

166642

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PULMONER HİPERTANSİF KAPAK HASTALIKLARI
CERRAHİSİNDE DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN
HEMODİNAMİK ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ülkü ÖZGÜL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç. Dr. A.Kadir BUT

İÇİNDEKİLER

1-Giriş ve Amaç	1
2-Genel Bilgiler	2
2.1. Pulmoner Hipertansiyon	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Pulmoner Dolaşımın Fizyolojisi	3
2.1.3. Pulmoner Hipertansiyonun Patofizyolojisi	3
2.1.4. Pulmoner Hipertansiyonun Etyolojisi	4
2.1.5. Pulmoner Hipertansiyonun Tedavisi	7
2.2. Pulmoner Hipertansiyona Yol Açan Kapak Hastalıkları	10
2.2.1. Mitral Darlık	10
2.2.1.1. Mitral Darlığın Patofizyolojisi	11
2.2.1.2. Mitral Darlıkta Anestezi Yönetimi	12
2.2.2. Aort Darlığı	12
2.2.2.1. Aort Darlığının Patofizyolojisi	13
2.2.2.2. Aort Darlığında Anestezi Yönetimi	14
2.3. Deksmetomidin	15
2.3.1. Kimya	15
2.3.2. Farmakoloji	15
2.3.3. Farmakokinetik	18
2.3.4. Metabolizması	19
2.3.5. Yan Etki ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar	19
2.3.6. İlaç Etkileşimleri	20
2.3.7. Kullanım Şekli ve Dozu	20
3-Gereç ve Yöntem	22
4-Bulgular	25
5-Tartışma	29
6-Sonuç	32
7-Özet	33
8-Summary	35
9-Kaynaklar	37

ŞEKİL-TABLO DİZİNİ

Şekil 1. Deksmetomidinin kimyasal formülü	15
Şekil 2. Deksmetomidinin α_2 adrenerjik aracılı etkileri	16
Tablo 1. Demografik, cerrahi ve kullanılan fentanil verileri	26
Tablo 2. Hemodinamik veriler	27
Tablo 3. Kan gazı verileri	28



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp kapak cerrahisinde; pulmoner hipertansiyon, hem cerrahi hem de anesteziik yönetim açısından en önemli sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir (1). Özellikle mitral ve aort kapak hastalıklarında kronik pulmoner hipertansiyona bağlı olarak pulmoner damar duvarında kalıcı değişiklikler olup intraoperatif dönemde hipoksi, hiperkarbi, metabolik asidoz ve ani hemodinamik değişiklikler pulmoner basınçları negatif olarak etkilemektedir. Bu nedenle bu grup olguların cerrahisinde anesteziik yönetimin ana hedefleri: hipoksi, asit-baz bozuklukları ve ani hemodinamik değişikliklerden kaçınmaktır.

Kalp hızı (KH), ortalama arter basıncı (OAB), ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) ve pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI) pulmoner hipertansif olgularda önemli hemodinamik parametrelerdir. Özellikle KH ve OPAB'daki artışlar pulmoner hipertansif olgularda mevcut durumu daha da kötüleştirip pulmoner hipertansif krize yol açabilmektedir (2).

Deksmedetomidin bir alfa₂ agonisti olup sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını azaltarak artmış sempatik aktiviteye bağlı hipertansiyonu azaltır. Kan basıncındaki bu etkisine paralel olarak bolus dozunu takiben bazal değerlere göre kalp hızında da belirgin düşme görülür (3). Deksmedetomidinin bu etkileri bilinmekle birlikte pulmoner hipertansif olgulardaki hemodinamik etkileri net değildir.

Bu çalışmanın amacı; pulmoner hipertansif kapak hastalarının cerrahisinde deksmedetomidin kullanımının hemodinamik etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER HİPERTANSİYON

2.1.1. Tanım

Pulmoner kan akımı; birim zamanda pulmoner arterden kapiller yatak aracılığıyla pulmoner venlere geçen kanın hacmine karşılık gelmektedir. Normalde pulmoner vasküler yatak, kan akışına karşı oldukça rezistans gösterir. Pulmoner damarların genişleyebilme yeteneğinde azalmalar ve/veya pulmoner kan akımında artmalar olduğunda, pulmoner hipertansiyon meydana gelir (2).

Erişkin pulmoner dolaşım için normal tanımı rakıma göre değişir. Deniz seviyesinde 5-6 L/dk bir kardiyak debide pulmoner arter basıncı yaklaşık 20/12 mmHg olup, ortalama 15 mmHg'dır. 15.000 fit yükseklikte, aynı düzeyde kan akımında basınç daha yüksektir. Ayrıca pulmoner arter basıncı yaşla birlikte artma eğilimindedir (4).

Normal pulmoner arter basıncı için kabul edilen aralık geniş değildir. İstirahatte OPAB>25mmHg (normali 15 mmHg) veya egzersiz ile OPAB>30 mmHg olması pulmoner hipertansiyon için tanı koydurucu olarak kabul edilir (5).

Pulmoner arter basıncı; pulmoner kan akımının hacmi, pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve pulmoner venöz basınç ile ilişkilidir. Bu parametrelerin herhangi birindeki anormal artış pulmoner arter basıncında yükselmeye sebep olabilir (6).

Sol atrium basıncı (LAP), OPAB, pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) ve kardiyak output (KO) gibi değişkenler direk olarak ölçülse bile PVR'nin saptanması zordur. İndirekt olarak PVR'nin ölçümü;

$$PVR = OPAB - LAP / KO$$

Normal PVR 1.1-1.4 Wood ünite veya 90-120 dyn.s.cm⁻⁵ dir. Eğer PVR >300 dyn.s.cm⁻⁵ ise pulmoner hipertansiyonu gösterebilir. Pulmoner kan akımı ve hacmi intrakardiyak veya diğer şantlar nedeniyle daima KO ile korele değildir (5).

2.1.2. Pulmoner Dolaşımın Fizyolojisi

Pulmoner damar yatağı yüksek akım ve düşük basınçlı bir dolaşım sistemidir. Normalde, pulmoner damarlarda daha az düz kas hücresi ve daha ince bir media tabakası olduğundan, sistemik damarlar ile karşılaştırıldığında daha az bir dirence sahiptir.

Sistemik arterlerin tersine; pulmoner damarlar hipoksi ile kasılır (Euler-Liljetrand Refleks) ve hiperoksi ile de genişler. Sistemik dolaşıma göre pulmoner dolaşım KO ve havayolu basıncındaki değişikliklerden daha fazla etkilenir. KO'daki artış, açık damarları genişletir ve önceden kapalı olan damarları açar. Bu nedenle pulmoner dolaşımın kesit alanı genişler ve PVR azalır. KO'daki artma, pulmoner damarların genişlemesi nedeniyle pulmoner arter basıncını (PAB) daha az etkiler.

Sağ ventrikül ince duvarlı, yüksek komplianslı ve zayıf kasılma gücüne sahip bir odacıktır. Normalde; sağ ventrikülden atılan kan sol ventrikül afterload'unun %25'idir. Sol ventrikül performansının tersine; sağ ventrikül fonksiyonları afterload'daki artışa oldukça hassastır. Akut olarak PAB'da 40 mmHg'nin üzerindeki bir artış ile normal sağ ventrikül fonksiyonlu hastalarda bile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (RVEF) önemli bir azalma meydana gelir. Ancak afterload'daki artış daha iyi tolere edilir (5).

2.1.3. Pulmoner Hipertansiyonun Patofizyolojisi

Kronik pulmoner hipertansiyon, zamanla pulmoner damar yatağında yapısal ve vasküler yeniden yapılanma olarak bilinen histolojik değişikliklere yol açar. Normalde pulmoner arteriollerin media tabakası ince duvarlı ve daha az kas hücresine sahiptir. Pulmoner damar yatağının kronik hipoksiye maruz kalması sonucu normalde zaten ince olan media tabakasının daha da incilmesi ve zayıflamasına neden olur. Daha sonraki tabaka olan adventisya tabakasının proliferasyonu bunu takip eder. Konnektif dokularda artma olur. Endotel intima tabakasında da hasar olur. İntimal hiperplazi ve fibrozis oluşur. Endotel disfonksiyonu olur. Pulmoner hipertansiyon gelişir. Buradaki oluşumu artıran en önemli uyarı hipoksidir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon sonucu 30-300 µm çapındaki arteriollerin direnci artar. Bu da pulmoner vazokonstriksiyonu artırır (5,7,8).

Pulmoner hipertansiyon oluşumuna neden olan, endotel disfonksiyonunu artıran sebepler arasında hipoksi, asidoz, serbest radikaller, inflamatuvar mediatörler, fibrin ve tromboemboliler ile soldan sağa intrakardiak şant ile artan pulmoner kan akımı sonucu stresin artması sayılabilir (5).

Pulmoner hipertansiyonda platelet aktivitesi artmıştır, plazminojen aktivatör inhibitörü ve fibrinopeptit A konsantrasyonları artırılmış ve trombomodülin azaltılmıştır. Trombozis sıklıkla pulmoner hipertansiyon olgularının pulmoner arteriollerinde in situ olarak bulunur. Serotoninin pulmoner hipertansiyon gelişimindeki rolü anlaşılmazdır. 5-hidroksitriptofan (5-HT) küçük düz kas hücre proliferasyonunu, pulmoner arterial vazokonstrüksiyonu ve lokal mikrotrombozisi artırır. 5-HT depolanmasındaki değişikliklerin ve/veya akciğer tarafından artan platelet tüketiminin pulmoner hipertansiyon gelişimini tetikleyebileceği konusunda kanıtlar vardır. İnsan pulmoner arterlerinde serotonin temel olarak 5-HT_{2a} ile değil 5-HT_{1b} ile hareket eder. Pulmoner vazokonstrüksiyon 5-HT_{1b} reseptörünün aktivasyonu ile harekete geçer ve düz kas proliferasyonu 5 HT_{2a} reseptörü yolu ile uyarılır (7,8,9).

5-HT ve koagülasyonun yanında pek çok diğer mekanizma daha pulmoner vasküler tonusu kontrol eder. Primer ya da sekonder pulmoner hipertansiyonlu olgular, artan tromboksan A₂ metabolit boşaltımına ve azalmış prostasiklin metabolit boşaltımına sahiptir.

Endotelin-1 (ET-1) potent bir vazokonstrüktör ve mitojendir. Konsantrasyonları deneysel pulmonar hipertansiyonda ve insanlarda yüksektir. Pulmoner endotelial hücreler tarafından üretilen ET-1, artan PVR ve pulmoner hipertansiyon patogenezinde katkıda bulunabilir(8).

2.1.4. Pulmoner Hipertansiyonun Etiyolojisi

Geleneksel olarak pulmoner hipertansiyon primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. 1998 yılında, dünya sağlık örgütünün düzenlediği pulmoner hipertansiyon sempozyumunda klinik olarak daha kullanışlı bir sınıflandırma sistemi kabul edildi. Pulmoner hipertansiyonun beş kategoriye bölünmesi önerildi (8).

Dünya Sağlık Örgütünün yayımladığı pulmoner hipertansiyon klasifikasyonu:

I- Pulmoner arteriyel hipertansiyon

1- Primer pulmoner hipertansiyon

a- Sporadik

b- Familial

2- Pulmoner arteriyel hipertansiyonla ilgili durumlar

- a- Kollajen vasküler hastalıklar
- b- Konjenital sistemik dolaşımdan pulmonere olan şantlar
- c- Portal hipertansiyon
- d- AIDS
- e- İlaçlar/ toksinler
- f- Yenidoğanın sürekli pulmoner hipertansiyonu
- g- Diğerleri

II- Pulmoner venöz hipertansiyon

- 1- Atriyal veya ventriküler kalp hastalıkları
- 2- Valvuler kalp hastalıkları
- 3- Santral pulmoner venlerin eksterensek kompresyonu
 - a- Fibroze mediastinit
 - b- Adenopatiler/ tümörler
- 4- Pulmoner venlerin oklüziv hastalığı
- 5- Diğerleri

III- Hipoksemi ve/veya solunum sistemi hastalıkları ile birlikte olan pulmoner hipertansiyon

- 1- KOAH
- 2- İnterstisyel akciğer hastalıkları
- 3- Uyku apne hastalığı
- 4- Alveoler hipoventilasyon hastalığı
- 5- Yüksek basınca maruz kalma
- 6- Yenidoğanın akciğer hastalığı
- 7- Alveolokapiller displazi
- 8- Diğerleri

IV- Kronik trombotik ve/veya embolik hastalıkların neden olduğu pulmoner hipertansiyon

- 1- Proksimal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu
- 2- Distal pulmoner arterlerin obstrüksiyonu
 - a- Pulmoner emboli (trombüs, tümör)
 - b- Trombozis

V- Pulmoner damarları direkt olarak etkileyen hastalıkların neden olduğu pulmoner hipertansiyon

1- İnflamasyon

a- Schistosomiasis

b- Sarkoidosis

c- Diğerleri

2- Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis

a) Primer pulmoner hipertansiyon

Nedeni tam olarak bilinmeyen pulmoner hipertansiyona, primer veya idyopatik pulmoner hipertansiyon denir (7).

Primer pulmoner hipertansiyon, nadirdir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Bazen familial geçiş gösterir ve tanı sonrası ortalama yaşam şansı 2-3 yıl olan bir hastalıktır. Bu hastalarda PAB > 60 mmHg'dır. Diğer sebepleri hariç bıraktığımız zaman PVR'deki artış olarak tanımlanır. Hipoksi, PVR ve PAB artışı sonucu sağ kalp yetmezliği ve ölüme yol açar. Sadece vazoreaktivite, primer pulmoner hipertansiyondan sorumlu değildir (5).

b) Sekonder pulmoner hipertansiyon

Sekonder pulmoner hipertansiyon daha yaygın görülür, PAB'daki artış genellikle daha azdır (PAB < 40 mmHg). Pulmoner hipertansiyon çoğunlukla akciğer ve kardiyak hastalıklara sekonder gelişir ve bazı vakalarda geri dönebilir. Klinik belirtiler altta yatan hastalığın semptomları ile gölgelenebilir. Kan damarı değişiklikleri sekonder hipertansiyonun da birçok formunda bulunur (5).

Sekonder pulmoner hipertansiyonun sınıflandırılması (10):

1- Sol atriyal hipertansiyon

Sol ventriküler yetmezlik

Mitral valv darlığı

2- Pulmoner venöz hipertansiyon

Veno-okluziv hastalık

Konjenital malformasyonlar

Mediastinal fibrozis

- 3- Pulmoner kapiller hastalık
 - Pulmoner kapiller hemanjiomatozis
 - Sarkoidoz
 - Amfizem
- 4- Parankimal akciğer hastalığı ve/veya kronik hipoksi
 - Amfizem
 - Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
 - İnterstisyel akciğer hastalığı
 - İdyopatik pulmoner fibrozis
 - Kollajen vasküler hastalık
 - Diğerleri
 - Sarkoidoz
- 5- Pulmoner arteriyel hipertansiyon nedeniyle oluşan
 - Skleroderma
 - Kollajen vasküler hastalık
- 6- Kronik tromboembolik hastalık
- 7- Primer yada sekonder olanlar
 - Diyetle birlikte
 - AIDS'le birlikte
 - Portal hipertansiyonla birlikte

2.1.5. Pulmoner Hipertansiyonun Tedavisi

I) Primer nedene yönelik tedavi

II) Pulmoner kan akımına karşı olan rezistansı azaltma

- A. Sol atrial veya sol ventriküler diastolik basınçların düşürülmesi
- B. Pulmoner vazodilatörler
- C. Kalp-akciğer transplantasyonu

III) Diğerleri

- A. Yeterli alveoler ventilasyon ve oksijenasyon
- B. Pulmoner enfeksiyon açısından profilaksi
- C. Diüretik ve tuzdan fakir diyet
- D. İnotropik ajanlar

Pulmoner hipertansiyonun tedavisi, pulmoner vasküler yapının irreversibl hasar görmesinden önce, nedeninin belirlenip ortadan kaldırılmasıyla en başarılı şekilde gerçekleşir.

Nedenin ortadan kaldırılması mümkün olmayan veya primer pulmoner hipertansiyonda olduğu gibi nedeninin bilinmediği hastalarda tedavi, pulmoner kan akımına rezistansın azaltılması ve sağ ventrikül basınç yüküne karşı kardio-sirkülatuar tepkiyi geliştirmeye yöneliktir (2).

Semptomatik tedavi

Solunumsal asidozdan kaçınıp, ılımlı hiperventilasyon (PaCO_2 30-35 mmHg) yaptırılması, % 100 oksijenle oksijenizasyonun düzeltilmesi, metabolik asidozun düzeltilmesi, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinde açma manevraları , akciğer alveollerinin aşırı havalanmasından sakınma, stres uyarı ile gelişen katekolamin salınımından sakınma, yeterli analjezi ve sedasyon sağlanması, titremenin önlenmesi ile PVR'nin azaltılması sağlanabilir (5).

Vazodilatatör tedavi

Pulmoner hipertansif hastalarda vazodilatatör ilaçların kullanımıyla PVR, PA ve sağ ventrikül afterloadı azalır ve KO artar (11). Kalsiyum kanal blokörleri, prostaglandinler, inhale nitrik oksit ve endotelin reseptör antagonistleri, adenozin ve magnezyum vazodilatatör ajanlardır.

Magnezyum: Kalsiyum kanal blokajı ile vazodilatasyon yapar. Ayrıca nitrik oksit (NO) sentaz aktivitesini artırır, adenilat siklazı aktive eder (5).

Adenozin: Endotelde ve düz kas hücrelerinde pürin reseptörlerini uyarır. Adenil siklazı aktivasyonu ve cAMP'nin artışı ile vazodilatasyon yapar. Kısa yarı ömürlü ve potent bir vazodilatatördür. Sistemik vasküler rezistansı azaltır ancak PVR değişikliği yapmaz (5).

Anjiotensin Converting Enzim (ACE) İnhibitörleri: Kaptopril ile sekonder pulmoner hipertansiyonlu hastaların uzun dönem tedavilerinde (3-6 ay) PAB ve PVR'de azalma olmasına rağmen, kısa dönem tedavilerinde herhangi bir iyileşme olmamıştır. Anjiotensin reseptör antagonisti olan losartan uygulamasından 4 saat sonra PAB ve PVR'de azalma görülmüştür (5).

Kalsiyum antagonistleri: Bu ilaçlarla tedavinin etkinliği başlangıçtaki PAB düzeylerine bağlı olarak görülür. PAB düzeyi yüksek hastalarda ilaç daha az etkilidir. Etkileri belirgin şekilde gösterilmesine rağmen, uygunsuz şekilde kullanıldığında şiddetli

yan etkilere sahiptirler. Pulmoner hipertansiyon ve şiddetli sağ kalp yetmezliği olan hastalarda negatif kronotropik etkisinden dolayı kullanımını uygun değildir (8,9).

Fosfodiesteraz inhibitörleri: Amrinon ve milrinon, hücre içi cAMP'yi artırarak vazorelaksasyon sağlarlar. Pozitif inotropik etkileri vardır. Kronik pulmoner hipertansiyonda etkili değildirler. İn hale milrinon sistemik yan etkiler olmadan selektif bir pulmoner vazodilatasyon sağlar (5).

Prostaglandinler: Prostaglandinler güçlü pulmoner vazodilatatördür. Platelet agregasyonunu inhibe ederler, sitoprotektif ve antiproliferatif özellikleri vardır. PAB yüksekliğinde endotelial hücre travmasının ve trombozisin azaltılmasında önemli rol alırlar (7).

PGI₂ (Prostasiklin): Potent bir vazodilatatördür ve başlıca damar endotelinde üretilir. cAMP'nin artmasını takiben adenil siklaza bağlanan spesifik prostaglandin reseptörü ile etki gösterir. PGI₂ üretimi pulmoner hipertansiyonlu olgularda bozulur, tedavide verilmesiyle eksiklik giderilir. Ayrıca platelet agregasyonu ve düz kas hücresi proliferasyonunu inhibe eder. Kısa yarı ömründen dolayı (2-3 dk) iv infüzyon şeklinde verilir (8). Pulmoner dolaşım için selektif olmadığından hipotansiyon, baş ağrısı, sıcak basması gibi yan etkileri vardır (9).

Epoprostenol: Pulmoner hipertansif hastalarda uzun süre infüzyonu ile KO'un arttığı ve PVR'nin düştüğü gösterilmiştir. Kısa yarı ömürlüdür ve mutlaka iv olarak kullanılmalıdır. Devamlı infüzyonu venöz bir katater yerleştirilmesini gerektirir ve enfeksiyon riskine yol açar (7).

İloprost: İnhalasyon yoluyla uygulanabilen bir PGI₂ analogudur. Kısa yarı ömrüyle tekrarlanan inhalasyon dozları gerektirir (8).

Alprostadi (PGE₁): Araşidonik asit metabolizmasının bir ürünüdür ve intrasellüler cAMP'yi artırarak vazodilatasyona neden olur. PVR'de azalma ve Akut respiratuar distres sendromlu hastalarda arteriyel oksijenasyonun düzeldiği gösterilmiştir. Kardiyak transplantasyon yapılan hastalarda, PGE₁, transpulmoner basınç gradyentini anlamlı şekilde azaltan tek ilaçtır (5).

Beraprost: Epoprostenol ve iloprost normal gastrik pH'da inaktifken, yeni geliştirilen bir prostasiklin analogu olan beraprost, oral olarak kullanılabilir. Sistemik ve periferik arteriyel vazodilatasyon etkisi gösterilmiştir. Baş ağrısı, sıcak basması, bulantı, kusma ve hipotansiyon gibi yan etkilere sahiptir (7).

Treprostonil: Epoprostenolden daha uzun bir yarı ömrü vardır (3-4 saat), subkutanöz olarak uygulanabilir. Baş ağrısı, diyare, eklem ağrısı gibi etkileri vardır. Pulmoner

hipertansif hastalarda OPAB,kardiyak indeks (Kİ), PVR ve miks venöz oksijen saturasyonunu düzelttiği gösterilmiştir (7,12).

Endotelin Reseptör Antagonistleri: Pulmoner hipertansiyonda ET-1 üretiminin arttığı ve ET-1'in mediyatör gibi rolü olduğu öne sürüldü. Nonselektif (ET-A veET-B) ve selektif antagonistler geliştirildi. Bosentan, nonselektif bir ET-1 antagonistidir. ET-1 reseptörüne bağlanarak etki gösterir.Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda egzersiz toleransını artırdığı, Kİ ve PVR'yi düzelttiği gösterilmiştir(13).

Özetle, bütün intravenöz verilen pulmoner vazodilatatör ilaçlar az veya çok pulmoner selektif değildir. SVR'de azalma ve sağ ventrikül koroner perfüzyonunda azalma olur (5).

İnhale nitrikoksit: Nitrik oksit (NO), endotelial bir vazodilatatördür. Endotelial NO yolu PGI₂ gibi, pulmoner hipertansiyonun çeşitli tiplerinde hasarlanır. İntrasellüler cGMP'yi artırarak ve guanilat siklazı aktive ederek etki gösterir. PGI₂ ile karşılaştırıldığında pulmoner selektiftir. Yetişkinlerde infantlara göre daha az etkilidir. Hastaların %50'sinde oksijenasyonda iyileşme ve PVR'de azalma yaptığı gösterilmiştir. En büyük avantajı pulmoner hücre düzeyinde etki gösterdikten sonra, sistemik dolaşıma geçmeden önce hemen inaktif olmasıdır. Dezavantajları ise; kanama zamanını artırması, platelet agregasyonu ve adezyonunun inhibisyonu, negatif kronotropik etki ve methemoglobin, peroksinitrit gibi toksik ürünlerin ortaya çıkmasıdır (5,7).

Antikoagülasyon:

Antikoagülasyon uygulamasının, tekrarlayan pulmoner emboli ile birlikte olan pulmoner hipertansiyonda faydalı olduğu gösterilmiştir (7).

Cerrahi tedavi

Atriyal septostomi, pulmoner tromboendarrektomi, konjenital veya kapak hastalığının düzeltilmesi ve akciğer ya da kalp-akciğer transplantasyonunu içerir (7).

2.2. PULMONER HİPERTANSİYONA YOL AÇAN KAPAK HASTALIKLARI

2.2.1. Mitral Darlık

Mitral darlık en sık romatizmal ateşe sekonder gelişir. Çok daha az sıklıkta konjenital olup, bu tipi çocukluk döneminde görülür. Nadiren, karsinoid sendrom, SLE, romatoid artrit ve mukopolisakkaridozda görülür (14,15). Romatizmal kalp hastalığı olanların; yaklaşık %25'inde sadece mitral darlık görülürken, %40'ında kombine mitral darlık ve mitral yetmezlik mevcuttur. Romatizmal mitral darlığı olan hastaların üçte ikisi kadındır (16).

Daralan mitral kapak tipik olarak huni şeklindedir ve kapak orifisi balık ağzı veya düğme deliği görünümündedir (17). Buradaki tabakalarda kalınlaşma kalsifikasyona bağlı olup, çok yapışık ve sert yapıdadır, açılıp kapanmada sorun yaratır. Bunun sonucunda birinci kalp sesi (S₁) ya azalır veya tamamen kaybolur (18).

Akut romatizmal ateşin başlangıcından sonra, mitral stenozun ortaya çıkması en az 2 yıl gerektirir ve ılıman iklimlerdeki hastaların çoğu 10 yıl asemptomatik yaşayabilirler (14).

2.2.1.1. Mitral Darlığın Patofizyolojisi

Sağlıklı erişkinlerde normal kapak alanı 4-6 cm² dir. Bu değer 2 cm²'ye düştüğünde (hafif mitral darlık), kan sol atriumdan sol ventriküle küçük bir basınç gradiyenti ile ilerletilebilir. Mitral kapak alanı 1 cm²'ye düştüğünde (ciddi mitral darlık) ise, dinlenme durumunda normal kardiyak outputu sağlamak için yaklaşık 20 mmHg'lık bir sol atrioventriküler basınç gradiyenti gerekir.

Mitral darlıkta yükselmiş sol atrial basınç, pulmoner venöz kapiller basınçları artırır, bu da efor dispnesiyle sonuçlanır. Dispneye bağlı ilk bulgular, mitral kapaktan kan debisini arttırmak için sol atrial basıncın yükselmesine yol açan; egzersiz, duygusal stres, enfeksiyon veya atrial fibrilasyon sonrasında görülür (18).

Mitral kapaktaki obstrüksiyonun ciddiyetini değerlendirmek için, transvalvuler basınç gradiyentinin ve debi oranının ölçülmesi gerekir. Debi oranı sadece kardiyak outputa bağlı olmayıp, kalp hızına da bağlıdır. Kalp hızındaki artış, diastolü sistolden daha fazla kısaltır ve kanın mitral kapaktan geçmesi için gerekli süreyi kısaltır. Bu nedenle, kardiyak outputun herhangi bir düzeyinde taşikardi, transmitral basınç gradiyentini artırır ve sol atrial basıncın daha da yükselmesine yol açar. Bu, hızlı ventriküler yanıtla atrial fibrilasyon olup, asemptomatik mitral darlığı olan hastalarda dispne ve pulmoner ödemin ani gelişimini açıklar (19).

Debi oranının ikiye katlanması, transmitral basınç gradiyentinin dört kat artışına yol açar. Hafif veya ciddi mitral stenozlu hastalarda, egzersiz gibi debi oranını arttıran bir durumda sol atrial basınç belirgin olarak yükselir (18).

Tek başına mitral darlıklı hastalarda sol ventriküler basınç normaldir. Kliniğe mitral yetmezlik, sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve kardiyomyopati gibi problemler eklendiğinde sol ventriküler basınç yükselir. Pür mitral darlıklı hastaların yaklaşık 1/4'ünde sistolik performansın ejeksiyon fraksiyonu ve diğer ejeksiyon indeksleri normalin altındadır (18).

Mitral darlığın klinik ve hemodinamik özellikleri, büyük oranda KO ve PVR ile belirlenir. Orta derecedeki mitral darlıkda ($MKA=1-1.5 \text{ cm}^2$), dinlenme durumunda KO normal olabilir ve egzersizde normal yükselme görülebilir. Ancak ciddi derecedeki mitral darlıkda ($MKA \leq 1 \text{ cm}^2$), efor esnasında KO normalin altında yükselir. Bu hastalarda sık sık düşük KO'ya bağlı, ciddi halsizlik ve yorgunluk gibi semptomlar görülür (18).

Mitral darlığı olan hastalarda pulmoner hipertansiyon; 1) Yükselmiş sol atrial basıncın pasif olarak geri iletimi, 2) Sol atrial ve pulmoner venöz hipertansiyonla başlamış pulmoner arteriyel kontraksiyon, 3) Pulmoner vasküler yataktaki organik obliteratif değişiklikler, 4) Reversibl pulmoner vazokonstriksiyon sonucunda oluşmaktadır (14,20).

Mitral kapak darlığı, pulmoner hipertansiyonun en önemli nedenlerinden biridir. Mitral darlığa bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon, pulmoner venöz drenaja olan rezistanstaki artış ve yükselmiş sol atriyal basıncın geriye yansımaları sonucunda gelişir. PVR'deki yükselme ve buna bağlı pulmoner hipertansiyon, mitral stenozdaki klinik tabloyu tamamen kaplayabilir. Öyle ki, oluşan pulmoner hipertansiyon, egzersizde veya bazen dinlenme esnasında sistemik arteriyel basınca eşit veya aşmış olabilir. Bu durumdaki hastalarda klinik tablo; boyun damarlarında genişleme, sağ ventrikül yetmezliğine bağlı hepatomegali ve asit ile karakterizedir. Aşırı yorgunluk hissi ile birlikte dispne görülür (21).

Mitral kapağın cerrahi olarak düzeltilmesinden sonra, hem PVR hem de pulmoner hipertansiyon düşer, bunun başlıca düşüşü ameliyat sonrasındaki ilk haftada gözlenir. Mitral stenoz yaygın olarak balon valvüloplastiyle tedavi edilmektedir (22).

2.2.1.2. Mitral Darlıkta Anestezik Yönetim

Mitral darlığı olan hastaların anestezik yönetiminde en önemli unsur taşikardinin önlenmesidir. Çünkü taşikardi, diastolik süreyi kısaltarak transmitral basınç gradiyentini artırır. Diğer önemli konu eğer mümkünse pulmoner arter basıncındaki herhangi bir artıştan kaçınmaktır.

Preoperatif dönemde hastaların çoğunda atrial fibrilasyon vardır.

Mitral darlıklı hastalarda, çok küçük cerrahiler dışında pulmoner arter kateterizasyonu önemli bilgiler verir. Sağ ventrikülün yeterliliğinin göstergesi santral venöz basınç ölçümleridir. PCWP, sol ventrikül end-diastolik basınç (LVDEP) hakkında bilgi verir. Büyük kan kayıplarında, PCWP ile LVDEP arasındaki ilişki bozulabilir (23).

Yüksek narkotik teknikler, bu hastalar için oldukça uygundur (23).

2.2.2. Aort Darlığı

Aort darlığı (AD), sol ventrikülden aorta akan kanın dışı akımının obstrüksiyonudur. Obstrüksiyon kapakta (valvüler), kapağın üzerinde (supravalvüler) veya kapağın altında (subvalvüler) olabilir. Supravalvüler AD konjenital bir lezyondur.

En sık AD nedenleri konjenital, romatizmal ve kalsifiktir (dejeneratif). Klasifik AD daha çok yaşlı hastalarda görülür. AD'nın nadir nedenleri ise; obstrüktif enfektif vejetasyonlar, homozigot tip II hiperlipidemi, kemiğin paget hastalığı, sistemik lupus eritamatozis, romatoid tutulum, okronozis ve radyasyon maruziyetidir (24).

Şiddetli aort kapağı darlığı 60 yaş ve üzerindeki hastalarda daha sıktır. Sistemik hipertansiyon sıktır ve hastaların beşte birinde ilk bulgu konjestif kalp yetersizliğidir. Erkek:kadın oranı 2:1'dir (24).

Arteriyel duvar kalınlaştığından arter trasesi zayıf ve yavaş artan bir şekildedir (pulsus parvus et tardus). Dinlemekle en iyi ikinci interkostal aralıkta duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü vardır (24).

Normal aort kapak alanı 2.6-3.5 cm²'dir. Replasman genellikle aort kapak alanı <0.7 cm² veya sistolik tepe basınç farkı >50 mmHg olmadan önce düşünülür (25).

2.2.2.1. Aort Darlığının Patofizyolojisi

Aort kapak alanının azalması ile birlikte sol ventrikül ile çıkan aorta arasında bir basınç gradiyenti gelişir ve sol ventrikül basıncı yükselir. Son evre kalp yetersizliği oluşana kadar aorta basıncı normal aralıkta kalır. Sol ventrikül basıncı arttıkça ventrikül duvar gerilimi artar ve sol ventrikül fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Kalp hipertrofiye uğrayarak duvar gerilimini normalleştirir. Aort darlığı yavaş geliştiğinden hipertrofi intraventriküler basınç artışı ile orantılı olarak gelişir ve miyokardial gerilim normal kalır. Sol ventrikül hacmi normal aralıkta iken sol ventrikül duvarında belirgin bir kalınlaşma vardır (26). Bu sol ventrikül hipertrofinin sonucu olarak, sol ventrikülün diyastolik özellikleri bozulur, miyokardın oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki denge değişir ve miyokardın kasılma yeteneği bozulur. Sonuç olarak sol ventrikül diyastol-sonu basıncı (LVEDP) yükselir (27). Fakat güçlü atriyum kontraksiyonu gereken sol ventrikül dolumunu sağlar. Sol ventrikül ardyükü artmayı sürdürdükçe sol ventrikül iki kompensatuar mekanizma daha kullanılır. Ön yükü ve miyokardın kontraktilesini artırır. Bu mekanizmaların her ikisi de normal sistolik pompa fonksiyonunun devamına yardımcı olur. Ön yük rezervinin sınırına ulaşıldığında ve miyokard kontraktilesi azaldığı zaman sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulur. Sonunda pulmoner arter, sağ ventrikül ve sağ

atriyum basınçları yükselir. Sistemik venöz basınç ve su-tuz retansiyonundaki artışlar periferik ödeme neden olur.

Şiddetli AD'da artmış kas kitlesi, sol ventrikül basınçlarındaki artış ve sistolik ejeksiyon zamanının uzaması nedeniyle miyokard oksijen gereksinimleri artar. Koroner perfüzyon basıncı (aortik diyastolik basınç-LVEDP) azalır ve sonucunda koroner kan akımı azalır, miyokard iskemisi görülebilir. Bu hastalarda koroner arter hastalığı yokluğunda bile anjina pectoris oluşabilir (28).

Aort darlığının ciddileşmesi uzun zaman aldığından hastalar uzun süre asemptomatiklerdir. Zamanla kompensatuar mekanizmalar aşılmaya başlanır, bu dönemde tipik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Senkop, anjina ve konjestif kalp yetmezliği temel belirtilerdir. Senkopun nedeni serebral perfüzyonun azalmasıdır (24).

Efor dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne ve pulmoner ödemin nedeni değişik derecelerdeki pulmoner venöz hipertansiyondur (24).

2.2.2.2. Aort darlığında anestezi yönetimi

Aort darlıklı hastalarda, normal sinüs ritmi ve kalp hızı 70-90 atım/dakika arasında korunmalıdır. Afterload korunmalıdır; diyastolik kan basıncındaki düşüşlerden kaçınılmalıdır. Kontraktilite korunmaya çalışılmalıdır (25).

Bu hastalarda induksiyon öncesi veya sonrasında pulmoner arter katateri yerleştirilebilir. Sol ventrikül hipertrofinin olması, sol ventrikül kompliyansının sağa göre daha az olmasına sebep olur. Bu durumda sağ atrium basıncı, PCWP ve sol ventrikül diastol sonu basıncını olduğundan daha düşük gösterir. Bu nedenle, PCWP eğrisinin A dalgası tepe basıncı kullanılır (25).

Kalp hızını optimal değerlerde tutmak için kas gevşetici seçimi kritiktir. Beta blokajı zayıf olan ve beta blokör kullanmayan hastalarda narkotiklerin vekuronyum ile birlikte kullanılması iyi bir seçimdir. Ancak narkotik induksiyona bradikardik cevapta pankuronyum, kalp hızını artırarak klinik avantaj sağlar (27).

Hemodinamik bozulma ile beraber bradikardi gelişirse acil tedavi gerekir. Atropin iyi bir tercih değildir. Küçük dozlarda bile kalp hızına etkisi tahmin edilemez ve taşikardi başlayabilir. Ayrıca, sistol süresinde bir azalma yapmadan kalp hızını artırır. Böylece diyastol süresinde daha fazla azalma yaparak, subendokardın perfüzyonunu daha fazla bozabilir. Efedrin, diyastol süresini bozmadan kalp hızını arttıran güvenilir bir ilaçtır (25).

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, yüksek doz opiyatlar ile kullanılan azot protoksit (N₂O) pulmoner vasküler direnci artırır. Aort darlığı olan bütün hastalarda

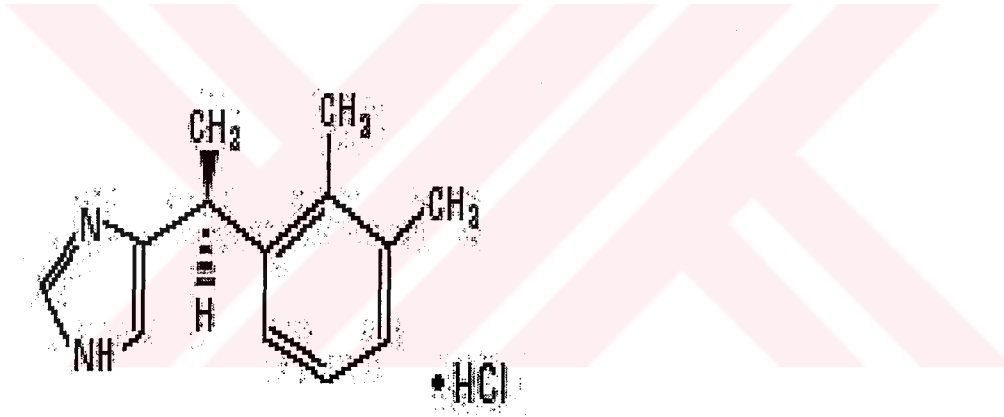
miyokardın oksijen dengesindeki potansiyel değişiklikler ve bazılarındaki pulmoner vasküler direnç artışı nedeniyle N₂O dikkatli kullanılmalıdır (25).

2.3. Deksmetomidin

Deksmetomidin; sedasyon, anksiyolizis, opioid gereksinimini azaltıcı ve hemodinamiye etkileri nedeni ile yoğun bakımlarda, cerrahi öncesinde, cerrahi sırasında ve sonrasında kullanılacak alfa₂ adrenerjik agonisttir.

2.3.1. Kimya

Deksmetomidin HCL, medetomidine'nin S-enantiomeridir ve kimyasal olarak (+)-4-(S)-[1-(2,3 dimetilfenil) etil] -1H-imidazol monohidroklörür olarak tanımlanır. Moleküler ağırlığı 236.7 ve ampirik formülü ise C₁₃H₁₆N₂.HCL'dir. Yapısal formülü şekil 1'de gösterilmiştir (29).



Şekil 1. Deksmetomidinin kimyasal formülü

Deksmetomidin hidroklörür, suda serbest çözünür ve, 7.1'lik bir iyonizasyon sabitine (pKa) sahiptir. Deksmetomidin (precedex), Ph'sı 4.5-7.0 arasında olan, berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Her mL'sinde 118 µg'lık aktif madde içerir (30).

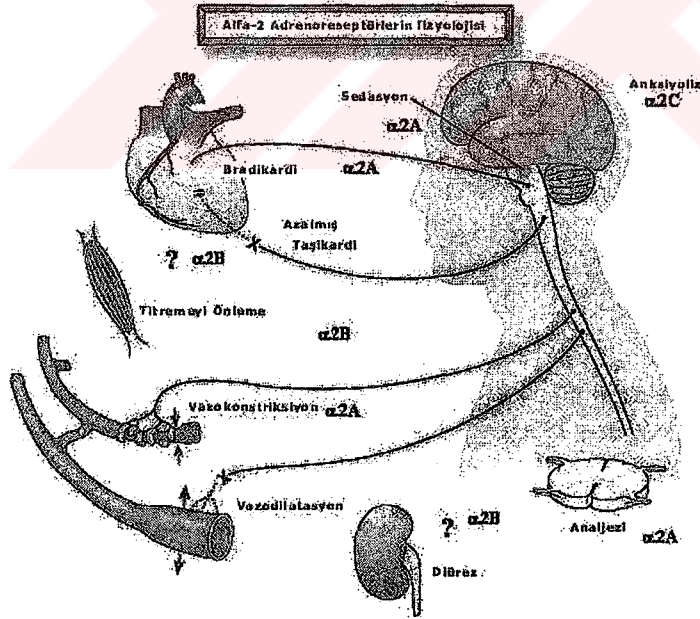
2.3.2. Farmakoloji

Adrenerjik reseptörler norepinefrin, epinefrin ve birkaç sentetik adrenerjik agonistin aktivitelerini kontrol ederler (31). Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında alfa₁ ve alfa₂ adrenoreseptörler bulunur.

Alfa₂ adrenoreseptörler bütün vücutta yerleşmişlerdir. Santral sinir sisteminde, damar düz kası gibi effektör organlarda ve özellikle sempatik sinir sisteminde innerve edilen dokularda bulunurlar (32).

Alfa₂ adreno reseptörlerin farmakolojik profilleri radyoligand bağlanma çalışmaları ile belirlenmiş ve radyoligand bağlanma bölge farklılıklarına göre alfa₂ adreno reseptör subtipleri belirlenmiş. Buna göre subtipler; alfa_{2A}, alfa_{2B}, alfa_{2C} olarak sınıflandırılmıştır (33). Alfa₂ adreno reseptörlerin çoğu etkilerini inhibitör guanin bağlayan protein (G_i-proteinler) aracılığı ile yaparlar. Bu etkileşimin sonucu olarak cAMP formasyonunda değişim olur ve intraselüler sistemlerde çeşitli aktive değişimlerine yol açarlar. Buna karşın alfa₂ adreno reseptörlerin etkilerinin tümü cAMP konsantrasyonlarında ki değişimlerle olmaz, diğer yolu membran bağlantılı iyon kanallarında (örneğin, K⁺ kanalları) direkt etkili olan G proteinler üzerinden olur (31).

Sempatik sinir uçlarındaki alfa₂ reseptörlerin presinaptik aktivasyonu noradrenalin salınımını engeller (32,34). Periferik arteriyol ve venüllerde vazokonstriksiyon, daha büyük damarlarda vazodilatasyon, diürezis, analjezi, sedasyon, bradikardi etkilerini oluşturur. Santral sinir sistemindeki alfa₂ adreno reseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olur. Sedasyon ve anksiyolizis de oluşabilir. Ek olarak spinal korddaki alfa₂ adreno reseptörlere agonistlerin bağlanması aracılığıyla analjezi sağlanır (32).



Şekil 2. α_2 adrenerjik aracılı etkiler

(1) Lokus seruleus sedasyon etki bölgesi. (2) Spinal kord analjezik etki bölgesi olduğu bildirilmiştir. Supraspinal ve periferik analjezik etki bölgelerinin olduğu da rapor edilmiştir. (3) Kardiyak etkileri ile kalp hızı vagomimetik etkiyle kardiyokselestatör blok yoluyla azalır. (4) Periferik vasküler sempatolizis yoluyla vazodilatasyon ve düz kas reseptörleri yoluyla vazokonstriksiyon olur. (5) Diüretik etkisi vasopressin salınımının azalması, renin salınım inhibisyonu ve atrial natriüretik faktör salınımının artması ile olabilir. Titremeyi önleyici etkisinin mekanizması tam bilinmemektedir (33).

Alfa₁ reseptörler beyin, kalp, düz kas, karaciğer ve dalak dokularında bulunurlar (32). Nöroefektör bileşkede alfa₁ adreno reseptörlere agonistlerin bağlanması; vazokonstriksiyon, glikojenoliz ve kalp hızında artışla sonuçlanabilir.

Alfa₂ agonistlerin, alfa₁ ve alfa₂ reseptöre olan spesifite oranları klinik kullanımda değerini belirler. Örneğin bir alfa₂ agonist olan klonidin alfa₂/ alfa₁ reseptör etki spesifitesi 200 iken bu oran mivazerolde 400, deksmedetomidinde ise 1600 dür. Deksmetomidinin bu yüksek alfa₂ spesifitesi klinik etki potensini belirler (35).

Deksmetomidin, santral sinir sisteminde, supraspinal ve spinal sistemde alfa₂ reseptörler aracılığı ile sedasyon, anksiyolizis, analjezik etkilerini gösterir. Santral sinir sistemindeki adreno reseptörlerin çoğu noradrenerjik yollarla bağlantılıdır. Bu nedenle noradrenerjik reseptörlerin en yoğun bulunduğu lokus seruleus ve beyin sapı etki bakımından bağlantılıdır. Lokus seruleusdaki alfa_{2A} reseptör subtipinin inhibisyonu sonucunda noradrenerjik transmisyon aktivitesinin azalması sedasyon, anksiyolizis, analjezik etki ile ilişkilidir (33). Analjezik etki, alfa₂ agonistlerin nosiseptif yoldaki substans P'nin salınımını bloke ettiği dorsal kök düzeyinde oluşmaktadır. Bu sedatif ve analjezik etkinin, G proteinin aracılığı ile olduğuna inanılmaktadır (36). Anestezi sırasında kullanılan deksmedetomidinin anestezik madde ve analjezik gereksinimini azaltması bu etkiler ile açıklanabilir. Volatil anesteziklerin MAC değerini düşürdüğü gösterilmiştir (37).

Deksmetomidin, son yıllarda yoğun bakım hastalarında sedatif bir ajan olarak kullanılmaktadır. Mekanik ventilatör desteği alan postoperatif hastalara aynı sedasyon skorunu sağlayabilecek dozlarda uygulanan deksmedetomidin ve düşük doz propofol arasında sedasyon kalitesi ve uyandırılabilirlik kriterleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (38,39).

Deksmetomidinin hemodinamik etkileri nedeniyle intravenöz yada bolus uygulanması kontrendikedir. Alfa₂ agonistler sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını azaltarak artmış sempatik aktiviteye bağlı hipertansiyonu azaltır. Buna karşın intravenöz bolus olarak uygulandıklarında bifazik hemodinamik yanıt oluştururlar. Periferik alfa_{2B} adreno reseptör agonist etkiyi takiben, bazal değerlere göre kan basıncında orta derecede artma olur (40). Bununla birlikte, bolus dozu takiben bazal değerlere göre kalp hızında düşme görülür. Deksmetomidin, bu önemli ve geçici potent etkilerinden dolayı yalnızca infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Başlangıçta oluşan geçici hipertansiyonun nedeni periferik dolaşımda hakim olan alfa_{2B} reseptör subtipinin uyarılması ile oluşan geçici vazokonstriksiyondur. Bu nedenle deksmedetomidinin yükleme dozu 10 dakikadan uzun sürede verilir. İntramuskuler uygulanan

deksmedetomidinde bu etkiler daha az oranda görülür (38,49,41). Deksmetomidinin devam eden infüzyonlarında santral sempatolitik etki ile OAB, KO, stroke volümde ve KH'da düşme olur (42). Oluşan hipotansiyonun sebebi vazodilatasyondur. Deksmetomidinin bu hemodinamik etkileri peroperatif dönem için önemlidir. Vücutta sempatik hiperaktivasyon dolayısı ile hemodinamik instabiliteye neden olabilecek cerrahi stres yanıtının baskılanmasını sağlar. Böylece hasta stres yanıtından oluşabilecek zararlardan kısmen korunur. Deksmetomidini diğer ajanlardan üstün kılan özellik, refleks taşikardiye ve rebound hipertansiyona neden olmamasıdır; bu etkisi sempatik sistemde oluşturulan baskıdır (43). Deksmetomidinin sempatik aktivite modülasyonu myokardial iskemiden korunmada etkili olabilir (44).

Deksmetomidinin solunum sistemine olan etkileri ise minimaldir. Solunum sayısında değişiklik yapmaksızın tidal volümdeki hafif düşüklük sonucu dakika volümünde hafif azalma ve PCO₂ değerinde hafif artma şeklindedir . Erken dönemde geçici olarak oksijen tüketiminde artışa yol açar. (45,46).

2.3.3. Farmakokinetik

İntravenöz verildikten sonra yaklaşık yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 2 saat ve dağılım hacmi (Vd) yaklaşık 118 litredir. Klerensi yaklaşık 39 L.sa⁻¹dir. 24 saate kadar verilen infüzyonlarda ve 0.2-0.7 µg.kg⁻¹.sa⁻¹ doz aralığında, deksmedetomidin lineer bir kinetik gösterir.

İntravenöz verilen deksmedetomidinin ortalama %95'i idrarda, %4'ü feçeste saptanmıştır. İdrarda metabolize olmamış deksmedetomidin saptanmamıştır.

Ortalama %94'ü proteine bağlanır. Farmakokinetik olarak erkek ve kadınlarda aynıdır. Deksmetomidinin farmakokinetik profili yaşla değişmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olanlarda sağlıklı bireylere göre proteine bağlanması belirgin olarak azalır. Deksmetomidinin dozu etkiye göre titre edilerek uygulanmasına rağmen hepatik yetmezlik durumlarında dozun azaltılması gerekmektedir.

Renal yetersizlik durumlarında; deksmedetomidinin farmakokinetiği açısından ciddi renal yetmezliği (kreatinin klerensi ≤ 30 mL.sa⁻¹) olanlarla, sağlıklı olanlar arasında fark görülmemiştir. Bununla birlikte, metabolitlerinin farmakokinetiği renal yetmezliği olanlarda çalışılmamıştır. Metabolitlerinin çoğunluğu idrarla atıldığından, uzun süreli kullanımlarında renal yetmezliği olanlarda metabolitlerinin birikimi söz konusu olabilir (30).

2.3.4. Metabolizması

Deksmedetomidinin hemen tamamı değişikliğe uğramadan biyotransforme olarak idrar ve feçesle atılır. Biyotransformasyonu hem direkt hem de sitokrom P450 aracılı glukoronidasyon ile olur. Deksmedetomidinin majör metabolik yolları şunlardır:

1. Direk N- glukoronidasyon ile inaktif metabolitlere,
2. 3-hidroksi deksmedetomidinin elde edildiği alifatik hidroksilasyon
3. 3-hidroksi deksmedetomidin ve 3-karboksi deksmedetomidinin glukoronidasyonu,
4. 3-hidroksi N-metil deksmedetomidin, 3-karboksi deksmedetomidin ve N-metil O-glukuronid deksmedetomidinin elde edildiği deksmedetomidinin N-metilasyonudur (30).

2.3.5. Yan Etki ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

En sık görülen ve acil tedavi edilmesi gereken yan etkiler; hipotansiyon, hipertansiyon (bolus infüzyon sırasında), bulantı, bradikardi, ateş, kusma, hipoksi, taşikardi ve anemidir (30).

Kardiyojik yan etkileri ise; kan basıncı dalgalanması, kalp yetmezliği, anormal elektrokardiografi bulguları, atrial fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon, çeşitli tiplerde A-V blok, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, ekstrasistoller, T dalgası inversiyonu, sinüs taşikardisi, sinüs arresti, miyokard infarktüsü, perikardittir (30).Ancak global olarak bakıldığında kardiovasküler komplikasyonların azalmasına neden olur (47).

Deksmedetomidin infüzyonuyla, hipotansiyon ve bradikardi olabileceği, tedavisinde; ilacın azaltılması ya da kesilmesine ek olarak İV sıvı infüzyonunun artırılarak, vazopresör ajanların kullanımı tavsiye edilmektedir. Vagal tonisiteyi kontrol etmek için, iv antikolinerjikler (örn; atropin) verilebilir. Yapılan klinik çalışmalar, deksmedetomidin ile ilişkili bradikardi epizodlarında, atropin ve glikopirolatin etkili olduğunu göstermiştir (30, 48).

İlerlemiş kalp bloğu ya da ciddi ventriküler disfonksiyonu olanlarda, deksmedetomidin çok dikkatli kullanılmalıdır. Deksmedetomidin sempatik aktiviteyi azalttığından, hipovolemik, diyabetik, kronik hipertansiyonlu ya da yaşlı hastalarda, hipotansiyon ve/veya bradikardiye daha fazla neden olabileceği bildirilmektedir (30).

Metabolik yan etkileri olarak; respiratuar asidoz, artmış kreatinin fosfokinaz, hiperglisemi, hiperkalemi, artmış alkalen fosfat, artmış GGT, artmış AST, artmış ALT görülebilir (30).

Solunum sistemi etkileri; apne, bradipne, dispne, atelettazi, solunum seslerinde azalma, bronkospazm, hiperkapni, hipoventilasyon, plöral efüzyon olabilir (30).

Diğer sistemlerle ilgili olarak; kanama ve pıhtılaşma bozuklukları, ajitasyon, anksiyete, deliryum, insomnia, somnolans, demans, baş dönmesi, baş ağrısı, istemsiz kas hareketleri, terleme, hematüri, oligüri, üriner retansiyon, fotopsi, anormal görme olabilir (30).

İnsanlarda bağımlılık yapıcı potansiyeli çalışılmamıştır (30).

2.3.6. İlaç etkileşimleri

İnsan karaciğer mikrozoamlarında yapılan invitro çalışmalarda, genel olarak, sitokrom p450 aracılığı ile ilaç etkileşimi gösterilememiştir (54). Anestezik, sedatif, hipnotik ve opioidlerle birlikte verildiğinde, bunların etkisini potansiyalize ettiğinden, bu ilaçlarla birlikte kullanımında deksmedetomidinin dozunun azaltılması tavsiye edilmektedir (30).

Yapılan invitro çalışmalarda, fentanil, ketorolak, teofilin, digoksin, lidokain, fenitoin, warfarin, ibuprofen ve propranolol gibi ilaçların, proteine bağlanma ve yer değıştirmesinde herhangi bir değışikliğe neden olmadığı bildirilmektedir (30).

Roküronyum verilen 10 sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada, nöromuskuler blokajın miktarını klinik olarak anlamlı bir şekilde artırmadığı gösterilmiştir(48).

Vazodilatör ya da negatif kronotropik ilaç kullananlarda, deksmedetomidin additif farmakokinetik etkiye sahip olduğundan çok dikkatli verilmelidir (30).

Deksmedetomidin ile fiziksel geçim durumu tam bilinmediği için kan ve kan ürünleri aynı intravenöz kataterden verilmesi önerilmez (30).

Gebelerde C kategorisindedir. Gebe ratlarda plasental geçiş olmakla birlikte, teratojenik etki gösterilememiştir. Gebelerdeki farmakokinetik profili tanımlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır (41).

Pediyatrik hastalarda, klinik olarak etkinliği ve güvenliği çalışılmamıştır. Yaşlılarda (>65 yaş) güvenilirliği etkinliği değışmez. Bu nedenle doz azaltılması gereksizdir (30).

2.3.7. Kullanım Şekli ve Dozu

Deksmedetomidin, FDA'dan yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla verilmek üzere onay almıştır. Bunun yanında analjezik özelliği olmasından dolayı ameliyathanelerde de sedatif veya genel anestezisyeye destek amacıyla kullanılabilceğı tezi ortaya atılmış ve bu konuda klinik çalışmalardan olumlu sonuçlar alınmıştır. Anestezik ihtiyacını yaklaşık olarak %90 oranında azaltır (49).

Deksmedetomidin, kontrollü infüzyon aletleriyle verilmelidir. Dozu, kişiye ve istenilen klinik etkiye göre titre edilmelidir. Verilecek solüsyon 4 µgr/cc konsantrasyonda (2 ml hazır deksmedetomidin çözeltisine 48 ml steril serum fizyolojik solüsyonu ile dilüe edilerek) hazırlanmalıdır. Hazırlanan solüsyon iyice çalkalanmalıdır. Eğer 24 saat içinde kullanılmazsa atılmalıdır. Beklemiş solüsyon kullanılacaksa partikül varlığı ve renk değişikliği kontrol edilmelidir. Erişkin hastalar için 1 µg.kg⁻¹yükleme dozu 10 dakikanın üzerinde infüzyonla verilmeli, idame dozu ise 0.2-0.7 µg.kg⁻¹.saat⁻¹ olmalıdır. İdame dozunun hızı, istenilen sedasyon derecesine göre hemodinamik stabilite sağlanmak koşuluyla ayarlanmalıdır (30).

Oral, transdermal, intravenöz ve epidural formları mevcuttur (30).

Deksmedetomidin laktatlı ringer, % 5 dekstrozun sudaki solüsyonu, % 0.9 sodyum klorürün sudaki solüsyonu, %20 mannitol, tiyopental sodyum, etomidat, veküronyum bromür, panküronyum bromür, süksinil kolin, atraküryum besilat, mivaküryum klorür, fenilefrin hidroklorür, glikopirolat bromür, atropin sülfat, midazolam, morfin sülfat, fentanil sitrat ve bir plazma substitüesi ile geçimlidir, birlikte verilmeleri halinde sorun oluşturmazlar (30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, pulmoner hipertansif kapak replasmanı yapılacak, sistolik PAB 30 mmHg ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50'nin üzerinde olan, diyabetes mellitus, kanama diyatezi ve koroner arter hastalığı bulunmayan 32 olguda gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan olgular, randomize olarak deksmedetomidin (Grup K, n=16) ve kontrol (Grup D, n=16) gruplarına ayrıldı. Çalışmaya alınan tüm olguların operasyonları standart cerrahi teknik ile tek bir cerrah tarafından gerçekleştirildi.

Tüm hastalar kullandıkları kardiyak ilaçlara operasyon sabahı da dahil olmak üzere devam ettiler. Premedikasyon amacıyla, operasyondan bir gece önce oral 10 mg ve operasyondan bir saat önce İV 5 mg diazepam verildi.

Olgular operasyon odasına alındıktan sonra, maske ile 5 L/dk oksijen verilmeye başlandı ve yaş, cins, ağırlık, boy, vücut yüzey alanı gibi demografik verileri kaydedildi. Anestezi indüksiyonuna başlamadan önce; EKG ve pulsoksimetre monitörizasyonunu (Drager PM 8040-CATO Lübeck,Holland) takiben 16 G kataterle her iki koldan vena basilica kanülasyonu sağlandı, %1'lik lidokain ile lokal anestezi yapılarak sol radial arterden 20 G kateterle arteriel basınç ve sağ internal juguler venden pulmoner arter monitörizasyonu (Termodilusyonlu 7.5 F, 4 lümenli, 110 cm'lik Abbott lab.) gerçekleştirildi.

İnvaziv arter ve pulmoner arter monitorizasyonunu takiben, OAB, KH, santral venöz basınç (SVB), OPAB ve PCWP saptandı. Kardiak output cihazı (Marquette Solar 8000, D6015TM, Beaverton-Oregon) ile Kİ, PVRI, sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI) ölçümleri yapıp, indüksiyon öncesi bazal değerler (t_0) olarak kaydedildi. Bu ölçümleri termodilüsyon metodu ile 24 °C 10 mL steril serum fizyolojik kullanılarak yapıldı. Ölçümler 3 kez tekrarlanarak ortalama değerler alındı.

İndüksiyondan önce t_0 ölçümlerinden hemen sonra Grup D'de deksmedetomidinin 1 µg/kg yükleme dozu 10 dk'da verildikten sonra, 0,4 µg/kg/saat'lik infüzyon dozu operasyon boyunca uygulandı.

Her iki grupta da anestezi indüksiyonu; 1 mg/kg %2'lik lidokain uygulamasını takiben hemodinamik göstergelere göre 3-10 µg/kg fentanil sitrat, 0,1-0,2 mg/kg midazolam ile sağlandı ve entübasyonu kolaylaştırmak için kas gevşetici olarak 0,1 mg/kg vekuronyum kullanıldı. Olgular, $P_{ET}CO_2$ değerleri 35 ile 40 mmHg arasında olacak şekilde, tidal volüm 8-10 mL/kg ve frekans 10-12 ile kontrollü ventilasyona alındı (Drager RS 232 C Medibus, Lübeck, Holland, 1994)

İndüksiyon sonrası; KH, OAB, SVB, OPAB, PCWP verileri saptandı. Kİ, PVRI, SVRI hemodinamik ölçümler tekrarlandı ve sonuçlar (t_1) olarak kaydedildi.

Entübasyondan 30 sn. sonra aynı ölçümler tekrarlandı ve sonuçlar (t_2) olarak kaydedildi.

Cerrahi ekip tarafından kanülasyon işlemine kadar, cerrahi sahanın boyanması, örtülmesi, göğüs kafesinin açılması, hemostaz ve kanülasyon hazırlıkları yapılırken, %50 O_2 + % 50 hava + 1 MAC isofluran ile anestezi idamesi sağlandı.

Daha önce yapılan ölçümler; insizyon sonrasında (t_3), göğüs kafesinin açılması sonrasında (t_4), pompa çıkışı protamin sonrasında (t_5) ve operasyon sonunda (t_6) tekrarlandı.

Operasyon süresince fentanil uygulanma zamanları hemodinamik duruma göre; indüksiyon, insizyon öncesi, sternotomi ve pompaya girişte 5-20 µg/kg olacak şekilde standardize edildi.

Operasyondan hemen önce (T0), insizyondan sonra (T1), pompa çıkışı protamin sonrasında (T2) ve operasyon sonunda (T3) kan gazı analizi için sol radyal arterden kan örnekleri alındı.

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arası değerlendirmede Mann-Whitney U, grup içi değerlerin karşılaştırmasında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Olguların; demografik özellikleri ve ekokardiyografi bulguları Tablo 1’de gösterilmiş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İndüksiyon ve kardiyopulmoner bypas (KPB) öncesi hematokrit değerleri her iki grupta benzerdi (tablo 3). Çalışma boyunca yapılan radyal arter ve pulmoner arter kan gazı ölçümleri Tablo 3’de gösterilmiş olup gruplar arası değerlendirmede fark saptanmadı.

Grupların çalışma zamanlarında ki hemodinamik değişiklikleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Grup K’da KH t0’a göre t1, t2, t3, t4 ve t6’da, OAB ve OPAB’da t0’a göre tüm periyotlarda, PCWP’da t0’a göre t5 ve t6’da, Kİ ‘de t0’a göre t1, t2, t3, t4 ve t6’da, SVRİ’de t0’a göre t4 ve t5’de, PVRI’de t0’a göre t4’de anlamlı azalma saptandı (p<0.05).

Grup D’de KH, OAB, VE OPAB’da t0’a göre tüm periyotlarda, PCWP’da t0’a göre t1 hariç diğer tüm periyotlarda, Kİ’de t0’a göre t1, t2, t3, t4 ve t6’da, SVRİ’de ve PVRI’de t0’a göre t5 ve t6’da anlamlı azalma saptandı (p<0.05).

Gruplar arası değerlendirmede ise OAB’da t3 ve t4’de, OPAB’da t1, t3 ve t4’de, PCWP’da t1, t2 ve t5’de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05).

Grup K’da indüksiyon ve idame sırasında uygulanan fentanil miktarı Grup D’ye göre daha fazla saptandı (p<0.05) (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik, cerrahi ve kullanılan fentanil verileri

	Grup K (n=16)	Grup D (n=16)
Yaş (yıl)	38.6 ± 14.8	40.6 ± 12.4
Cinsiyet (K/E)	10/6	11/5
Ağırlık (kg)	61.1 ± 12.8	59.9 ± 9.7
VYA (m ²)	1.63 ± 0.16	1.61 ± 0.13
EF	58.7 ± 8.4	57.1 ± 7.4
Sigara (E/H)	3/12	5/11
Atrial Fibrilasyon	6	7
Cerrahi		
MVR	11	10
AVR	4	3
MVR+AVR	1	3
Kullanılan İlaçlar		
Diüretik	10	9
Digoksin	8	7
Ca kanal blokeri	1	1
Beta bloker	2	3
ACE inhibitörü	1	0
Fentanil (µg)		
İndüksiyon	398 ± 110 *	302 ± 121
İdame	1363 ± 306 *	1075 ± 376

* : Gruplar arası değerlendirme p<0.05

MVR: Mitral kapak replasmanı, AVR; Aortik kapak replasmanı

Tablo 2. Hemodinamik Değişiklikler

	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
KH							
Grup K	95.2 ± 22.1	81.6 ± 22.2 *	85.4 ± 24.2 *	79.1 ± 24.6 *	81.3 ± 18.5 *	98.2 ± 26.9	82.4 ± 26.2 *
Grup D	97.6 ± 28.4	77.3 ± 23.6 *	79.7 ± 17.3 *	73.6 ± 17.5 *	76.1 ± 16.7 *	82.3 ± 15.4 *	78.4 ± 12.3 *
OAB							
Grup K	100.7 ± 19.3	70.8 ± 16.1 *	75.6 ± 14.8 *	81.5 ± 11.8 *+	79.8 ± 9.7 *+	66.9 ± 15.6 *	67.6 ± 12.8 *
Grup D	95.1 ± 15.2	64.9 ± 8.7 *	71.4 ± 14.5 *	69.6 ± 12.4 *	67.3 ± 13.2 *	62.9 ± 8.4 *	63.2 ± 10.5 *
SVB							
Grup K	11.4 ± 5.1	10.6 ± 4.3	10.2 ± 4.1	10.9 ± 4.1	11.3 ± 5.2	11.1 ± 4.1	10.1 ± 4.4
Grup D	9.4 ± 1.5	9.4 ± 1.7	9.4 ± 1.5	8.9 ± 2.4	8.9 ± 1.9	10.1 ± 3.0	9.7 ± 2.9
OPAB							
Grup K	41.9 ± 11.8	32.7 ± 6.8 *+	29.7 ± 7.9 *	29.3 ± 8.4 *+	32.1 ± 11.4 *+	25.1 ± 7.8 *	23.8 ± 8.1 *
Grup D	36.6 ± 15.7	25.4 ± 9.4 *	25.6 ± 8.9 *	23.2 ± 7.5 *	22.9 ± 5.8 *	21.2 ± 6.9 *	19.9 ± 5.5 *
PCWP							
Grup K	25.9 ± 8.9	22.3 ± 5.3 +	22.4 ± 6.6 +	20.6 ± 7.7	24.0 ± 10.1	18.8 ± 7.2 *+	17.5 ± 7.4 *
Grup D	21.9 ± 7.5	18.4 ± 5.4	17.8 ± 6.8 *	17.1 ± 6.2 *	17.8 ± 6.4 *	14.2 ± 5.8 *	14.4 ± 4.5 *
Kİ							
Grup K	2.73 ± 0.6	2.35 ± 0.5 *	2.09 ± 0.5 *	2.06 ± 0.8 *	1.90 ± 0.6 *	2.57 ± 0.8	2.08 ± 0.9 *
Grup D	2.63 ± 0.8	2.07 ± 0.7 *	1.86 ± 0.6 *	1.75 ± 0.6 *	1.79 ± 0.6 *	2.16 ± 0.8	1.97 ± 0.3 *
SVRİ							
Grup K	3204 ± 989	2777 ± 859	3352 ± 860	3847 ± 1558	4356 ± 1475 *	2147 ± 1306 *	2745 ± 1345
Grup D	3321 ± 1044	3006 ± 1091	3714 ± 1395	3598 ± 1003	3411 ± 1005	2264 ± 748 *	2412 ± 495 *
PVRİ							
Grup K	389 ± 159	354 ± 118	423 ± 179	430 ± 183	491 ± 208 *	261 ± 187	318 ± 236
Grup D	426 ± 180	416 ± 192	442 ± 210	358 ± 136	401 ± 213	274 ± 143 *	238 ± 76 *

* : Grup içi değerlendirme p<0.05

+ : Gruplar arası değerlendirme p<0.05

t0: İndüksiyondan önce, t1: İndüksiyon sonu, t2: Entübasyondan 30 sn sonra, t3: İnsizyon sonrası,
t4: Torokotomi sonrası, t5: Protamin sonrası, t6: Operasyon sonrası

Tablo 3. Kan Gazı Verileri

	T0	T1	T3	T4
PH				
Grup K	7,45 ± 0,05	7,47 ± 0,06	7,37 ± 0,04 *	7,38 ± 0,05 *
Grup D	7,47 ± 0,04	7,44 ± 0,07	7,39 ± 0,05 *	7,38 ± 0,04 *
PCO₂				
Grup K	33 ± 5,9	30 ± 6,4	35 ± 3,4	37 ± 6,8 *
Grup D	32 ± 5,1	36 ± 9,4	36 ± 4,8 *	36 ± 4,4 *
PO₂				
Grup K	153 ± 57	276 ± 55 *	238 ± 146 *	195 ± 115
Grup D	164 ± 109	239 ± 128	257 ± 119 *	217 ± 93
LAKTAT				
Grup K	1,41 ± 0,68	1,38 ± 0,59	2,74 ± 0,94 *	2,80 ± 0,90 *
Grup D	1,27 ± 0,57	1,18 ± 0,49	2,19 ± 1,00 *	2,31 ± 0,93 *
Hb				
Grup K	13,2 ± 1,5	12,1 ± 1,6 *	9,3 ± 1,4 *	9,5 ± 1,5 *
Grup D	14,1 ± 2,0	13,2 ± 1,2	9,9 ± 1,5 *	10,1 ± 0,9 *
Hct				
Grup K	39,7 ± 4,4	36,1 ± 5,0 *	28,7 ± 4,2 *	28,8 ± 4,2 *
Grup D	42,6 ± 6,0	40,0 ± 4,1	30,9 ± 4,9 *	31,0 ± 2,9 *

* : Grup içi değerlendirme p<0.05

pH: Arteriyel pH, PCO₂: Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı, PO₂: Arteriyel oksijen basıncı, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit

TO: Operasyonda önce, T1: İnsizyon sonrasında, T2: Protamin sonrasında, T3: Operasyon sonrası

5.TARTIŞMA

Pulmoner hipertansif kapak hastalarının cerrahisinde deksmedetomidinin hemodinamik etkilerini araştırdığımız bu çalışmada elde ettiğimiz başlıca bulgularımızı şunlardır:

1. Her iki grupta da bazal değerlere göre KH, OAB, OPAB'da belirgin düşüşler gözlenmekle birlikte deksmedotimidin kullanımında bu düşüşler daha belirgin ve daha stabil olarak saptandı.
2. Kİ her iki gruptada bazal değere göre anlamlı olarak azaldı.
3. PCWP Grup D'de azalırken Grup K'de değişmedi.
4. Her iki grupta da PVRİ'de ki değişiklikler OPAB ve PCWP'daki azalmalarla paralel değildi.
5. Kullanılan fentanil miktarları hem indüksiyonda hem de idamede Grup D'de daha az saptandı.
5. Kan gazı değişiklikleri açısından her iki grup benzer olarak zaman periyotlarında değişiklik göstermedi.
6. Gerek arteriyel, gerekse pulmoner arter laktat değerleri doku perfüzyonu açısından iyi bir gösterge olup her iki grupta da artış gözlendi ancak bu artışlar normal sınırlar içerisindeydi.

Deksmedetomidin bir alfa₂ agonisti olup sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını azaltarak artmış sempatik aktiviteye bağlı hipertansiyonu azaltır (3). KB'na bu etkisine paralel olarak bolus dozunu takiben bazal değerlere göre kalp hızında belirgin

düşme görülür. Deksmetomidin, bu önemli ve geçici potent etkilerinden dolayı yalnızca infüzyon şeklinde ve yükleme dozu 10 dk dan uzun sürede uygulanmalıdır (35,45,47,57). Çalışmamızda deksmedetomidinin bu istenmeyen etkilerini minimize etmek için indüksiyondan önceki dönemde yükleme dozunu 10 dk'da uyguladık.

Kapak hastalıklarına bağlı sekonder gelişen pulmoner hipertansif olguların anesteziik yönetiminde asit-baz dengesi, KH, OPAB, PVRİ ve PCWP'deki ani değişiklikler önemli bir sorundur (25,27). Bu parametrelerdeki değişiklikler var olan pulmoner hipertansiyonu çok daha kritik seviyelere ulaştırabilir. Asit-baz dengesizliklerinden metabolik asidoz, hiperkarbiye bağlı respiratuar asidoz ve oksijenasyon bozukluğu en önemlileridir (5). Genel kural olarak pulmoner hipertansif olguların peroperatif dönemde anesteziik yönetiminde asit baz dengesizliklerinden kaçınmak başlıca hedeflerdendir (5). Bizim çalışmamızda da kan gazı örnekleri değerlendirildiğinde; gerek arteriyel gerekse pulmoner arter örneklerinde intraoperatif dönemde hem oksijenasyon hem de pH değerlerimiz her iki grupta da korunduğu görülmektedir. Böylece deksmedetomidinin hemodinamik etkilerini değerlendirmede standart bir ortam oluşturulduğunu düşünmekteyiz.

Pulmoner hipertansif hastalarda artmış KH diyastolik süreyi kısalttığından ve kalbin oksijen ihtiyacını arttırdığından dolayı pulmoner basınçlara negatif etkisi düşünülebilir. Genel olarak pulmoner hipertansif olguların anesteziik yönetiminde taşikardiden kaçınmak gerekmektedir (5,7). Deksmetomidinin KH'nı düşürücü etkisi belirgindir (29,39). Çalışmamızda her iki grupta da bazal değerlere göre KH'da azalma olmakla birlikte deksmedetomidin kullanımı ile bu azalmalar daha belirgin ve daha uzun süreli olduğu görülmüştür. Deksmetomidinin bu etkisinin pulmoner hipertansif kapak hastalarında kullanımının pozitif etkilerinden biri olarak düşünülebilir.

OPAB pulmoner hipertansiyonda pulmoner basınçların primer göstergelerinden biridir. Özellikle kapak hastalıklarına bağlı gelişen pulmoner hipertansiyonda pulmoner damarın duvarındaki kronik kalıcı değişikliklerden dolayı kullanılan vazodilatatör ajanlara, yapılan cerrahi düzeltmeye ve diğer tüm önlemlere rağmen pulmoner basınçlar uzun süre normal seviyelere çekilemezler. Bu nedenle bu grup olgularda anesteziik yönetiminde OPAB'nı normal değerlere çekmekten daha ziyade ani basınç değişikliklerinden kaçınmak ana hedeflerdendir. Ancak bununla birlikte sağ kalbin afterloadını azaltacağından ve sağ ventrikülü rahatlatacağından dolayı OPAB'ın giriş değerlerine göre bir miktar daha aşağıya çekilmesi uygun gibi görünmektedir. Çalışmamızda deksmedetomidin kullanımı ile birlikte

OPAB'da belirgin bir azalma görüldü ve bu etkisinin bir diğer avantajı olduğunu düşünmekteyiz.

PVRİ pulmoner hipertansiyonun bir diğer göstergesi olup OPAB ile PCWP'nin farkının KI'e bölümü ile hesaplanmaktadır ve sağ kalbin önündeki yükün en iyi belirleyicisidir. Deksmetomidinin PVRİ üzerine etkileri literatürde yetersizdir. Bizim çalışmamıza göre OPAB ve PCWP'deki azalmalara rağmen paralelinde KI'de de düşme olduğundan PVRİ'de her iki grupta da bir değişiklik saptanmadı.

Gerek koroner arter gerekse kapak cerrahisinde yapılan çalışmalar indüksiyon sonrası intraoperatif dönemde KI'de belirgin azalmayı göstermektedir (1,50). İntraoperatif KI'deki bu azalmada toraksın açılması ve kullanılan kardiyodepresif anestezi ajanlar en önemli etkenlerdir.

Sıvı replasmanı intraoperatif hematokrit miktarını ve hemodinamik profili belirleyen önemli kriterlerden biridir. Hematokritin yüksek veya düşük olması kan viskozitesini artırır veya azaltır, bu da PVR ölçümlerini direkt olarak değiştirir (51). Alvarez ve ark. (52) sağ ventrikül yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonu bulunan mitral kapak cerrahisi planlanan hastalarda, hipervolemi ve hipovolemi durumlarında 1 MAK izofluranın hemodinamik etkilerini incelemiştir. İzofluran ile hipervolemide, KI'nin % 7 arttığı, SVR'nin % 17 ve PVR'nin % 10 azaldığı, hipovolemide ise KI'nin % 20 azaldığı, SVR ve PVR'nin sırasıyla % 25 ve % 2 arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızdaki olgulara uygun volüm replasmanı yapılarak normovolemik koşullar sağlandı ve KPB öncesi hematokrit değerleri ile bazal ölçümler arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak; pulmoner hipertansif kapak hastalarının cerrahisinde deksmedetomidin kullanımı ile kalp hızı ve ortalama pulmoner arter basıncında düşüşler saptanmış olup, bunun bu grup olguların anestezi yönetiminde bir avantaj oluşturduğunu düşünmekteyiz. Bu avantajının yanında kardiyak cerrahide kullanılan fentanil dozunu azaltmasında ek bir avantaj gibi gözükmemektedir. Buna paralel olarak pulmoner hipertansif olguların non-kardiyak cerrahilerinin anestezi yönetiminde de deksmedetomidin kullanımının bu tür avantajlarından yararlanabileceği düşünülebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; pulmoner hipertansif kapak hastalıklarının cerrahisinde, sağ kalp afterloadında artışa yol açabilecek kalp hızı ve pulmoner basınçlardaki artışların engellenmesinde ve intraoperatif kullanılan narkotik miktarının azaltılmasında bir alfa₂ agonisti olan deksmedetomidinin kullanımının etkin olabileceği kanısına varıldı.

7. ÖZET

Pulmoner Hipertansif Kapak Hastalıkları Cerrahisinde Deksmedetomidin İnfüzyonunun Hemodinamik Etkileri

Amaç: Bu çalışmada pulmoner hipertansif kapak hastalıkları cerrahisinde deksmedetomidin infüzyonunun hemodinamik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Pulmoner hipertansif kapak replasmanı yapılacak, sistolik PAB 30 mmHg üzerinde olan 32 olgu çalışmaya alındı. Olgular, randomize olarak deksmedetomidin (Grup K, n=16) ve kontrol (Grup D, n=16) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. İndüksiyondan önce Grup D'de deksmedetomidin'in 1 µg/kg yükleme dozu 10 dk'da verildikten sonra, 0,4 µg/kg/saat'lik infüzyon dozu operasyon boyunca uygulandı. Tüm olgularda; anestezi indüksiyonu öncesi; EKG ve pulsoksimetre monitörizasyonunu (Drager PM 8040-CATO Lübeck,Holland) takiben 16 G kataterle her iki koldan vena basilica kanülasyonu sağlandı, %1'lik lidokain ile lokal anestezi yapılarak sol radial arterden 20 G kateterle arteriel basınç ve sağ internal juguler venden pulmoner arter monitörizasyonu (Termodilasyonlu 7.5 F, 4 lümenli, 110 cm'lik Abbott lab.) gerçekleştirildi. KH, OAB, SVB, OPAB, PCWP, Kİ, SVRİ, PVRİ değerleri indüksiyon öncesi (t₀), indüksiyon sonrası (t₁), entübasyondan 30 sn sonra (t₂), insizyon sonrasında (t₃), göğüs kafesinin açılması sonrasında (t₄), pompa çıkışı protamin sonrasında (t₅) ve operasyon sonunda (t₆) saptandı.

Operasyondan hemen önce (T0), insizyondan sonra (T1), pompa çıkışı protamin sonrasında (T2) ve operasyon sonunda (T3) kan gazı analizi için sol radyal arterden ve pulmoner arterden kan örnekleri alındı.

Bulgular: Demografik özellikleri, ekokardiyografi bulguları ve kan gazı analizleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Hemodinamik değişiklikler açısından KH, OAB ve OPAB'da ki azalmalar Grup D'de daha belirgin olmakla birlikte her iki grupta da azaldı. Kullanılan fentanil miktarları hem indüksiyonda, hem de idamede Grup D'de daha az saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak; pulmoner hipertansif kapak hastalarının cerrahisinde deksmedetomidin kullanımı ile kalp hızı ve ortalama pulmoner arter basıncında düşüşler saptanmış olup, bunun bu grup olguların anestezik yönetiminde bir avantaj oluşturduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda intraoperatif kullanılan narkotik miktarının azaltılmasında deksmedetomidin kullanımının etkin olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Deksmetomidin, pulmoner hipertansiyon, kapak hastalıkları

8. SUMMARY

Hemodynamic Effects of Dexmedetomidine Infusion in Surgery of Valvular Diseases with Pulmonary Hypertension

Aim: The aim of the study was to search hemodynamic effects of dexmedetomidine infusion in surgery of valvular disease associated with pulmonary hypertension.

Materials and methods: The study covers 32 cases over systolic PAB 30 mmHg to apply pulmonary hypertensive valve replacement. These cases are randomly divided into two groups, as dexmedetomidine (Group K, n=16) and control group (Group D, n=16). Prior to the induction, dexmedetomidine in Group D with loading dose 1 µg/kg is applied for 10 minutes, then, 0.4 µg/kg/h infusion dose is employed during the operation. In all cases, prior to anesthesia induction, vena basilica cannulation is accomplished over both arms with 16 G catheter after EKG, and pulseoxymeter monitorization (Drager PM 8040 – CATO Lübeck, Holland). Applying local anesthesia with %1 lidocaine, arterial pressure with 20 G catheter from left radial artery and pulmonary artery monitorization (110 cm Abbott Lab. with thermodilution 7.5 F, 4 lumen) from right internal jugular vein achieved. HR, MAP, CVP, MPAP, PCWP, CI, SVRI, PVRİ values are determined before induction (t₀), after induction (t₁), 30 sec. after entubation (t₂), after incision (t₃), after opening the thorax (t₄), after off pump protamine (t₅) and at the end of the operation (t₆).

Just before the operation (T0), after incision (T1), after off pump protamine (T2) and at the end of the surgery (T3) blood samples are obtained from left radial artery to analyze blood gas.

Results: The groups have no difference in terms of demographic characteristics, echocardiography results and blood gas analysis. Regarding hemodynamic changes, reduction in HR, MAP and MPAP are observed while they are more significant in group D. In group D, less amount of applied fentanyl is observed both for induction and maintenance.

Conclusion: As a result; with the usage of dexmedetomidine in surgery of the valvular disease patients with pulmonary hypertension, reduction in heart rate and average pulmonary arterial pressure are observed and we think that this is an advantage for the anesthetic treatment of such cases. Dexmedetomidine is assumed to be effective in decreasing the amount of narcotic for the intraoperative application.

Keywords: Dexmedetomidine, pulmonary hypertension, valvular diseases.

9. KAYNAKLAR

1. But AK, Türköz A, Durmuş M, Toprak Hİ, Çolak C, Ersoy MÖ. Pulmoner hipertansif mitral kapak darlığında izofluran ve sevofluran'ın hemodinamik etkileri. *Anestezi Dergisi* 2002; 10(3): 193-7.
2. Braunwald E, Grossman W. Pulmoner Hipertansiyon; Heart disease a textbook cardiovascular medicine. Braunwald E, Saunders Comp, Philadelphia 1992;pp. 790-816.
3. Link RE, Desai K, Hein L, et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2 adrenergic receptor subtypes b and c. *Science* 1996; 273:803-5.
4. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB III, Hein JJ, Wellens HJJ. Pulmonary Hypertension. *Hurt's The Heart*, 10th edition. Edited by Rubin LJ. International Edition, Newyork, McGraw Hill, 2001, pp.1607-24.
5. Fischer LG, Aken HV, Bürkle H. Management of pulmonary hypertension: Physiological and Pharmalogical Considerations for Anesthesiologists. *Anesth Analg* 2003; 96:1603-13.
6. Klodell TC. Secondary pulmonary hypertension. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2005; 20: 119-23.
7. Dincer HE, Kenneth WP. Current management of pulmonary hypertension. *Clinical Pulmonary Medicine* 2004; 11:40-53.
8. Blaise G, Langlebelen D, Hubert B. Pulmonary arterial hypertension. *Anesthesiology* 2003; 99:1415-31.
9. Stephen A, Stuart R. Primary pulmonary hypertension: A vascular biology and translational research 'work in progress'. *Circulation* 2000; 102:2781-91.
10. Maloney JP. Advances in the treatment of secondary pulmonary hypertension. *Current Opinion in pulmonary medicine* 2003; 9:139-43.
11. Jackson JM, Thomas SJ. Pulmonary hypertension: Cardiac anesthesia Kaplan JA, Saunders Comp, 4th Philadelphia 1999, pp.925-27.
12. Sims JM. What's new in pulmonary artery hypertension. *Dimensions of Critical Care Nursing* 2003; 22:167-70.
13. Cheever KH. An overview of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2005; 20:108-16.
14. Kinare SG, and Kulkarni HL. Quantitative study of mitral valve in chronic rheumatic heart disease. *Int. J. Cardiol.* 1987; 16:271-3.

15. Olson LJ, Subramanian R, and Ackermann DM. Surgical pathology of the mitral valve: A study of 712 cases spanning 21 years Mayo Clin. Proc. 1987; 62:22.
16. Kumar A, Sinha M, and Sinha DNP. Chronic rheumatic heart disease in Ranchi. *Angiology* 1982; 33:141-5.
17. Waller BF.: Rheumatic and nonrheumatic conditions producing valvular heart disease. In Frankl WS and Brest AN.(eds): *Cardiovascular Clinics. Valvular Heart Disease: Comprehensive Evaluation and Management*. Philadelphia, F.A. Davis. 1986; pp.3-104.
18. Braunwald E. Mitral stenosis;Heart disease a text book of cardiovascular medicine. Braunwald E, Saunders Comp, Philadelphia.1992; pp.1007-8.
19. Leavitt JI, Coats MH, and Falk RH. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: A doppler echocardiographic study. *J.Am.Coll.Cardiol* 1991; 17:1520-4.
20. Halperin J, Brooks KM, Rothlauf EB. Effect of nitrogliserin on the pulmonary venous gradient in patients after mitral valve replacement. *J Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5:34-6.
21. Grosman W. Profiles in valvular heart disease. In Grossman, W and Baim DS. *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1991.
22. McKay CR, Kawanishi DT and Rahimtoola SH. Catheter balloon valvuloplasty of the mitral valve in adults using a balloon tecnique: Early haemodynamics results. *J.A.M.A.*1987; 257:1753-6.
23. Keren G, Etzion T, Sherez J. Atrial fibrillation and atrial enlargement in patientswith mitral stenosis. *Am Heart J.* 1987; 114:1146-50.
24. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB III, Hein JJ, Wellens HJJ. Pulmonary Hypertension. *Hurt's The Heart* ,10th edition. Edited by Rahimtoola SH. International Edition, Newyork, McGraw Hill, 2001, pp.1667-70.
25. Dinardo JA. *Anesthesia for Cardiac Surgery* 2th edition. Edirion by Dinardo JA, 2002, pp.. 109-17.
26. Ross J. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: Implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:811-26.
27. Jackson JM, Thomas SJ. *Valvular heart disease: Cardiac anesthesia* Kaplan JA, Saunders Comp, 4th Philadelphia 1999, pp.727-28.

28. Braunwald E, Grossman W. Valvular Heart Disease; Heart disease a textbook cardiovascular medicine. Braunwald E, Saunders Comp, Philadelphia 1992; pp.1007-77.
29. Douglas BC, Drew BC, Gerald A. Dexmedetomidine Current Opinion in Critical Care 2001; 7:221-6.
30. Hospira, Inc. Lake Forest, Illinois, U.S.A.-Hymodynamics [http:// www.precedex . com](http://www.precedex.com)
31. Aantaa R, Kalli A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel alpha2 adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. Drugs of future. 1993; 18:49-56.
32. Duke P, Maze M, Morrison P. Dexmedetomidine: a general overview. International congress and symposium series-Redefining Sedation 1998;221:11-22.
33. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 - adrenergic agonists. Anesthesiology 2000; 93:1345-9
34. Aanta R, Knto J, Scheinin M, et al. Dexmedetomidine, an alpha2-adrenoreceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecological surgery. Anesthesiology 1990; 73:230-5.
35. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anaesth Pharm Review 1993;1:238-45.
36. Franowicz JS, Arnsten AF. The alpha-2a noradrenergic agonist, guanfacine, improves delayed response performance in young adult rhesus monkeys. Psychopharmacology 1998; 136:8-14.
37. Miller RD, Way WL, Eger E1. The effects of alpha- methyl dopa, reserpin, guanethidine and iproniazid on MAC. Anesthesiology 1968;29:1153-8.
38. Douglas BC, Drew BC, Gerald A. Dexmedetomidine Current Opinion in Critical Care 2001; 7: 221-6.
39. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic and analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg 2000;90:699-705.
40. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans, II: hemodynamic changes. Anesthesiology 1992; 77: 1134-42.
41. Dyck JB, Maze M, Haack C, et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. Anesthesiology 1993; 78:813-20.

42. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
43. Tobias JD. Controlled hypotension in children : A critical review of available agents. *Pediatric Drugs* 2002,47:439-53.
44. Jalonen J, Halkola L, Kuttala K, et al. Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. *J. Cardiothorac Vasc. Anesth.* 1995;9:519-24.
45. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in surgical patients requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4:302-8.
46. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans, I: Sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125-33
47. Duminda NW, Jennifer SN, W. Scott B. Alpha2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta analysis. *Am J Med* 2003; 114:742-52
48. Bhana KNL, McClellan GJ, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59:263-8.
49. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KJ, Kallio A, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:537
50. Lawrence CJ, Prinzen FW AND Lange SD. Hemodynamic and coronary vascular effects of dexmedetomidine in the anesthetized goat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 830-6.
51. Nihill MR, McNamara DG, and Vick RL. The effects of increased blood viscosity on pulmonary vascular resistance. *Am. Heart J.* 1976; 92(1):65-72.
52. Alvarez J, Casas JI, Villar LJM. Isoflurane in pulmonary hypertension and failure of the right ventricle (Abstr) *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1990; 37:127-36.