerin Sınıflandırılması	47
2.17.4. Kalın lifler ve görevi	49
2.17.5. Ventrolateral traktus	49
2.17.6. İnce lifler ve görevi	50
2.17.7. Transdüksiyon	51
2.17.8. Transmisyon	53
2.17.9. Persepsiyon	54
2.17.10. Efferent Yolaklar ve Ağrının Modülasyonu	55
2.17.11. Vizüel Analog Skala (VAS)	56
2.17.12. Sedasyon Değerlendirilmesi	56
3. MATERYAL VE METOD	58
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	59
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	78
6. ÖZET	81
SUMMARY	83
7. KAYNAKLAR	85

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Preoperatif değerlendirme -----	6
Tablo 2.2.	Preoperatif fizik muayene -----	7
Tablo 2.3.	Kalp cerrahisi sonrası risk faktörleri ve risk sınıflaması -----	9
Tablo 2.4.	Kardiyak cerrahide monitorizasyon -----	13
Tablo 2.5.	Perioperatif komplikasyonlar -----	23
Tablo 2.6.	Kardiyak cerrahi sonrası respiratuar fonksiyon anormallikleri -----	26
Tablo 2.7.	Post-KABG atriyal fibrilasyon -----	30
Tablo 2.8.	Opioid analjeziklerin sınıflandırılması -----	32
Tablo 2.9.	Ağrı sınıflaması -----	46
Tablo 2.10.	Ramsay sedasyon skalası -----	57
Tablo 4.1.	Grupların genel özellikler yönünden karşılaştırılması -----	60
Tablo 4.2.	Gruplara göre hastaların cerrahi, kros klemp ve ekstübasyon süreleri açısından değerlendirilmesi-----	60
Tablo 4.3.	Kalp hızı değerlerinin zaman içi değişimi-----	62
Tablo 4.4.	Ortalama arter basıncı değerlerinin zaman içi değişimi-----	64
Tablo 4.5.	Bispektral indeks değerlerinin zaman içi değişimi -----	66
Tablo 4.6.	Isı değerlerinin zaman içi değişimi -----	68
Tablo 4.7.	Pulmoner arter basınç değerlerinin zaman içi değişimi -----	70
Tablo 4.8.	İntraoperatif total opioid tüketimi ve maliyeti-----	70
Tablo 4.9.	Propofol tüketimi ve maliyeti-----	72
Tablo 4.10.	Hasta memnuniyeti, yoğun bakımda kalış süresi ve komplikasyon-----	75
Tablo 4.11.	Gruplarda vizuel analog skala skorları-----	75
Tablo 4.12.	Aldrete derlenme skorları -----	76
Tablo 4.13.	Ramsay sedasyon skorları -----	76
Tablo 4.14.	Yan etki oranlarının karşılaştırması -----	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Fentanil'in kimyasal yapısı-----	35
Şekil 2.2. Remifentanil'in kimyasal yapısı -----	39
Şekil 4.3. Kalp hızı değerlerinin zaman içi değişimi -----	61
Şekil 4.4. Ortalama arter basıncı değerlerinin zaman içi değişimi-----	63
Şekil 4.5. Bispektral indeks (BİS) değerlerinin zaman içi değişimi -----	65
Şekil 4.6. Isı değerlerinin zaman içi değişimi -----	67
Şekil 4.7. Pulmoner arter basıncı değerlerinin zaman içi değişimi -----	69
Şekil 4.8. Total opioid tüketimi -----	71
Şekil 4.9. İntraoperatif total opioid maliyeti -----	71
Şekil 4.10. Postoperatif ilk 6 saat propofol tüketimi-----	73
Şekil 4.11. Postoperatif total propofol tüketimi-----	73
Şekil 4.12. Toplam propofol tüketimi -----	74
Şekil 4.13. Toplam propofol tüketim maliyeti-----	74

1. GİRİŞ

Öngörülen yaşam süresinin uzaması ve tıptaki gelişmelerin ışığında koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi yapılan olgu sayısı oldukça artmıştır. İleri yaşta ve daha yüksek riskli olgular operasyona alınmakla birlikte, KABG cerrahisinde mortalite son yıllarda önemli oranda azalmıştır¹. Bununla birlikte postoperatif morbidite artmakta, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi uzamaktadır.

Uzun yoğun bakım ve mekanik ventilatör desteğinde kalan olgular hem ekonomik yükü arttırmakta hem de yoğun bakım ekipmanlarının başka hastalar tarafından kullanılmasını engellemektedir.²

Açık kalp cerrahisi yapılan hastalar konvansiyonel kardiyak anestezi uygulamasında 12–24 saat entübe kalırken fast-track kardiyak anestezi (FTKA) tekniği ise ekstübasyonun 6-12 saat içinde olmasına olanak sağlar³. FTKA ile hastaların yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri kısaltmakta ve böylece hastane kaynakları daha ekonomik kullanılarak operasyon maliyetlerinin düşmesi sağlanmaktadır⁴. Buna yönelik olarak yapılan çalışmalarda FTKA tekniğinin güvenli bir yöntem olduğu⁵, postoperatif kardiyorespiratuar morbidite ve mortalitede artışa yol açmadığı gösterilmiştir^{6, 7}. Erken ekstübasyonun hangi hastalarda yapılacağı belirlenmeli ve anestezi tekniğinin buna göre değiştirilmesi planlanmalıdır. Uzamış entübasyon süresi KABG cerrahisi sonucunda olguların %5-22 sinde oluşmaktadır^{8, 9}. Uzamış entübasyon süresinin sadece hastane maliyetlerini değil, aynı zamanda mortalite ve morbiditeyi de artırdığı gösterilmiştir^{10, 11}. Son yıllarda kalp cerrahisi uygulanan erişkin hastaların anestezi yaklaşımında postoperatif dönemde hızlı derlenme ve erken trakeal ekstübasyon üzerinde çok fazla düşünülen konular olmuştur. Yüksek doz opioid uygulaması ile hastalarda stabil bir hemodinamik durum sağlanırken; derlenme süresi, postoperatif dönemde ekstübasyon zamanı ve yoğun bakımda kalış süreleri uzamaktadır. Bunu engellemek, hızlı derlenme, erken ekstübasyon ve kısa süreli yoğun bakımda kalış sağlamak amacıyla anestezik ajan seçimi önem

kazanmaktadır. Kısa etkili ve kolay titre edilebilen ajanların kullanılması daha uygundur. Bu amaçla opioid olarak düşük doz fentanil ya da kısa etki süreli remifentanil ve sufentanilin değişik kombinasyonları ve bunun yanısıra inhalasyon anesteziikleri de kullanılmaktadır.^{5, 7, 12}

Tüm bu arayışların ortak amacı olarak bu çalışmada kullanılan fentanil ve remifentanil ile erken ekstübasyon ve yoğun bakımda kalış sürelerinin kısaltılması sağlanarak propofol tüketimi ve maliyetleri azaltmak, aynı zamanda hasta güvenliğini ve konforunu arttırmak hedeflendi.

Bu sebeple çalışmada KABG cerrahisi uygulanan erişkin kalp cerrahisi vakalarında fentanil ve remifentanilin, hemodinami, ekstübasyon, yoğun bakımda kalış süresi ve tüketim maliyetleri üzerine etkileri karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER CERRAHİSİ

Miyokardın revaskülarizasyonu için uygulanan operasyon sayısı giderek artmaktadır. Günümüzde 1 yılda dünyada 800.000 civarında KABG cerrahisi uygulandığı tahmin edilmektedir.¹³ Koroner arter hastalıklarının (KAH) girişimsel tedavisi için yelpazenin bir ucunda anjiyografi laboratuvarında uygulanan girişimler bulunurken, ortasında minimal invaziv kalp cerrahisi girişimleri, diğer ucunda ise klasik KABG cerrahisi yer almaktadır. Klasik KABG cerrahisi günümüzde en sık uygulanmakta olan modeldir.¹⁴

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI

KAH'nın primer patofizyolojik etkisi koroner arter ağacındaki bir ya da daha fazla damarda ateroma bağlı olarak gelişen daralmaya ya da obstrüksiyona bağlı olarak miyokardın oksijen gereksinimi ve sunumu arasındaki dengenin bozulmasıdır¹⁵. İskemik kalp hastalığının klinik bulguları; anjina, miyokard enfarktüsü (MI), iskemik kardiyomyopati ve ani ölüm şeklinde ortaya çıkabilir.

Anjina pektoris;

- I. Stabil Anjina: Miyokardın oksijen gereksiniminde artış oluşturan bir durumda (eksersiz, anksiyete), miyokarda yeterli oksijenin sunulmaması sonucu oluşan iskemiye bağlı ağrı tipidir. İstirahat veya medikasyon ile sonlanır.
- II. Stabil Olmayan Anjina: Göğüs ağrısı giderek daha az ekzersiz ile ve ileri dönemlerde istirahatte ortaya çıkmaya başlar, enfarktüs bulgusu yoktur. Ancak bu olgular miyokard infarktüsü için yüksek risk taşımaktadır ve acil revaskülarizasyon için değerlendirilmelidirler.
- III. Ekvivalent Anjina: Miyokard iskemisi seyrek olarak göğüs ağrısı dışında, dispne veya kolay yorulma gibi bulgular ile de kendini gösterebilir. Bu

durum, sol ventrikülde iskemiye bağlı olarak gelişen geçici iskemiye bağlıdır.

- IV. Prinzmetal (varyant) Anjina: Göğüs ağrısı, EKG'de koroner arter spazmına bağlı olarak ortaya çıkan ST değişiklikleri ile birlikte. Vazodilatör tedaviye iyi yanıt verir, fakat bu olguların %50'sinde koroner ateromatöz lezyon olduğu gösterilmiştir.

Sessiz iskemi: KAH'larındaki iskemik atakların önemli bir bölümü asemptomatiktir. Ancak EKG, talyum görüntüleme ve ekokardiyografi teknikleri ile gösterilebilir.

Ani ölüm: Ventriküler taşikardi (VT) veya Ventriküler fibrilasyon (VF) herhangi uyarıcı bir semptomu izlemeksizin ve enfarktüse bağlı olmaksızın gelişir.

2.3. KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ

Koroner arter hastalarında tedavinin başlıca iki amacı vardır: [1]; koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortaliteyi önlemek, [2]; yaşam kalitesini arttırmak üzere semptomların ortadan kalkmasını sağlamak. Bu amaçla uygulanan tedavi modelleri arasında antiplatelet tedavi veya antikoagülasyon, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, egzersiz, sigarayı bırakma, hiperlipidemi tedavisi, kan basıncı regülasyonu ve koroner arter cerrahisi bulunmaktadır. KABG cerrahisi ciddi koroner hastalığı olanlarda mortaliteyi azaltmaktadır.¹⁶

2.4. KORONER ARTER CERRAHİSİNİN ENDİKASYONLARI

Geçmeyen veya anstabil anjina pektoris, anjina pektoris + sol ana koroner arter obstrüksiyonu veya deprese ventrikül disfonksiyonu ile birlikte 3 ana koroner arter obstrüksiyonu ve sol ön inen arterin proksimal obstrüksiyonudur.

2.5. KORONER ARTER CERRAHİSİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Rölatif kontrendikasyonlar; Stabil anjina pektoris + tek damar (sağ koroner arter) obstrüksiyonu, anjina olmaksızın ciddi konjestif kalp yetersizliği ve Akut MI < 6 saat (trombolitik veya PTCA ile tedavi edilmiş).

2.6. KORONER ARTER HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

KABG cerrahisi uygulanacak hastaların anesteziyolog tarafından değerlendirilmesi; anestezi planının şekillenmesi, perioperatif dönemde gelişebilecek olayların tahmini ve erken postoperatif dönemin planlanmasında önemlidir. Bu değerlendirmede klasik anestezi alacak hastalara yönelik yaklaşım tarzına ek olarak hastanın kardiyovasküler durumu, koronerlerin durumu ile ilgili ayrıntılı bilgi edinilmelidir. Hastanın pulmoner, renal, hepatik, nörolojik, endokrin ve hematolojik fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerekir. Hastanın akciğer grafisi, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve nitrogliserin ihtiyacı; transport ve anestezi indüksiyonu öncesindeki dönemde gerekebilirliği açısından öğrenilmelidir. Hastanın öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar verilerinden elde edilen bilgiler ile hastanın kardiyovasküler anatomi ve fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinilmeye çalışılmalıdır. Aritmi öyküsü öğrenilmeli, tipi, ciddiyeti, eşlik eden semptomlar sorgulanmalıdır. Kalp hastalığına sıklıkla eşlik eden hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve sigara içimi sorgulanmalıdır. Kardiyak cerrahi sonrasında görülen renal yetersizliğin en sık nedeni preoperatif renal yetersizlik olduğundan mutlaka araştırılmalıdır. Böbrek rezervi azalmış hastalarda intraoperatif dönemde diüretik kullanımı planlanmalıdır.¹⁷⁻¹⁹ Anestezi uygulaması için peroperatif dönemde neler olacağı hastaya anlatılmalı ve onayı alınmalıdır.

2.7. ÖYKÜ

İskemik kalp hastalığında, bazı hastalarda tipik bir anjinal ağrı olurken, bazılarında atipik ağrı, ağrısız sessiz iskemik ataklar (EKG bulguları pozitif) gözlenebilir. Semptomu olan bu hastaların sınıflandırılması için sık olarak New

York Heart Association Functional Classification of Heart Disease (NYHA) sınıflaması kullanılmaktadır. Anjinal paterni değişiklik gösteren olgularda izleyen ilk 3 aylık dönem riskin çok yüksek olduğu bir dönemdir. Stabil anjinası olan hastalarda istirahatte ST depresyonunun bulunması, hipertansiyon, geçirilmiş MI veya aktivitede önemli bir sınırlanması olan hastalarda da mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle öyküdeki bazı noktaların prognozun tayininde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Diğer kaynaklardan elde edilen özellikle anatomi (sol ana koroner lezyonu), ventrikül işlevi (ejeksiyon fraksiyonu, dissinerji) ve ekzersiz toleransına (kötü ekzersiz tolerans) ilişkin bilgilerin eklenmesi ile riskin daha iyi belirlenmesi mümkün olur (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Preoperatif değerlendirme

Fizik muayene
Cerrahi işlem – cerrahi endikasyonu Kardiyovasküler risk faktörleri, eşlik eden hastalıklar (sigara içimi, hipertansiyon, diabet)
Fonksiyonel durum
Belirtiler ve bulgular
Temel araştırma verileri
Elektrokardiyogram, iskemi, enfarktüs, ileti anormallikleri, hipertrofi, ilaç etkileri Hematolojik/koagülasyon ve elektrolit verileri (özellikle protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, platelet sayısı) Glukoz ve kreatinin Arteriyel hipotansiyon (SAB <90 mmHg, OAB <70 veya SAB'da >40 mmHg düşme)
Özel araştırma verileri
İskemi - ekzersiz stres testi, Miyokardiyal perfüzyon görüntüleme (istirahat, ekzersiz, farmakolojik), Anjiyografi Miyokard fonksiyonu / kapak fonksiyonu Hemodinamikler (kardiyak debi, basınç gradiyentleri, kapak alanları) Ventrikülografi, Ekokardiyografi

Kısaltmalar: SAB: sistolik arter basıncı, OAB: ortalama arter basıncı

2.8. FİZİK MUAYENE

Ana amacı, sol ventrikül işlevi ve anestezi yöntemini etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıkların varlığına yönelik olmalıdır. Sağ ve sol ventrikül yetersizliği bulguları (S₃ gallop ritmi, raller, juguler venöz dolgunluk, pulsatil karaciğer varlığı vb) kolayca saptanabilir. Dördüncü kalp sesi (S₄) duyulması ventrikül kompliansının azaldığı anlamına gelirken, 3. kalp sesi (S₃) sol ventrikül basıncının yükseldiğini gösterebilir. Prekordiyumun her atımda yükselmesi de sol ventrikül işlevinin bozulduğu anlamına gelebilir. Damar yolu için uygun venlerin varlığı, arteryel kateterizasyon için periferik arterler değerlendirilmelidir. Havayolu açıklığına ilişkin değerlendirme de rutin olarak yapılmalıdır. Dikkat edilecek diğer noktalar tablo 2.2’de sunulmuştur.

Tablo 2.2. Preoperatif fizik muayene

Vital Bulgular

Boy ve ağırlık

İlaç dozları, pompa akımı, kardiyak indeksin hesaplanması için

Hava yolu

Ventilasyon, entübasyon güçlüğü açısından

Boyun

Juguler ven kanülasyonu

Venöz distansiyon

Trill (karotid arter hastalığı)

Kalp

Üfürüm: Kapak lezyonunun karakteristikleri, S₃, S₄ (azalmış komplians), klik (MVP)

Akciğer

Raller (KKY), Ronkus, weezing (KOAHA, astım)

Vasküler yapı

Periferik nabızlar

Venöz ve arteryel girişim yerleri

Abdomen

Pulsatil karaciğer (KKY, triküspit regürjitasyonu)

Ekstremiteler

Periferik ödem (KKY)

Sinir sistemi

Motor veya duyu defisit

Kısaltmalar: MVP; Mitral valv prolapsusu, KKY; Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

2.9. LABORATUAR TETKİKLERİ

KABG cerrahisi uygulanacak hastaların laboratuvar incelemesi; tam kan sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), platelet sayısı, elektrolitler, kan üre nitrojeni, kreatinin, glukoz, aspartat amino transferaz, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz, idrar analizi, göğüs grafisi, 12 derivasyonlu EKG'yi içermelidir. Göğüs radyografisi (PAAG) ve EKG bu hastalarda rutin olarak yapılan tetkiklerdir. PAAG solunumsal hastalıkların saptanmasının yanı sıra, kardiyotorasik oranın değerlendirilmesi ve sol ventrikül hacmindeki artışın görülmesi ve KKY bulgularının saptanması açısından da değerlidir. Ancak direkt grafide bu bulguların olmaması sol ventrikül işlevinin normal olduğunu kesin olarak belirtmez.

2.10. PEROPERATİF RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Bir çok araştırmacı KABG cerrahisinin mortalitesini hastanın preoperatif özelliklerinden tahmin etmeye çalışmaktadır. Risk değerlendirilmesindeki ana basamakları, anestezi uygulaması, cerrahinin kendisi, cerrahi ve cerrahi dışı tedavilerin karşılaştırılması (medikal tedavi, PTCA) ve risk faktörlerinin manüplasyonu oluşturmaktadır. Ölüm riski bu araştırmaların odak noktasıdır^{20, 21}. KABG cerrahisinde anesteziye bağlı ölüm riskini araştıran spesifik bir çalışma bulunmamakla birlikte, bu oranın 1/10.000 kadar olduğu öngörülmektedir. Çalışmaların bazılarında intraoperatif dönemde gözlenen kardiyak arrestlerin önemli bir kısmının ventilasyon yetersizliği, ilaç aşırı dozu gibi anesteziye bağlı nedenlerden kaynaklandığı bildirilmektedir.²²

Günümüzde kullanılan monitörizasyon tekniklerindeki gelişmeler (ventilatörden ayrılma alarmı vb.) sayesinde bu tür anesteziye bağlı komplikasyonların oldukça azaldığı kabul edilebilir. Tablo 2.3; operatif mortaliteyi arttırdığı düşünülen preoperatif risk faktörlerini özetlemektedir. En önemli faktörler ileri yaş (>75), reoperasyon, acil durumlar olarak görülmektedir. Diğer önemli faktörler ise kadın hasta olmak, küçük yapılı olmak, sol ventrikül EF'nun %30'un altında olması,

diyalize bağımlılık ve eşlik eden hastalıkların bulunması olarak sıralanmaktadır. Hasta olan damar sayısının ise risk faktörü olduğu gösterilememiştir.²³⁻²⁵

Koroner arter cerrahisinin amacı, ölüm riski ve semptomların azaltılması ile yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Sol ana koroner arterde yüksek dereceli (>%75) darlığı olan hastalar, semptomları ne olursa olsun operasyon adaydır. Diğer hastalarda semptomların ciddiyeti, sol ventrikülün durumu ve LAD'deki daralmanın ciddiyetine göre medikal ya da cerrahi tedavi arasında karar verilmelidir. Sol ana koroner hastalığı dışında ciddi anjinası, ventrikül işlev bozukluğu ve çok damar hastalığı bulunanlarda erken cerrahinin yaşam şansını arttırdığı kabul edilmektedir.

Tablo 2.3. Kalp cerrahisi sonrası risk faktörleri ve risk sınıflaması

Risk faktörleri
Stabil olmayan anjina veya taze MI
Kötü sol ventrikül işlevi
Kalp yetersizliği bulguları
Ciddi obezite (vücut kitle indeksi > 30)
Acil cerrahi
Reoperasyon
Diğer ciddi ve kontrol altına alınmamış sistemik dengesizlikler
Hastaların sınıflandırılması
Normal risk: yukarıdaki faktörlerden hiçbiri yok
Artmış risk: yukarıdaki faktörlerden biri var
Yüksek risk: birden fazla faktör var

2.11. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Koroner arter cerrahisi mortalitesini etkileyen yandaş hastalıklardan en sık görülenler diyabet ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğidir. Pek çok çalışmada hipertansiyon, pulmoner hastalık, obezite ve diğer vasküler hastalıkların prognoza olumsuz etkilerinden bahsedilmektedir.^{26,27} Bu faktörlerin düzeltilmesinin operasyonun başarısını etkilediğine ilişkin bir çalışma bulunmamakla birlikte

genel eğilim eşlik eden hastalıkların operasyon öncesinde kontrol altına alınmış olmasıydı²⁷.

Koroner arter cerrahisine eşlik eden olguların yaklaşık %22'sinde diyabet bulunmakta ve bu olguların %40'ı insülin kullanmaktadır²⁸. Cerrahinin stresi, katekolamin uygulaması ve hipotermi insüline rezistansı artırarak kan şekerinin kontrolünü güçleştirebilir. Dekstrozu priming solüsyonları da bu etkiyi arttırabilir. Diyabetik hastalar genelde daha fazla sayıda koroner damar lezyonu ve daha kötü kardiyak performansa sahiptirler. Ayrıca kadın cinsiyette ve ileri yaşta diyabet görülme sıklığı da artmaktadır. Bu nedenle morbiditeleri (IABP gereksinimi, sternum ayrılması, renal yetersizlik) ve mortaliteleri daha yüksektir. Bu olgularda intraoperatif kan şekeri düzeyi sık aralıklarla ölçülmeli ve insülin infüzyonu ile kontrol altında tutulmalıdır. Yeniden ısınma döneminde ve katekolamin infüzyonu başlatıldığında insülin gereksinimi yeniden gözden geçirilmelidir.

Bu hastalarda renal yetmezlik sık görüldüğünden idrar çıkışını arttırmak için önlem alınması (mannitol, loop diüretik,) doğru olur. KABG cerrahisi sonrası gelişen böbrek yetmezliğinin yetersiz renal perfüzyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak kalp cerrahisi sonrasında ciddi renal yetmezlik gelişen olgularda mortalitenin oldukça yüksek (%65) olduğuna dikkat edilmelidir. Koroner arter cerrahisinden sonra yeni renal yetmezlik gelişme oranının %6 olduğu, ileri yaş, preoperatif kreatinin yüksekliği ve kapak cerrahisi ile kombine edilen koroner arter cerrahisinin bu riski arttırdığı belirtilmektedir. Kalp cerrahisi sonrasında gelişen renal yetmezlik olgularının yaklaşık yarısında hemodiyaliz gerekli olmaktadır. Bu konuda preoperatif faktörlerden daha çok postoperatif komplikasyonların sayısı ve tipi önemli olmaktadır. Solunum yetmezliği, SSS disfonksiyonu, hipotansiyon veya ilk hemodiyaliz tedavisini izleyen 48 saat içinde enfeksiyonu olan hastaların mortalitesi daha yüksek olmaktadır. Preoperatif diyaliz bağımlılığının da mortaliteye (%10) ve morbiditeye (%71) önemli katkısı olduğu kabul edilmektedir^{29, 30}. Hemodinamik kökenli renal yetmezliğin önlenmesinde en önemli faktörler kardiyak debi ve idrar çıkışının sağlanmasıdır. Ancak diürezin sağlanması ve sürdürülmesinde bir diğerine üstünlüğü olan bir

yöntem bulunmamaktadır. İskemik böbrek modellerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş olan mannitolün yüksek riskli olgularda KPB başlatılmadan önce priming solusyonu içine konulması uygun olabilir.

Bazı çalışmalarda hipertansiyonun koroner arter cerrahisi sonrasında mortaliteye katkıda bulunan bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir.^{31,32} Ancak hem KABG cerrahisi hem de diğer cerrahilerde hipertansiyonun risk faktörü olmadığını bildiren çok sayıda çalışma da bulunmaktadır. Hipertansiyonun mortaliteye katkısı kesin değilse de, intraoperatif dönemde kan basıncındaki oynamaların miktarına ve büyüklüğüne katkıda bulunduğu, çok yüksek kan basıncı değerlerine iskemik ST segment değişikliklerinin eşlik ettiği de bilinmektedir. Hipertansiyon olasılıkla ateroskleroza hızlandırarak koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olmasının ötesinde, sol ventrikül hipertrofisi ve KKY gelişimi için de, önemli bir risk faktörüdür. Hipertrofi gelişen ventrikül kompliansını kaybeder, relaksasyonu ve doluşu bozulur ve hastayı diyastolik işlev bozukluğu açısından riske sokar. Bu hastalarda taşiaritmiler veya atriyal kontraksiyon kaybı kardiyak debi ve kan basıncını önemli oranda azaltabilir. Hipertansif hastalarda, plazma volümünün azalmış olması da sempatik tonustaki azalmaya (anestezi indüksiyonu vb.) veya sinüs ritminin kaybolmasına eşlik eden yanıtların abartılı olmasına neden olabilmektedir. Antihipertansif tedavinin strese alınan abartılı yanıtları tamamen önleyememesine karşın β -bloker kullanan hastalarda anestezi indüksiyonunda kalp hızı ve kan basıncındaki oynamaların ve miyokard iskemisi sıklığının daha az olduğu kabul edilmektedir.

Ateroskleroz sistemik bir süreçtir ve koroner lezyonu olan hastalarda sık olarak karotid veya periferik arterlerde de hastalık olması mümkündür. Periferik vasküler hastalık varlığı arteryel kanülasyon ve intraaortik balon pompası yerleştirilmesinde önemli olabilir. Koroner arter cerrahisi uygulanan hastaların %10'unda karotid arterde lezyon bulunur ve bu olguların yarısı semptomsuzdur. Farklı kliniklerden alınan veriler toplandığında asemptomatik karotid stenozu olan olgularda koroner arter cerrahisi sonrası inme sıklığı %0-%3 arasında değişmekte iken koroner arter cerrahisinde inme riski yaklaşık %1 kadardır.^{33,34} Bu hastalarda perioperatif inme sıklığını azaltmak için çok sayıda araştırma yapıyor olmasına

karşın bu olgularda inmenin serebral dolaşımdaki darlıklardan çok operasyon sahasından kaynaklanan embolilere bağılı olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Pulmoner hastalıkların da, KABG cerrahisi riskine katkısını gösteren çalışmalar yeterli değildir. Veterans Administration çalışmasında operasyon öncesinde hastaların önemli oranda (%30) 1.25 Lt/sn.den daha düşük bir FEV₁ değerine sahip olduğu gösterilmiştir. Postoperatif dönemdeki solunum yetmezliği açısından akciğer hastalığının bir risk faktörü olduğu düşünülebilirse de bu konuda en önemli risk faktörünün preoperatif KKY olduğu bildirilmektedir. Ciddi pulmoner hastalığı bulunan olgularda (bronkospazm, KOAH) solunum akım ve volümleri değerlendirilmeli, yoğun bir fiziksel ve farmakolojik (β_2 adrenerjikler, antikolinergikler, teofilin, kortikosteroidler) tedaviden yarar görüp görmeyecekleri araştırılmalıdır. Koroner arter cerrahisinden en az 8 hafta öncesinde sigaranın bırakılması pulmoner komplikasyonları azaltırken daha geç bırakılması durumunda komplikasyonlarda azalma görülmemektedir.³⁵

2.12. İNTRAOPERATİF YÖNETİM

2.12.1.Premedikasyon

Premedikasyonun amacı bu olgularda endişe ve korkuyu farmakolojik olarak azaltmak, indüksiyon öncesindeki işlemlere (venöz, arteryel kanülasyon vb.) bağılı olarak ortaya çıkabilecek ağrıyı azaltmak ve bir miktar amnezi sağlamaktır. Koroner arter hastalarında iyi bir premedikasyon uygulanması, preoperatif dönemde gelişebilecek anjina ataklarının önlenmesi açısından da zorunludur. Bu amaçla narkotik ve/veya sedatifle kombine edilmiş antikolinergikler sıklıkla kullanılır.^{36,37}

2.12.2.Monitorizasyon

Operasyon odasına alındıklarında KABG cerrahisi uygulanacak hastalarda rutin olarak kullanılan monitörizasyon yöntemleri arasında EKG, noninvaziv kan

basıncı ve pulse oksimetre yer almaktadır. Metabolizma, kardiyovasküler, pulmoner ve santral sinir sisteminin monitorizasyonu tablo 2.4’de özetlenmiştir.^{38,39}

Tablo 2.4. Kardiyak cerrahide monitorizasyon

Organ / sistem	Temel monitorizasyon	İleri monitorizasyon
Kardiyovasküler	EKG Noninvaziv kan basıncı	İnvaziv kan basıncı SVB PAB/PAOB Kardiyak debi SvO2 TEE
Pulmoner	Kapnografi Pulse oksimetre Havayolu basınçları Stetoskop Oksijen analizörü	Arteriyel kan gazları
Santral sinir sistemi		EEG SSEP Transkranyal Doppler BOS basıncı
Metabolik	Sıcaklık İdrar çıkışı	Serum elektrolitleri Asit-baz Glukoz Serum osmolaritesi Hematokrit

Kısaltmalar: SVB; Santral Venöz Basıncı, PAB; Pulmoner Arter Basıncı, PAOB; Pulmoner Arter Ortalama Basıncı, SvO2; Santral Venöz Oksijen Saturasyonu, TEE; Transözofajial ekokardiyografi, EEG; Elektroensefalografi, SSEP; Somatosensoryal uyandırılmış potansiyeller

2.13. ANESTEZİ UYGULAMASI

2.13.1. Anestezi indüksiyonu ve idamesi

Anestezi indüksiyonunun mümkünse sessiz bir odada, sakin bir ortamda yapılması tercih edilmelidir. Anestezinin başlatılmasından önce kalp hızında 10-20 vuruşluk bir artış sık olarak görülür. İndüksiyon öncesinde preoksijenizasyon mutlaka

uygulanmalı, monitörizasyon başlatılmalı, yüksek riskli olgularda pulmoner arter kateteri yerleştirilmelidir.³⁹

Koroner arter cerrahisi uygulanacak olgularda anestezi indüksiyonu seçiminde iki önemli belirleyici nokta bulunur. Bunlardan birincisi sol ventrikül (LV) işlevidir. Sol ventrikül işlevi iyi olan olgularda cerrahi uyarıya alınan yanıt sık olarak abartılıdır. Bu nedenle bu olgular normal dozda anestezi ve sıklıkla ek medikasyon (β -bloker vb.) gerektirirler. Sol ventrikül işlevi iyi olmayan olgular ise normal anestezi dozlarını iyi tolere edemezler ve sempatik uyarıya ciddi bir hemodinamik yanıt oluşturamazlar. İkinci önemli nokta da planlanan ekstübasyon zamanıdır. Koroner arter cerrahisi uygulanan hastaların hastane bakımlarında önemli bir maliyeti ve zaman tüketimini ventilatör bakımı oluşturmaktadır. Bu nedenle sol ventrikül işlevi iyi olan hastalarda operasyon sorunsuz geçmişse operasyondan sonraki ilk 4 saat içinde erken ekstübasyon, ısınma ve ağrı tedavisinin yeterli olması koşulu ile mümkün olabilir. Bu olgularda anestezi yönteminin postoperatif döneme kadar sarkabilecek uzun etkili ilaçları içermemesi gerekir. Sıklıkla yüksek doz narkotiklerle kombine edilmiş hipnotik ajanlar kullanılmaktadır.^{40, 41}

2.13.2. Bypass öncesi dönem

Bu dönem, çeşitli uyarıların olduğu bir dönemdir. Sternotomi ve sternumun retraksiyonu, perikardiyal insizyon, aort kökünün diseksiyonu ve kanülasyon özellikle ciddi uyarılardır. Bu dönemde vücut sıcaklığında spontan bir azalma olabilir. Bypass öncesinde arteriyel kan gazları, pH, hematokrit, aPTT tayini için arteriyel kan örneği alınmalıdır.

2.13.3. Kanülasyon için antikoagülasyon

Hastaya 300 IU/kg heparin santral bir venden verilir. Heparinden 5 dk. sonra aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) ölçülmelidir. Kontrol değerleri 80-150 sn.dir. 400 sn.nin üzerindeki bir ACT, KPB sırasında mikrotrombüs oluşumunu önlemeye

yeterli olur. İlk heparinden sonra ACT 400 sn.nin üzerine çıkmazsa ek doz (200-300 IU/kg) heparin ilave edilmelidir. KPB'ya hazırlık, aort kanülasyonu ile başlar.

2.13.4. Kardiyopulmoner bypass dönemi

KPB'in başlatılması: Yeterli heparinizasyon sağlandıktan sonra (ACT>400 sn.) venöz kanüldeki klempin kaldırılması ile bypass başlatılır. Venöz drenajın yeterliliği kontrol edildikten sonra pompa akım miktarı giderek artırılarak 2.0-2.4 lt/dk/m² veya 50 ml/kg/dk'a çıkarılır. Bu akım miktarı ile sistemik vasküler rezistans, intravasküler volüm ve kan viskozitesine bağlı olarak 40-120 mmHg ortalama arter basıncı sağlayabilir. Yeterli akım ve venöz dönüş garantilendiğinde volatil anestezikler, intravenöz mayiler, pozitif basınçlı ventilasyon sonlandırılır, oksijen akımı 200 ml/dk'a düşürülür. Anestezi intravenöz ajanlarla ya da KPB donanımına takılan bir vaporizör ile sürdürülür. KPB sırasında serebral perfüzyon basıncı, ortalama arter basıncı ile superior vena kava basıncı arasındaki farka eşit olduğundan dikkatle izlenmelidir.

KPB idamesi: Aortik kros klemp süresince miyokardın korunması, hipotermi ve hiperkalemik arrest ile sağlanır. Kardiyopleji solüsyonu aorta kökü, koroner ostium, ven greftler, ya da retrograd olarak koroner sinüsten verilebilir. Aralıklı soğuk kardiyopleji sık kullanılan bir tekniktir. Soğuk (4°- 6°C) hiperkalemik solüsyon, kanla veya kansız, 20 dk'da bir, kalbin elektriksel aktivitesi döndüğünde daha erken verilir. Hastanın sistemik, kalbin topikal olarak soğutulması da miyokardın korunmasına yardımcı olur. Sıcak kardiyopleji tekniği de 1'e 5 oranında kan ile karıştırılmış sıcak (32°- 37°C) hiperkalemik solüsyonun verilmesinden ibarettir. Bu yöntemde 32°-34°C'lik sistemik soğutma sıklıkla kullanılır. KPB başlangıcında hipotansiyon hemodilüsyon ve hipoviskoziteye bağlıdır. Diğer etkenler arasında yetersiz pompa akımı, vazodilatasyon, akut aort diseksiyonu veya aort kanülünün hatalı yerleşimi (doğrudan innominate arteri kanlandırması) yer alır. Hipotansiyonu kontrol etmek için fenilefrin infüzyonu gerekli olabilir. Oligüri (<1ml/kg/saat), perfüzyon basıncı ve/veya akımın artırılması, mannitol (0.25-0.50 gr/kg) veya dopamin (5-10 mcg/kg/dk) infüzyonu

ile tedavi edilmelidir. KPB sırasında hemoliz, eritrositlere fiziksel travma sonucunda oluşur. Postoperatif akut renal yetmezliği önlemek için idrar alkalinizasyonu (0.5-1.0 mEq/kg sodyum bikarbonat) sağlanmalı, furosemid veya mannitol ile idrar çıkışı arttırılmalıdır. Cerrahi işlemin tamamlanmasından önce hasta yeniden ısıtılmaya başlar. Isıtma işleminin hızının ayarlanması önemlidir. Isıtmanın hızlı olması durumunda hava embolisi riski, homojen ısınmanın sağlanamaması ve yeniden soğuma gibi sorunlarla karşılaşılabilir. Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra kalp içinde, varsa, hava çıkarılır ve aortik kros klemp kaldırılır. Bu sırada gelişebilecek disritmilerin tedavisi için farmakolojik ajan olarak amiodarone, esmolol, verapamil ve adenozin kullanılabilir⁴². Defibrilasyon spontan oluşabilir ya da 10-30 joule ile uygulanan internal defibrilasyon gerekebilir. Ritm yavaş olduğunda atriyal teller ile pacing uygulanmalı, PR intervali uzun ise ya da tam kalp bloğu varsa ventriküler pacing uygulanmalıdır.

KPB'tan çıkış: Aort krosklempinin kaldırılmasından ve hemodinamik denge oturduktan sonra kardiyovasküler fonksiyonun pompadan hastaya bırakılması gerekir. KPB'nin sonlandırılması sürecinde hastanın ısıtılması tamamlanmış olmalıdır. Hastanın santral sıcaklığı 37°C, rektal sıcaklığı da 34-35°C'e ulaşmalıdır. Bu süreçte metabolik asidoz kontrol edilmeli, kardiyoplejiye bağlı hiperkalemi, diürez ile spontan olarak düzelmezse iv insülin, bikarbonat ve glukoz ile tedavi edilmelidir. Diyabetik hastalarda hiperglisemi sık olarak görülür ve insülin infüzyonu gerektirebilir. Pompa çıkışından önce hematokrit düzeyinin %20'nin üzerinde olması sağlanmalıdır. Postoperatif kanama beklenen hastalarda pompa çıkışında taze dondurulmuş plazma hazır bulundurulmalıdır. Pompadan çıkmak için önce venöz dönüş klemp ile durdurulur, yeterli miktarda akım hastaya verildikten sonra arteriyel akım da durdurulur ve pompadan çıkılmış olur.⁴³

2.13.5. Bypass sonrası dönem

Kardiyovasküler stabilite sağlandıktan sonra kanama kontrolü yapılmalıdır. Bu dönemde kanama nedenleri arasında yetersiz cerrahi hemostaz, azalmış platelet sayısı veya fonksiyonu bulunur. Kanama kontrolü tamamlandıktan sonra protamin

infüzyonu başlatılmalıdır. Başlangıçta 25-50 mg'lık doz, 2-3 dk.'da gidecek şekilde uygulanmalı ve hemodinamik yanıtı bakılmalıdır. Protamin sık olarak sistemik vazodilatasyona neden olur. Genelde 1 mg (100 IU) heparin için 1-1.5 mg protamin uygulanmaktadır. Protaminden sonra ACT ölçülerek kontrol değerlerine geri döndüğü belgelenmelidir. KPB sonrasında pulmoner disfonksiyon veya pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Sternum kapatılmadan önce bronkospazm ve pulmoner hipertansiyon agresif şekilde tedavi edilmelidir. Sternumun kapatılması, akut kardiyovasküler dekompanseasyona neden olabilir. Büyük damarlar ve kalbin mediastende sıkışması ile akut kardiyak tamponat oluşabilir. Sternumun kapatılması döneminde inhalasyon anesteziikleri ve diğer negatif inotropiklere dikkat edilmeli, intravasküler volüm dengelenmelidir.

2.14. İNTRAOPERATİF DÖNEMDE KARŞILAŞILAN SORUNLAR

İntraoperatif dönemde koroner arter hastasında anesteziyoloğun sık karşılaştığı sorunlar, hemodinamik instabilite ve miyokard iskemisidir. Normogliseminin korunması için agresif bir takip ve tedavi (insülin infüzyonu vb) erken postoperatif morbiditeyi azaltmaktadır. Bununla birlikte agresif bir yaklaşımın özellikle diyabetiklerde olmak üzere hipoglisemi riskini arttıracak da unutulmamalıdır.

2.14.1. Hipotansiyon

Cerrahiye bağlı bir neden bulunmadığında hipotansif hastalar aşağıdaki gruplardan birine dahil olurlar^{44, 45}.

OAB düşük, CO (kardiyak output) düşük, LV (sol ventrikül) doluş basınçları düşük, RV (sağ ventrikül) doluş basınçları düşük:

Sorun hipovolemidir.

Bypass rezervuarına volüm ilavesi yapılarak hastaya verilmelidir. Ciddi LVH ve distal koroner hastalığı gibi düşük kan basıncını tolere edemeyen hastalarda volüm resüsitasyonu yeterli hale gelene dek geçici bir süre vazopressör kullanılmalıdır.

OAB düşük, CO düşük, LV doluş basınçları yüksek, RV doluş basınçları düşük

Tanı; sol kalp yetersizliği.

Önce pozitif inotrop verilmelidir. İlk seçenek dopamin olabilir. Ek destek gerekli olduğunda bir fosfodiesteraz III inhibitörü olan milrinon tedavi şemasına eklenebilir. Yükleme dozu 25-50 µg/kg, idame dozu 0.375-0.750 µg/kg'dır. Bazı olgularda yeniden KPB'ın başlatılmasına gereksinim duyulabilir. İnotroplar etkili olmadığında bir IABP yerleştirilir. Son tedavi seçeneği ise LV asist cihazlarıdır.

OAB düşük, CO düşük, LV doluş basınçları düşük, RV doluş basınçları yüksek:

Tanı; sağ ventrikül yetersizliği.

Bu durum başlıca RV yetersizliğine (yetersiz miyokard koruması veya intrakoroner hava) veya sekonder RV yetersizliği (ciddi protamin reaksiyonu, yetersiz ventilasyon, PVR'de mevcut yükseklik) bağlıdır. Mümkünse norepinefrin ya da epinefrin ile sistemik perfüzyon basıncının hızla yükseltilmesi, primer RV yetersizliğini geri döndürebilir. PVR'nin yükselmesine neden olan faktörler (hiperkarbi, hipoksemi, asidemi) tedavi edilmelidir. Vazopressörler ve kalsiyum klorid, mümkünse sol atriyum hattından olmak üzere verilmelidir. Nitrogliserin, nitroprussit veya PGE₁ (0.05 µg/kg/dk başlangıç dozu) gibi bir vazodilatör ile santral venöz hattan tedavi başlatılmalıdır. Sistemik vazodilatasyon sık olarak sol atriyal hattan verilecek kompensatuar vazopressör tedavi gereksinimi doğurur. Alternatif olarak inhale nitrik oksit ile sistemik hipotansiyon oluşturmaksızın vazodilatasyon elde edilebilir. İnotropik destek için milrinon, dobutamin veya nadiren izoproterenol (maksimal pulmoner vazodilatasyon için). Bazı olgularda mekanik destek (IABP veya RV asist cihazları) gerekli olabilir.

OAB düşük, CO düşük, LV doluş basınçları yüksek, RV doluş basınçları yüksek:

Biventriküler yetersizlik.

Bu tablonun tedavisi, sağ ve sol ventrikül yetersizliği için yukarıda tanımlanan yaklaşımların kombinasyonundan ibarettir. Bazı olgularda KPB'ya yeniden dönmek gerekebilir.

OAB düşük, CO yüksek, LV doluş basınçları düşük, RV doluş basınçları düşük:

Tanı; düşük SVR (sistemik vasküler direnç).

İlk tedavi, norepinefrin veya fenilefrin gibi bir vazopressör ile vasküler rezistansın yükseltilmesinden ibarettir. Epinefrin gerekli olabilir. Yaygın vazodilatasyon tablosunda olan bazı hastalarda, arginin (vazopressin) 0.1 U/dk dozda infüzyonu uygulanır. Yukarıdaki nedenlerden herhangi birisine bağlı olarak KPB'ya yeniden geri dönmek zorunda kalındığında yeterli antikoagülasyon garantilenmeli, eğer protamin uygulanmışsa tam heparinizasyon sağlanmalıdır.

2.14.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon genellikle önceden mevcut olan hipertansiyonun intraoperatif dönemde alevlenmesi şeklinde olabileceği gibi anestezi altındaki hastalarda asidoz, hipoksi, hiperkarbi, yetersiz anestezi veya analjezi gibi nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. KABG cerrahisinde sternotomi, sternumun retraksiyonu, aort ve etrafındaki dokuların ayrılması ile KPB'ın ısınma döneminde anestezi gereksiniminde artış olur. Bu dönemlerde yetersiz anestezi düzeyi hipertansiyona yol açabilir. Koroner arter cerrahisinde diğer hastalardan farklı olarak KPB'ya bağlı bazı nedenler de hipertansiyon nedeni olabilir: Vazokonstriksiyon, pompa akım hızının yüksek olması, aort kanülünün yanlış yöne (innominate artere doğru) yerleştirilmesi gibi. Transdüser kalibrasyonunun bozulması da arteryel hipertansiyon nedeni olabilir. İntraoperatif hipertansiyonun tedavisi öncelikle nedene yönelik olmalıdır. Anestezinin derinleştirilmesi, analjezinin kontrolü, kan gazlarının kontrolü, beta blokerler ve/veya vazodilatörlerin kullanımı ile kan basıncı kontrolü sağlanabilir.⁴⁶

2.14.3. Miyokard iskemisi

Yeterli anestezi ve kas gevşemesinin sağlanması yanında anesteziyoloğun koroner arter cerrahisindeki önemli bir diğer görevi de miyokard iskemisinin önlenmesi ve tedavisidir. Bypass öncesindeki iskemiye odaklanmakla birlikte bypass sonrasında daha yüksek bir iskemi riski bulunduğu da bilinmelidir. Aortik kros klemp kaldırıldıktan sonra EKG değişiklikleri sık olarak görülür. Revaskülarizasyon sonrası hastaların %60'ına yakın bir kısmında EKG değişiklikleri tanımlanmaktadır. Anesteziyolog altta yatan olası nedenleri, gözlenen EKG değişikliklerinin anlamını ve önemini iyi bilmeli, uygun tedavi uygulayabilmelidir. Revaskülarizasyon sonrası yeni EKG değişikliklerinin tanınması güç olabilir. En sık görülen değişiklikler ST segment ve T dalgası değişiklikleri şeklindedir. Zamanla düzelir ve her zaman morbidite ve mortalite artışına neden olmaz. Bununla birlikte bazı hastalarda Q dalgası değişiklikleri ve kardiyak enzimlerde yükselme ile birlikte olurlar. Bu değişikliklerin gelişmesi saatler alabilir, bu nedenle EKG değişikliklerinin büyüklüğü ve önemi, hastanın içinde bulunduğu klinik tabloya göre yorumlanmalıdır. İskemik değişiklikler yönünden risk altında olan hasta grubu (ciddi distal koroner arter hastalığı, tromboemboli riski, anostomozda güçlük) farkedilmeli, EKG değişikliklerinin bölgesel mi yoksa genel mi olduğuna bakılmalıdır. EKG değişikliklerinin miyokard performansı üzerindeki etkisine dikkat edilmeli, aritmiler veya ventrikül fonksiyonunda bozulma ile birlikte olup olmadığı anlaşılmalıdır. İskeminin başlangıcında hemodinamik bir anormallik tabloya eşlik ediyorsa mutlaka tedavi edilmelidir. Örneğin hipotansiyon mutlaka volüm, vazokonstriktörler ve/veya inotropolar ile hipertansiyon ise anestezinin derinleştirilmesi veya vazodilatör uygulaması ile tedavi edilmelidir. İnhalasyon anesteziklerinin bu anlamda önemli yardımı olabilmektedir. Anestezi derinliğinin yeterli olduğu durumlarda ise intravenöz nitrat gibi bir vazodilatörün kullanılması koroner dolaşımında daha yararlı olacaktır.⁴⁷

2.14.4. Koroner arter spazmı

Koroner arter cerrahisini izleyerek ortaya çıkan koroner arter spazmı genellikle EKG’de derin ST segment elevasyonu, hipotansiyon, ventrikül işlevinde ciddi bozulma ve miyokard iskemisi ile birlikte dir. Düşük veya yüksek doz iv nitrogliserin, koroner artere doğrudan enjekte edilen nitrogliserin ve kalsiyum kanal blokeri/nitrogliserin kombinasyonları tedavide başarılı olabilir. Koroner arter cerrahisini izleyerek ortaya çıkan koroner arter spazmının bir diğer şekli ise konulan greftin (IMA veya safen) spazmıdır. Deneysel çalışmalarda insan internal mamarian arteri için en potent faktörün tromboksan ve ardından sırası ile norepinefrin, serotonin, fenilefrin ve potasyum klorür olduğu gösterilmiştir. IMA’da potasyum ile oluşturulan kontraksiyon, nitrat, papaverin, nifedipin, verapamil ve diltiazem ile çözülmektedir. IMA spazmının önlenmesinde ise kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı nitratlardan daha yararlı olabilir.⁴⁸

2.14.5. Miyokard disfonksiyonu

KABG cerrahisi uygulanan hastalar değişen derecelerde miyokard disfonksiyonu ile ameliyata girmiş olabilecekleri gibi, aortik krosklempin kaldırılmasından ve anoksik arestin tamamlanmasından sonra da akut olarak ortaya çıkabilir. Önceden miyokard disfonksiyonu olan pek çok hastada perioperatif dönemde akut alevlenmeler de olabilmektedir. Bunun dışında ventrikül disfonksiyonunun sol veya sağ ventrikül, sistolik veya diyastolik olmak üzere de tiplendirilmesi mümkündür. Anesteziyolog için önemli olan nokta, öncelikli olan problemin tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesidir.⁴⁹

2.14.6. Yoğun bakıma transfer

Transport öncesinde hasta hemodinamik açıdan stabil olmalıdır. Hasta ameliyat masasından yatağa alındığında vital bulgular hızla kontrol edilmeli, ilaç infüzyonlarının çalıştığı görülmelidir. Hasta yatağı oksijen silindiri, ventilasyon

balonu, entübasyon ekipmanı, defibrilatör ve monitör ile birlikte donatılmış olmalıdır. Transport sırasında resüsitatif ilaçlar (kalsiyum, lidokain, bir vazopressör) hazır bulundurulmalı, EKG, arteryel ve pulmoner arter basınçları ile SpO₂ monitörize edilebilmelidir.

2.15. POSTOPERATİF BAKIM

Koroner cerrahinin tamamlanmasından sonra yoğun bakıma getirilen hastalarda majör fizyolojik değişikliklerin bulunması kaçınılmazdır. Bu değişiklikler preoperatif dönemde mevcut olanlar ve operasyonda veya KPB'nin katkısı ile oluşanlar olmak üzere iki gruba girebilir. Başlıca amaç homeostazın sağlanmasıdır. Kardiyak sistem en çok etkilenen sistemdir ve homeostazın sağlanmasında kardiyak fonksiyonun normale getirilmesinin rolü büyüktür. Kardiyak fonksiyonun yeterliliğinin klinik bulguları, kalp hızı ve kan basıncı sürekli takip edilmeli, miyokard disfonksiyonu ve iskemisinden kaçınılmalıdır. Cerrahinin ve KPB'nin travmatik etkisi kalbi aritmilere duyarlı kılacağından atriyal ve ventriküler aritmiler bu dönemde sık görülür. Sıvı ve elektrolit dengesinde bozulmalar da görülebilir. Perioperatif dönemdeki sıvı birikimi, pulmoner ödeme kadar gidebilen sorunlara yol açabilir. İdrar çıkışı ile ilgili sorunlar, renal yetmezlik, nörolojik komplikasyonlar ve kanama kardiyak cerrahi sırasında görülebilecek sorunlar arasındadır (Tablo 2.5). Bu hastaların ısınması, mekanik ventilasyon desteği ve ağrı tedavisi de postoperatif dönemde yoğun bakım ekibinin dikkate alması gereken noktalardır.⁵⁰

Tablo 2.5. Perioperatif komplikasyonlar

Komplikasyonlar	%
Kanama nedeniyle reoperasyon	2.32
Perioperatif miyokard infarktüsü	1.08
Enfeksiyon, sternum, süperfisiyal	0.73
Enfeksiyon, sternum, derin	0.63
Enfeksiyon, bacak	1.26
Enfeksiyon, idrar yolu	1.52
Nörolojik, SVO, kalıcı	
SVO, kalıcı	1.65
SVO, geçici	0.74
Deliryum	2.62
Pulmoner, mekanik ventilasyon > 24 st	5.46
Pulmoner emboli	0.33
Pulmoner ödem	2.12
ARDS	0.87
Pnömoni	2.45
Kardiyak	
Pace gerektiren kalp bloğu	0.81
Tamponad	0.39
Atriyal fibrilasyon	19.37
Kardiyak arrest	1.46
Gastrointestinal komplikasyonlar	2.45

Kısaltmalar: SVO; Serebrovasküler Olay, ARDS; Erişkin Solunum Yetmezliği Sendromu

2.15.1. Monitorizasyon

Yoğun bakımdaki hastaların monitörizasyonu klasik parametrelerden (sıcaklık, kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı, hastanın ağırlığı, sıvı giriş/çıkışı ve klinik değerlendirme) sürekli kardiyak debi ve miks venöz oksijen saturasyonu, ventilatör mekanikleri gibi yeni geliştirilmiş ölçümlere kadar geniş bir yelpazeyi içerebilir. İdrar çıkışı ve aralıklı bilinç düzeyi kontrolü de rutin monitörizasyonu tamamlar.

2.15.2. Ağrı kontrolü

Kardiyak cerrahi sonrası optimal ağrı kontrolü güç olabilir. Ağrı sternotomi, torakotomi, safen ven çıkarılan bacakta insizyon, perikardiyotomi, göğüs tüpleri yerleştirilmesi gibi pek çok faktöre bağlı olabilir. Postoperatif dönemde yetersiz bir analjezi hemodinamik, metabolik, immünolojik ve hemostatik değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle agresif bir ağrı tedavisi ile kardiyak cerrahinin sonlanımı iyileştirilebilir.⁵¹

2.15.3. Isınma

Kalp cerrahisi uygulanan pek çok hasta yoğun bakıma getirildiklerinde hipotermiktir. Bu nedenle yoğun bakımdaki ilk dönemde yeniden ısınma ve vazodilatasyon beklenmelidir. Yoğun bakımdaki ilk 6-12 saatte vücut sıcaklığı maksimal noktaya ulaşır. Bu dönemde inotropik ajan ve volüm gereksinimi olması beklenmelidir. Yeterli sedasyon ile bu dönemde erken uyanma ve titreme önlenabilir.

2.15.4. Solunumsal komplikasyonlar

Alveolar-arteryel gradiyentin artması: Alveolar-arteryel gradiyentin artması, ayrıntılı inceleme gerektiren ciddi bir sorundur. Ventilator ayarları yeniden kontrol edilmeli, endotrakeal tüp pozisyonunu görmek için göğüs grafisi çekilmeli, pnömotoraks, lobar atelektazi veya pnömoni ya da plevral efüzyon dışlanmalıdır. Pulmoner ödem açısından artmış risk taşıyan hastalar; agresif diüretik tedavi gerektirenler, vazodilatör/inotrop tedavisi alanlar ile IABP desteği verilen hastalardır. Hastanın ventrikül fonksiyonu düzeline dek mekanik ventilasyon ve PEEP desteği uygulanır. Nadir görülen bir neden ise eşlik eden mitral regürjitasyon olabilir. Çok az hastada pulmoner ödem ARDS'ye bağlı olabilir. Nadir görülen formunda artmış kapiller permeabilite, interstisyel ödem, ateş, lökositoz, renal disfonksiyon ve hemodinamik kollaps ile birlikte dir.

Altta yatan kronik akciğer hastalığı: KOAH'da, antibiyotikler, bronkodilatörler ve sigaranın kesilmesi, postoperatif atelektazi ve pnömoni riskini azaltabilir.

Postoperatif dönemde bronkodilatör inhalasyonu sürdürülmelidir. Israrlı hastalarda kısa süreli steroid tedavisi ekstübasyonu kolaylaştırabilir. Etkinliğinin düşük olması, aritmi, ajitasyon ve nöbet riski nedeniyle metilksantinlerin kullanımı önerilmemektedir. Bu nedenle intravenöz teofilin sadece dirençli hastalar için tercih edilmelidir.

Diyafragmatik yetersizlik: Frenik sinire hasar verilmesi sonucu, kardiyak cerrahi sonrasında diyafragma yetersizliği görülebilir. İnternal mamarian arterin çıkarılması ve miyokardın korunması için verilen soğuk buzlu suya bağlı olarak kardiyak cerrahi hastalarının %25'inde postoperatif dönemde bir hemidiyafragmanın yükseldiği saptanabilir.

Uzun süreli mekanik ventilasyon: 48 saat içinde ventilatörden ayrılamayan hastalar özel bir dikkat gerektirir. Stres kaynaklı gastrit riski nedeniyle H₂ reseptör blokerleri veya mukozal sitoprotektif ajan başlanmalıdır. Nütrisyonel destek, metabolik gereksinimlerin karşılanması ve respiratuar kas katabolizmasının önlenmesi için önemlidir. Hacim kontrollü ventilasyon stratejileri özellikle yararlı olur. Barotravma riski minimize edilir, hasta konforu artar, aralıklı olarak ventilatörden ayırma denemeleri kolaylaşır. Yüksek komplianslı, düşük basınçlı kafli endotrakeal tüpler, mekanik komplikasyonları (trakeal stenoz vb.) azaltabilir, hastaların entübasyon süresinin uzamasına olanak sağlar⁵². Uzun süreli entübasyon gerektirecek hastalarda erken trakeostomi uygulanmalıdır. Kardiyak cerrahi sonrası respiratuar fonksiyon anormallikleri sık görülmekte olup Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.6. Kardiyak cerrahi sonrası respiratuar fonksiyon anormallikleri

Anestezi, cerrahi ve KPB'in pulmoner fonksiyon üzerine etkileri	Potansiyel nedenler
Alveolar disfonksiyon (sağdan sola intrapulmoner şanta bağlı olarak alveolo-arteryel oksijen gradyentinin açılması)	Perfüzyonu devam eden atelektazik alanlar Pulmoner ödem (Kardiyojenik, nonkardiyojenik "postpump" alveolar kapiller sızıntı) Plevral efüzyon Pnömotoraks Enfeksiyon Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun anestezi ajanlarca inhibisyonu Vazodilatörlerin (nitroprusit) ventilasyon/perfüzyon dengesini bozması
Santral respiratuar dürtünün azalması	Genel anestezipler Opioid analjezikler Perioperatif dönemde gelişen serebral hasar
Respiratuar kas fonksiyonunda azalma	Torasik ağrı (insizyon, göğüs tüpleri) Kas gevşeticilerin residüel etkisi Yaş Obezite Kardiyak fonksiyonun deprese olması Primer diyafragmatik disfonksiyon Sekresyonlarda artış, bronşiyolitin kötüleşmesi Pnömoni

Postoperatif hipertansiyon: Yeterli LV fonksiyonu olan hastalarda altta yatan primer idiyopatik hipertansiyon veya sekonder hipertansiyon (renal arter stenozu) olmadıkça bu hipertansif atakların başlıca nedeni; hipotermi, dolaşan katekolamin, renin ve anjiotensin II düzeylerindeki artışa bağlı sistemik vasküler rezistanstaki artış, kalp, büyük damarlar ve koroner arterlerden kaynaklanan pressör reflekslerdir. Postoperatif dönemde geçici olarak görülen hipertansiyonun diğer nedenleri arasında ise anksiyete, ağrı, hipoksi, faringeal manüplasyonlar yer alır. Postoperatif hipertansiyon, önceden mevcut hipertansiyonu hastalar ile beta bloker tedavisi iyi düzenlenmemiş ve sol ventrikül fonksiyonu iyi olan hastalarda daha sık görülür. Postoperatif hipertansiyonun oluşturacağı sorunlar ise

postoperatif kanama riskinde artış, cerrahi anastomozlarda yırtılma, aort diseksiyonu, sol ventrikül afterlodunda artış, koroner iskemi ve postoperatif inme gibi ciddi sorunlardır. Tedavinin amacı ortalama arter basıncını 70-90 mmHg'ya çekmektir. Sistemik yeniden ısınma, ağrı kontrolü, sedasyon, titremenin önlenmesi ve yeterli idrar çıkışının sağlanması önemlidir. Pek çok ajan kullanılabilir. Kısa etkili, titre edilebilen ilaçların seçimi akılcı olur. İntravenöz nitrogliserin, yanıt alınmadığında nitroprussit denenebilir. Hiperdinamik bir tablo gösteren hastalarda kısa etkili bir beta bloker olan esmolol taşikardinin baskılanmasında yararlı olabilir. Oral antihipertansiflere geçiş kişisel ihtiyaca göre şekillendirilmelidir.

Pulmoner hipertansiyon: Pulmoner hipertansiyon veya pulmoner vasküler rezistansta (PVR) artış, tedavisi zor olan tablolardır. PVR'ı düşürecek başlıca ilaçlar nitroprussit, nitrogliserin, tolazolin (PGI₂), hidralazin ve milrinondur. Daha yeni bir yaklaşım; prostasiklin, adenozin ve inhale nitrik oksittir. Prostaglandin E1 (PGE₁) genellikle transplantasyon, ciddi mitral kapak hastalığı veya izole RV yetersizliğinde pulmoner hipertansiyonun tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Adenozin, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde membran reseptörlerini aktive eder.

Postoperatif miyokard enfarktüsü: Modern intraoperatif miyokardiyal koruma teknikleri ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen koroner arter cerrahisi sonrasında bir miktar iskemi oluşmaktadır. Bununla birlikte bu hastaların oldukça küçük bir kısmında (%5-15) perioperatif miyokard enfarktüsü gözlenmektedir. Potansiyel nedenler arasında yetersiz revaskülarizasyon, distal koroner arterlerde diffüz aterosklerotik hastalık, spazm, emboli, tromboz, greft anastomozlarında teknik sorunlar, yetersiz miyokard koruması, miyokard oksijen gereksiniminde artış (sol ventrikül hipertrofisi, hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi) yer alır.

Hipotansiyon: KPB'nin etkisine maruz kalmış, bir seri metabolik, endokrin, solunumsal ve kardiyovasküler sorunla uğraşan kardiyovasküler sistemin erken postoperatif dönemde yeterli kan basıncı oluşturması her zaman mümkün olmaz. Ortaya çıkan hipodinamik tablo, bir yandan vital organların perfüzyonunun

azalmasına neden olurken diğer yandan koroner perfüzyon basıncının tehlikeli sınırlara düşerek miyokard iskemisi ya da infarktüs gelişmesine yol açabilir. Postoperatif dönemde kan basıncını düşüren nedenler aşağıdaki gibidir.

Düşük kardiyak debi sendromu ve şok: Kardiyak cerrahi sonrasında bazı olgularda düşük kardiyak debi sendromu ve şok tanısı koymak güç olabilir. Ekstremitelerin hipotermi nedeniyle soğuk olması, şoka spesifik bir klinik bulgu olarak algılanmasını önler. Sistolik kan basıncında azalma bu tablonun klasik bir özelliği olmasına karşın 100 mmHg gibi yüksek basınçlarda bile sistemik vasküler direncin çok yüksek olması ($>1500 \text{ dyn/sn.cm}^2$) ile perfüzyon basıncı korunuyor olduğundan düşük kardiyak debi sendromundan bahsedilebilir. Erken postoperatif dönemdeki düşük kardiyak indeks ile mortalite arasında önemli bir ilişki olduğundan bu tablonun tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir. Sık görülen klinik bulgular arasında soğuk ekstremiteler, nemli cilt, azalmış sistolik basınç ($<90 \text{ mm Hg}$), azalmış idrar çıkışı ($<30 \text{ ml/st}$), düşük kardiyak indeks ($<2.0 \text{ lt/dk/m}^2$), düşük miks venöz oksijen saturasyonu ($<\%50$) ve asidoz yer alır. Hipovolemi, vazodilatasyon, sağ ve/veya sol ventrikül yetmezliği, kardiyak tamponat düşük kardiyak debiye neden olabilir. Ayırıcı tanı yapılmalı ve nedene yönelik tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır.

Kardiyak resüsitasyon: Kardiyak cerrahi hastalarında postoperatif dönemde kapalı kardiyak resüsitasyon seyrek uygulanmaktadır. Standart ileri yaşam desteği algoritması kullanılır ancak resüsitasyonun erken döneminde resternotomi düşünülmelidir. Reoperasyona en sık neden olan sorun postoperatif kanamaya bağlı tamponattır.

Septik şok: Düşük ventriküler dolum basınçları, azalmış sistemik vasküler rezistans, normal ya da yükselmiş kardiyak indeksle birlikte hipotansiyon ve şok benzeri bir tablo durumunda hastanın sepsisin erken döneminde olduğunu düşünmek uygun olur. Septik şokun ilerlemesi ile kapiller kaçak sendromu (hipovolemi) ve miyokard depresyonu meydana gelir. Ekokardiyografide ventrikül kontraksiyonunda azalma tespit edilir. Hipotansiyon, asidoz ve koroner perfüzyonda azalma şeklindeki kısır döngüyü intravenöz sıvı, antibiyotikler ve

inotrop kombinasyonu ile kırmak mümkün olabilir. Kardiyak cerrahiyi izleyen ilk günlerde septik tabloda olan pek çok hasta, ciltten kontamine (kateterler vb.) bir organizma ile enfekte olur. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (vankomisin ve seftazidim vb) başlatılmalıdır. Antibiyogram sonucuna göre antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir.

Sık rastlanan postoperatif aritmiler: Hem supraventriküler hem de ventriküler aritmiler koroner arter cerrahisi sonrasında sık görülür. Perioperatif aritmi ilk olarak operasyon odasında (sık olarak anestezi indüksiyonu sırasında, KPB'tan ayrılırken ve yeniden ısınma döneminde), diğeri ise postoperatif 2. ve 5. günler arasında olmak üzere iki dönemde pik yapar. Perioperatif aritmilerin elektrofizyolojik mekanizmaları açık olmamakla birlikte dolaşan katekolaminler, otonom sinir sistemi tonusundaki değişiklikler, geçici elektrolit dengesizliği, miyokard iskemisi ve infarktüsü ile kalbin mekanik irritasyonu olası nedenler arasındadır⁵³. Atriyal fibrilasyon, kardiyak cerrahi sonrasında en sık görülen aritmi olmakla beraber etyolojisi ve optimal tedavi modeli net değildir. Beta adrenerjik blokerle profilaktik tedavi sonrasında bile koroner cerrahisinden sonra %25-30 oranında görülür. En sık postoperatif 2-3. günlerde ortaya çıkar. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, IABP, postoperatif pnömoni ve 24 saatten daha uzun süreli mekanik ventilasyon risk faktörlerini oluşturur. Ventrikül fonksiyonu yeterli olan hastalarda beta adrenerjik blokerler, verapamil, diltiazem veya amiodaron tedavi seçeneklerini oluşturur. Kısa etkili bir beta bloker olan esmolol, 50-250 mcg/kg/dk dozda infüze edildiğinde etkisi hızlı başlar, hemodinamik bozulma olduğunda ise infüzyonun kesilmesi ile etkisi hızlı (15-30 dk) sonlanır. Sinüs ritmine dönme olasılığı esmolol ile daha yüksek olabilir⁵⁴. Koroner cerrahisi sonrasında görülen atriyal fibrilasyon için risk faktörleri ile önleyici yaklaşımlar Tablo 2.7'de sunulmuştur.

Tablo 2.7. Post-KABG atriyal fibrilasyon

Risk faktörleri
İleri yaş
Atriyal fibrilasyon öyküsü
KOAH öyküsü
Geçirilmiş kalp cerrahisi
Beta bloker tedavinin kesilmesi
ACE inhibitör tedavisinin kesilmesi

Önleyici faktörler
Beta bloker tedavisine operasyon öncesi ve sonrasında devam edilmesi
Postoperatif dönemde beta bloker tedavisine başlanması
ACE inhibitör tedavisine operasyon öncesi ve sonrasında devam edilmesi
Postoperatif potasyum desteği
Postoperatif NSAİ ilaçlar

2.15.5. Hematolojik komplikasyonlar

Kanama: KPB sonrası görülen hemostatik anormalliklerin en önemli nedeni trombosit fonksiyonunda bozulmadır. Koagülasyon faktörlerindeki azalma, sadece preoperatif hemostaz sorunu olan hastalarda sorun oluşturabilir. KPB süresinin uzun olması ve derin hipotermik sirkulatuar arrest homeostaz anormalliklerinin artmasına neden olur. İlk saatte 500 ml'nin üzerinde, 3 saatte 300 ml/st'in üzerinde kanama olması, reeksplorasyon için bir endikasyon oluşturur. Bu sırada hipertansiyon kontrol edilmiş, hasta iyice ısınmış ve anormal koagülasyon tablosu düzeltilmiş olmalıdır. Koagülasyon profili düzeldiğinde platelet sayısı 100.000/mm³'ün altında olan hastalarda platelet transfüzyonu ve protrombin zamanı uzun olan hastalarda taze donmuş plazma gibi ek tedavilere gereksinim duyulabilir. Aprotinin yararlı olabilir.

2.15.6. Enfeksiyöz komplikasyonlar

Enfeksiyon: Kardiyak cerrahi sonrası enfeksiyon oranı düşüktür. Enfeksiyon ile ilgili olarak profilaksi, nazokomiyal enfeksiyonlar, yara enfeksiyonları, ateşin değerlendirilmesi ve sepsis/septik şok başlıkları önem kazanmaktadır.⁵⁵

Ateş: Kardiyak cerrahi sonrasında ateş sık görülür. Tüm ateş tabloları enfeksiyonu göstermez. Uyarılan lökositlerden salınan endojen pirojenlerin hem hipotalamusu uyarmaları, hem de lokal olarak prostoglandin (PGE2) salınımına neden olmaları ve cAMP'deki artış, kardiyak cerrahi sonrasında görülen ateşin en sık kabul edilen mekanizmasıdır.⁵⁶

Yara ve insizyon enfeksiyonu: Bacak yarası enfeksiyonunun tipik bulguları; ateş, endurasyon, ağrı, eritem, lokal sıcaklık ve sütür hattından sızıntıdır. Sık görülen patojenler staphylococcus, streptococcus, ve aerobik gram-negatif basillerdir. Antibiyotik tedavisi genellikle yeterli olur.

Mediastinit: Mediastinit ve sternal osteomyelit, medyan sternotominin en ciddi komplikasyonlarıdır. Olguların %2'sinde görülür. Çoğu sternotomiye izleyen 2 hafta içinde ortaya çıkar. Tanısal özellikleri arasında ateş, sistemik toksik tablo, lökositoz, bakteriyemi ve sternum insizyon hattından pürülan akıntı yer alır. Cerrahiden sonraki ilk haftanın sonunda ısrarlı ateş olan hastada pnömoni ya da idrar yolu enfeksiyonu lehine bulgu olmaması durumunda mediastinitten kuşulanılmalıdır. Tanı, subksifoid yaklaşım ile yapılan iğne aspirasyonuna gram boyama ve kültür ile doğrulanır.⁵⁶

2.15.7. Gastrointestinal komplikasyonlar

Kardiyak cerrahi sonrası ciddi gastrointestinal komplikasyonlar nadirdir (%0.6-2). Mortalite oranı ise oldukça yüksektir (%14.8-%72). Akut mezenterik iskemi ve ardından gelişen intestinal infarktüs, gastrointestinal komplikasyonların %25'inden sorumludur. Akut mezenterik iskeminin mortalitesi %60-100 arasında bildirilmektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastaların yakın takibi önemlidir. Pek çok komplikasyon cerrahiden sonraki 7 gün içinde görülür.

2.15.8. Nörolojik komplikasyonlar

Kalp cerrahisi sonrasında görülen nörolojik komplikasyonların sıklığı (%6) özellikle yaşlılarda olmak üzere yüksektir. Kalıcı fokal inme (<%2), geçici inme

(%1), deliryum (<%3) ve 24 saatten uzun süren koma (<%0.5) bu komplikasyonların en önemlileridir. Kısa süreli hafıza kaybı, konsantrasyon kaybı, depresyon, bağımlılık hissinde artış gibi sorunlar sıktır Genellikle operasyondan sonraki ilk saatlerde ortaya çıkmaktadırlar. Cerrahiyi izleyen 4-6 haftalık süre içinde bu sorunlar düzelirse de hastaların % 10'unda 6 aya kadar uzayabilir. İnme gibi daha ciddi nörolojik komplikasyonlar ise olguların sadece %1-5'inde görülür. Semptomatik vizüel defektler de kardiyak cerrahi sonrası görülebilir.

2.16. OPIOİD ANALJEZİKLER

Opioid, "Narkotik analjezik", "Narkotik anestezik" terimleri spesifik olarak opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır.⁵⁷⁻⁶¹ Opioidler doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere 3 grupta incelenir. Opioidlerin etki şekline göre sınıflaması Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Opioid analjeziklerin sınıflandırılması

Agonist	Agonist antagonist	Antagonist
Fenantrenalkaloidler	Semisentetik opioidler	Nalokson
Morfin	Buprenorfin	Naltreksen
Kodein	Nalbufin	
Tebain	Sentetik opioidler	
Semisentetik opioidler	Benzomorfon deriveleri	
Diasetil morfin (Eroin)	Pentazosin	
Hidrokodeon	Morfinan türevleri	
Hidromorfon	Butorfanol Dezosin	
Oksimorfon		
Sentetik opioidler		
Morfinan türevleri		
Levorfanol		
Fenilpiperidin deriveleri		
Meperidin		
Fentanil		
Alfentanil		
Sufentanil		
Remifentanil		

Opiodlerin 5 tip reseptörü vardır:

- I. Mü (μ) reseptörü: Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur.
- II. Kappa (κ) reseptörü: Spinal analjezi, myozis ve sedasyondan sorumludur.
- III. Sigma (σ) reseptörü: Disfori ve halisünasyondan sorumludur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.
- IV. Delta (δ) reseptörleri: Motor etkiler ve idrar retansiyonunda rolü olduğu düşünülmektedir.
- V. Epsilon (ϵ) reseptörleri: Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır.^{62,63}

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Histamin salınması, sempatik tonusta azalma, vagal uyarı ve miyokard depresyonu sonucu hemodinamik etkiler ortaya çıkar. Doz bağımlı olarak medulladaki vagus çekirdeklerini uyarır ve bradikardiye neden olur, bu atropinle bloke edilebilir. Bradikardi, venöz dilatasyon ve azalmış sempatik reflekse bağlı olarak arter kan basıncı sıklıkla düşer. Koroner arter hastalarında ve miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda oksijen tüketimini, sol ventrikül diastol sonu basıncını ve dolayısıyla kalbin işyükünü azaltır.^{57,62,63}

Solunum sistemi üzerine etkileri: Mü (μ) reseptör agonisti olan opioidler doza bağımlı olarak solunumda depresyona neden olurlar. Bu etki opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin karbondioksite cevap verme yeteneğini azaltırlar. Bunun sonucu olarak da apneik eşik ve istirahat end-tidal karbondioksit seviyesini arttıırırlar. Opioidler hipoksiye karşı solunumsal cevabı da düşürürler. Yüksek doz narkotikler spontan solunumu total olarak bloke eder. Bunu bilinç kaybı oluşturmaksızın yapabilirler. Bu hastalar sözlü emirlere sıklıkla cevap verir ve spontan soluyabilirler.^{57,58,62,63}

Nörofizyolojik etkileri: Genel anestezikler doza bağılı olarak merkezi sinir sisteminde yaygın bir depresyon oluştururken opioid analjezikler daha selektif bir etki gösterirler. Opioidler merkezi sinir sisteminde yaygın bir depresyondan çok, merkezi sinir sistemine gelen afferent iletimi bloke ederek anestezi oluşturur.

Opioidler genellikle serebral metabolik hızı, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar.⁵⁷⁻⁵⁹

Kas rijiditesi: Opioidler kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonusundaki progresif artmayla karakterizedir. Hızlı veya bolus enjeksiyon, yüksek doz ve ileri yaş kas rijiditesi olasılığını arttırır. Rijiditenin nedeni tam olarak açıklanamamıştır, ancak kaudat çekirdekte dopamin yapımında artma olabileceği belirtilmiştir. Kas gevşeticiler ile azaltılır ya da önlenbilir olması kas liflerinde direkt etkiyle oluşmadığını göstermektedir. Genelde ilk bulgu el bileğinde fleksiyondur.⁵⁷⁻⁵⁹

Böbrek üzerine etkileri: Morfin plazma ADH ve renin salgısını arttırarak idrar çıkışını azaltır. Fentanil, sufentanil ve alfentanil de bu etki görülmez. Tüm opioidler genitoüriner sistem düz kaslarında kasılmaya neden olarak detrusor kası ve sfinkter tonusunun artmasıyla idrar retansiyonuna neden olabilirler.^{57,62,63}

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: Opioidler kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek emetik etki gösterirler. Gastrointestinal sistem salgılarını, mide ve barsak motilitesini azaltır. Hem sistik kanal hem de oddi sfinkterinin tonusunu arttırarak safra boşalmasını güçleştirirler. Safra yollarındaki basınç artışı naloksan ile kolayca antagonize edilir.⁵⁹

Antitüssif etki: Öksürük refleksinin inhibisyonu sekresyon birikimi ve atelektaziye yol açabilir.⁵⁹

Myozis: Bütün opioidler pupillalarda konstrüksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez ve opioid toksisitesinin en iyi belirtisidir.^{58,59}

Fiziksel ve psişik bağımlılık: Tekralanan dozlarda kullanıldığında fiziksel bağımlılık gelişebilir, ilacın ani kesilmesi veya antagonistinin verilmesi yoksunluk sendromuna neden olabilir. Opioidlere karşı şiddetli ilaç alma tutkusu ile karakterize psikolojik bağımlılık da gelişebilir.^{62,63}

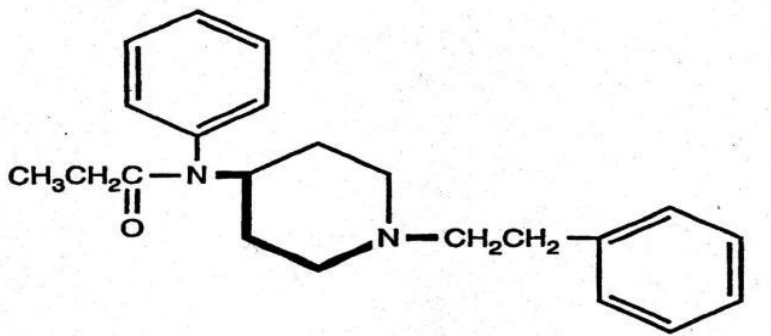
Tolerans: Opioidlerin analjezi, solunum depresyonu ve sedasyon etkilerine karşı hızla tolerans gelişir. Miyozis etkisine karşı ise tolerans gelişmez.⁵⁸

Kontrendikasyonları:

- a. Tam agonist bir opioidin agonist-antagonist özellikteki opioidle birlikte kullanılması
- b. Kafa travmaları
- c. KOAH ve Status astmatikus
- d. Hipovolemi
- e. Karaciğer yetmezliği
- f. Endokrin yetmezlikler
- g. MAO inhibitörü alanlar
- h. Akut kolesistit, Prostat hipertrofisi, Glokom
- i. Gebelik

2.16.1. Fentanil

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid" dir. Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır. ^{59,60}



Şekil 2.1. Fentanil'in kimyasal yapısı

Farmakokinetik özellikleri: Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu

en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir.⁶¹

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2- 4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 L/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dak.dır. Aynı özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar.⁶⁴

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Fentanil hem albumine (%50), hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. Fizyolojik pH'da, pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar. Fentanil esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil'dir. Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/mL iken, 1.5-2 ng/ml konsantrasyonunda ise iyi postoperatif analjezi sağlar.

Farmakodinami

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Fentanil analjezik ve anestezik dozlarda, zayıf LV fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilitesinde değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner kama basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır.^{61,63}

Solunum sistemi üzerine etkileri: Fentanil eşit dozdaki meperidin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunu uzatır ve artırır. Bunun nedeni kardiyak debi ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımın azalmasıdır. Fentanilin histamin salınımı, bulantı, kusma, bronkokonstriksiyon ve sekresyonları artırıcı etkisi morfinden daha azdır, bu nedenle astım veya bronş hiperreaktivitesi olan hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir.⁶¹⁻⁶³

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır.

Anesteziide kullanımı: Anesteziide kullanımın amacına göre aşağıdaki gibi guruplandırmak mümkündür.

- 1) Analjezik
- 2) Analjezik-anesteziik
- 3) Anesteziik

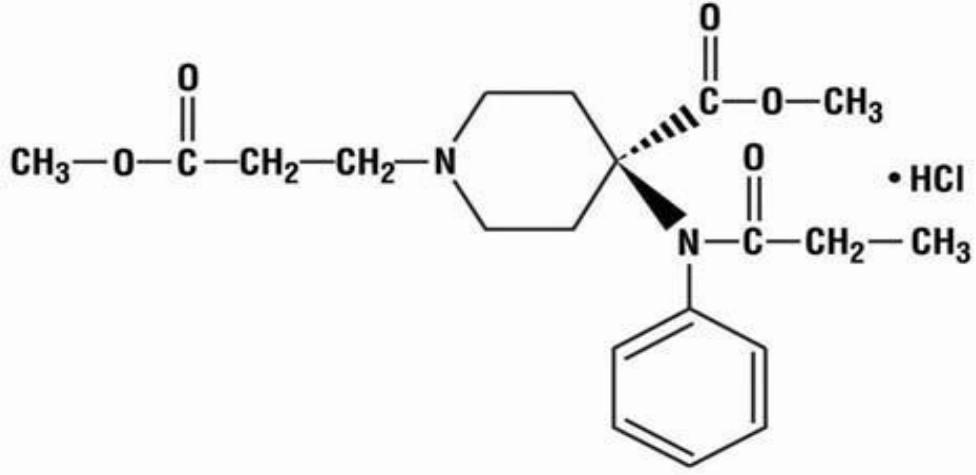
Doz: Fentanil düşük dozda (1-2 µgr/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µgr/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için, inhalasyon anesteziikleriyle birlikte, 50-100 µgr/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır⁵⁹.

2.16.2. Remifentanil

Klinik kullanımı, 1996'da ABD'de onaylanan sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, eliminasyonunun organ bağımlı olmaması, klirensinin çok hızlı olması ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasıdır.⁶⁵ Böylece analjezi gereken durumlarda intraoperatif derin bir analjezi sağlayabilen, uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid ajandır.

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspopil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, ticari formu beyaz liyofilize toz şeklindedir. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Plazmada nonspesifik esterazlarla elimine edilmekle beraber, pH<4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür, oktanol/su partisyon katsayısı pH:7.4'te 17.9'dur. Remifentanil proteine % 92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin μ -opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, σ ve κ reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir^{66, 67}. Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder⁶⁵. Remifentanilin major metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir⁶⁸. Remifentanil asit de aynı şekilde μ , σ ve κ reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan ve remifentanil yada remifentanil asitle elektroensefalogramın (EEG) baskılanmasını araştıran bir çalışmada, metabolik ana bileşikten 4100 kat zayıf bulunmuştur. Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin alfentanil gibi başka güçlü μ -opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir.^{66,69}

Fizikokimyasal özellikler



Şekil 2.2. Remifentanil'in kimyasal yapısı

Farmakokinetik özellikleri: Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine çok benzemekle birlikte, bunun plazmada ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Kanda yapılan invitro, köpeklerde yapılan invivo çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. İnvitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir⁷⁰. Aynı şekilde remifentanil, süksinilkolin yada esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmemektedir.⁷¹

İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlk değerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8- 40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk.) belirtilmektedir.^{68,72,73} Etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir. Yayınlanmış çalışmalarda, remifentanilin terminal eliminasyon yarı ömrü konusunda farklı

sonuçlar verilmektedir. Bunun nedeni yalnızca çok yüksek dozlar uygulandığında daha yavaş bir eliminasyon evresi gözlemlenmesidir. Tipik klinik dozlar temel alındığında, bu yavaş evre, testin saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan bütün çalışmalar, remifentanil uygulaması sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğunda görüş birliğindedir. Konsantrasyondaki bu hızlı azalmayı en iyi ortaya koyan, infüzyon sresinden bağımsız bir şekilde 3-5 dk gibi son derece kısa süreli olan koşullara duyarlı yarılanma ömrüdür.

Remifentanilin yarılanma ömrü, alfentanilden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Solunum depresyonundan geri dönüşün araştırıldığı çalışmada, remifentanil ile opioid etkisinin hızla sonlandığı açıkça gösterilmiştir. Alfentanile eşdeğer gteki konsantrasyonlarda 3 saat süreli remifentanil infüzyonlarından sonra, solunum remifentanille 15 dakikada yeterli hale gelirken, alfentanille bu süre 45 dakikadan uzundur.⁷⁴

Başka bir çalışmada infüzyon hızları 80 kat arttırıldığında, remifentanil uygulanan hastaların tümü infüzyondan 10 dakika sonra yeterli solunum yapmıştır.⁷⁵ Yaklaşık olarak eşdeğer güçte alfentanil ve remifentanil kullanılan bir klinik çalışmada, infüzyon kesildikten 5 dakika sonraki naloksan gereksinimi, alfentanil grubunda remifentanil grubundakinden anlamlı lde daha yüksek (%17" ye karşılık %50) bulunmuştur.⁷⁶ Esteraza dayanıklı metabolizma sayesinde ilacın etkisinde görülen bu hızlı azalma, ilaç normalin birkaç katı dozda bile uygulansa anestezi uygulanmasından sonra geç solunum depresyonu ortaya çıkmasını önler görünmektedir.

Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır.⁷¹ Ancak remifentanil kullanımı, postoperatif ağrı insidansında ya da ağrının kontrolü yöntemlerinde değişiklik yaratmamaktadır:

1-NSAID

2-Lokal anestezi infiltrasyonu

3-Opioid

4-Epidural

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olur. Remifentanilin esteraza dayanlı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir.

Bir çalışmada karaciğer yetmezliği olan hastaların opioidlere daha duyarlı olduğu, dakika ventilasyonunun %50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gerektiği saptanmıştır. Buna göre karaciğer hastalarında, belli bir etki için verilmesi gerekli dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin ortadan kaybolması aynı derecede hızlı olacaktır. Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlemlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır.⁷⁷

Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli bir alan olmadığı düşünülmektedir. Buna göre remifentanilin iv uygulamadan sonra serebral etkisi akciğerlerde ilk geçiş metabolizmasına uğramadığını göstermektedir⁷⁸. Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar^{79, 80}. Bunun sonucu olarak fentanil gibi diğer opioidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Bunun yanı sıra derlenme üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın cerrahi girişim bitene dek remifentanil uygulanmasına devam edilebilir.⁷⁹ Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir^{75, 81}. Pediatrik hastalarda (2-12 yaş) yapılan bir çalışmada, remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinler için bildirilene çok benzemektedir⁸². Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve klirens eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe

doz azaltılmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastaların başlangıç yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve gerektiği şekilde titre edilmelidir⁷⁸. Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentadan kolayca geçer. Fakat diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. İlk araştırmalarda iv yolla verilen 0.1 µg/kg/dk remifentanildeki APGAR puanının, epidural yolla verilen 100 µg fentanildekinden farklı olmadığını göstermiştir. Fakat doğum yapan 39 kadından ikisinde, doğumdan sonra ve epidural morfin eklendikten sonra hafif solunum depresyonu geliştiği bildirilmiştir. Günümüzde kullanılan remifentanil formülünde glisin mevcut olduğundan epidural yolla uygulama önerilmemektedir.⁸³

Farmakodinamik özellikler: Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Ancak opioidler tek doz ya da infüzyon şeklinde verilmektedir. İlacın eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle, ilaçların güçleri bu uygulama yöntemlerine göre önemli farklılıklar gösterebilir. ideal olarak bir opioidin gücü ağrıyı giderme yöntemiyle belirlenir. Ağrının geçme hissi çok kişisel bir durum olduğundan, opioidlerin etkisinin gücünü belirlemede değişik ölçütler kullanılmaktadır.

EEG'nin spektrum sınırını baskılama yeteneği, bilinç kaybı oluşturabilmesi, cilt insizyonunda (azot protoksitle birlikte) hareketi önlemesi, cilt insizyonunda hareketi önlemek için gereken volatil anesteziğin en düşük alveoler konsantrasyonunu (MAC, minimum alveolar anestezik konsantrasyon) azaltma yeteneği ya da önceden belirlenmiş bir solunum depresyonu derecesi sağlaması olarak sayılabilir. Remifentanil analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil, alfentanilden 20-30 kat güçlü bulunmuştur.⁷³

Remifentanilin anestezi indüksiyonu için bilinç kaybı sağlama yeteneği de çift kör bir çalışmada alfentanille karşılaştırılmıştır. Bilinç kaybı için %50 etkili doz (ED50), remifentanilde 12 µg/kg, alfentanilde 176 µg/kg olarak bulunmuş, bu da remifentanilin tek doz verildiğinde alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu doğrulamıştır⁸⁴. Yapılan bir başka çalışmada ise 4 saatlik infüzyonda, 0.05

$\mu\text{g/kg/dk}$ dozunda remifentanil, $0.5 \mu\text{g/kg/dk}$ alfentanile eşit düzeyde solunum depresyonu yaratmıştır.⁷⁵ Buna göre infüzyon açısından solunum depresyonu yapma yeteneğine bakılarak, remifentanilin alfentanilden 10 kat güçlü olduğu söylenebilir.

Randel ve arkadaşları %66 azot protoksit varlığında cilt insizyonu sırasında hareketi önlemek için, remifentanil ve alfentanilin en düşük infüzyon hızının ne olması gerektiğini saptamışlardır. Remifentanil için ED50 $0.1 \mu\text{g/kg/dk}$ bulunurken, alfentanil için ED50 $0.5 \mu\text{g/kg/dk}$ 'dir. $0.75 \mu\text{g/kg/dk}$ dozunda alfentanil infüzyonundan sonra yanıt hızı, $0.04 \mu\text{g/kg/dk}$ dozunda remifentanilden sonrakiyle aynıdır. Buna göre söz konusu çalışmaların ikisi de infüzyon hızı bakımından remifentanilin alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu göstermektedir⁷⁵. Randel ve arkadaşları tarafından yapılan sözkonusu çalışmada, plazma remifentanil konsantrasyonları da ölçülmüştür. Hastaların %50'sinde %66 azot protoksit varlığında cilt insizyonuna hemodinamik, sempatik ya da somatik yanıtı önleyen kan/plazma konsantrasyonu remifentanilde 2 ng/ml , alfentanilde ise 90 ng/ml 'dir. Bu daha önce belirlenmiş 240 ng/ml 'lik alfentanil Cp50 değeri ve 4.12 ng/ml 'lik fentanil Cp50 değerlerine uymaktadır.^{75,85} Remifentanille yapılan çalışmada, indüksiyon için propofol kullanırken, fentanil ve alfentanilin Cp50 değerinin belirlendiği çalışmalarda ek bir ilaç kullanılmamıştır. Dolayısıyla remifentanil için belirlenen 2 ng/ml 'lik Cp50 değeri gerçek değerinin altında olabilir.

Remifentanilin plazma konsantrasyonu ölçülürken, diğer opioidlerden çoğunun plazma konsantrasyonlarının ölçülmüş olduğunu belirtmek önemlidir. Remifentanil alfentanille, çift plasebolu çift kör bir çalışmada karşılaştırılmış, burada iki ilaç eşit derecede solunum depresyonu yapacak şekilde, hedef kontrollü bir infüzyon pompasıyla uygulanmıştır. Bu çalışmada remifentanil plazma konsantrasyonuna dayanılarak alfentanilden 30-40 kat ve alfentanil plazma konsantrasyonu karşısında yaklaşık 60-80 kat daha güçlü bulunmuştur.⁸¹

Remifentanilin izofluran MAC değerini azaltma yeteneği de araştırılmıştır. Aynı araştırmada fentanil, sufentanil ve alfentanilin de izofluran MAC değerini azaltma

yetenekleri incelenmiştir. MAC'da %50 azalma sağlayan opioid konsantrasyonu, eşdeğer güçte kabul edilebilir. Buna dayanılarak, remifentanilin gücü yaklaşık olarak fentanilinkine eşit ve sufentanilin de onda biri kadardır.^{81,86-88}

Hemodinamik etkiler: Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doz bağımlıdır. Remifentanil 1 µg/kg'dan düşük dozlarda sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. İzofluran ve %66 azot protoksit ile anestezi uygulanan ve 5 µg/kg'dan daha yüksek dozlarda ise kan basıncında ve kalp hızında azalma oluşturur. Bu etki hastalara önceden glikopirolat verilerek önlenir. Remifentanil 5 µg/kg dozlarında histamin salınımına yol açmaz. Remifentanilin 1 µg/kg/dk'lık infüzyon hızlarının, sternotomiden sonraki stres yanıtını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir⁸⁹.

Solunuma etkileri: Diğer µ-opioidleri gibi remifentanil de doz bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Dış uyarılar olmadığında, inspiryum havasında %8 CO₂ varlığında 0.05-0.1 µg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır.⁸⁶ Remifentanil uygulanmasını takiben solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil, yaş, genel durum, ağrı vb. çok sayıda etkene bağımlıdır. Remifentanilin diğer µ-opioidlere belirgin üstünlüğü, anestezi sırasında solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanıldıktan sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Gerekliğinde solunum depresyonu naloksonla geri döndürülebilir.⁶⁵

Santral sinir sistemi ve kas-sinir kavşağı üzerindeki etkileri: Remifentanil EEG'de doz bağı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akımı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri diğer opioidlere benzerdir. Kafa içi basıncı artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır.⁹⁰

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doz bağı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır. Remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 µg/kg'ı

aşmamalıdır. Remifentanil uygulamasından sonraki 30-60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, rijidite gözlenmemiştir.⁹¹ Analjezik amaçlı remifentanil kullanılması düşünüldüğünde infüzyonla vermek daha uygun olur. Sıfır derece kinetiğiyle uygulanan bir infüzyonla kararlı durum konsantrasyonuna çok çabuk erişilmektedir. Bu nedenle genellikle yalnızca analjezi amaçlı kullanımda bolus dozu verilmesine pek gerek yoktur. Bunun bir istisnası, kısa süreli ve ağırlı girişimlerdir; bu amaçla 1 µg/kg'lık bir bolus 1 dakikada yoğun analjezi sağlar ve etki 1-3 dakika sürer. Kısa bir apne dönemi oluşabileceğinden, önceden oksijen verilmesi, olası bir desaturasyonu önleyebilir.^{73,78}

Farmakodinamik ilaç etkileşimleri: Remifentanil etkisi hızlı başlayıp hızlı sonlandığından anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED50 12 µg/kg'dır. Ancak 20 µg/kg'da bile bazı hastalarda bilinç kaybı olmamış, ayrıca yüksek oranda belirgin bir rijidite gelişmiştir. Birçok hastada da gerçek sonlanım noktası olan bilinç kaybını belirlemek zor olmuştur. Sonuçta opioid duyarlılığında büyük farklılık olduğundan ve bu ilaçlarla ilişkili yan etkilerden ötürü, yalnızca opioidle anestezi indüksiyonu kısıtlı kalmaktadır.

Remifentanil dozunun artırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu %30 oranında azaltmıştır.⁸⁴ İndüksiyon için en iyi doz düzenlemesi, bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30 saniyede 0.5 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu başlanmasıdır. Daha sonra endotrakeal entübasyona dek remifentanil infüzyonu bu hızda sürdürülür.⁷⁵ Yaklaşık 1.3 ng/ml'lik remifentanil konsantrasyonu izofluran MAC değerini %50 azaltır.⁹² Remifentanil kullanımı propofol ya da izofluranla desteklenmelidir.⁹³

2.17. AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından yapılan ve en çok kabul gören tanıma göre; Ağrı: Vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur, davranış şeklidir⁶³.

Ağrı basit bir nosiseptör uyarının korku, anksiyete, depresyon gibi emosyonel etkenler ve daha önce geçirilmiş ağrı tecrübeleri gibi faktörlerden büyük ölçüde etkilenen, merkezi modülasyon ile ortaya çıkan çok kompleks bir sistemdir. Yakın zamana kadar bir çok hastalığın semptomu olarak görülen ağrı, artık günümüzde bir sendrom olarak ele alınmaktadır.

2.17.1. Ağrı Sınıflaması

Ağrı; zaman, mekanizmaları ve kaynaklandığı bölgeye göre 3 şekilde sınıflandırılabilir.

Tablo 2.9. Ağrı sınıflaması

A. Zamana göre ağrı:
1. Akut ağrı
2. Kronik ağrı
B. Mekanizmalarına göre ağrı:
1. Nosiseptif ağrı
2. Nöropatik ağrı
3. Deaferentasyon ağrısı
4. Reaktif ağrı
5. Psikosomatik ağrı
C. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı:
1. Somatik ağrı
2. Visseral ağrı
3. Sempatik ağrı

2.17.2. Ağrı Mediatör ve Reseptörleri

Ağrılı uyarıların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Cilt ve diğer organlar yalnızca ağrılı stimüsları algılayan spesifik reseptörlere sahiptir. Bu reseptörler serbest sinir uçlarında yer alır ve yüksek şiddetteki mekanik, termal, kimyasal stimüslara karşı hassastır. Üç grupta toplanabilen ağrılı uyarıların ilk

olarak, serbest sinir uçlarındaki bu reseptörler tarafından algılanır ve A δ ve C lifleri ile iletilir (ağrı iletimi ile ilgili afferent sinir lifleri):

1. Fizik hasara neden olan mekanik ve termal uyaranlar,
2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
3. Toksin, infeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon.

Son yıllarda hem ağrılı uyaranları algılayan reseptörlerin (nosiseptör), hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır.

Ağrı reseptörleri: Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup:

- Mekanoreseptör (dokunma ve hareket)
- Termoreseptör (ısı değişiklikleri)
- Nosiseptör (kuvvetli mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir.

Bu reseptörler vücuttan salgılanan ve nöromediatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılabilirler.

2.17.3. Nöromediatörlerin Sınıflandırılması

Nöromediatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler.

1. Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit)
2. Amin yapısında olanlar (dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin)
3. Peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid-VİP)

Bu nöromediatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir:

- İnen kontrol sisteminde; noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin,

- İnternöronlarda; GABA, asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin,
- Primer afferent terminallerinde; VİP, somatostatin ve P maddesi.

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Bu ağrı immobilizasyon, öksürük gibi koruyucu manevraların kısıtlanması, yüzeysel solunumu ve otonom sinir sistemi düzensizliklerini beraberinde getirmektedir. Postoperatif ağrının cerrahi travmaya bağlı olmayan diğer yönü de; sosyal, kültürel ve psikolojik faktörlerden etkilenmesi ve bunun ağrının algılanmasında yarattığı değişikliklerdir. Ağrının tıpkı görme, duyma, takdil duyu sistemleri gibi özelleşmiş bir duyu sisteminin olduğuna dair inanışlar mevcut olup şu anki geçerli görüş ağrı için kendine ait reseptör duyu yolu ve kortikal alanları olan spesifik bir duyu sistemi olduğudur. Ancak bu görüşü yalanlayan bazı kanıtlar da ağrının ayrı bir ağrı sisteminin aktivasyonu sonucu değil, somatosensoryal sistemin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Bu karmaşanın en büyük nedeni de rahatsız edici, hoş olmayan, irrite eden, huzursuzluk veren, ağır, stres verici, tolere edilmeyen veya fonksiyon kaybına yol açacak düzeye varan birçok duyunun ağrı kelimesi ile ifade edilmesidir. Bugün ağrı birbirinden farklı ve kalitatif olarak ayrı iki kategoriye ayrılmaktadır. Normal duyunun sonucu ortaya çıkan fizyolojik ağrı, anormal bir olayın sonucu ortaya çıkan patolojik ağrıdır.

Ağrının oluşumundan tek bir mekanizma sorumlu tutulmamaktadır. Fizyolojik ağrı, spinal kord ve beyne kompleks assendan yollarla bilgisi ileten, bir takım yüksek eşik değerli periferik reseptörlerin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Buna karşın inflamatuvar ve nöropatik ağrı, somatosensoryal sistem içinde oluşan uyum sağlayıcı ya da sağlamayan olaylar zinciri sonucu oluşmaktadır.

Perifer dokuda bulunan, örneğin ciltteki ağrı reseptörleri, uyarıldıklarında ağrı impulslarını SSS'e Aδ ve C sinir lifleri ile taşımaktadırlar. Üst merkezlere çıkan yolların birinci nöronlarını iki tip afferent sinir oluşturur.

1. Mekanoreseptörlerden orjin alan, miyelinli, kalın lifler: Aα ve Aβ lifleri.

2. Serbest sinir uçlarındaki spesifik ağrı reseptörlerinden orjin alan, ince, miyelinli A δ ve miyelinsiz C lifleri. Periferik sinirlerde miyelinsiz lifler miyelinli liflerin üç katı fazladır.

2.17.4. Kalın lifler ve görevi

Geniş çaplı (kalın), iletim hızı yüksek olan A α afferent lifleri esas olarak ağrı oluşturmayan (nonnoksious) stimülusları iletir. Bu reseptör-sinir ünitesi, karakteristik olarak yalnızca düşük eşik değerli mekanoreseptörlerin stimülasyonuna cevap verir. Bu lifler, lemniskal ve neo-spinotalamik sistemin orjinini oluşturur. Birinci nöronlar ciltten orjin alır, hücre gövdeleri arka kök ganglionundadır, omuriliğe arka boynuzdan girer ve üç ana çıkan yolu izler. Aynı taraftaki dorsal lemniskal traktus, dorsolateral traktus ve karşı taraftaki ventrolateral (neospinotalamik) traktus. Dorsal lemniskal traktus içindeki lifler bulbustaki Gracile ve Cuneate nükleuslarda (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronlar orta hattı geçerek medial lemniscusu oluşturur ve talamusun ventrobazal nükleusunda sonlanırlar. Üçüncü nöronlar somatosensoryal kortekse yayılır. Dorsolateral traktusu oluşturan lifler değişik yüksek spinal seviyelerde (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronlar orta hattı geçerek ventrolateral (neospinotalamik) traktus ve medial lemniscusa girerek talamusta sonlanır. Talamustan çıkan üçüncü nöronlar kortekse yayılır.

2.17.5. Ventrolateral traktus

Bazı lifler arka boynuz içine girdikleri noktada sinaps yaparak (ikinci nöron) hemen orta hattı geçer ve ventrolateral (neospinotalamik) traktusu oluşturur. Bu sistemle beyine gelen uyarı diskriminatif olarak algılanır. Beyin, dokunma, ısı, pozisyon ve lokalizasyon hakkında ayrı ayrı bilgi sahibi olur. Bu sistemle taşınan uyarılar ağrı uyandırmamasına karşın ağırlı stimülus tarafından aktive edilen küçük liflerden gelen uyarının modifiye edilmesi için bilgi verir.

2.17.6. İnce lifler ve görevi

İki tip küçük çaplı ince sinir lifi, primer olarak ağrılı uyarının (noksious stimülüs) santral merkezlere iletiminden sorumludur. Bunlar miyelinli Aδ ve miyelinsiz C lifleridir. Bu reseptör-lif ünitesi aktivasyon için yüksek bir eşik değer ve yavaş iletim hızına sahiptir. Miyelinli Aδ liflerinin bir kısmı orta veya düşük şiddetteki stimülüs tarafından bile aktive edilebilir. Yüksek eşik değerli reseptörlerin yer aldığı miyelinsiz C lifleri, şiddetli veya zarar verici tekrarlayan stimülüslerle aktive edilir. C liflerinin bir kısmı yalnızca tek bir stimülüs (aşırı sıcak veya ciddi mekanik deformite) cevap verir. Bazı yüksek eşik değerli C lifleri daha az spesifiktir ve polimodal özellik gösterir. Bunlar büyük ısı değişiklikleri, şiddetli sıcak veya soğuk, mekanik distorsiyon veya kimyasal iritanlar gibi bir çok farklı stimülüs ile aktive edilebilir. Ağrının lokalizasyonu zayıftır. Bu son reseptör üniteleri akut ağrının iletimine yardımcıdır ve hızla adapte olurlar. Persistent ağrıda önemli bir mekanizma oluşturmazlar. Bu ince afferent lifler paleospinotalamik sistemin orjinini oluşturur. İnce lif- reseptör üniteleri (Aδ ve C lifleri) birinci nörondur, hücre gövdeleri arka kök ganglionunda bulunur. Arka boynuzda girdikten sonra dallara ayrılarak sinaps yaparlar (ikinci nöron). Birçok sinapstan sonra ikinci nöronun lifleri orta hattı geçer (bir kısmı aynı tarafta yukarı çıkar) ve ventrolateral kolonda yukarı doğru çıkarak beyin sapı (bulbus), orta beyin ve talamusa (ventrobazal nükleus) ulaşır. Birçok kaynaktan gelen impulslar talamusta birbirine yaklaşır. Üçüncü nöronlar talamustan kortekse yayılır. Bu lif sistemi tarafından beyine iletilen uyarılar bir ağrı deneyiminin elde edilmesini sağlar. Aδ liflerinin aktivasyonu, keskin, lokalize bir ağrı oluştururken, C liflerinin tekrarlayan ağrılı stimülüslerle aktivasyonu, lokalize edilemeyen, dayanılmaz, visseral tipteki şiddetli ağrıya neden olur. Periferden, primer afferent duyu lifleri spinal korddan girer ve dorsal boynuzdaki nöronlarla sinaps yapar. Dorsal boynuzdan kaynaklanan uzun aksonlu ikincil nöronlar anterior komissürde çaprazlaşır ve baş yönünde spinotalamik yolak olarak da bilinen karşı anterolateral yolakta ilerler. Uzun aksonlu C tipi nöronlarla sinaps yapan bazı ikincil nöronlar ise çaprazlaşma yapmaz ve baş yönünde ipsilateral spinal yolakla hareket eder. Anterolateral spinal lifler talamusta sonlanır. Talamustan ise diğer SSS merkezlerine ve duyu korteksine bilgi iletimi olur. Bu yüksek merkezler ağrı

ve beraberindeki emosyonel komponentlerin algılanmasında rol alır. Ağrılı uyarın dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bu aşamalar aşağıdaki gibi sıralanabilir. Her süreç için farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.⁶³

- a. Transdüksiyon
- b. Transmisyon
- c. Modülasyon
- d. Persepsiyon

2.17.7. Transdüksiyon

Ağrı reseptörleri olan nosiseptörler, ağrılı uyarana özelleşmiş olup, uyarının olduğu yerde kimyasal, mekanik veya termal enerjiyi nöral impulslara çevirmektedirler. Transdüksiyon bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin her sıcak uyarın ağrılı değildir. Sıcak bir uyarının ağrılı hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekir. Nosiseptörler normal bir ısıya karşı duyarsız kalırken, ısının artması ile duyarlı hale geçerler.

Primer afferent nosiseptörler A δ ve C sinir liflerinin son dalları olup hücre gövdeleri dorsal kök ganglionlarında bulunmaktadır. Mendell nosiseptif sinir lifleri için fonksiyonel bir sınıflama yapmıştır.⁹⁴

Geniş dinamik alanlı nöronlar (WDR): Hem ağrılı hem de ağrısız uyarını alır ve artmış bir cevap verir. Örneğin uyarının artan seviyesine uygun şekilde tetikleme hızını artırır.

Yüksek eşikli nöronlar (HT): Yalnızca ağrılı uyarın karşısında aktive olurlar.

Düşük eşikli nöronlar (LT): Ağrılı olmayan uyarın ile aktive olabilenlerdir.

Aδ ve C sinir lifleri kısa ancak şiddetli, aynı zamanda hafif bir doku yaralanması ile uyarıldıklarında fizyolojik kısa süreli bir ağrı oluşur. Bununla birlikte, nosiseptörler doku yaralanması veya enfeksiyonla birlikte olan bir uyarı ile uyarılırsa periferde bölgesel bir hasar cevabı oluşur. Hasara uğramış bölgeden kimyasal madde ve enzimler salgılanarak ağrılı uyarının transdüksiyonunu artırır. Prostanoidler (prostaglandinler, lökotrienler ve hidroksiasidler) araşidonik asit yolak ürünleri olup inflamasyon sırasında görülen hiperaljezinin major mediyatörleridir. Prostaglandinler (PG) ve lökotrienler periferik reseptörlerin sedatize olmasını sağlarlar, aktivasyon eşliğini düşürürler ve diğer uyarılara artmış cevaba neden olurlar.^{93,95-97} Bradikinin ve kallidin gibi kininlerin birçok hücrede PG, sitokin ve serbest radikallerin, mast hücrelerinden histamin salgılanması, sempatik nöronları uyararak kan damarlarının çapını değiştirmesi gibi proinflamatuvar özellikleri vardır.⁹⁷

Kininler aynı zamanda vasküler endotel hücrelerin kontraksiyonunu sağlayarak plazma ekstravazasyonuna neden olurlar.⁹⁸ Bradikinin ve prostaglandinlerden de özellikle PGE₂ nöronları direkt uyararak nosiseptif yolaklarla ağrı transmisyonu başlatır. Hasara uğramış sinirin akson refleksine bağlı olarak salgılanan substans P periferik vazodilatasyonu ve vasküler permeabiliteyi arttırmaktadır.⁹⁹

Vasküler permeabilite artmasına mast hücrelerinden salınan vazoaktif mediyatörler de katılır ve inflamatuvar cevap yani nörojenik ödem gelişir. Artmış permeabilite diğer ağrı yapıcı örneğin histamin ve serotonin gibi mediyatörlerin de salgılanmasına neden olur. Histamin aynı zamanda substans P, kinin, interlökin-1 ve sinir büyüme faktörünün de yardımcı olduğu mast hücrelerinin degranülasyonu sırasında salınmaktadır. Histamin duyu nöronlarını etkileyerek ağrı ve kaşıntı oluşumuna neden olur. Duyu nöronlarını histaminin etkilemesiyle PG'ler ve nöropeptidlerin salgılanması artar ve daha ileri inflamasyon ve hiperaljeziye neden olur. Serotonin (5-HT) başlıca inflamasyon mediyatörü olup özellikle inflamasyon cevabının başlangıcında yer alır.¹⁰⁰

İnflamasyon veya hasar sırasında salgılanan 5-HT, 5-HT tip 3 reseptör aktivasyonu ile duyu sinirlerini direkt aktive eder. Nosiseptif uyarılar sinir

sistemini aktive ederler ve norepinefrin salınımına neden olurlar, bu da nosiseptörlerin sensitizasyonunu aktive ederek bir başka kısır döngü oluşmasına yol açar. İnflamasyon sırasında dokularda hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil ürünleri gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Bu substratlar diğer ağrı yapıcı substratlar olan, PG'ler, PGE₂, bradikinin, 5-HT ve diğer inflamasyon mediyatörlerinin etkilerini artırmaktadırlar.⁹⁸

Özetle; doku hasarı veya inflamasyonu sonrasında salınan birçok mediyatör duyu nöronlarının aktive olmasına neden olurlar. Hasarlı dokunun etrafındaki dokuda gelişen nosiseptör sensitivitesini, nörojenik ödem ve hiperaljeziyi bu inflamasyon mediyatörleri arttırır. Bu kompleks değişiklikler ağrı duyusunun, karakteristiğinin ve süresinin belki de santral ağrı yollarını da etkileyerek kronik ağrı oluşumuna neden olur. Transdüksiyon tamamlandıktan sonra impulslar spinal kordun dorsal boynuzuna Aδ ve C sinir lifleri ile taşınır. Sinir dalları Reksed laminanın süperfisiyal tabakasında sinaps yaparlar: Aδ nöronları lamina I, II, ve V'te, C sinir lifleri de lamina I ve II'de sinaps yapar. Bu laminalar arasındaki sınırlar keskin değildir. Aynı zamanda, laminalar arasında önemli miktarda nöron hücre tipleri birbiri üzerine gelmiştir, böylece her laminada birden fazla hücre tipi bulunmaktadır.

2.17.8. Transmisyon

Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletimde miyelinli Aδ lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenirler. Miyelinli Aδ lifleri hızlı ileten, sensitizasyona açık, termal ve mekanik uyarılarla uyarılan liflerdir. Miyelinsiz C lifleri ise polimodal bir özellik gösteren, her türlü uyarana karşı duyarlılığı olan, yavaş ileten liflerdir. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağrılı uyarının iletimine katılırlar.⁶³

İlk sıra nosiseptör uyarının ardından birçok farklı nörotransmitter salınımı olur. Bunlardan substans P bir nörokinin olup, HT dallarından salınır. Kalsitonin gen ilgili faktör (CGRF) substans P ile birlikte salınır, spinal korda substans P'nin

salınımının olduğu yerden yayılım gösterir, böylece uyarılabilirliği artırır. Sırayla substans P, aspartat ve glutamat, AMPA (2-amino 3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionik asit) ve NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörleri üzerine etkili olan eksitator aminoasitlerin (EAA) salgılanmasını artırır.¹⁰¹ Substans P salınımını takiben EAA'lerin salgılanması, sinaptik transmisyonu artırır.¹⁰² Bu artmış depolarizasyon, postsinaptik nöronlara kalsiyum girişine neden olur ve bu giriş hücrelerin uyarılabilirliğinde kalıcı değişiklikleri artırır. Sona ermek kelimesi yukarıdaki mekanizmalarla dorsal boynuz nöron hücrelerin uyarılabilirliği ve sensitizasyonunun artırılması anlamında kullanılmaktadır.

Aynı zamanda sona erme (wind up) sırasında, dorsal boynuzda tekrarlayıcı ağırlı uyaranların iletilmesi lamina I ve II'deki nöronların sayılarının artmasına neden olur ki bu da hücrenin çekirdeklerinden ağrının hafızası olarak nitelendirilen C-fos proteinleri salgılanmasını sağlar.¹⁰³ Tedavi öncesi morfin verilmesinin, C-fos proteinlerinin salgılanmasından sorumlu olan hücrelerde sayıca azalmaya neden olduğu ve tetikleyici sinyalin MSS'e gidişinin engellenebildiği ve böylece belki de ağırlı uyarana artmış cevabın azaltılabileceği veya doku hasarı ile birlikte görülen hiperaljezi veya ağrısız uyarana artmış cevabın gelişmesi anlamında kullanılan allodini'nin de gelişmesinin önlenilebileceği düşüncesini geliştirmiştir.

2.17.9. Persepsiyon

Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır. İkincil sıradaki sinir liflerinin hücre gövdeleri spinal kordda dorsal boynuzda bulunmaktadır ve MSS'deki nosiseptif bilgi sürecinden sorumlu olan yüksek merkezlere aksonlarını uzatmaktadır. Daha öncede belirtildiği gibi, birçok çıkan sinir lifi spinotalamik yolla yüksek merkezlere ulaşmadan önce çaprazlaşma yapar. Spinotalamik yolda bulunan nöronların büyük kısmını WDR ve HT nöronları oluşturmaktadır. Bu nöronlar pons, medulla ve orta beyine uzanmaktadır ve son olarak da talamustaki belli bölgelerde sonlanmaktadır. Talamustan sonra da afferent bilgiler somatosensoriyal kortekse taşınır.

Ayrıca spinotalamik yol retiküler formasyona da bazı dallarını gönderir. Bu yolla gönderilen bilgiler de ağrının duyusal ayırımından ve yarattıkları emosyonel cevaptan sorumludurlar. Retiküler formasyon muhtemelen ağrının duyusal komponentinin ve aynı zamanda somatik ve motor reflekslerin artmış duyusal cevabından sorumludur. Analjezik tedavi geleneksel olarak ağrı yolağının persepsiyon kısmını hedeflemektedir. Genel anestezikler ve opioid analjezikler nucleus reticularis gigantocellularis gibi nosiseptif ikincil nöronların sonlandığı bölgeyi baskılamaktadır.¹⁰⁴ Ağrı yollarının daha iyi anlaşılmasıyla ağrı tedavisi birçok farklı ajanın değişik yolların belli bölgelerini bloke etme özelliklerini kullanarak yapılmaktadır.

2.17.10. Efferent Yolaklar ve Ağrının Modülasyonu

Modülasyon, başlıca omurilik seviyesinde cereyan eden bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.⁶³

Efferent yolaklar afferent nosiseptif bilgilerinin modifiye edilmesine yardımcı olmaktadır. Ağrı modülasyonunda yer alan efferent yolaklar motor korteksten başlayıp Reksed lamina III-IV'de sinaps yapan kortikospinal yollardan, hipotalamustan kaynaklanıp orta beyin, pons, medulla ve Reksed lamina I'de sinaps yapan hipotalamik efferentlerden, orta beyindeki gri maddeden ve medulladaki nucleus rafe magnusdan kaynaklanan geniş efferent liflerden oluşmaktadır. Bu efferent yolakların uyarılması, periferde ağrı transmisyonunun modülasyonu ile spinal korda nörotransmitter salgılanmasını etkileyerek veya supraspinal bölgede inhibitör yolakları aktive ederek olmaktadır. Norepinefrin, serotonin ve opioid benzeri maddeler olan endorfinler beyin kökü inhibitör yolaklarında yer alır ve spinal korddaki ağrıyı modüle ederler. Gama amino bütirik asit (GABA) ve glisin dorsal boynuzda etkili olan iki ayrı inhibitör

nörotransmitterdir. Spinal GABA veya glisin blokajı allodini ile sonuçlanmakta olup bu da NMDA reseptörlerini kontrol eden inhibitörlerin yer değiştirmesi ile olur. Nöropatik ağrı etyolojisinde belki de bu spinal inhibisyonun bozulması da rol almaktadır.

Alternatif olarak, periferal inflamasyon olduğunda tam tersi etki görülebilir. Spinal GABA reseptörlerinin upregülasyonu ile afferent ağrı duyuları aracılığıyla ağrı duyusunun oluşumu engellenir. Bu yüzden, spinal GABA reseptörlerinin sensitivitesi birçok farklı koşulda değişerek nosiseptif informasyonun modülasyonuna neden olur. Bir diğer nörotransmitter olan somatostatin, dorsal kök ganglionlarında hücre içinde spinal korddaki afferent terminallerde yer almaktadır. Ağrılı uyarana cevap olarak salınır, hiperpolarizasyona neden olur ve dorsal kök nöronlarında tetikleme hızını azaltırlar. Bununla birlikte bir başka analjezik etkinliği de görülmektedir. Somatostatinin analjezi yapıcı dozunun biraz üzerinde intratekal olarak verilmesi motor disfonksiyon ve paralizisi olarak sonuçlanır. Bu yüzden bu peptidin ağrı tedavisindeki rolü üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.⁹³

2.17.11. Vizüel Analog Skala (VAS)

Son derece basit, etkin ve tekrarlanabilen bir ölçüm yöntemidir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin iki ucunda subjektif kategorinin iki uç arasında tamamlayıcı kelimesi bulunur, " ağrı yok" ve " olabilecek en kötü ağrı" . Hastaya bu çizgi üzerinde ağrının şiddetine uyan yere bir işaret koyması söylenebilir. Bir cetvel ile ölçülerek sayısal indeks elde edilir. Güvenilir veriler elde edilmesi için uç noktaların hastaya iyice açıklanması gerekir.¹⁰⁵

2.17.12. Sedasyon Değerlendirilmesi

Ramsay 1974 yılında Ray Simson ile beraber sedasyonun kontrolü amacıyla bir çalışma yapmıştır ve bunun sonucunda sedasyon skorlaması uygulanmaya

başlanmıştır. İlk dönemlerde bu skorlama yoğun bakım hastalarına kullanılmıştır. Bundan 20 yıl sonra bu skorlama tüm dünyada kullanılmaya başlanmış ve Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) olarak adlandırılmıştır.

Tablo 2.10. Ramsay sedasyon skalası

Sedasyon düzeyi sayısal olarak şöyle değerlendirilir:

- 1–Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta
- 2–Koopere, oryante ve sakin hasta
- 3–Basit emirleri yerine getiren hasta
- 4–Glabellaya uygulanan uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap veren hasta
- 5–Yukarıdaki uyarılara daha yavaş cevap veren hasta
- 6–Yukarıdaki uyarılara cevapsız hasta

Kullanım kolaylığı açısından bu değerlendirme biraz basitleştirilmiş ve Modifiye Ramsey Skoru olarak yaygın kullanım bulmuştur. Modifiye Ramsay Skorunda yavaş cevap veren hasta tanımı kaldırılmıştır.¹⁰⁵

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr Rıdvan Ege Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde, 40-65 yaş arasında ASA III-IV risk grubunda koroner arter bypass cerrahisi geçirecek olan 60 hasta dahil edilerek yapıldı.

Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, çalışmada kullanılan ilaçlara alerji, BMI (vücut kitle indeksi) >30 , kontrolsüz hipotansiyon veya hipertansiyon, ejeksiyon fraksiyonu <25 , preoperatif intraaortik balon desteği ihtiyacı, major organ disfonksiyonu, kontrolsüz aritmi varlığı ve KABG'ye ek olarak kapak operasyonu planlanması çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak belirlendi. Revizyona alınma ve postoperatif ciddi komplikasyon (kardiyak arrest, pulmoner tromboemboli, pnömoni, sepsis, septik şok, erişkin solunum yetmezliği sendromu, postoperatif intraaotik balon desteği ihtiyacı) gelişmesi çalışmadan çıkarılma kriteri olarak belirlendi.

Hastalar preoperatif değerlendirme ve bilgilendirilmiş yazılı onam alınmasının ardından kapalı zarf yöntemiyle randomize edildi. Operasyondan 30 dakika önce 0.03mg/kg intramusküler midazolam ile premedikasyon yapılarak ameliyat odasına alındı. Fentanil uygulanan grup, Grup F, Remifentanil uygulanan grup, Grup R olarak adlandırıldı.

Hastalara 5 kanallı EKG, pulse oksimetre, invaziv arter kateterizasyonu, BIS monitörizasyonları yapıldı. İndüksiyondan önce tüm hastalara 2 lt/dk nazal kanül ile oksijen verilerek preoksijenizasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonunda Grup F'ye 2-3 mg/kg propofol + 0.6mg/kg rokuronyum +5- 10mcg/kg fentanil, Grup R'ye 2-3 mg/kg propofol + 0.6mg/kg rokuronyum + 1-2mcg/kg remifentanil yapıldı. İntraoperatif dönemden ekstübasyon sonrasına kadar, BIS değerleri, PAB ölçümü, ısı takibi, kalp hızı, OAB takipleri yapıldı.

Anestezi idamesinde ise; Grup F'ye %2-3 sevofluran + %50 oksijen-hava kombinasyonu, 0.1-0.5 mcg/kg/dak fentanil infüzyonu, cilt insizyonu ve

sternotomi öncesinde 5mcg/kg fentanil bolus, Grup R'ye ise % 2-3 sevofluran + %50 oksijen- hava kombinasyonu, 0.5-1mcg/kg/dak remifentanil infüzyonu, cilt insizyonu ve sternotomi öncesinde 0.25-1 mcg/kg remifentanil bolus uygulandı. Her iki gruba da kardiyopulmoner bypassın sonlandırılmasından ekstübasyon zamanına kadar geçen sürede 50-100 mcg/kg/dk dozunda propofol infüzyonu başlandı. OAB 70-90 mmHg olacak şekilde propofol infüzyonu düzenlendi. Hastalar weaning kriterlerini (normotermi, hemodinamik stabilite, aşırı kanama olmaması ve idrar çıkışı > 0.5 mL/kg/saat) karşıladığında, BIS>75 olacak şekilde propofol dozları azaltılarak ekstübasyon yapıldı.

Hasta ekstübe edildikten sonraki 1, 2, 4, 6, 12, 24. saatlerde VAS, Aldrete derlenme skorlaması Ramsay sedasyon skorlaması yapıldı ve bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon bulantı, kusma, kaşıntı, huzursuzluk, baş dönmesi, ateş, atriyal fibrilasyon olup olmadığı kaydedildi. Ayrıca intraoperatif total opioid tüketimi ve maliyeti, yoğun bakımda kalış süresi, toplam propofol tüketimi ve maliyeti, hasta memnuniyeti kaydedildi. Hastalardan taburculuk öncesinde memnuniyetlerini 5'li likert skalasına göre derecelendirmeleri istendi.

3.1.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin İstatistiksel analizlerinde SPSS (statistical package for social science) for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, median (ortanca), minimum ve maksimum değerler ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına değişkenlerin normal dağılıp göstermediğine göre t testi veya Mann Whitney testi ile nitelik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına ise ki kare testi ile bakıldı. KH, OAB, ısı, BIS ve PAB değerlerindeki değişimler tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. VAS, Ramsey ve Aldrete skorlar bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı Mann Whitney testi ile, grup içi değişimler ise Friedman testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, ASA risk durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Grupların genel özellikler yönünden karşılaştırılması

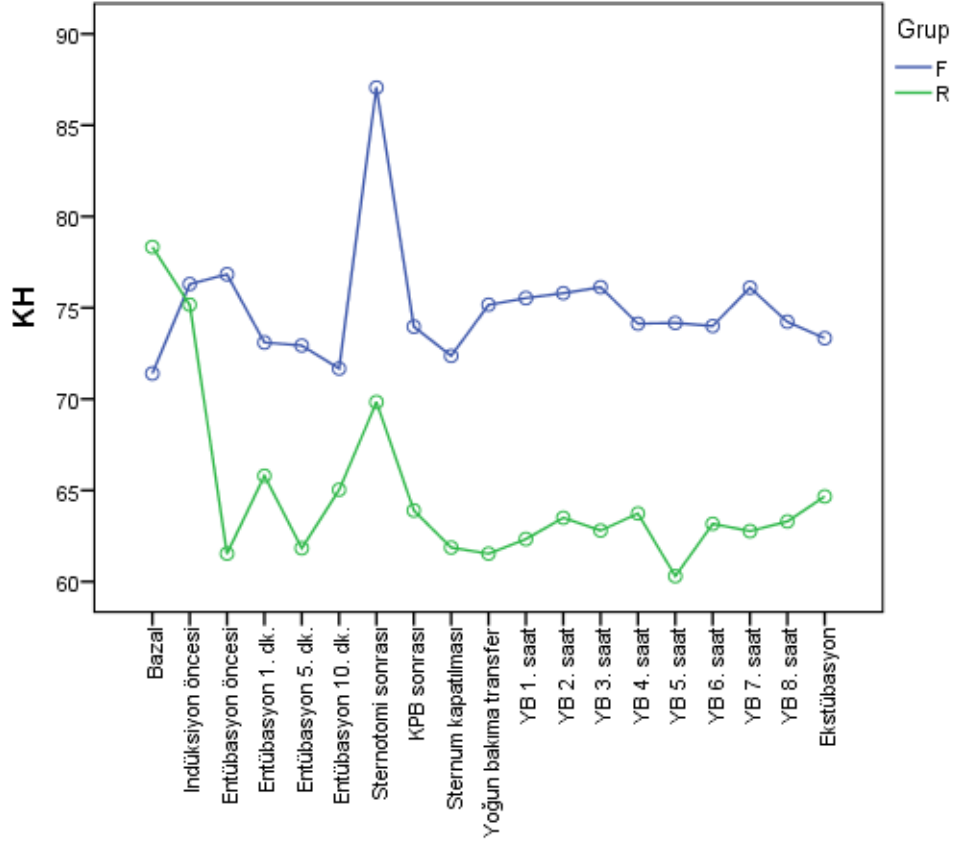
	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	<i>p</i>
Yaş (Ort.±SS)	63.5±8.9	61.9±8.4	0.468
Vücut ağırlığı (Ort.±SS)	72.8±12.9	72.5±15	0.941
Cinsiyet (E/K)	20/10 (%66.7/33.3)	17/13 (%56.7/43.3)	0.595
ASA	23/7 (%76.7/23.3)	29/1 (%96.7/3.3)	0.052

Toplam cerrahi süre, kros klemp süresi ve ekstübasyon süreleri gruplar arasında benzerdi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplara göre hastaların cerrahi, kros klemp ve ekstübasyon süreleri açısından değerlendirilmesi

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	<i>p</i>
Cerrahi süre (Ort.±SS)	200.5±40.1	219.2±32.2	0.052
Kros klemp süresi (Ort.±SS)	49.3±5.9	50.8±6.2	0.319
Ekstübasyon Süresi (Ort.±SS)	555±88.1	562.3±88	0.748

Her iki grup içinde de kalp hızı değerlerinin zaman içi değişimi anlamlı bulundu ($p<0,001$). Gruplarda zaman içi değişim farklı şekillerde gelişmiş olup ($p<0,001$). İndüksiyon öncesi dışındaki tüm zamanlarda Grup R’de daha düşük bulundu (Tablo 4.3, şekil 4.3).



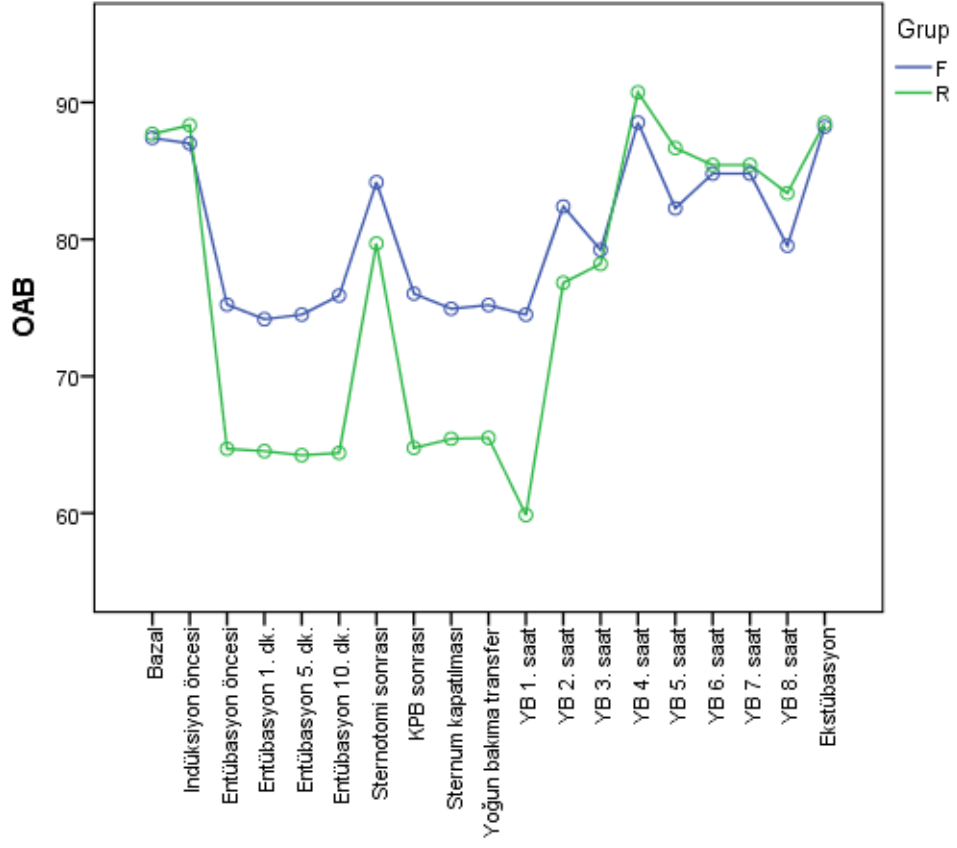
Şekil 4.3. Kalp hızı değerlerinin zaman içi değişimi

Tablo 4.3. Kalp hızı değerlerinin zaman içi değişimi

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
Bazal	71.4±8.8	78.3±7.6	0.002
İÖ	76.3±10	75.2±8.8	0.644
Entübasyon Öncesi	76.8±10.1	61.5±8	<0.001
Entübasyon 1.dk	73.1±9.8	65.8±7.1	0.002
Entübasyon 5.dk	72.9±10.1	61.8±6.2	<0.001
Entübasyon 10.dk	71.7±9	65±6.5	0.002
Sternotomi sonrası	87.1±8.2	69.8±5.7	<0.001
KPB sonrası	74±9.7	63.9±7.2	<0.001
Sternum kapatılması	72.4±8.6	61.9±7.6	<0.001
Yoğun bakıma transfer	75.2±10.3	61.5±8.7	<0.001
YB1	75.5±9.7	62.3±7.7	<0.001
YB2	75.8±8.2	63.5±7.4	<0.001
YB3	76.1±9	62.8±8.2	<0.001
YB4	74.1±9.8	63.7±8.1	<0.001
YB5	74.2±7.8	60.3±8.5	<0.001
YB6	74±8.9	63.2±7.6	<0.001
YB7	76.1±8.5	62.8±6.6	<0.001
YB8	74.2±8.9	63.3±7.7	<0.001
Ekstübasyon	73.3±8.4	64.7±7.8	<0.001

Kısaltmalar: YB; Yoğun bakım, KPB; Kardiyopulmoner bypass, İÖ; İndüksiyon öncesi

Her iki grup içinde de ortalama arter basınçları değerlerinin zaman içi değişimi anlamlı olarak gözlemlendi ($p<0,001$). Gruplarda zaman içi değişim farklı şekillerde gelişmiş olup ($p<0,001$), entübasyon öncesinden yoğun bakım 1.saate kadar olan tüm zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi. Grup R'de daha düşük ortalama arter basınçları elde edildi. (Şekil 4.4, tablo 4.4).

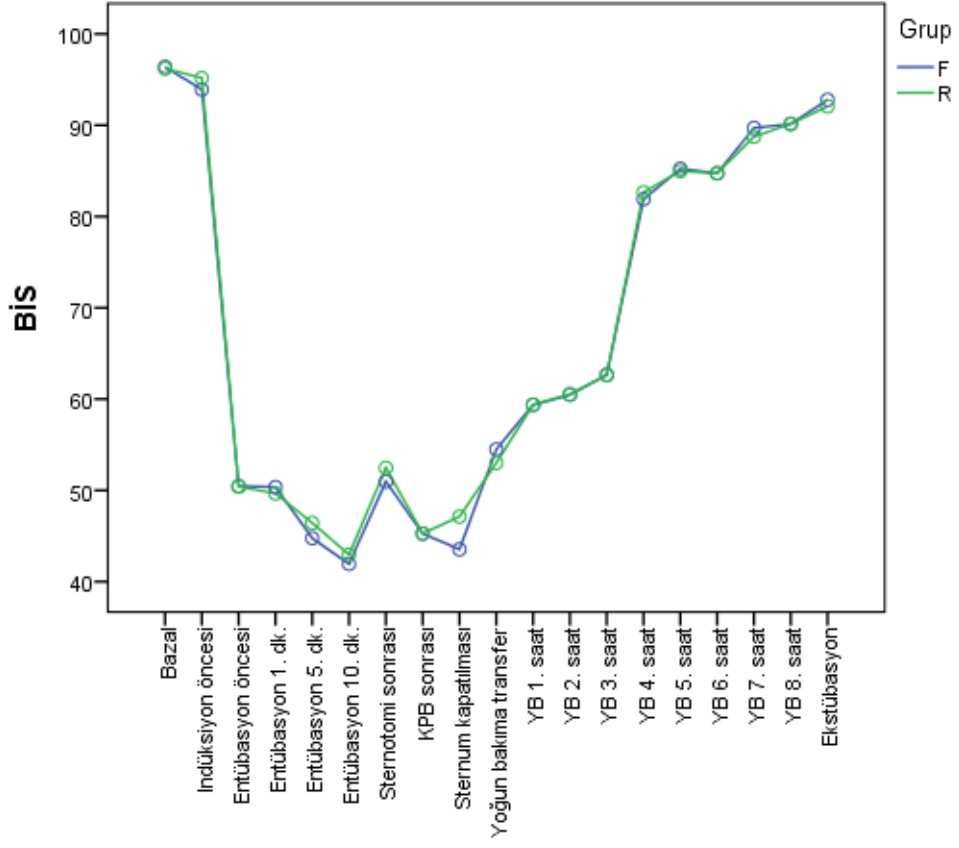


Şekil 4.4. Ortalama arter basıncı değerlerinin zaman içi değişimi

Tablo 4.4. Ortalama arter basıncı değerlerinin zaman içi değişimi

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
Bazal	87.4±3.9	87.7±4.4	0.781
İndüksiyon Öncesi	87±4.8	88.3±5	0.294
Entübasyon Öncesi	75.2±3.2	64.7±2.9	<0.001
Entübasyon1.dk	74.2±2.9	64.5±3.2	<0.001
Entübasyon 5.dk	74.5±3.3	64.2±3	<0.001
Entübasyon 10.dk	75.9±2.8	64.4±3.3	<0.001
Sternotomi sonrası	84.2±2.8	79.7±4.8	<0.001
KPB sonrası	76±3.6	64.8±2.8	<0.001
Sternum kapatılması	74.9±3.6	65.4±3.2	<0.001
Yoğun bakıma transfer	75.2±3.3	65.5±3.1	<0.001
Yoğun bakım (YB)1	74.5±8.9	59.9±6.9	<0.001
YB2	82.4±12.7	76.8±13.1	0.101
YB3	79.2±12.3	78.2±10.8	0.731
YB4	88.5±11.3	90.7±10.8	0.444
YB5	82.3±9.5	86.7±8.8	0.068
YB6	84.8±9.3	85.4±9.2	0.792
YB7	84.8±9.3	85.4±9.2	0.792
YB8	79.5±11.5	83.4±10.5	0.183
Ekstübasyon	88.2±5.1	88.5±4.6	0.833

Bispektral indeks (BİS) değerlerinin zaman içi değişimi her iki grup içinde de istatistiksel olarak anlamlı olarak gözlemlendi ($p<0,001$). Gruplarda zaman içi değişim benzer şekillerde gelişmiş olup ($p=0,251$), gruplar arasında yalnızca sternum kapatılması sırasında Bispektral indeks değerleri farklı bulundu (Şekil 4.5, tablo 4.5).

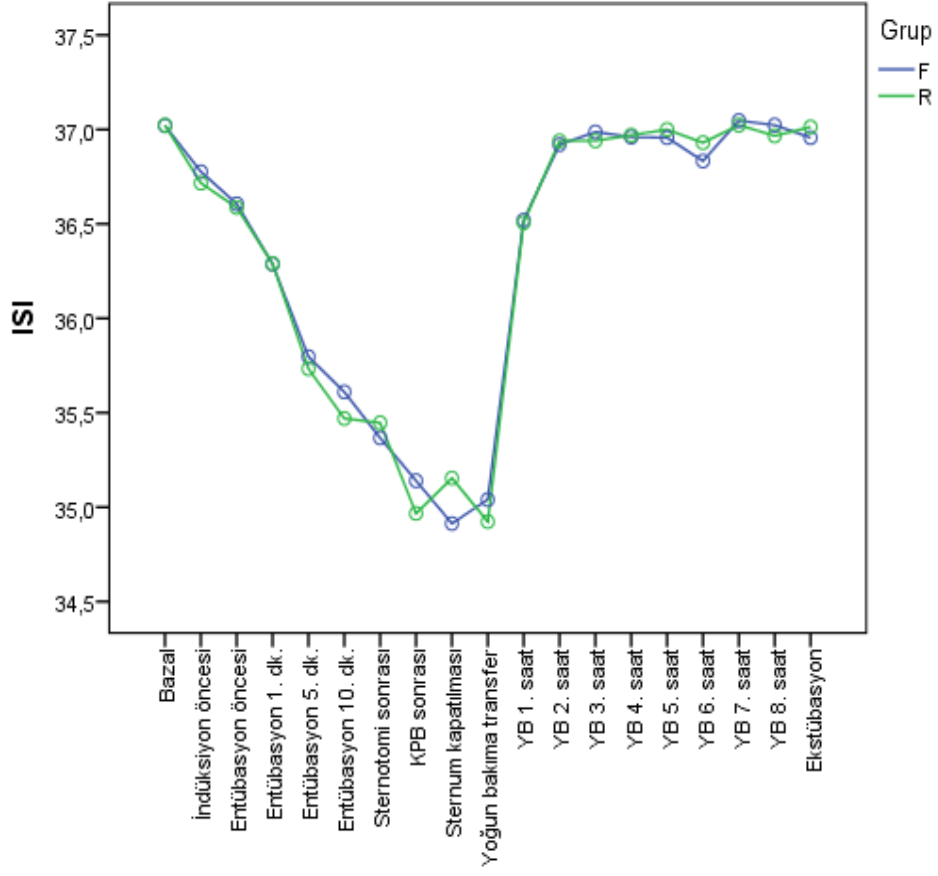


Şekil 4.5. Bispektral indeks (BİS) değerlerinin zaman içi değişimi

Tablo 4.5. Bispektral indeks değerlerinin zaman içi değişimi

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
Bazal	96.4±2.5	96.2±2.4	0.752
İndüksiyon Öncesi	93.9±2.5	95.2±3.1	0.088
Entübasyon Öncesi	50.5±6.5	50.4±6.4	0.968
Entübasyon 1.dk	50.4±6.8	49.7±7.1	0.698
Entübasyon 5.dk	44.8±3.3	46.4±3	0.046
Entübasyon 10.dk	41.9±4.7	43±4.9	0.408
Sternotomi sonrası	51±3.9	52.5±4.2	0.153
KPB sonrası	45.3±4.6	45.3±4.7	1.000
Sternum kapatılması	43.5±5.6	47.1±5.5	0.015
Yoğun Bakıma transfer	54.5±5.8	53±5.5	0.307
YB yoğun bakıml	59.4±3.1	59.4±3.4	0.969
YB2	60.5±3.4	60.5±3.5	0.941
YB3	62.7±1.4	62.6±1.7	0.869
YB4	81.9±1.5	82.7±1.7	0.068
YB5	85.2±2.9	85±3.5	0.752
YB6	84.7±2.6	84.7±3.1	1.000
YB7	89.7±2.9	88.7±3	0.206
YB8	90.1±3	90.2±3.3	0.968
Ekstübasyon	92.8±1.7	92.1±1.7	0.097

Her iki grup içinde de ısı değerlerinin zaman içi değişimi anlamlı bulunmadı ($p<0,001$). Gruplarda zaman içi değişim benzer şekillerde gelişmiş olup ($p=0,292$), gruplar arasında ısı değerleri istatistiksel olarak anlamsızdı. (Şekil 4.6, Tablo 4.6).



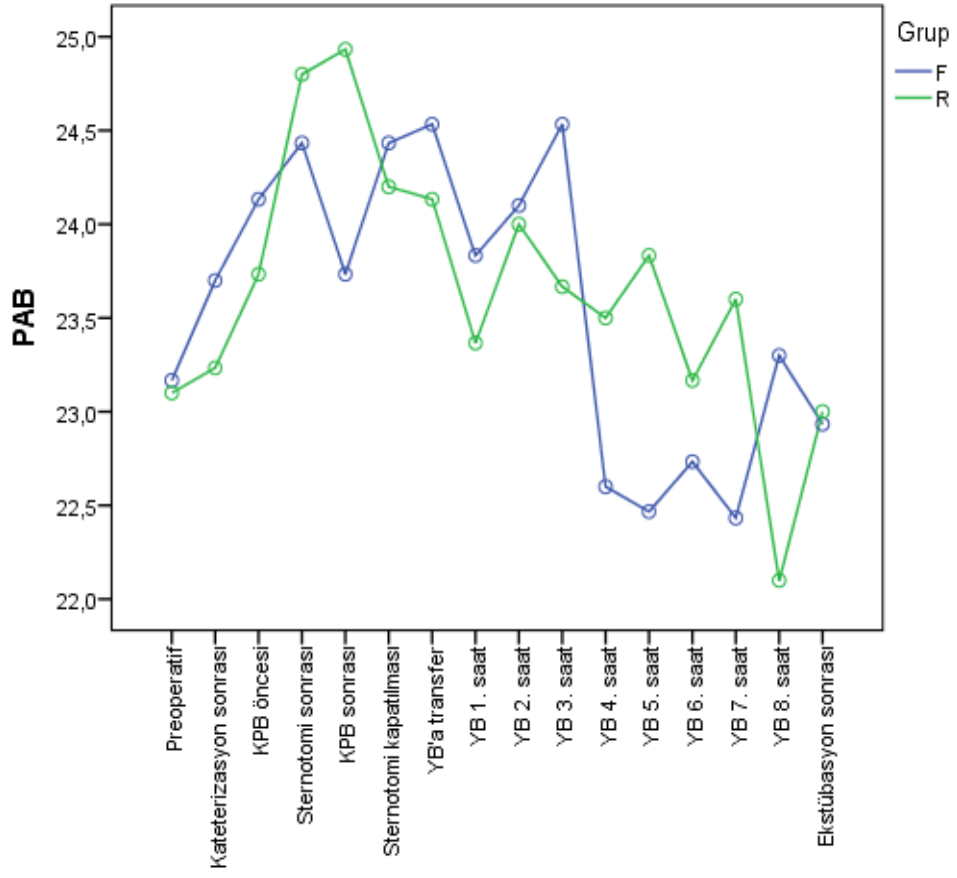
Kısaltmalar: YB; Yoğun bakım, KPB; Kardiyopulmoner bypass

Şekil 4.6. Isı değerlerinin zaman içi değişimi

Tablo 4.6. Isı değerlerinin zaman içi değişimi

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
Bazal	37±0.3	37±0.3	0.965
İndüksiyon Öncesi	36.8±0.2	36,7±0.2	0.187
Entübasyon Öncesi	36.6±0.3	36,6±0.3	0.777
Entübasyon 1.dk	36.3±0.2	36,3±0.2	0.939
Entübasyon 5.dk	35.8±0.2	35,7±0.2	0.198
Entübasyon 10.dk	35.6±0.3	35,4±0.4	0.084
Sternotomi sonrası	35.4±0.3	35,4±0.4	0.339
KPB sonrası	35.1±0.6	35±0.6	0.284
Sternum kapatılması	34.9±0.7	35,2±0.5	0.132
Yoğun bakıma transfer	35±0.5	34,9±0.6	0.436
YB1	36.5±0.3	36,5±0.3	0.870
YB2	36.9±0.4	36,9±0.4	0.828
YB3	37±0.3	36,9±0.3	0.569
YB4	37±0.3	37±0.3	0.904
YB5	37±0.4	37±0.4	0.642
YB6	36.9±0.3	37±0.3	0.108
YB7	37±0.3	37±0.3	0.775
YB8	37±0.3	37±0.3	0.496
Ekstübasyon	37±0.3	37±0.3	0.456

Her iki grup içinde de Pulmoner arter basıncı (PAB) değerlerinin zaman içi değişimi anlamlı değildi (Grup F için $p=0,285$, grup R için $p=0,156$). Gruplarda zaman içi değişim benzer şekillerde gelişmiş olup ($p=0,728$). Gruplar arasında PAB değerleri bakımından hiçbir zamanda farklılık gözlenmedi (Şekil 4.7, tablo 4.7).



Kısaltmalar: PAB; Pulmoner arter basıncı, KPB; Kardiyopulmoner bypass, YB; Yoğun bakım

Şekil 4.7. Pulmoner arter basıncı değerlerinin zaman içi değişimi

Tablo 4.7. Pulmoner arter basınç değerlerinin zaman içi değişimi

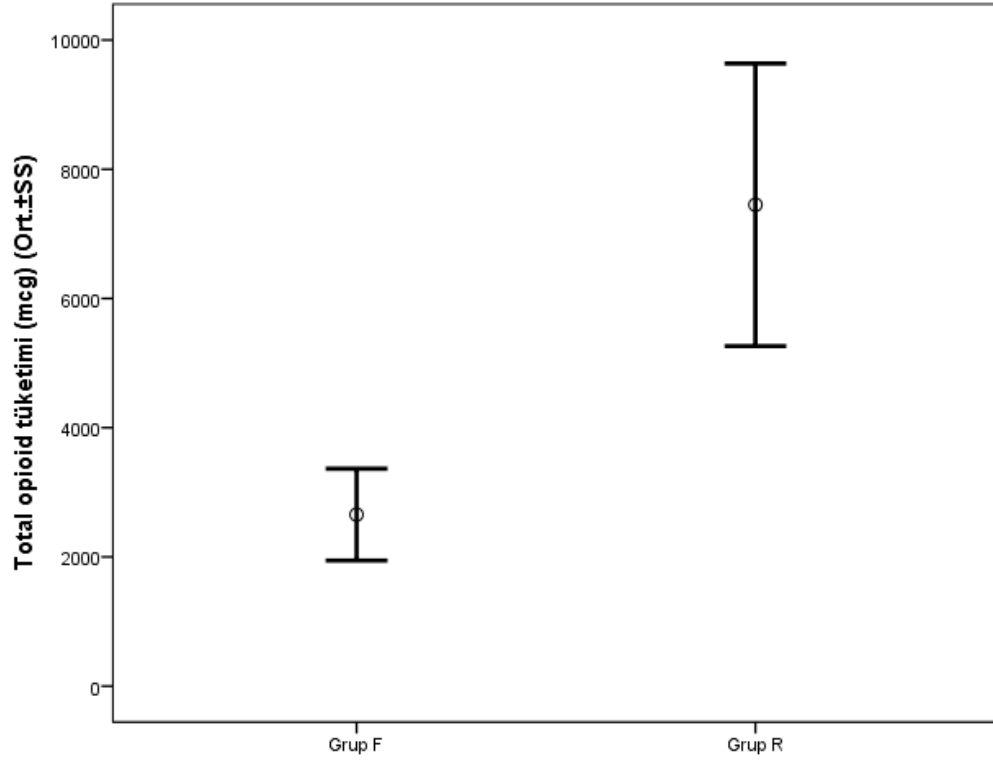
	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
Bazal	23.2±4.3	23.1±3.4	0.947
Kateterizasyon sonrası	23.7±4.1	23.2±3.9	0.652
KPB öncesi	23.8±3.6	23.7±4.2	0.974
Sternotomi sonrası	24.4±4	24.8±3.4	0.704
KPB sonrası	23.7±3.2	24.9±3.7	0.181
Sternum kapatılması	24.4±3.6	24.2±3.4	0.799
Yoğun bakıma transfer	24.5±3.8	24.1±3.5	0.672
Yb1.saat	23.8±4.1	23.4±3.2	0.624
Yb2.saat	24.1±4.2	24±3.7	0.923
Yb3.saat	24.5±3.6	23.7±3.6	0.357
Yb4.saat	22.6±3.8	23.5±3.7	0.355
Yb5.saat	22.5±2.7	23.8±3.2	0.076
Yb6.saat	22.7±3.4	23.2±3.2	0.610
Yb7.saat	22.4±2.9	23.6±3.1	0.134
Yb8.saat	23.3±2.7	22.1±2.8	0.096
Ekstübasyon sonrası	22.9±3.7	23±3.2	0.94

Kısaltmalar: PAB; Pulmoner arter basıncı, KPB; Kardiyopulmoner bypass, YB; Yoğun bakım

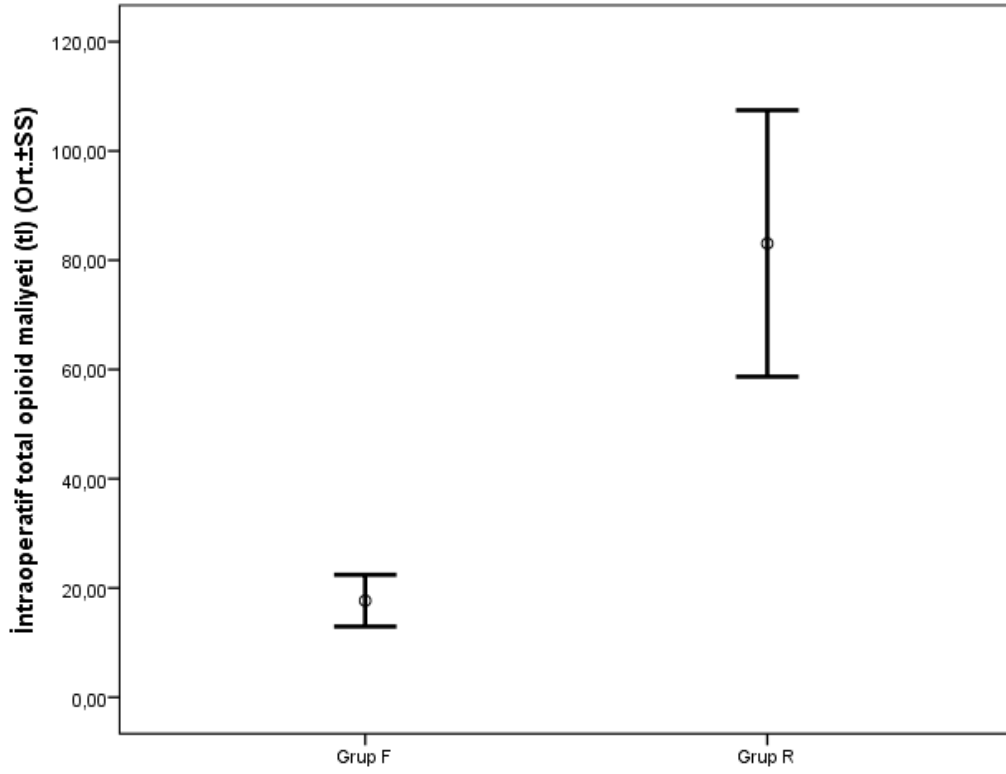
Grup R ve Grup F intraoperatif ve total opioid tüketimi ve maliyetleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Grup F’de hem tüketim hem de maliyet anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur (Şekil 4.8, şekil 4.9, tablo 4.8).

Tablo 4.8. İntraoperatif total opioid tüketimi ve maliyeti

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
İntraoperatif total opioid tüketimi (mcg)	2655.2±710.3	7450.2±2187.3	<0.001
İntraoperatif total opioid maliyeti (TL)	17.7±4.7	83.1±24.4	<0.001



Şekil 4.8. Total opioid tüketimi

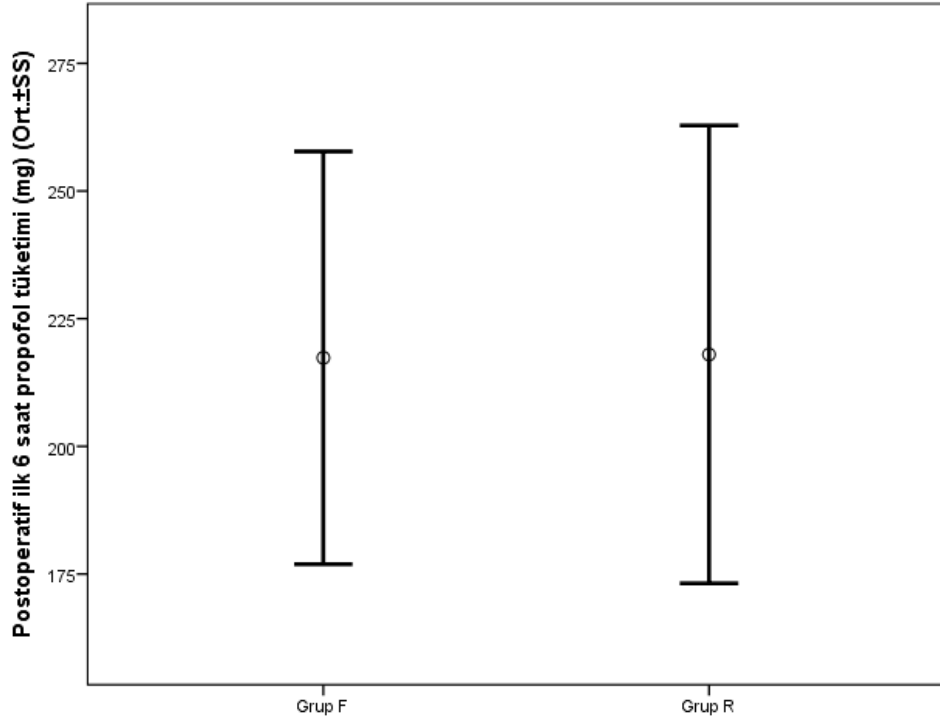


Şekil 4.9. İntraoperatif total opioid maliyeti

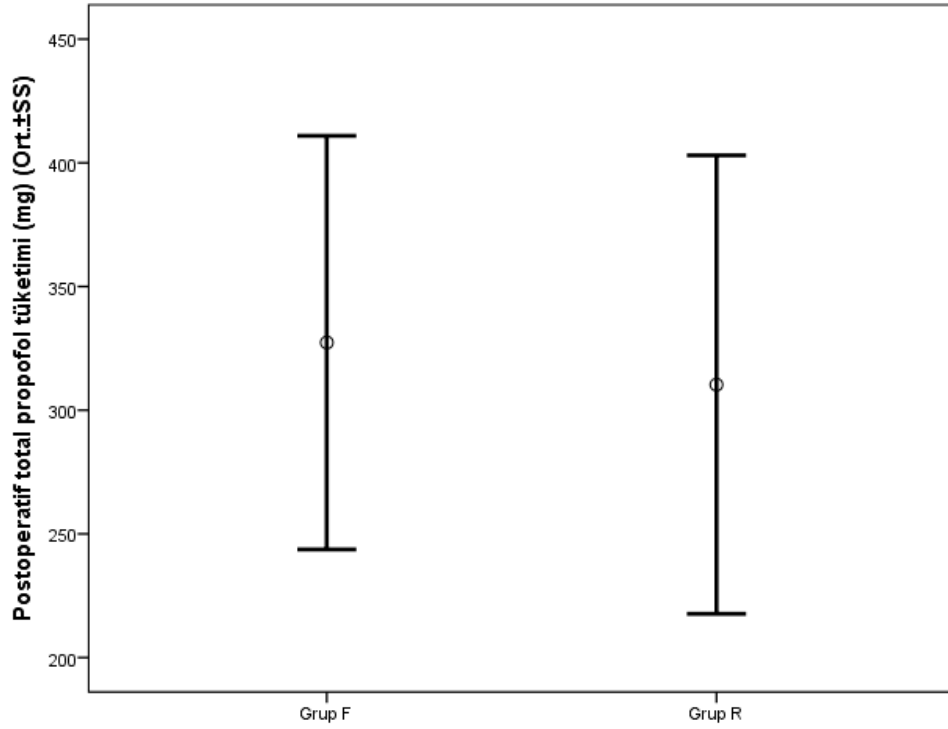
Postoperatif ilk 6 saat propofol tüketimi ve maliyeti ile toplam propofol tüketimi ve maliyeti karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.9, şekil 4.10, şekil 4.11, şekil 4.12, şekil 4.13).

Tablo 4.9. Propofol tüketimi ve maliyeti

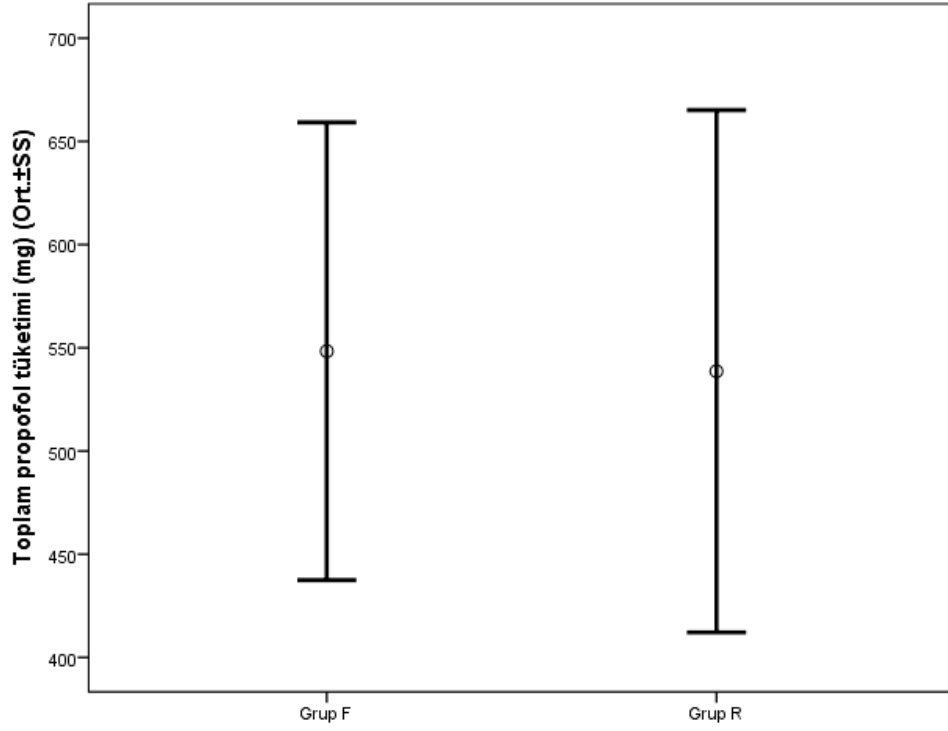
	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	<i>p</i>
Postoperatif ilk 6 saat propofol tüketimi (mg)	217.3±40.4	218.0±44.8	0.952
Postoperatif total propofol tüketimi (mg)	327.3±83.6	310.3±92.7	0.459
Toplam propofol tüketimi (mg)	548.3±110.9	538.7±126.5	0.754
Toplam propofol tüketim maliyeti (TL)	5.5±1.1	5.4±1.3	0.757



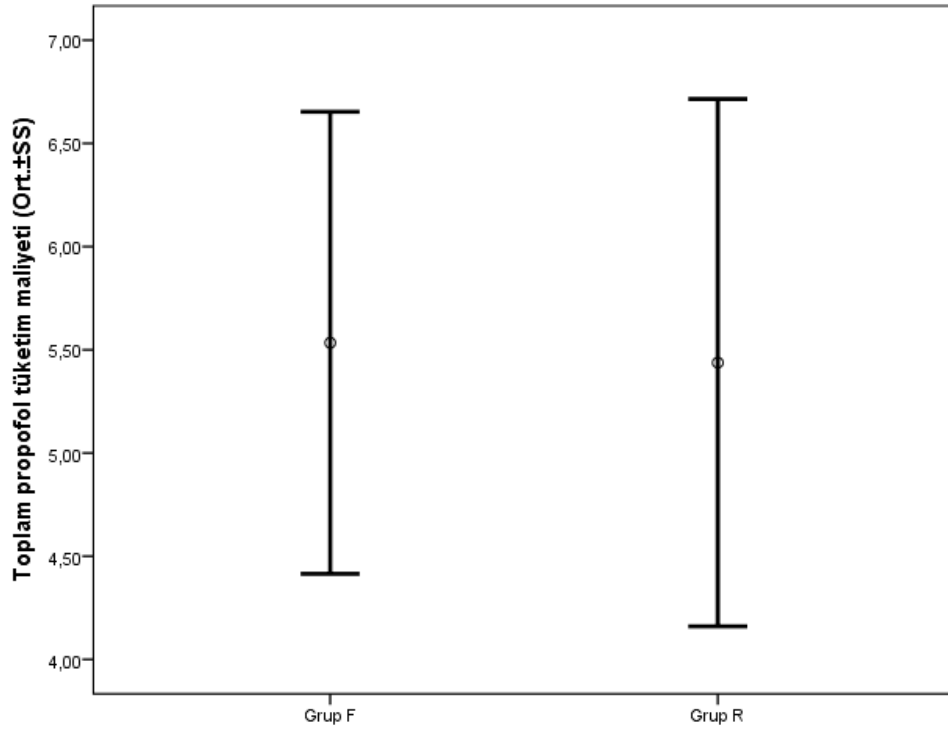
Şekil 4.10. Postoperatif ilk 6 saat propofol tüketimi



Şekil 4.11. Postoperatif total propofol tüketimi



Şekil 4.12. Toplam propofol tüketimi



Şekil 4.13. Toplam propofol tüketim maliyeti

Her iki grup arasında yoğun bakımda kalış süresi, hasta memnuniyeti, komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Hasta memnuniyeti, yoğun bakımda kalış süresi ve komplikasyon

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
Y.B. da kalış süresi (2/3 gün)	17/13 (%56.7/%43.3)	14/16 (%46.7/%53.3)	0.605
Hasta memnuniyeti (1/2/3)	11/12/7 (%36.7/%40/%23.3)	11/14/5 (%36.7/%46.7/%16.7)	0.784
Komplikasyon	-	-	-

Her iki grupta da VAS skorları zaman içinde değişmiş ($p<0,001$). Ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktur. (Tablo 11)

Tablo 4.11. Gruplarda vizuel analog skala skorları

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
Ekstübasyon	3 [2 – 4]	3 [2 – 4]	0.621
1.saat	2 [1 – 3]	2 [1 – 3]	0.742
2.saat	1 [1 – 2]	1 [1 – 2]	0.783
4.saat	1 [1 – 2]	1 [1 – 2]	1.000
6.saat	1 [1 – 2]	1 [1 – 1]	0.154
12.saat	1 [1 – 1]	1 [1 – 1]	1.000
24.saat	1 [1 – 1]	1 [1 – 1]	1.000

Her iki grupta da aldrete skorları zaman içinde değişmiş olup ($p<0,001$) ayrıca ekstübasyon zamanında da gruplar arasında fark var. Grup F’de ekstübasyon anında daha düşük aldrete skoru elde edilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 4.12. Aldrete derlenme skorları

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
Ekstübasyon	8 [7 – 10]	9 [8 – 10]	0.001
1.saat	9 [8 – 10]	10 [8 – 10]	0.222
2.saat	9 [8 – 10]	9 [8 – 10]	0.347
4.saat	10 [9 – 10]	9 [9 – 10]	0.798
6.saat	10 [9 – 10]	10 [9 – 10]	0.430
12.saat	10 [9 – 10]	10 [9 – 10]	0.421
24.saat	10 [10 – 10]	10 [9 – 10]	0.317

Her iki grupta da Ramsay skorları zaman içinde değişmiş olup ($p<0,001$) ayrıca ekstübasyon anında ve 1.saatte Grup R’de Ramsay skoru anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Tablo 13)

Tablo 4.13. Ramsay sedasyon skorları

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	p
Ekstübasyon	5 [3 – 5]	4 [2 – 5]	0.009
1.saat	3 [2 – 4]	2 [2 – 3]	<0.001
2.saat	2 [2 – 3]	2 [2 – 2]	0.154
4.saat	2 [2 – 2]	2 [2 – 2]	1.000
6.saat	2 [2 – 2]	2 [2 – 2]	1.000
12.saat	2 [2 – 2]	2 [2 – 2]	1.000
24.saat	2 [2 – 2]	2 [2 – 2]	1.000

Gruplar arasında yan etkiler bakımından anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Yan etki oranlarının karşılaştırması

	Grup F (n=30)	Grup R (n=30)	<i>p</i>
Bulantı – kusma	-	-	-
Kaşıntı	-	-	-
Huzursuzluk	-	-	-
Baş dönmesi	-	-	-
Ateş	3 (%10)	3 (%10)	1.000
Çarpıntı	5 (%16.7)	5 (%16.7)	1.000
Bradikardi	13 (%43.3)	21 (%70)	0.068
Taşikardi	18 (%60)	14 (%46.7)	0.438
Hipotansiyon	7 (%23.3)	9 (%30)	0.770
Hipertansiyon	8 (%26.7)	5 (%16.7)	0.531
Atriyal fibrilasyon	2 (%6.7)	2 (%6.7)	1.000

5.TARTIŞMA

Koroner arter bypass cerrahisi anestezisinde amaç, hastanın hemodinamisini, myokardiyal ve serebral oksijen arz talep dengesini bozmadan yeterli anestezi derinliği sağlamaktır. Önceleri bu durum hastanın anesteziden derlenme ve yoğun bakımda kalış süreleri gözönüne alınmadan çok yüksek doz opioid ajan verilmesi ile sađlanmıştı¹⁰⁶. Ancak yüksek doz opioid teknikleri ile ciddi kardiyak ve solunum depresyonuna bağlı ve uzun yoğun bakımda kalış süresi nedeniyle takip eden yıllarda kalp cerrahisi anesteziistleri ilgilerini cerrahi sonrası hızlı derlenmeye, kısa yoğun bakım süreci ve erken taburculuk için elverişli şartlar sağlamaya yoğunlaştırmışlardır. Bu amaçla kısa etkili opioidler ve volatil anestezikler sıklıkla kullanılmaktadır¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Bu çalışmanın öncelikli amacı volatil ajanlarla kombine edilen iki farklı opioidin KABG cerrahisinde propofol tüketimi, toplam ilaç tüketimi ve maliyeti üzerine etkilerini araştırmak, ikincil amaçları ise hemodinami, BIS değerleri, ekstübasyon zamanı ve postoperatif yoğun bakımda kalış süresi üzerine etkilerini araştırmaktır. Çalışmamızda anestezi induksiyonu ve idamesinde kullanılan fentanil ve remifentanil dozları literatürdeki düşük doz opioid protokolleri ile paralellik göstermektedir. Myles ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada KABG cerrahisinde remifentanil ile iki farklı dozda fentanil kullanımının maliyet üzerine etkileri araştırılmış ve remifentanilin rölatif olarak maliyetinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir¹¹⁰. Bu çalışmada da benzer şekilde KABG cerrahisinde remifentanil kullanımının düşük doz fentanil ile karşılaştırıldığında, hasta memnuniyeti, taburculuk süresi, BIS değerleri ve propofol tüketimi üzerine dezavantajı olmaksızın opioid maliyetini arttırdığı gösterilmiştir (Şekil 4.9).

KABG cerrahisinde kontrolsüz gelişen bradikardi, taşikardi ve hipertansiyon postoperatif miyokard enfarktüs riskini tetikleyebilir^{111, 112}. Howie ve ark. 'nın yaptığı çalışmada fentanil ve remifentanilin erken ekstübasyon planlanan hastalara uygulanması ile ilgili çalışmalarında remifentanil uygulanan grupta %11 oranında bradikardi gözlenirken, fentanil uygulanan grupta ise bu oran %5 olarak

bulunmuştur¹¹³. Möllhoff ve ark.'nın bir çalışmasında ise cilt insizyonu ve sternotomi dönemlerindeki cerrahi uyarıya yetersiz anestezi cevabı olarak diastolik ve sistolik kan basıncındaki değişikliklerin anlamlı olarak remifentanil grubunda daha az olduğunu belirtmişlerdir¹¹¹. Geisler ve ark. KABG cerrahisinde remifentanilin üç farklı dozdaki etkinlik ve güvenliğini araştırdıkları bir çalışmada 1mcg/kg/dk dan daha yüksek remifentanil dozlarının cerrahi uyarıya yanıtızlıkta herhangi bir avantaj sağlamadığını göstermişlerdir⁹¹. Bu çalışmada ise anestezi indüksiyonunda remifentanil dozu 1 mcg/kg, idamede ise 0.5-1 mcg/kg/dk hızda kullanılmış olup literatürle benzer şekilde cerrahi yanıtızlık elde edilmiş ve ciddi kardiyovasküler depresyon gözlenmemiştir. Yukarıdaki çalışmaların aksine Joo ve ark. ise koroner arter bypass greft veya kapak replasmanı cerrahisinde indüksiyonda glikopirolat ile birlikte kullanılan 5mcg/kg bolus dozlarda remifentanil ve 20 mcg/kg fentanilin hemodinamik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki opioidin de kardiyovasküler etkilerinin benzer olduğu ve remifentanil grubunda bradikardi insidansının fentanil grubuna göre daha az görüldüğü sonucuna varmışlardır¹¹⁴. Bu çalışmada remifentanil uygulanan grupta indüksiyondan ekstübasyon süresine kadar ki dönemde fentanil uygulanan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak kalp hızı ve ortalama arter basıncı düşük bulunmuştur (Şekil 4.3 ve 4.4) bu da düşük opioid dozlarının kullanılması ile açıklanabilir. Öte yandan düşük doz fentanil kullanımının erken ekstübasyonda başarılı olduğu ancak cerrahi uyarıya hipertansif yanıtı yeterince baskılayamadığı bazı çalışmalarda belirtilmesine^{115, 116} rağmen bizim sonuçlarımıza göre düşük doz fentanil uygulanan grupta yeterli cerrahi yanıtızlık elde edilmiş hatta BİS değerleri sternum kapatılması sırasında Remifentanil uygulanan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum da anestezi idamesinde fentanilin uzamış etkisinin yanısıra volatıl anesteziklerin opioidlerle kombine edilmesine bağlanabilir. Landoni ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada da volatıl anesteziklerin kullanımı kardiyak anestezide mortaliteyi azaltan diğer faktörler olan insülin, levosimendan, statinler, kronik beta bloker kullanımının yanısıra önemli bir nokta olarak belirtilmiştir¹¹⁷. Buna yönelik olarak çalışmamızda düşük doz opioidlere ilaveten volatıl anestezik kullanımını tercih ettik.

Erken ekstübasyon tekniği yoğun bakım ve hastanede kalış süresini kısaltma, hasta konforunu artırma ve maliyeti düşürme amaçlı bir anestezi yöntemidir^{91, 118}. Bu yöntemle ilgili yapılan çalışmalarda erken ekstübasyon hastanın postoperatif yoğun bakıma kabulünden sonra Higgins ve ark tarafından 3-10 saat arasında¹¹⁹, Arom ve ark tarafından 12 saat içinde¹²⁰, Marthin ve ark. tarafından ise 10 saat içinde¹²¹ endotrakeal tüpün çıkarılması olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada da hastalar benzer şekilde 9 ila 10 saat arasında ekstübe edilmişlerdir. Ekstübasyon süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da fentanil grubunda daha kısa bulunmuştur. Mölhoff ve ark.nın KABG cerrahisinde yüksek doz remifentanil infüzyonu ile aralıklı fentanil boluslarının karşılaştırıldığı çalışmalarında fentanil uygulanan grubun daha erken ekstübe olduğu belirtilmiştir¹¹¹. Benzer şekilde Engoren ve ark. da KABG cerrahisinde fentanil, remifentanil ve sufentanilin karşılaştırıldığı çalışmalarında fentanil uygulanan grupta daha kısa ekstübasyon süresi olduğunu belirtmişlerdir¹¹⁵. Ancak ekstübasyon süreleri açısından remifentanilin fentanile üstünlüğü gösteren çalışmalarda mevcuttur^{113, 122}. Ekstübasyon süreleri açısından literatürdeki bu farklılık uygulanan anestezi yöntemleri, yoğun bakımda sedasyon uygulanması, cerrahinin uygulandığı kliniğin özellikleri, anesteziistin cerrah ile olan iletişimi, ekstübasyonun cerrah veya anesteziist gözetiminde yapılması gibi birçok faktörden kaynaklanabilir.

Sonuç olarak KABG cerrahisi anesteziisinde düşük doz opioid ve volatil anesteziik kombinasyonu ile postoperatif yoğun bakımda sedasyon uygulamalarımızın hemodinami, BIS değerleri, ekstübasyon zamanı, propofol tüketimi, postoperatif yoğun bakımda kalış süresi, toplam ilaç tüketimi ve maliyeti üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada intraoperatif düşük doz fentanil kullanımının remifentanil ile karşılaştırıldığında gerek hemodinami gerekse opioid tüketimi üzerine etkileri açısından daha avantajlı ve tercih edilebilir bir ajan olduğu görülmektedir. KABG cerrahisinde erken ekstübasyon, kısa yoğun bakım süreci ve erken taburculuğun sağlanması için farklı ajanlar ve dozları ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Remifentanil ve Fentanil İnfüzyonlarının Hemodinami, Yoğun Bakımda Kalış Süresi ve Propofol Tüketimine Etkileri

Giriş: Öngörülebilir yaşam süresinin uzaması ve tıptaki gelişmelerin ışığında koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi yapılan olgu sayısı oldukça artmıştır. İleri yaşta ve daha yüksek riskli olgular operasyona alınmakla birlikte, KABG cerrahisinde mortalite son yıllarda önemli oranda azalmıştır. Son yıllarda kalp cerrahisi uygulanan erişkin hastaların anestezi yaklaşımında postoperatif dönemde hızlı derlenme ve erken trakeal ekstübasyon üzerinde çok fazla düşünülen konular olmuştur. Bu sebeple bu çalışmada KABG cerrahisi uygulanan erişkin kalp cerrahisi vakalarında fentanil ve remifentanilin, hemodinami, ekstübasyon, yoğun bakımda kalış süresi ve tüketim maliyetleri üzerine etkileri karşılaştırıldı.

Yöntem: Etik kurul onayı alınan ASA III-IV risk grubunda 40-65 yaş arası KABG uygulanacak 60 hasta rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, çalışmada kullanılan ilaçlara alerji, vücut kitle indeksi>30, kontrolsüz hipotansiyon veya hipertansiyon, ejeksiyon fraksiyonu<%25, preoperatif intraaortik balon desteği ihtiyacı, major organ disfonksiyonu, kontrolsüz aritmi varlığı ve KABG'ye ek olarak kapak operasyonu planlanması çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak belirlendi. Revizyona alınma ve postoperatif ciddi komplikasyon (kardiyak arrest, pulmoner tromboemboli, pnömoni, sepsis, septik şok, erişkin solunum yetmezliği sendromu, postoperatif intraaotik balon desteği ihtiyacı) gelişmesi çalışmadan çıkarılma kriteri olarak belirlendi.

Hastalar operasyondan 30 dakika önce 0.03 mg/kg intramusküler midazolam ile premedikasyon yapılarak ameliyat odasına alındı. Hastalara 5 kanallı elektrokardiyogram (EKG), pulse oksimetre, invaziv arter kateterizasyonu, bispektral indeks (BİS) monitörizasyonu yapıldı. İndüksiyondan önce hastalara 2 lt/dk nazal kanül ile oksijen verildi. İndüksiyonda Grup F'ye 2-3 mg/kg propofol + 0.6mg/kg rokuronyum +5- 10mcg/kg fentanil, Grup R'ye 2-3 mg/kg propofol + 0.6mg/kg rokuronyum + 1-2mcg/kg remifentanil yapıldı. İntraoperatif dönemden ekstübasyon sonrasına kadar BIS değerleri, pulmoner arter basıncı (PAB) ölçümü, ısı takibi, kalp hızı (KH), ortalama arter basıncı (OAB) takipleri yapıldı. Anestezi idamesinde ise Grup F'ye %2-3 sevoflurane + %50 oksijen-hava kombinasyonu, 0.1-0.5 mcg/kg/dak fentanil infüzyonu; cilt insizyonu ve sternotomi öncesinde 5mcg/kg fentanil bolus, Grup R'ye ise % 2-3 sevofluran + %50 oksijen- hava kombinasyonu, 0.5-1mcg/kg/dak remifentanil infüzyonu, cilt insizyonu ve sternotomi öncesinde 0.25-1 mcg/kg remifentanil bolus uygulandı. Her iki gruba da kardiyopulmoner bypassın sonlandırılmasından ekstübasyon zamanına kadar geçen sürede 50-100 mcg/kg/dk dozunda propofol infüzyonu başlandı. OAB 70-90 mmHg olacak şekilde propofol infüzyonu düzenlendi. Hastalar weaning kriterlerini (normotermi, hemodinamik stabilite, aşırı kanama olmaması ve idrar çıkışı>0.5 ml/kg/saat) karşıladığında, BİS>75 olacak şekilde propofol dozları azaltılarak ekstübe edildi. Ekstübasyon sonrası 1,2,4,6,12,24.

saatlerde vizüel analog skala (VAS), aldrete derlenme skorlaması, ramsey sedasyon skorlaması yapılarak bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, kusma, kaşıntı, huzursuzluk, baş dönmesi, ateş, atriyal fibrilasyon olup olmadığı kaydedildi. Ayrıca intraoperatif total opioid tüketimi ve maliyeti, yoğun bakımda kalış süresi, toplam propofol tüketimi ve maliyeti, hasta memnuniyeti kaydedildi. Hastalardan taburculuk öncesinde memnuniyetlerini 5'li likert skalasına göre derecelendirmeleri istendi.

Bulgular: Her iki grup içinde de kalp hızı değerlerinin zaman içi değişimi anlamlı ($p<0,001$) bulundu. Gruplarda zaman içi değişim farklı şekillerde gelişti ($p<0,001$). İndüksiyon öncesi dışındaki tüm zamanlarda KH Grup R'de daha düşük gözlemlendi. OAB değerlerinin zaman içi değişimi anlamlı bulundu ($p<0,001$). Gruplarda zaman içi değişim farklı şekillerde gelişti ($p<0,001$). Entübasyon öncesinden yoğun bakım 1.saate kadar olan tüm zamanlarda OAB değerleri Grup R'de daha düşük bulundu. Her iki grup içinde de BIS değerlerinin zaman içi değişimi anlamlı bulundu ($p<0,001$). Gruplarda zaman içi değişim benzer şekillerde gelişti ($p=0,251$). Gruplar arasında yalnızca sternum kapatılması sırasında BIS değerleri farklı olarak gözlemlendi ve Grup F 'de daha düşük bulundu. Her iki grup içinde de ısı değerlerinin zaman içi değişimi anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). PAB değerlerinin zaman içi değişimleri her iki grup için anlamlı değildi (Grup F için $p=0,187$, Grup R için $p=0,166$). İntraoperatif total opioid tüketimi ve maliyeti bakımından gruplar arasında farklılık gözlemlendi. Grup F'de daha düşük bulundu. VAS skorları zaman içinde değişmiş ($p<0,001$), ancak gruplar arasında fark yoktu. Her iki grupta da Aldrete skorları zaman içinde değişmiş olup ($p<0,001$) ekstübasyon zamanında Grup F'de daha düşük bulundu. Her iki grupta da Ramsey skorları zaman içinde değişmiş olup ($p<0,001$), Grup R'de ekstübasyon anında ve 1.saatte daha düşük gözlemlendi. Yan etkiler açısından gruplar arasında herhangi bir fark gözlemlenmedi.

Sonuç: KABG cerrahisi anesteziinde düşük doz opioid ile volatil anestezi kombinasyonu ve yoğun bakımda propofol ile sedasyon uygulamalarımızın hemodinami, BIS değerleri, ekstübasyon zamanı, propofol tüketimi, postoperatif yoğun bakımda kalış süresi, toplam ilaç tüketimi ve maliyeti üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada intraoperatif düşük doz fentanil kullanımının remifentanil ile karşılaştırıldığında gerek hemodinami gerekse opioid tüketimi üzerine etkileri açısından daha avantajlı ve tercih edilebilir bir ajan olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: KABG, Fast track anestezi, Remifentanil, Fentanil, Maliyet, Etkinlik.

SUMMARY

The Effects of Remifentanyl and Fentanyl Infusions on Hemodynamics, Intensive Care Unit Stay and Propofol Consumption in Coronary Artery Bypass Surgery

Introduction: With a longer life expectancy and advances in medicine, the number of coronary artery bypass graft surgeries (CABG) have increased substantially. Although older patients with comorbidities are undergoing this operation, the mortality of CABG has decreased in the past years. Faster recovery and earlier extubation in the postoperative period of adult cardiac surgery patients have been the subject of many studies in the recent years. Because of this reason, the effects of fentanyl and remifentanyl infusions on hemodynamics, extubation, length of intensive care unit (ICU) stay and consumption costs have been investigated in this study.

Methods: After obtaining ethics committee approval, 60 patients between 40 and 65 years of age, scheduled to undergo CABG surgery were included in the study and were randomly allocated to two groups. Exclusion criteria were as follows: patient's denial to enroll in the study, known allergy to the drugs used in the study, body mass index greater than 30, uncontrolled hypotension or hypertension, ejection fraction less than 25%, preoperative need for intraaortic balloon pump, major organ dysfunction, uncontrolled arrhythmia and valvular surgery in addition to CABG surgery. Patients requiring revision sternotomy and serious postoperative complications (cardiac arrest, pulmonary thromboembolism, pneumonia, sepsis, septic shock, adult respiratory distress syndrome, need for postoperative intraaortic balloon pump) were also criteria for exclusion from the study.

All patients were premedicated using intramuscular midazolam 0.03 mg/kg 30 minutes before the surgery. All patients were monitored using 5 channels ECG, pulse oxymetry, invasive arterial blood pressure, bispectral index (BIS). Patients received nasal oxygen 2lt/min via nasal cannula. Group F received 2-3 mg/kg propofol + rocuronium 0.6 mg/kg + fentanyl 5-10 mcg/kg intravenous while Group R 2-3 mg/kg propofol + rocuronium 0.6 mg/kg + remifentanyl 1-2 mcg/kg intravenously for induction. BIS values, pulmonary artery pressure (PAP), temperature, heart rate (HR), mean artery pressure (MAP) was monitored from induction until extubation.

Group F received 2-3% sevoflurane + 50% oxygen-air combination, fentanyl infusion 0.1-0.5 mcg/kg/min, 5mcg/kg fentanyl bolus before skin incision and sternotomy while Group R received 2-3% sevoflurane + 50% oxygen-air combination, remifentanyl infusion 0.5-1 mcg/kg remifentanyl infusion, 0.25-1 mcg/kg remifentanyl bolus before skin incision and sternotomy. Both groups received 50-100 mcg/kg/min propofol infusion starting from the end of cardiopulmonary bypass to extubation. Propofol infusion dose was titrated to achieve MAP 70-90 mmHg.

Propofol infusion dose was lowered gradually with BIS >75 as a target and the patients were extubated when they met weaning criteria (normothermy,

hemodynamic stability, no excessive bleeding and urine output > 0.5ml/kg/h). Visual analogue scale (VAS), Aldrete recovery score and Ramsey sedation score were calculated and side effects such as bradycardia, tachycardia, hypotension, hypertension, nausea, vomiting, pruritus, agitation, dizziness, fever, atrial fibrillation were recorded at 1, 2, 4, 6, 12, 24th hours following extubation. Additionally, intraoperative total opioid consumption and cost, total length of stay in the ICU, total propofol consumption and cost, patient consumption was recorded. The patients were asked to rate their satisfaction using a five point Likert scale prior to discharge from the hospital.

Results: Change of heart rate in time in both groups were significant ($p < 0,001$). Changes in time were different for both groups ($p < 0,001$). Heart rate was lower in Group R except for the preinduction period. Changes in MAP values in time was statistically significant ($p < 0,001$). Changes in time were different for both groups ($p < 0,001$). MAP values were lower in Group R starting from the preinduction period to the first hour of the ICU. Changes in BIS values in time were significant for both groups ($p < 0,001$). Changes in time were similar for both groups ($p = 0,251$). BIS values were similar for two groups except for sternal closure and was lower in Group F.

Changes in body temperature in both groups were similar for both groups ($p > 0,05$). Changes in PAP values were similar for both groups ($p = 0,187$ for Group F, $p = 0,166$ for Group R). Differences in intraoperative total opioid consumption and cost was statistically significant, it was lower in Group F. VAS scores changed in time ($p < 0,001$) but there was no difference between groups. Aldrete scores changed for both groups ($p < 0,001$) and it was lower in Group F in the time of extubation. Ramsey scores changed in time for both groups ($p < 0,001$) and it was lower in Group R in time of extubation and the first hour after extubation. Side effect profile was similar for both groups.

Conclusion: In this study, the effects of combination of low dose opioid and volatile anesthetics in addition to propofol sedation in the ICU after CABG surgery on hemodynamics, BIS values, time to extubation, propofol consumption, total stay in the ICU, total drug consumption and cost was evaluated and the results show that intraoperative low dose fentanyl, when compared to remifentanyl, is a promising agent when hemodynamics and total opioid consumption are concerned.

Key words: CABG, Fasttrack anesthesia, Remifentanyl, Fentanyl, Cost-effectivity

7. KAYNAKLAR

1. Ferguson TB, Jr., Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL, Committee STSND. A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: A report from the sts national database committee and the duke clinical research institute. Society of thoracic surgeons. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73:480-489; discussion 489-490
2. van Mastrigt GA, Heijmans J, Severens JL, Fransen EJ, Roekaerts P, Voss G, Maessen JG. Short-stay intensive care after coronary artery bypass surgery: Randomized clinical trial on safety and cost-effectiveness. *Crit Care Med*. 2006;34:65-75
3. Wong DT, Cheng DC, Kustra R, Tibshirani R, Karski J, Carroll-Munro J, Sandler A. Risk factors of delayed extubation, prolonged length of stay in the intensive care unit, and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft with fast-track cardiac anesthesia: A new cardiac risk score. *Anesthesiology*. 1999;91:936-944
4. Silbert BS, Santamaria JD, O'Brien JL, Blyth CM, Kelly WJ, Molnar RR. Early extubation following coronary artery bypass surgery: A prospective randomized controlled trial. The fast track cardiac care team. *Chest*. 1998;113:1481-1488
5. Alhan C, Toraman F, Karabulut EH, Tarcan S, Dagdelen S, Eren N, Caglar N. Fast track recovery of high risk coronary bypass surgery patients. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2003;23:678-683; discussion 683

6. Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, Lee A, Cheng DC. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;99:982-987
7. Reis J, Mota JC, Ponce P, Costa-Pereira A, Guerreiro M. Early extubation does not increase complication rates after coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;21:1026-1030
8. Serrano N, Garcia C, Villegas J, Huidobro S, Henry CC, Santacreu R, Mora ML, Epidemiological Project for ICUR, Evaluation. Prolonged intubation rates after coronary artery bypass surgery and icu risk stratification score. *Chest*. 2005;128:595-601
9. Cislighi F, Condemi AM, Corona A. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 3,269 cabg patients. *Minerva anesthesiologica*. 2007;73:615-621
10. Reddy SL, Grayson AD, Griffiths EM, Pullan DM, Rashid A. Logistic risk model for prolonged ventilation after adult cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84:528-536
11. Cohen AJ, Katz MG, Frenkel G, Medalion B, Geva D, Schachner A. Morbid results of prolonged intubation after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2000;118:1724-1731
12. Cheng DC, Karski J, Peniston C, Asokumar B, Raveendran G, Carroll J, Nierenberg H, Roger S, Mickle D, Tong J, Zelovitsky J, David T, Sandler A. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: A prospective randomized controlled trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;112:755-764

13. American Heart A. *International cardiovascular disease statistics*. Dallas: American Heart, Association; 2004.
14. Mangano CM ea. *Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist in cardiac anesthesia*. 1999.
15. Adams DH FF, Antman EM. *Medical management of the patient undergoing cardiac surgery braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. Saunders; 2005.
16. Eagle KA GR, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA. Acc/aha 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee to update the 1999 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). 2004;110 (114):e340-437
17. Kaplan JA WJ. *Anesthesia for myocardial revascularization in cardiac anesthesia*. 1999.
18. Barash P, Cullen, BF., Stoelting, RK. *Anesthesia for cardiac surgery in clinical anesthesia*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
19. Daniel Nyhan D JR. Anesthesia for cardiac surgery procedures. In: Miller RD, ed. *Miller's anesthesia*. Churchill Livingstone; 2004:1941-2004.
20. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ, Sr. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:1147-1153

21. Spotnitz WD, Sanders RP, Hanks JB, Nolan SP, Tribble CG, Bergin JD, Zacour RK, Abbott RD, Kron IL. General surgical complications can be predicted after cardiopulmonary bypass. *Annals of surgery*. 1995;221:489-496; discussion 496-487
22. Kawashima Y, Seo N, Morita K, Iwao Y, Irita K, Tsuzaki K, Tanaka Y, Shiraishi Y, Nakao Y, Tosaki Y, Goto Y, Kobayashi T, Dohi S, Obara H. [annual study of anesthesia-related mortality and morbidity in the year 2000 in japan: The outlines--report of japanese society of anesthesiologists committee on operating room safety]. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology*. 2002;51:1032-1047
23. Crivellari M, Landoni G, Bellotti F, Cedrati V, Scandroglio AM, Boroli F, Gerli C, Zangrillo A. Multivessel off-pump coronary artery bypass grafting in a nonagenarian: Anesthesiologic management. *Minerva anesthesiologica*. 2006;72:1001-1005
24. Bottiger BW, Motsch J, Fleischer F, Bauer H, Bohrer H, Martin E. [premedication of coronary risk patients--results of a survey]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 1996;31:148-154
25. DiSesa VJ. Pharmacologic support for postoperative low cardiac output. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 1991;3:13-23
26. Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, Ivanov SV, Barbarash OL, Barbarash LS. [effect of type 2 diabetes mellitus on extent of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease]. *Kardiologiia*. 2012;52:33-41

27. Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, Contini M, Vitolla G, Iaco AL, Canosa C, D'Alessandro S. Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;125:144-154
28. Magaji V, Nayak S, Donihi AC, Willard L, Jampana S, Nivedita P, Eder R, Johnston J, Korytkowski MT. Comparison of insulin infusion protocols targeting 110-140 mg/dl in patients after cardiac surgery. *Diabetes technology & therapeutics*. 2012;14:1013-1017
29. Nevis IF, Mathew A, Novick RJ, Parikh CR, Devereaux PJ, Natarajan MK, Iansavichus AV, Cuerden MS, Garg AX. Optimal method of coronary revascularization in patients receiving dialysis: Systematic review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2009;4:369-378
30. Rahmanian PB, Filsoufi F, Castillo JG, Zaku B, Chikwe J, Carpentier A, Adams DH. Predicting postoperative renal failure requiring dialysis, and an analysis of long-term outcome in patients undergoing valve surgery. *The Journal of heart valve disease*. 2008;17:657-665
31. Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liau CS, Rother J, Wilson PW, Richard AJ, Eagle KA, Ohman EM, Investigators RR. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: Insights from the reach registry. *European heart journal*. 2008;29:3052-3060
32. Fontes ML, Aronson S, Mathew JP, Miao Y, Drenger B, Barash PG, Mangano DT, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research G, Ischemia R, Education Foundation I. Pulse pressure and risk of adverse outcome in coronary bypass surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107:1122-1129

33. Fukuda I, Osaka M, Nakata H, Sakamoto H. [clinical outcome for coronary artery bypass grafting in patients with severe carotid occlusive disease]. *Journal of cardiology*. 2001;38:303-309
34. Cavallaro P, Itagaki S, Seigerman M, Chikwe J. Operative mortality and stroke after on-pump vs off-pump surgery in high-risk patients: An analysis of 83 914 coronary bypass operations. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013
35. Cohen A, Katz M, Katz R, Hauptman E, Schachner A. Chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;109:574-581
36. Kratz CD, Christ M, Maisch B, Kerwat KM, Olt C, Zielke A, Hellinger A, Wulf H, Geldner G. [premedication visits. Economizing at the cost of the patient?]. *Der Anaesthetist*. 2004;53:862-870
37. Bottiger BW, Rauch H, Haussmann R, Keller M, Christmann G, Fleischer F, Martin E. Safety and effectiveness of an oral premedication regimen before cardiac surgery. *European journal of anaesthesiology*. 1995;12:341-344
38. Bazaraal MG, Welch M, Golding LA, Badhwar K. Comparison of brachial and radial arterial pressure monitoring in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*. 1990;73:38-45
39. Wiedemann HP, Matthay MA, Matthay RA. Cardiovascular-pulmonary monitoring in the intensive care unit (part 2). *Chest*. 1984;85:656-668

40. Sorbara C, Pittarello D, Rizzoli G, Pasini L, Armellin G, Bonato R, Giron GP. Propofol-fentanyl versus isoflurane-fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting: Effect on myocardial contractility and peripheral hemodynamics. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1995;9:18-23
41. Ramsay JG, DeLima LG, Wynands JE, O'Connor JP, Ralley FE, Robbins GR. Pure opioid versus opioid-volatile anesthesia for coronary artery bypass graft surgery: A prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesia and analgesia*. 1994;78:867-875
42. Ronald D Miller LIE, Lee A Fleisher, Jeanine P Wiener-Kronish, William L Young. *Miller's anesthesia*. 2010.
43. Higgins TL, Yared JP, Ryan T. Immediate postoperative care of cardiac surgical patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996;10:643-658
44. Rieke H, Lange H, Kettler D. [mean equipotent blood pressure-lowering concentrations of halothane, isoflurane and enflurane during balanced anesthesia differ from conventional mac-values]. *Der Anaesthesist*. 1991;40:644-647
45. London MJ, Ho JS, Triedman JK, Verrier ED, Levin J, Merrick SH, Hanley FL, Browner WS, Mangano DT. A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;97:785-797
46. van Zwieten PA, van Wezel HB. Antihypertensive drug treatment in the perioperative period. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1993;7:213-226

47. Jain U. Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1992;6:612-623
48. Lemmer JH, Jr., Kirsh MM. Coronary artery spasm following coronary artery surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 1988;46:108-115
49. Doyle AR, Dhir AK, Moors AH, Latimer RD. Treatment of perioperative low cardiac output syndrome. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59:S3-11
50. Salenger R GJ, Vander Salm TJ, Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. *Postoperative care of cardiac surgical patients. Cardiac surgery in the adult*. New york.: McGraw-Hill; 2003.
51. Wheeler AP. Sedation, analgesia, and paralysis in the intensive care unit. *Chest*. 1993;104:566-577
52. Tobin MJ, Yang K. Weaning from mechanical ventilation. *Critical care clinics*. 1990;6:725-747
53. Feeley TW. Management of perioperative arrhythmias. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1997;11:10-15; discussion 24-15
54. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, Marinchak RA. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology*. 1992;69:963-965
55. Groom RC, Rassias AJ, Cormack JE, DeFoe GR, DioDato C, Krumholz CK, Forest RJ, Pieroni JW, O'Connor B, Warren CS, Olmstead EM, Ross CS, O'Connor GT, Northern New England Cardiovascular Disease Study G. Highest core temperature during cardiopulmonary bypass and rate of mediastinitis. *Perfusion*. 2004;19:119-125

56. Tammelin A, Hambræus A, Ståhle E. Mediastinitis after cardiac surgery: Improvement of bacteriological diagnosis by use of multiple tissue samples and strain typing. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40:2936-2941
57. Miller RD. *Miller's anesthesia*. NY: Churchill Livingstone; 2000.
58. Morgan GE MM. Nonvolatile anesthetic agents. *Clinical anaesthesiology*. Stamford: Apleton & Lange; 1996:137-141.
59. RK S. Opioid agonist and antagonist. *Pharmacology & physiology in anesthetic practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999:77-111.
60. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of i.v. Opioids during the perioperative period. *British journal of anaesthesia*. 1998;81:38-50
61. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *British journal of anaesthesia*. 1983;55:855-860
62. O K. Narkotik (opioid) analjezikler. *Tıbbi farmakoloji*. 1992:1987-2030.
63. S E. Opioid analjezikler. *Ağrı*. 2000:494-509.
64. VJ C. İntravenöz anesthesia, narcotic and neuroleptic agents. In: Lea-Febirger, ed. *Principles of anesthesia*. Philadelphia; 1993:701-7347.
65. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1995;274:34-39

66. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of gi 87084b, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1992;263:84-91
67. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of gi 87084b, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1991;259:712-718
68. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Jr., Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (gi87084b) and its major metabolite (gi90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*. 1993;79:893-903
69. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1993;79:107-113; discussion 126A
70. Davis PJ, Stiller RL, Wilson AS, McGowan FX, Egan TD, Muir KT. In vitro remifentanil metabolism: The effects of whole blood constituents and plasma butyrylcholinesterase. *Anesthesia and analgesia*. 2002;95:1305-1307, table of contents
71. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (gr90291) and alfentanil in dogs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1997;281:226-232

72. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (gi87084b) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1993;79:881-892
73. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanil (gi87084b). *Anesthesia and analgesia*. 1993;77:1031-1040
74. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*. 1995;83:968-975
75. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, Shaw DL, Peng AW, Jamerson BD. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesthesia and analgesia*. 1995;81:619-623
76. Monk T.G BR, Folger WH. A comparison of remifentanil and alfentanil during nitrous-narcotic anesthesia. *Anesth.Analg*. 1994;78:293
77. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, Martel D, Rosow CE, Muir KT, Rubin N, Glass PS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;87:533-541
78. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86:10-23

79. Camu F SJ, Holgersen JH. 11.Th world congress of anaesthesiologists. 1996:645
80. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, Jansen JP, Wall C, Remy B, Knappe JT, Noronha D, Upadhyaya BK. A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesthesia and analgesia*. 1997;85:1014-1019
81. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology*. 1996;85:721-728
82. Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, Henson LG, Huffman C, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesthesia and analgesia*. 2001;93:1393-1401, table of contents
83. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: Placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*. 1998;88:1467-1474
84. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, Baughman V, Glass PS. Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87:253-259
85. Glass PS, Doherty M, Jacobs JR, Goodman D, Smith LR. Plasma concentration of fentanyl, with 70% nitrous oxide, to prevent movement at skin incision. *Anesthesiology*. 1993;78:842-847; discussion 823A
86. McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology*. 1993;78:864-869

87. Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, McEwan AI, Goodman DK, Smith LR, Glass PS. Mac reduction of isoflurane by sufentanil. *British journal of anaesthesia*. 1994;72:42-46
88. Westmoreland CL, Sebel PS, Gropper A. Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. *Anesthesia and analgesia*. 1994;78:23-28
89. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Jr., Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesthesia and analgesia*. 1995;80:990-993
90. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesthesia and analgesia*. 1996;83:348-353
91. Geisler FE, de Lange S, Royston D, Demeyere R, Duthie DJ, Lehot JJ, Adt M, Dupeyron JP, Mansfield M, Kirkham AJ. Efficacy and safety of remifentanil in coronary artery bypass graft surgery: A randomized, double-blind dose comparison study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2003;17:60-68
92. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: Determination of optimal ec50-ec95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87:1549-1562
93. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 1993;13:2273-2286

94. Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Experimental neurology*. 1966;16:316-332
95. Birrell GJ, McQueen DS, Iggo A, Coleman RA, Grubb BD. Pgi₂-induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. *Neuroscience letters*. 1991;124:5-8
96. Cohen RH, Perl ER. Contributions of arachidonic acid derivatives and substance p to the sensitization of cutaneous nociceptors. *Journal of neurophysiology*. 1990;64:457-464
97. Walker K, Perkins M, Dray A. Kinins and kinin receptors in the nervous system. *Neurochemistry international*. 1995;26:1-16; discussion 17-26
98. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *British journal of anaesthesia*. 1995;75:125-131
99. Suzuki H. Recent topics in the management of pain: Development of the concept of preemptive analgesia. *Cell transplantation*. 1995;4 Suppl 1:S3-6
100. Garcia Leme J, Hamamura L, Migliorini RH, Leite MP. Experimental diabetes and inflammatory reactions in the rat. *Agents and actions*. 1973;3:380-381
101. Schneider SP, Perl ER. Selective excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn by aspartate and glutamate in vitro: Correlation with location and excitatory input. *Brain research*. 1985;360:339-343
102. Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of n-methyl-d-aspartic acid and substance p. *Pain*. 1991;47:85-93

103. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: Review of clinical and experimental evidence. *Pain*. 1993;52:259-285
104. Yuge O, Kitahata LM, Collins JG, Matsumoto M, Tabatabai M, Suzukawa M, Tanaka A. Fentanyl and alfentanil suppress brainstem pain transmission. *Anesthesia and analgesia*. 1985;64:597-600
105. Z K. *Nöroanestezi*. İstanbul; 1997.
106. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *The New England Journal of Medicine*. 1969;281:1389-1393
107. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabro MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2007;21:502-511
108. Wong GT, Huang Z, Ji S, Irwin MG. Remifentanil reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery: A randomized trial. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2010;24:790-796
109. Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Fochi O, Testa V, Sheiban I, Giunta F, Zangrillo A. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009;23:594-599

110. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Watts J, Bain D, Silvers A, Buckland MR. Remifentanyl, fentanyl, and cardiac surgery: A double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesthesia and analgesia*. 2002;95:805-812, table of contents
111. Mollhoff T, Herregods L, Moerman A, Blake D, MacAdams C, Demeyere R, Kirno K, Dybvik T, Shaikh S, Remifentanyl Study G. Comparative efficacy and safety of remifentanyl and fentanyl in 'fast track' coronary artery bypass graft surgery: A randomized, double-blind study. *British journal of anaesthesia*. 2001;87:718-726
112. Kessler P, Aybek T, Neidhart G, Dogan S, Lischke V, Bremerich DH, Byhahn C. Comparison of three anesthetic techniques for off-pump coronary artery bypass grafting: General anesthesia, combined general and high thoracic epidural anesthesia, or high thoracic epidural anesthesia alone. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2005;19:32-39
113. Howie MB, Cheng D, Newman MF, Pierce ET, Hogue C, Hillel Z, Bowdle TA, Bukenya D. A randomized double-blinded multicenter comparison of remifentanyl versus fentanyl when combined with isoflurane/propofol for early extubation in coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2001;92:1084-1093
114. Joo HS, Salasidis GC, Kataoka MT, Mazer CD, Naik VN, Chen RB, Levene RG. Comparison of bolus remifentanyl versus bolus fentanyl for induction of anesthesia and tracheal intubation in patients with cardiac disease. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2004;18:263-268
115. Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N. A comparison of fentanyl, sufentanyl, and remifentanyl for fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 2001;93:859-864

116. Cheng DC, Wall C, Djaiani G, Peragallo RA, Carroll J, Li C, Naylor D. Randomized assessment of resource use in fast-track cardiac surgery 1-year after hospital discharge. *Anesthesiology*. 2003;98:651-657
117. Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, Rodseth RN, Biondi-Zoccai G, Silvay G, Salvi L, Camporesi E, Comis M, Conte M, Bevilacqua S, Cabrini L, Cariello C, Caramelli F, De Santis V, Del Sarto P, Dini D, Forti A, Galdieri N, Giordano G, Gottin L, Greco M, Maglioni E, Mantovani L, Manzato A, Meli M, Paternoster G, Pittarello D, Rana KN, Ruggeri L, Salandin V, Sangalli F, Zambon M, Zucchetti M, Bignami E, Alfieri O, Zangrillo A. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: Results of the first international consensus conference. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2011;55:259-266
118. Oxelbark S, Bengtsson L, Eggensen M, Kopp J, Pedersen J, Sanchez R. Fast track as a routine for open heart surgery. *European journal of cardiothoracic surgery: official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery*. 2001;19:460-463
119. Higgins TL. Pro: Early endotracheal extubation is preferable to late extubation in patients following coronary artery surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1992;6:488-493
120. Arom KV, Emery RW, Petersen RJ, Schwartz M. Cost-effectiveness and predictors of early extubation. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60:127-132
121. London MJ, Shroyer AL, Coll JR, MaWhinney S, Fullerton DA, Hammermeister KE, Grover FL. Early extubation following cardiac surgery in a veterans population. *Anesthesiology*. 1998;88:1447-1458
122. Coriat P, Beaussier M. Fast-tracking after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2001;92:1081-1083