

138609

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİYESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KARDİYOPULMONER BYPASS SONRASINDA GÖRÜLEN
KOGNİTİF DİSFONKSİYONLAR ÜZERİNE
LİDOKAİN İNFÜZYONUNUN ETKİSİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Hüseyin İlksen TOPRAK
UZMANLIK TEZİ

138609

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd Doç Dr. Türkan TOĞAL

MALATYA – 2001

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kognitif Fonksiyonlar	2
2.2. KPB Sonrasında Kognitif Fonksiyonları Etkileyen Faktörler	3
2.3. Lidokain	7
3. MATERYAL VE METOT	12
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ	27
7. ÖZET	28
8. SUMMARY	30
9. KAYNAKLAR	31

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olguların Demografik Verileri ve Preoperatif Klinik Durumları	17
Tablo 2. KPB Sırasındaki Veriler	18
Tablo 3. Grup I ve II'nin t_0 , t_1 , t_2 , ve t_3 Dönemlerindeki Hemodinamik Verileri	18
Tablo 4. Kognitif Fonksiyon Testlerinin Preoperatif ve Postoperatif Değerleri	19



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda kardiyopulmoner bypass (KPB) sonrası mortalite ve morbiditedeki azalmalara rağmen, KPB sonrası görülen nörolojik ve nöropsikolojik fonksiyonlardaki bozulma insidansında göreceli bir artış vardır. KPB sonrası serebral hasar % 2-5 iken kognitif fonksiyon bozukluğu oranı % 30-80'dir ve etyoloji karmaşıktır (1-5). Etiyolojik faktörler arasında, peroperatif hipotansiyon, yaş, mikroemboli, reperfüzyon, metabolik, genetik faktörler ve inflamasyon bulunmaktadır (1,2,6). Son yıllarda yapılan araştırmalar bu mekanizmaları araştırmaya ve önlemeye odaklanmıştır.

Koroner arter hastaları, KPB sonrasında yüksek ventriküler aritmi insidansına sahiptir. Bu olgularda görülen ventriküler aritmilerin acil tedavisinde ve ventriküler aritmi beklenen olguların profilaksisinde önerilen ilaç lidokaindir (7). KPB'in ardından gelişen ventriküler fibrilasyon insidansında lidokain infüzyonu ile anlamlı azalma olduğunu gösterilmiştir (7).

Bu önemli faydaya rağmen lidokain, klinik dozlardaki kullanımında bile çeşitli yan etkilere sahiptir. En sık santral sinir sistemine ait olan bu yan etkiler plazma lidokain düzeyinden bağımsızdır (8,9).

Bu çalışmanın amacı, KPB geçirecek olan koroner arter hastalarında tedavi ve profilaksi amacıyla klinik dozlarda kullanılan lidokainin, kognitif fonksiyonlara etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kognitif Fonksiyonlar

Kognitif terimi, bilinç, dikkat, uyarıların algılanması, tanınması ve tanımlanabilmesi (algılama), anımsanması (bellek), zaman ve yer içinde oturtulması (yönelim), neden-sonuç bağlantılarının kurulması ve durumun değerlendirilmesi (yargılama), gerçeği değerlendirme ve düşünme yeteneklerini içerir. Bunlardan yönelim (oryantasyon), yerin, zamanın ve kişilerin tanınmasıdır. Bellek ise, yakın ve uzak geçmişi doğru olarak hatırlayabilme yeteneğidir (10).

Wechsler tarafından 1987 yılında kullanıma sunulan Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R) geniş kapsamlı bir bellek testidir. Sözel malzeme ve şekil belleğini, soyut ve somut malzeme belleğini, anlık ve gecikmeli belleği ayrı ayrı ölçebilmektedir (11). Kullanılan test 7 alt testten oluşmaktadır (12):

1. *Kişisel Aktüel Bilgiler ve Oryantasyon* : Bu alanlarla ilgili sorulardan oluşur. Örneğin, kaç yaşındasınız ?, cumhurbaşkanının adı nedir ? gibi.
2. *Zihinsel Kontrol Testi* : Yirmiden geriye sayması, alfabeyi sayması veya üçer üçer sayması gibi işlemlerden oluşur.
3. *Şekilsel Bellek* : Deneğe şekiller gösterilip 5 saniye sonra aynı şeklin içinde yer aldığı şekiller gösterilip denekten ilk şekli göstermesi istenir.

4. *Mantıksal Bellek (MaBel)*: Okunan bir hikayenin hatırlanması istenir.
5. *Çağrışımlarla Sözel Öğrenme (ÇağSözÖğ)* : Çiftler halinde kelimeler (doğu-batı, leylek-makas vb) verilir ve sonra bunlardan ilki söylendiğinde ikincisini deneğin söylemesi beklenir.
6. *Görsel Reprodüksiyon* : Deneğe ayrı kartlar üzerinde bulunan 4 şekil gösterilip, kaldırıldıktan sonra çizmesi istenir.
7. *Sayı Dizisi* : Denekten testi yapanın okuduğu sayıları tekrarlaması istenir (örneğin, 2-4, 4-7-8). Daha sonra da bu sayıları tersten (örneğin, 2-4 dendiğinde 4-2 gibi) söylemesi beklenir.

2.2. KPB Sonrasında Kognitif Fonksiyonu Etkileyen Faktörler

Standardize edilmiş ekipman veya kriterlerin olmaması nedeniyle ekstrakorporeal dolaşım sırasında SSS'nin monitorizasyonu oldukça zordur. Halbuki, kardiyak cerrahi sonrasında gelişen nöropsikiyatrik komplikasyonlar, olgu ve ailesi için yaşam kalitesini kötüleştiren, hastanede kalış süresini uzatan önemli bir sorunu oluşturur. KPB ve cerrahi teknikler ile anestezi yaklaşımındaki büyük iyileşmelere ve ilerlemelere rağmen santral sinir sistemine ait komplikasyonlar, yaygın bir problem olarak varlığını sürdürmektedir. KPB sonrası, mortalite ve morbiditeki azalmalara karşın nörolojik komplikasyonlara bağlı sekeller ve ölümler göreceli olarak artış göstermektedir ve nöropsikiyatrik komplikasyonların insidansı % 80'lere ulaşmaktadır (4,13,14). Nöropsikolojik disfonksiyonların etyolojisi tam olarak saptanamamıştır ve multifaktöryel olduğu kabul edilmektedir. Bu nöropsikolojik bozuklukların büyük bir kısmını kognitif fonksiyonlardaki bozulmalar oluşturmaktadır ve bunların yaklaşık % 35'i bir yıldan fazla sürmektedir (4,13,15).

KPB sonrasında görülen kognitif fonksiyon bozukluğu etyolojisinin saptanamamasına rağmen bazı potansiyel riskler tanımlanmaktadır.

2.2.1. Yaş

Tartışmalı bir faktör olmasına rağmen bir çok araştırmacı artan yaş ile postoperatif kognitif veya nörolojik disfonksiyon arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu belirtmektedir (4,5,15-17). Bir çalışmada 60 yaşından büyük olgularda nöropsikiyatrik komplikasyon riskinin 60 yaşından küçük olgulardakinden 4 kat fazla olduğu bildirilmektedir (18). Ancak altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Embolizasyon insidansının yüksek oranda rastlandığı ateroskleroz ve buna bağlı gizli serebrovasküler hastalıklar yaşla artmaktadır. Bu durum, artan yaşa bağlı postoperatif kognitif bozuklukların kabul edilebilir bir açıklaması olarak gösterilebilir. Stump ve ark'nın çalışmasında (17), koroner arter bypass greftlemesi (KABG) yapılan olgularda, yaş artışı ile serebral embolizasyon insidansı arasında anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir. Buna sebep olarak ileri yaşta artmış arteriyel hastalıklar ve entellektüel kapasitedeki gençlere göre azalmış fonksiyonel rezerv gösterilmiştir. Bir çok araştırmacı tarafından, perioperatif serebral embolinin postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. 1997'de yaptıkları bir çalışmada Hammon ve ark (6), KABG operasyonlarından sonra görülen yeni nörobehavioral bozuklukların ilerleyen yaşla birlikte arttığını saptamış ve artan yaşın aynı zamanda emboli sayısındaki artışla birlikte olduğunu ifade etmiştir. Townes ve arkadaşları (19), yaptıkları prospektif kontrollü çalışmada olgularda meydana gelen nöropsikolojik bozukluklarla yaş arasında direkt bir ilişki tespit etmiştir.

2.2.2. Hipotansiyon

İntraoperatif hipotansiyon ve serebral hipoperfüzyon, postoperatif nörolojik bozukluğun potansiyel bir kaynağı olarak görülmektedir. Her ne kadar kardiyak cerrahi işlemler sonrasında görülen serebrovasküler olayların sebebi olarak hipotansiyona bağlı global hipoperfüzyonu gösteren yeni çalışmalar varsa da son zamanlarda bu fikre ters düşen daha büyük çalışmalar yapılmıştır (13,16).

Nitekim ortalama arter basıncı (OAB) ile kognitif bozulma arasında bir korelasyon saptanmadığını belirten yayınlar vardır (1,20). Bu durum serebral kan akımının otoregülasyonunda ileri yaşlarda görülebilen bozukluk nedeniyle yaşlı olgularda geçerli olmayabilir. Çünkü, 50 mmHg'dan daha düşük OAB'na sahip yaşlılarda kognitif fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (13,21).

Sonuç olarak kardiyak cerrahide KPB sırasındaki OAB'nın, kognitif fonksiyon bozukluğunun esas belirleyicisi olamayacağı belirtilmekte, buna karşın, yaşlı olgularda OAB'nın idame ettirilmesine azami gayret gösterilmesi önerilmektedir (13).

2.2.3. Isı

Isının kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi hala tartışmalı bir konudur. Bir grup çalışmada hipotermi koruyucu bir faktör olarak gösterilirken başka bir grup çalışmada normotermi veya ılımlı hipoterminin koruyucu olduğu ve hipoterminin bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (4,13). Bir çalışmada kognitif bozulmanın normotermik KPB sonrasında görüleceği bildirilmiştir (22). Ancak başka bir çalışmada ise tam bir paralellik bulunmamasına rağmen hipoterminin serebral koruyucu bir faktör olabileceği ifade edilmektedir (23).

2.2.4. Embolik Olaylar

Uzun süreden beri, embolik olaylar, embolilerin sayısı ile bağlantılı olarak kardiyak operasyonlardan sonra ortaya çıkan nörolojik ve kognitif fonksiyon bozukluklarına neden olan bir faktör olarak düşünülmektedir (4,13,21,24,25). Embolinin büyüklüğüne göre klinik bozulmaktadır. Makroembolide klinik inme belirtilerinden oluşurken mikroembolide daha çok hafif kognitif değişiklikler görülür (15). Pugsley ve ark (24) yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, mikroemboli sayısı 200'ün altında olduğunda nöropsikolojik defisit oranı % 8.6 iken, bu sayının binin üzerine çıkması ile nöropsikolojik defisit oranının % 43'e ulaştığını bildirmektedir. Başka bir çalışmada Hammon ve ark (6), artan yaşla

emboli sayısındaki artışın paralel olduğu ve sonuçta da embolik olaylarda bu artışın postoperatif nörolojik bozukluk sıklığını arttırdığı sonucuna varmıştır.

2.2.5. Genetik Faktörler

Alzheimer hastalığının geç başlangıçlı ve sporadik formlarının gelişiminde bilinen bir risk faktörü olan apolipoprotein E-4'ün, kardiyak operasyonlar sonrasında görülen kognitif değişikliklerde de rolü olabileceği düşünülmüş ve bu yönde araştırmalar yapılmıştır (3,26). Nitekim bir çalışmada Tardiff ve ark (26), apolipoprotein E-4 allelinin, yani genotipin de kardiyak cerrahi sonrasında görülen kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın bir göstergesi olabileceğini belirtmiştir.

2.2.6. Medikal Hikaye ve İlaçlar

Diyabetes mellitus (DM) varlığında nörolojik komplikasyon sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (3,15). Bu durumun özellikle insüline bağımlı DM'de olduğu rapor edilmektedir (5).

KABG operasyonuna giden ileri yaştaki olgularda, aterosklerotik hastalıkların varlığı, KPB sırasında, hem serebral oteoregülasyonun azalmasına hem de embolik olayların artmasına bağılı olarak nöropsikolojik komplikasyonların artışına neden olabilir (2,6).

Mevcut kardiyak hastalığın şiddeti de nöropsikolojik bozukluk insidansını arttıran bir faktör olabilir (4).

Millar ve ark (27), operasyon öncesinde varolan depresyonun da KABG sonrasındaki nöropsikiyatrik durumun majör bir belirleyicisi olduğunu belirtmektedir.

Operasyonda kullanılan anestezi yöntemi ve anestezi ilaçları da kognitif bozukluğa yol açan faktörler olarak gösterilmektedir (13). Yöntem olarak genel anestezinin, ilaç olarak ise atropin ve benzodiazepinlerin kognitif bozukluğa yol açtığı belirtilmektedir (13). Bu bozukluk özellikle hafızada belirgindir.

2.2.7. KPB ve Süresi

KPB'nin kendisinin muhtemelen embolik olaylar sonucunda nörolojik ve nöropsiyatrik bozuklara yol açan bir etken olduğu belirtilmektedir. Dieler ve ark (25), KPB'lı ve KPB'sız KABG uygulanan olgularda kognitif bozuklukları karşılaştırmış ve KPB grubunda % 90'a varan oranda bozulmaya gözlenirken, KPB'sız grupta hiç bozulma olmamasını direkt KPB'nin etkisine bağlamıştır. Buna ilave olarak uzun KPB süresinin de SSS disfonksiyonu insidansındaki artışla birlikte olduğunu bildirenler vardır (5,15). Kuroda ve ark da (18), uzun süreli KPB sonucunda embolik olayların insidansındaki artışın, SSS komplikasyonlarına katkıda bulunan faktörlerden biri olduğunu belirtmiştir.

Ancak KPB ile SSS komplikasyonları arasında ilişki olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (2,3).

2.2.8. Diğerleri

Bunlar, eğitim düzeyi (5), intraoperatif ve KPB sırasında oluşan PaO₂ düşüklüğü (3,16), hastanede yatış süresi (3) ve hipokapni ile serebral vazokonstriksiyona neden olan hiperventilasyon (16) kognitif bozukluğa yol açan faktörler olarak gösterilmektedir.

2.3. Lidokain

Lidokain, kimyasal adı 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) olan, antiaritmik ve lokal anestezi olarak kullanılan, amid yapıda bir ilaçtır (7-9, 28-30). Antiaritmik bir ajan olarak kullanıma girmeden önce 20 yıldan daha uzun bir süredir lokal anestezi olarak kullanılmıştır.

2.3.1. Farmakolojik Etkileri

Lidokain, karmaşık elektrofizyolojik etkileri olan bir ajandır. Yavaş potasyum kanallarının inaktivasyonunu yavaşlatarak Purkinje liflerinin otomatisitesini azaltır. Purkinje liflerinde aksiyon potansiyelinin (AP) süresini kısaltması nedeniyle lidokain, diğer antiaritmik ilaçlardan farklıdır. Lidokain, hızlı sodyum kanallarını inhibe eder. Ayrıca normal Purkinje ve kas liflerindeki hızlı sodyum kanallarının zaman ilişkili düzelmesini yavaşlatan tek majör ilaçtır. Sonuçta, refraktör periyot / AP oranını artırır (28-31). AP süresi kısalırken diyastol süresi uzar (29,30). Ventiküler fibrilasyon eşliğini yükseltir (30).

Lidokain, kalbin kasılma gücünde kinidin veya prokainamidden daha az bir depresyona neden olur. Aynı zamanda bir vazodilatördür; ancak İV verildiğinde hipotansiyon oluşturacak kadar etkili değildir (28,30).

Lokal anestezik olarak sodyum kanallarını bloke ederek sinir impulslarının oluşumunu ve iletimini önler (30,31).

Lidokain kan-beyin bariyerini pasif difüzyonla kolayca geçer (30,32).

2.3.2. Farmakokinetik

Lidokain, yüksek oranda karaciğerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar (28,29). Bu nedenle parenteral yoldan verilir. Redistribüsyonu nedeniyle, tek İV bolus dozunun etki süresi yaklaşık 20 dakikadır. İlk dozunun takiben genellikle infüzyon şeklinde verilmeye devam edilir. Dengeye ulaştıktan sonra plazma yarı ömrü yaklaşık iki saattir (8,28-30,33). Bu kısa plazma yarı ömrü sayesinde lidokain minimum efektif kan seviyesi için titre edilebilir (28). % 60-80 oranında proteine bağlanır (30). Terapötik düzeyi 1.2 – 5.5 µg.mL⁻¹'dir (9,28-31,33-35). İM verilimle de antiaritmik etkisi görülebilir. Ancak bu yolla kan düzeyinin kontrolü zordur (28).

Metabolizması, karaciğerde karışık fonksiyonlu oksijenaz sisteminde dealkilasyonla olur ve monoetilglisinksilidid (MEGX) ile glisinksilidid'e dönüşür. Lidokainin % 90'ı idrardan metabolitler şeklinde, % 10'u da değişmeden atılır

(8,28,30). İlk metaboliti olan (MEGX), antiaritmik olarak lidokaine yakın bir etki gücüne sahiptir. SSS'ne stimulan etki gösteren bir ajandır. MEGX'in plazma yarı ömrü lidokaine göre hafifçe uzundur; bu nedenle uzun süreli infüzyonlardan sonra lidokainin terapötik ve toksik etkilerinde bazı rolleri olabilir (28). İdrardaki primer metaboliti bir konjugat olan 4-hidroksil-2,6-dimetilanilindir (8,30).

Lidokainin plazma yarı ömrü olgunun sirkülatuar durumundan önemli oranda etkilenir. Lidokainin kinetiği, hipotermi, hipovolemi, periferik vazokonstriktörler ve hemodilüsyon gibi fizyolojik faktörlerden etkilenir (36). Ayrıca lidokain, karaciğerden her geçişte büyük oranda metabolize olduğundan veya kandan ekstrakte edildiğinden karaciğer kan akımını bozan ortostatik hipotansiyon ve kalp yetmezliği de lidokain klirensini değiştirir (28-30,36). Karaciğer hastalarında klirensi belirgin azalır ve eliminasyon yarı ömrü iki kat veya daha fazla artar (29,30). β bloker ve simetidin kullanımı da lidokainin klirensini azaltmaktadır (30,33,36).

Renal hastalıklar, lidokain farmakokinetiğine fazla bir etki oluşturmazlar (29,30).

2.3.3. Yan Etkiler

Lidokainin yan etkileri yaygındır. Plazma lidokain düzeyinin bu yan etkilerle çok zayıf bir ilişkisi vardır ve hatta terapötik dozlarda bile bunlara benzer yan etkiler oluşturabilir (8,9,31,33-35). Genel olarak bu yan etkiler, kulak çınlaması, parestezi, disoryantasyon, sedasyon, somnolans, halüsinasyon, hipotoni, saçma konuşma, psikoz, konfüzyon, tremor, bulantı-kusma, sinus bradikardisi gibi geniş bir yelpazede ve % 7-39 oranında görülür (8,9,29,30,34,35,37). Terapötik düzeyinin 1.2 – 5.5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ 'dir ve bu değer in üzeri toksik düzeydir. Buna karşın lidokainin toksik etkilerinin 10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ düzeyin üzerinde başladığını bildiren yayınlar da mevcuttur (31,37). Bu farklılık belki de lidokainin SSS üzerine olan etkisinin, dual aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkmasından kaynaklanmaktadır: yüksek ve düşük dozlarda fonksiyon ve metabolizma üzerine depresif ve orta dozlarda konvülsiyonda olduğu gibi uyarıcı etkisi söz konusudur (32,35). Nitekim bazı çalışmalarda, lidokain intoksikasyonunun

semptom ve bulguları, SSS'nin eksitasyon (epileptiform EEG, tremor, kas seğirmeleri gibi) ve depresyon (geçici bilinç kaybı, uyuklama gibi) belirtilerinin birlikte kliniğe yansması şeklindedir (9,31,37,38).

Lidokainin en önemli toksik etkileri SSS'ne ait olanlardır. Tüm diğer lokal anestezikler gibi lidokain de bir SSS stimulanıdır. Paradoksal görünebilmesine karşın, terapötik kan düzeylerinde, SSS stimulasyonundan ziyade uyku hali oluşturur. Kan düzeyinin biraz daha artışı anksiyeteye ve yüz kasları ile ekstremite kaslarında seyirmelere neden olur. Eğer kan düzeyinde daha fazla yükselmeye izin verilirse konvulsiyona yol açar (28-30,33,35,39).

Yaşlı olgular toksik etkilere daha hassas olabilir ve $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$ düzeyinin altında bile uyusukluk, uyuklama, başdönmesi ve saçma konuşma gibi belirtiler gösterebilir (28). Hatta tek doz bolus enjeksiyon hızlı yapıldığında da bu bulguları yaşlı olgularda gözlemek mümkündür (29).

SSS'ne göre daha dirençli olmasına karşın KVS'e ait toksisite belirtileri de görülebilir. Bunlar bradikardi, hipotansiyon, aritmi ve hatta kardiyak arrest gibi depresyon bulgularıdır (8,9,29,30,34,35,39).

Bazı olgularda ise ilaca karşı çok nadir de olsa idiosinkrazik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir (28,30).

2.3.4. Terapötik Kullanım

Yirminci yüzyılın ortalarından bu yana da lokal anestezik olarak kullanılmaktadır. Lidokain aynı zamanda klas I-B antiaritmiktir ve akut miyokard infarktüsü, açık kalp cerrahisi ve digitale bağlı gelişen ventriküler aritmilere karşı oldukça etkilidir (27,30). Ventrikül kaynaklı aritmilerin tedavisinde ve akut miyokardiyal infarktüs sonrası görülen ventriküler fibrilasyonun profilaksi ve tedavisinde ilk seçenek lidokaindir (7,28-30); KPB sonrasında ventriküler aritmi sıklığı lidokain kullanımı ile azalmaktadır (7). Atrial aritmilerde ise etkisizdir (28).

Direkt İV enjeksiyon için 50-100 mg verilir. İstenen etki oluşmadığı takdirde, 5 dakika sonra tekrarlanabilir. Ancak bir saat içinde 200-300 mg'dan daha fazla verilmemelidir (30).

Terapötik düzeyi elde etmek için 1 mg.kg^{-1} bolus dozu takiben $1-4 \text{ mg.dk}^{-1}$ lik infüzyonla devam etmek gerekir (30,33). İnfüzyon solüsyonu kullanılmadan hemen önce aseptik şartlarda % 5 dekstroz içinde hazırlanmalıdır. Bu şekilde 24 saat süresince stabil kalır. 24 saatlik infüzyondan sonra lidokainin yarı ömrü uzadığı için infüzyon hızı ya azaltılmalı ya da kesilmelidir (30).

Uygun dozlarda dolaşıma girdiğinde santral bir sedatif ve analjezik etki oluşturur (8) ve bu serebral depresif etkisinden dolayı status epileptikus tedavisinde önceleri kullanılmıştır (30,32,34).

2.3.5. Kontrendikasyon

Adams-Stokes sendromlu hastalarda ve pacemaker olmayan sinoatriyal, atriyoventriküler ve intraventriküler kalp bloklü olgularda kontrendikedir. Aşırı duyarlılığı olan olgularda kullanımından kaçınılmalıdır. Lidokain ayrıca ponksiyon bölgesinde inflamasyon veya enfeksiyon olan olgularda, septisemi, şiddetli hipertansiyon, spinal deformite ve nörolojik hasar varlığında da kontrendikedir. Wolff-Parkinson-White sendromu, bradikardi ve inkomplet kalp bloğunda, mevcut olayı şiddetlendirebileceğinden dikkatle kullanılmalıdır (30).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, hastane etik kurul onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı'nda, mart 2001 ile ağustos 2001 tarihleri arasında, koroner arter hastalığı nedeniyle koroner bypass ameliyatı yapılacak, 40-70 yaş arası, ejeksiyon fraksiyonları (EF) % 40 ve üzerinde, New York Heart Association (NYHA) fiziksel durum skorları < IV, serebrovasküler hastalığı (geçirilmiş strok, semptomatik üfürüm, geçici iskemik atak hikayesi), alkol kullanımı, psikiyatrik hastalık, kontrol altına alınamamış hipertansiyon (diyastol > 110 veya tedavi için hospitalize edilmesi), renal hastalık (kreatinin > 1.8 mg.dL⁻¹), kanama diyatezi ve kapak hastalığı olmayan 20 olguda gerçekleştirildi. Nörodejeneratif hastalıklar, majör depresif bozukluklar, klas IV konjestif kalp yetmezliği, siroz ve diğer hayatı tehdit eden hastalıklar ile elektrolit bozukluğu çalışma dışına alma kriterleri olarak alındı. Ayrıca intraoperatif ve postoperatif dönemde indüksiyon ve krosklemp kaldırılması sırasında lidokain yapılmasının dışında, endikasyon konularak fazladan lidokain yapılan olgular çalışmadan çıkarıldı. Tüm olgular kullandıkları kardiyak ilaçlara operasyon sabahı da dahil olmak üzere devam ettiler.

Anestezi ve Cerrahi Protokol

Premedikasyon amacıyla, tüm olgulara 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⁻¹ oksijen verilmeye başlandı ve yaş, cins, boy, ağırlık gibi demografik verileri kaydedildi. Anestezi indüksiyonuna başlamadan önce, EKG ve pulse oksimetri monitörizasyonunu (Drager PM 8040-CATO Lübeck, Holland) takiben 16 G kanülle her iki koldan vena basilica kanülasyonu sağlandı. % 1'lik lidokain ile lokal anestezi yapılarak sol radial arterden 20 G kateterle sürekli arteriyel basınç monitörizasyonu gerçekleştirildi. Anestezi indüksiyonu, 1 mg.kg⁻¹ lidokain uygulanmasını takiben 5 µg.kg⁻¹ fentanil sitrat, 2 mg.kg⁻¹ tiyopental ile sağlanıp entübasyonu kolaylaştırmak için kas gevşetici olarak 0.15 mg.kg⁻¹ cisatrakuryum kullanıldı. Olgular, P_{ET}CO₂ değerleri 30 ile 35 mmHg arasında olacak şekilde, tidal volüm 8-10 mL.kg⁻¹ ve frekans 10-12 ile kontrollü ventilasyona alındı (Drager RS 232 C Medibus, Lübeck, Holland, 1994). Anestezi idamesi, fentanil sitrat 20 µg.kg⁻¹'a tamamlanarak ve % 100 O₂ + % 0.5-1.0 konsantrasyonda izofluran ile sağlandı.

İndüksiyon sonrasında, sağ internal juguler venden pulmoner arter monitörizasyonu için swan-ganz kateteri (Termodilüsyonlu 7.5 F, 4 lümenli, 110 cm, Abbott lab.) yerleştirildi. Pulmoner arter kateteri yerleştirildikten sonra, kalp hızı (KH), ortalama arter basıncı (OAB), santral venöz basınç (SVB), ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) ve pulmoner kapiller oklüzyon basıncı (PKOB) saptandı. Kardiyak output cihazı (3300 Cardiac output computer Abbott lab. North Chicago IL. 60064 USA) ile kardiyak output (KO), kardiyak indeks (Kİ), pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI), sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI) ölçümleri yapıldı, KPB öncesi bazal değerler (t₀) olarak kaydedildi. Ayrıca KPB bitiminden ve protamin verilmesinden 5 dakika sonra (t₁), operasyon bitiminde (t₂) ve operasyon bitiminden 24 saat sonra (t₃) tekrarlandı ve kaydedildi. Bu ölçümler termodilüsyon metodu ile 10 mL 24 °C steril serum

fizyolojik kullanılarak yapıldı. Ölçümler üç kez tekrarlanarak ortalama değerler alındı. Tüm olgularda rektal ve özefagiyal ısı takibi yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm olguların operasyonları standart cerrahi teknik ile aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirildi. Mediastinum median sternotomi ile açıldı. Rutin olarak sol ön inen arter (LAD) anastomozu için sol internal mammarian arter (LİMA), diğer damarlar için de safen ven kullanıldı. Aortik kanülasyondan önce, üç mg.kg⁻¹ heparin İV verilerek ACT'nin 480 saniyenin üzerinde olması sağlandı. Yarım saat aralarla ACT bakılarak gerektiğinde ilave heparin yapıldı. KPB sonrasında heparin nötralizasyonu için heparin/protamin oranı 1/1.3 olacak şekilde protamin en az üç dakikada verildi.

Tüm olgularda membran oksijenatör (Dideco D 708 Simplex, 41037 Mirandola (MO) Italy), roller pompa (Cobe Cardiovascular INC, Arvada CO 80004-3599 USA) ile non-pulsatil akımla, 40 µ arteryel filtre (Dideco D 734 Micro 40, 41037 Mirandola (MO) Italy) kullanılarak, debi ortalama 2.4 lt.m⁻² olacak şekilde kullanıldı. KPB sırasında OAB 50-70 mm-Hg arasında tutuldu ve bunun için gerektikçe efedrin veya nitrogliserin kullanıldı. KPB için prime solüsyonu olarak 25 mL.kg⁻¹ ringer, 150 mL % 20'lik mannitol, 25 mg heparin kullanıldı ve antibiyotik olarak ceftizoxime (cefizox[®] flakon, Eczacıbaşı, İstanbul) bir gram ilave edildi. KPB sırasında hematokrit 21-24 arasında tutuldu ve tüm olgulara hafif sistemik hipotermi (31-33°C) uygulandı. Kros klemp alınmadan 5 dakika önce ısınma başlatıldı ve rektal ısı 36°C olduktan sonra pompadan çıkıldı.

Miyokardiyal koruma için tüm olgularda kan kardiyoplejisi kullanıldı. Bunun sağlamak için, bir kristalloid 4 kan oranında karışım sağlayacak kan kardiyoplejisi sistemi (Medtronic CardioTerm™ CT 400 BR CA 92807 USA) kullanıldı. Kros klemp konulduktan sonra aortik kökten koronerlere antegrad, yüksek potasyumlu (20 mEq.L⁻¹) soğuk (10°C) kardiyopleji solüsyonu verildi. İndüksiyondan sonra kardiyopleji retrograd kanülünden her 20-25 dakikada bir düşük potasyumlu (10 mEq/L) olarak tekrarlandı. Son distal anastomozdan önce sıcak kan kardiyoplejisi (37°C) ile retrograd kanülden hotshot uygulandı.

Pompadan çıkıldıktan sonra ventriküler fibrilasyon (VF) görülen olgular 10 jul ile defibrile edilip rastgele olarak iki gruba ayrıldılar: 100 mg.5 ml⁻¹ lidokain

(Aritmal® %2, Haver İlaç Sanayi, İstanbul) İV verilen ve 1 mg.dk⁻¹ infüzyon şeklinde devam edilen (Grup I, n=10) ve 5 ml normal salin verilen grup (Grup II, n=10). VF ritminden çıkmayan ve tekrar defibrile edilmesi gereken olgular çalışmadan çıkarıldı. Çalışmada kullanılacak infüzyon solüsyonları operasyona katılmayan ancak çalışmada olan bir anestezi uzmanı tarafından 50 ml % 5 Dekstroz içinde hazırlandı. Grup I'de solüsyona 500 mg lidokain (Aritmal® %10, Haver İlaç Sanayi, İstanbul) ilave edilirken grup II'de bir şey ilave edilmedi. Solüsyonlar çift kör olarak, defibrilasyondan hemen sonra 0.1 mL.kg⁻¹.saat⁻¹ hızında (lidokainin 1 mg.dk⁻¹ dozuna eşit) başlandı. İnfüzyonlara 24 saate tamamlanacak şekilde yoğun bakımda da devam edilerek bu sürenin sonunda kesildi. Çalışma sonuçlanıncaya kadar tekrar VF ritmi gelişenler ve/veya > 5 atım.dk⁻¹ ventriküler aritmi görülerek medikasyon alan olgular çalışma dışı bırakıldılar.

Olgulara serum potasyum düzeyini 4.0 mmol.L⁻¹'nin, hemoglobin düzeyini de 10 gr.dL⁻¹'nin üzerinde tutacak şekilde gerektiğinde potasyum ve eritrosit süspansiyonu verildi.

Nöropsikolojik Değerlendirme

Olgular, uzman bir psikiyatrist tarafından operasyondan bir gün önce (t_i) görülerek, kognitif fonksiyonlar için değerlendirildi ve kaydedildi. Aynı işlem operasyon bitiminden 24 saat sonra (t_s) ve postoperatif 7. gün (t_t), olguların hangi grupta olduğunu bilmeyen aynı uzman psikiyatrist tarafından tekrarlandı. Olgularda, nöropsikolojik test sınıfından, görsel ve sözel öğrenme ve hafızayı değerlendirmek amacıyla Wechsler Bellek Skalası-Geliştirilmiş Formu (WMS-R) kullanıldı (11,12).

İstatistik

Her iki gruptaki olguların yaş, ağırlık, boy ve aorta kros-klemp zamanı (AKZ), toplam bypass süresi (TPZ), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve intraoperatif en düşük

ısı değerleri bağımsız student-t testi ile karęılařtırıldı. Olguların cinsiyet ve preoperatif dönemde kullandıkları ilaçlar ki-kare testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

Gruplar arasında t_i , t_s ve t_t dönemindeki tüm nörolojik fonksiyon skorlarının, toplam skorların, hasta damar sayılarının ve NYHA skorlarının karęılařtırılmasında ise Mann-Whitney U testi, grup içi, t_i , t_s ve t_t dönemindeki tüm nörolojik fonksiyon skorlarının ve grup toplam skorlarının karęılařtırılmasında Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. Gruplardaki hasta damar sayısı ve NYHA fiziksel durum skorları medyan (alt değer - üst değer), nörolojik fonksiyon skorları medyan olarak verildi.

Grupların indüksiyon öncesi (t_0), pulmoner by-pass sonrası (t_1), operasyon sonu (t_2) ve operasyondan 24 saat sonraki (t_3) KH, OAB, SVB, OPAB, PKOB, KO, Kİ, PVRI ve SVRI hemodinamik verileri "Tekrarlı Ölçümlerde-ANOVA testi" ile; gruplar arası t_0 değerlerinin önce varyansları Levene testi ile araştırıldı ve buna göre eēit veya eēit olmayan varyanslı bağımsız Student t -testi ile karęılařtırıldı. Tüm değerlendirilmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler, preoperatif klinik durumları, KPB süresi, AKZ ve KPB sırasındaki en düşük ısılar bakımından istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). Tablo 1’de her gruptaki olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık) ve preoperatif klinik durumları (NYHA skoru, hasta damar sayısı, kullandıkları ilaçlar ve EF) verildi. KPB süresi, AKZ ve KPB sırasındaki en düşük ısılar ise tablo 2’de gösterildi.

Tablo 1. Olguların Demografik Verileri ve Preoperatif Klinik Durumları

<i>Parametreler</i>	<i>Grup I</i>	<i>Grup II</i>	<i>P</i>
Yaş	60 ± 10.6	59 ± 9.8	AD
Cinsiyet (E / K)	6 / 4	7 / 3	AD
Boy (cm)	164 ± 7.9	168 ± 5.8	AD
Ağırlık (kg)	71 ± 9.3	68 ± 10.8	AD
NYHA	2 (2-3)	2 (2-3)	
Hasta Damar Sayısı	3 (2-3)	3 (2-4)	
Beta Bloker Kullanımı	6	7	AD
Nitrat	5	4	AD
EF (%)	52.8 ± 10.3	50.7 ± 6.7	AD

AD : Anlamlı değil.

Tablo 2. KPB Sırasındaki Veriler

<i>Parametreler</i>	<i>Grup I</i>	<i>Grup II</i>	<i>p</i>
KPB süresi (dk)	101 ± 21.5	98.8 ± 15.4	AD
AKZ (dk)	68 ± 22.6	67.7 ± 16.4	AD
Isı (°C) (KPB'daki en düşük)	32.4 ± 0.7	32.6 ± 0.4	AD

AD : Anlamli değil.

Tablo 3. Grup I ve II'nin t₀, t₁, t₂, ve t₃ Dönemlerindeki Hemodinamik Verileri

Parametreler		t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	P
KH	Grup I	71±10.7	100±14.2	109±22.2	102±5.9	< 0.05*
	Grup II	62±7.4	102±11.4	105±9.9	93±13.3	< 0.05*
OAB	Grup I	91±8.2	81±9.2	81±5.8	89±5.8	< 0.05 ⁺
	Grup II	91±7.8	76±2.6	77±6.2	85±10.3	< 0.05 ⁺
SVB	Grup I	10±1.4	10±2.4	10±1.9	11±3.1	AD
	Grup II	11±1.2	10±2.1	11±1.9	11±2.3	AD
OPAB	Grup I	18.7±2.9	16.5±0.9	18.7±3.9	18.1±3.4	AD
	Grup II	19.2±2.9	18±3.3	17.8±3.6	19±5	AD
PKOB	Grup I	12.2±2.4	10.8±2.4	12.7±2.5	12.0±2.5	AD
	Grup II	14.1±2.0	13.5±1.2	13.2±1.1	14.0±3.1	AD
KO	Grup I	4.1±0.9	4.3±1.1	4.5±0.6	4.2±0.4	AD
	Grup II	4.1±0.6	5.61±0.4	4.7±0.4	4.3±0.8	AD
Ki	Grup I	2.49±0.2	2.50±0.5	2.56±0.4	2.44±0.2	AD
	Grup II	2.34±0.2	2.63±0.2	2.70±0.2	2.48±0.3	AD
PVRİ	Grup I	83±23.7	79±18.1	73±19.5	92±17.8	AD
	Grup II	79±20.9	69±12.0	64±21.3	65±20.4	AD
SVRİ	Grup I	1022±272	873±201	871±116	926±101	AD
	Grup II	959±44	858±143	890±120	938±70	AD

* : t₀' a göre diğer tüm zamanlarda anlamlı artma, ⁺ : t₀' a göre t₁ ve t₂' de anlamlı azalma, AD: Anlamli değil.

Çalışmaya alınan olguların t_0 , t_1 , t_2 ve t_3 dönemlerindeki bazal KH, OAB, SVB, OPAB, PKOB, KO, Kİ, PVRİ ve SVRİ hemodinamik verileri tablo 3'te gösterildi. Her iki grup arasında bazal değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Ancak KPB öncesindeki (t_0) değerlere göre diğer zamanlardaki ölçümlerde her iki grupta da KH ve OAB değerlerinde anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.05$). Her iki grupta da KH'nda t_0 'a göre diğer ölçümlerde istatistiksel olarak artış saptanırken, OAB'nda t_0 'a göre t_1 ve t_2 'de anlamlı bir azalma saptandı.

Her iki grup birbiri ile kıyaslandığında t_1 dönemindeki kognitif fonksiyon skorlarının her biri için ve toplamda benzerlik gösterdiği ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Kognitif Fonksiyon Testlerinin Preoperatif ve Postoperatif Değerleri

Testler		t_1	t_2	T_t	p
Oryantasyon	Grup I	7	6	7	AD
	Grup II	7	7	7	AD
Zihinsel Kontrol	Grup I	2	2	2	AD
	Grup II	4	4	4	AD
Şekilsel Bellek	Grup I	4	4	4	AD
	Grup II	4	4	4	AD
Mantıksal Bellek	Grup I	3	2	3	< 0.05*
	Grup II	1	1	1	AD
Çağrışımlı Sözel Öğrenme	Grup I	3	2	3	< 0.05*
	Grup II	2	2	3	< 0.05*
Görsel Reprodüksiyon	Grup I	2	2	2	AD
	Grup II	3	2	3	AD
Sayısal Bellek	Grup I	1	1	1	AD
	Grup II	0	0	0	AD
Toplam	Grup I	22	21	22	< 0.05*
	Grup II	20	19	21	AD

AD : Anlamlı değil, * : Anlamlı farklılık t_1 ile t_2 arasındadır.

Grup I'de t_2 'de değerlendirilen MaBel ve ÇağSözÖğ testlerinde anlamlı skor azalması ($p<0.05$) dışında diğer alt testlerde değişiklik saptanmazken, kognitif fonksiyon skorlarının toplamda t_2 'de t_1 'ye göre anlamlı olarak azalmış olduğu saptandı ($p<0.05$).

Grup II'de yapılan alt testlerden sadece ÇağSözÖğ'de, t_5 'de t_1 'ye göre anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$). Diğer alt testlerin her birinin ve toplam skorlarının t_5 'de t_1 'ye göre bir değişiklik saptanmadı.

t_1 döneminde yapılan kognitif fonksiyon testlerinin skorları, t_1 dönemindeki skorlarla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0.05$).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, 100 mg bolus dozu takiben 1 mg.dk⁻¹'lık standart lidokain infüzyonu, KPB ile KABG cerrahisi yapılan olgularda kognitif fonksiyon bozukluğunu arttırıcı bir etki oluşturabileceği kanısına varılmıştır.

Son yıllarda KPB olan olgularda görülen nöropsikolojik bozuklukların insidansında göreceli olarak bir artış saptanmaktadır (1,4,13,14). % 80'lere varan bu komplikasyonun büyük bir kısmını kognitif fonksiyonlardaki bozulma oluşturmaktadır (4,13,15). Nedene yönelik araştırmalar devam etmektedir ancak kesin bir etyolojik faktör gösterilememektedir; İleri yaş (>70), DM ve geçirilmiş serebrovasküler olay gibi medikal problemler, intraoperatif dönemde gelişen embolik olaylar, uzun KPB süresi, KPB sırasında gelişen hipotansiyona bağlı serebral hipoperfüzyon üzerinde durulmaktadır (3,4).

Çalışmamıza dahil olan olguların yaş ortalaması grup I'de 60 ± 10.6 , grup II'de ise 59 ± 9.8 idi. Olgular ileri derecede yaşlı (>75) değillerdi ve DM veya geçirilmiş serebrovasküler atak hikayesi yoktu. KABG olgularında nöropsikiyatrik bozukluk açısından en riskli grubun ileri yaş grubundaki olgular olduğu ifade edilmektedir (4-6,13,19). Murkin ve ark çalışmalarında (5), postoperatif 7. günde yaptıkları kognitif fonksiyon değerlendirmesinde kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın yaptıkları analizler sonucunda artan yaşla korele olduğunu belirtmektedir. Benzer şekilde Hammon ve ark da (6) yaptıkları çalışmada 50 yaşın altındaki olgularda birinci haftada nöropsikolojik bozukluk insidansının 70

yaşın üstündeki olgulara göre daha düşük olarak saptamıştır. Operasyon tipi (koroner-kapak) ve KPB parametreleri (TPZ, AKZ, hipotansiyon, ısı, Pco₂, hematokrit) ile nöropsikiyatrik bozukluk arasında bir ilişki olmadığını saptayan Townes ve ark (19), olumsuz sonucun bir tek ileri yaşla korele olduğunu belirtmiştir. Bu verilere rağmen artan yaşın kognitif fonksiyonlarda bozulma görülme riskini arttırmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Selnes ve ark'nın çalışmasında (3), kognitif fonksiyonlardaki değişimin artan yaş ile birlikte olmadığı belirtilmektedir. Ancak Selnes'in çalışmasında, olguların yaş ortalamasınının 63 olması, bu çalışmanın bu tip bir yorumla sonuçlanmasını kısıtlayan çok önemli bir faktördür.

Çalışmamızda hem grup I hem de grup II'de KPB öncesine kıyasla KPB sonrası ölçümlerde KH ve OAB değerlerinde anlamlı bir farklılık (KH' nda artış, OAB'ında azalma) varken diğer hemodinamik parametrelerde (SVB, OPAB, PKOB, KO, Kİ, PVRİ ve SVRİ) böyle bir farklılık yoktu. KH ve OAB değerlerindeki bu değişiklik her iki grupta benzer olduğundan bu değişikliğin lidokainden ziyade KPB'in etkisine bağlamak daha doğru olacaktır. Rinne ve Kaukinen (40), standart dozda lidokain infüzyonu verilen bir grupla kontrol grubu arasında Kİ bakımından bir fark bulamamıştır. Baraka ve arkadaşları (41) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise KABG operasyonu geçiren olgularda krosklemp kaldırılmadan iki dakika önce verilen 100 mg lidokainin KO'ta bir artışa yol açtığı sonucuna varılmıştır. Ancak lidokainin aşırı yüksek plazma seviyeleri KO, SVR, KH ve OAB'da depresyona ait değişikliklere neden olur (28,30,35).

KPB sırasındaki kan basıncı düşüklüğünün kognitif fonksiyonlar üzerine olan bozucu etkisi tartışmalı olmasına karşın Newman ve ark (1) böyle bir etki saptayamamış ancak ileri yaştaki olgular için KPB sırasında ısınma döneminde oluşacak hipotansiyonun önemli bir risk faktörü olabileceğini belirtmiştir.

Hem membranöz oksijenatörlerin kullanımı hem de arteryel filtre kullanımı ile daha az mikroembolik olay meydana gelir (4). Pugsley ve ark (24), arteryel filtre kullanımı ile mikroembolilerin sayısının azalacağı, dolayısı ile de nöropsikolojik bozukluk insidansında bir düşme olduğu sonucuna vardıklarını belirtmektedir. Hammon ve ark (6) çalışmalarının sonucunda, KPB sonrasında görülen

nöropsikolojik bozukluk oluşumuna yaşın yanısıra emboli sayısının da bir risk faktörü olarak katkıda bulunduğunu ileri sürülmektedir. Ayrıca mikroembolilerin, postoperatif nöropsikolojik fonksiyon değişmelerine yol açan dominant bir faktör olduğunu ifade edilmektedir. Biz tüm olgularda KPB'da membranöz oksijenatör ve arteryel filtre kullandık.

Olgularımızın KPB boyunca vücut ısıları birbirine benzerdi. Tüm olgulara ılımlı hipotermi (31-33 °C) uyguladık. Postoperatif nörolojik sonuçlar üzerine KPB sırasında vücut ısısının etkisi tartışmalıdır. Schell ve ark (22), KPB sırasında vücut ısısının 22.3 – 31.8 °C arasında değişmesine karşın, bu değişikliklerin kognitif fonksiyonlarda bir değişmeye yol açmadığını belirtilmektedir. Kaukinen ve ark (23), KABG olacak iki gruba normotermik ve hipotermik KPB uyguladıkları iki grup arasında nörolojik açıdan bir fark bulamamıştır.

Murkin ve ark (5), KPB sonrasında kognitif fonksiyon bozukluğunun KPB süresi ile ilişkili olduğunu bildirmekte ve kognitif fonksiyon üzerine etkili KPB süresini 90 dakika olarak kabul etmişler ve bu sürenin 90 dakikadan uzun olduğu vakalarda daha fazla bozulma olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim vakalarımızda her iki grupta da süre 90 dakikanın üzerinde idi. Buna karşılık KPB süresi açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (grup I'de 101 ± 21.5 , grup II'de 98.8 ± 15.4 , $p < 0.05$). Ancak Murkin ve ark (5), bu olgulardaki kognitif bozulmanın kısa süreli olduğunu, uzun dönemde KPB süresi ile kognitif bozulma arasında herhangi bir korelasyon olmadığını da ifade etmektedir.

Çalışmamızda grup I'deki olgulara ventriküler fibrilasyon veya ventriküler aritmi için lidokainin standart infüzyon terapisi olan 100 mg bolus dozu takiben 1 mg.dk⁻¹ hızında verdik. Çünkü terapötik düzeyi idame ettirebilmek için bolus dozu takiben 1-4 mg.dk⁻¹lık infüzyon gerekmektedir (29,33). Ventriküler aritmiler, akut miyokard infarktüsü ve KPB sonrasında sık görülür. Özellikle KABG operasyonunda aortik kros-klempin kaldırılmasının ardından vakaların % 67-96'sı gibi yüksek bir oranda ventriküler aritmi görüldüğü bildirilmektedir (7,43). Operasyon sonrasında ise bu oran % 20-36 düzeyinde devam etmektedir (7). Özellikle postoperatif ilk 24 saatlik dönem aritmilerin sık

görüldüğü riskli bir periyottur. King ve ark (7), KABG operasyonuna alınan 40 olguya KPB'dan çıkmadan hemen önce 100 mg bolus ve ardından postoperatif 24 saat boyunca 2 mg.dk^{-1} hızında lidokain infüzyonu verildiğini, bu süre boyunca ventriküler aritmi insidansı 43 olgunun dahil olduğu kontrol grubuna göre daha düşük oranda bulunduğunu (sırasıyla, % 67 ve % 33) ve sonuç olarak da KPB olacak olgularda ventriküler aritmilere karşı lidokain profilaksisi önerilmesini ileri sürmüşlerdir. Rinne ve Kaukinen (40) ise 1 mg.kg^{-1} bolus dozun ardından 20 saat sürdürdükleri $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ infüzyon sonucunda lidokain grubunda daha az sayıda olguda antiaritmik medikasyon ihtiyacı saptadıklarını, ancak krosklemp kaldırıldıktan sonra atrial veya ventriküler fibrilasyon nedeniyle defibrilatöre başvurma sayısında bir fark olmadığını belirtmektedir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın, kardiyak ritim, normal sinüs ritmine dönene kadar kontrol grubunda 5 olguda 2-300 dakika, lidokain grubunda ise iki olguda 1-20 dakika süreyle pacemaker kullanıldığı ifade edilmektedir.

Lidokain infüzyonunu en alt seviyeden yapmamızın sebebi, terapötik plazma düzeyinde bile lidokaine ait yan etkilerin görülebilmesidir. Her ne kadar bu seviyelerde yan etki görülmediğini bildiren yayınlar mevcutsa da (42) çalışmamızda biz infüzyonu 1 mg.dk^{-1} şeklinde uyguladık ve olgularımızda postoperatif birinci gün kognitif fonksiyonlarda bozulma saptadık.

Çalışmamızda grup I'e uyguladığımız lidokain infüzyonunu iki sebepten dolayı 24 saatlik bir periyotta verdik. Birincisi, KABG operasyonu geçiren olgularda postoperatif dönemde ventriküler aritmi en sık ilk 24 saatte görülmektedir (7). Bunda reperfüzyon, iritabl ventrikül, koroner spazm, kalp hızı instabilitesi gibi faktörler rol oynar (7,41). Bu nedenle profilaktik amaçla lidokain infüzyonu yapılacaksa bu periyotta verilmesi gerekecektir. İkincisi ise 24 saatlik infüzyondan sonra lidokainin eliminasyon yarı ömrünün uzamasıdır. Buna bağlı olarak plazma lidokain düzeyi kolayca toksik seviyelere ulaşabilir (29,30). Lidokain çok düşük dozda verilse bile bu ihtimal göz ardı edilmemelidir.

Lidokain verilen olgularda kan lidokain düzeyine bakmadık. Geçmişte plazma lidokain seviyesine bakılarak yapılmış bir çok çalışmada, $1-4 \text{ mg.dk}^{-1}$ şeklinde

verilen infüzyon ile terapötik üst seviye olan $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ 'yi (29-31) aşmayacak bir lidokain plazma seviyesi elde edildiği bildirilmiştir (40,42,43). Detsch ve ark (31) yaptıklarının bir çalışmasında 100 mg bolus enjeksiyonu takiben 15 dakika süreyle $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ gibi bizim verdiğimiz dozun yaklaşık üç katı dozda infüzyon vermelerine karşın yaptıkları seri ölçümlerde maksimum lidokain plazma düzeyi $2.28 \mu\text{g.mL}^{-1}$ bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise Rinne ve Kaukinen (40), lidokaini, 1 mg.kg^{-1} bolus dozda verilmesini takiben 20 saat süreyle $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ şeklinde vermişler ve plazma lidokain düzeyini ortalama $2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ($8 \mu\text{mol.L}^{-1}$) olarak tespit ettiklerini belirtmektedir.

İlk ve en önemli yan etki olarak SSS'ne ait bulgulara yol açan ve kardiyak cerrahide sık kullanılan lidokainin, uzun süreli kullanımının KPB sonrasında sık görülen kognitif fonksiyonlardaki bozulma üzerine arttırıcı bir etkisi olup olmadığını gösteren bir çalışma bildirilmemiştir. Sadece Botta ve ark'nın çalışması (9) mevcuttur ancak bu çalışma açık kalp cerrahisinde yapılmamıştır.

Bizim olgularımızda lidokainin eliminasyonunda azalmaya neden olacak bir karaciğer hastalığı ya da kalp yetmezliği yoktu. Plazma lidokain düzeyinin yükselmesine neden olan karaciğere ait faktörler, lidokainin dealkilasyon yoluyla karaciğerde metabolize olması nedeniyle, karaciğer patolojileri ve karaciğer kan akımını azaltan örneğin kalp yetmezliği veya ortostatik hipotansiyon gibi durumlardır (28-30).

Botta ve ark (9), çalışmalarında esas amaç olarak, karaciğer sirozlu hastalarda monoetilglisinsilidid (MEGX) testi öncesi ve sonrası psikometrik performansı değerlendirmek, lidokain ve/veya MEGX'in gizli portosistemik ensefalopatiyi tetikleyip tetiklemediği veya kötüleştirip kötüleştirmedini araştırmayı hedeflemiştir. Bizim çalışmamız bolus dozu takiben infüzyonla verilen lidokainin KABG operasyonu geçiren olgularda kognitif fonksiyonların üzerine bir etkisi var mı, varsa hangi yöndedir sorusunu sorguladığı için farklıdır.

Lidokainin kognitif fonksiyon üzerine olan etkisini saptamak için, 7 alt test içeren, nöropsikolojik test sınıfından, görsel ve sözel öğrenme ve hafızayı değerlendirmek amacıyla kullanılan "Wechsler Bellek Skalası-Geliştirilmiş Formu (WMS-R)"nu kullandık. Önceki araştırmalarda, kognitif fonksiyon

değerlendirmeleri sonucunda en çok hafıza, oryantasyon, dikkat ve öğrenme fonksiyonlarında bozulma saptanmıştır (14,16,21). Nitekim biz de grup I'de oryantasyon, mantıksal bellek ve çağrışımlı sözel öğrenme alttestlerinde azalma saptamamıza karşın mantıksal bellek ve çağrışımlı sözel öğrenmedeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Herrmann ve ark (14), çalışmaya aldıkları olguların en çok etkilenen kognitif fonksiyonlarının dikkat ve hafıza komponentlerinin olduğunu bildirmektedir. McKhann ve ark (21) ise olguların % 30'unda hafızada bir azalma saptamıştır.

Kontrol grubuna göre, lidokain verilen grupta operasyondan 24 saat sonra yapılan kognitif fonksiyon testlerinin toplam skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Hiç bir olguda nörolojik bozukluk olmamasına karşın, uygulanan kognitif fonksiyon testlerinden kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bozulma olan sadece bir alt test saptanmışken, lidokain grubunda iki alt testte bozulma görüldü. Botta ve ark (9), yaptıkları çalışmanın sonucunda, lidokainin 1 mg.kg^{-1} bolus verilmesiyle ne lidokainin ne de SSS'nde aktif olan metabolitlerinin olguların psikometrik performansını bozmadığını bildirmektedir. Bizim, 24 saat süreyle uyguladığımız lidokain infüzyonu nedeniyle Batta'dan farklı bir sonuç elde etmiş olabiliriz.

6. SONUÇ

KABG operasyonu olan olgularda kognitif fonksiyonlarda görülen yüksek orandaki bozulmalar günümüzde postoperatif morbiditenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Kognitif fonksiyonlarda görülen bu bozulmaya preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bir çok faktör etkilemektedir.

Sonuç olarak, KABG operasyonunda, KPB sonrasında görülen ventriküler aritmilerin gerek tedavisinde gerekse profilaksisinde yaygın kullanılan lidokainin KABG operasyonu geçiren olgularda görülen kognitif fonksiyon bozukluklarını arttırabileceği kanısına varıldı. Ancak, vaka sayısının az olması, daha geniş içerikli psikometrik test kullanılması gerekliliği ve uzun dönem değerlendirme eksikliği nedeniyle, sonuçlarımızın başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Kardiyopulmoner bypass sonrasında görülen nörokognitif bozukluklar önemli bir postoperatif morbidite nedenidir. Açık kalp cerrahisinde ventriküler fibrilasyon ve aritmi nedeniyle lidokain sık kullanılan bir ajandır. Bu çalışmada ventriküler fibrilasyon nedeniyle bolus dozu takiben 24 saat süreyle lidokain infüzyonu verdiğimiz olgularda lidokainin kognitif fonksiyonlar üzerine bir etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

KABG operasyonuna alınıp KPB'dan çıkıldığında ventriküler fibrilasyon gelişen 20 olgu çalışmaya alındı. İlk gruba (Grup I, n=10) defibrilasyonun yanısıra 100 mg lidokain intravenöz bolus ve ardından 1 mg.dk⁻¹ hızında infüzyon verildi. Diğer gruba (Grup II, n=10) sadece defibrilasyon yapıldı ve lidokain verilmedi. Fibrilasyon ritminden çıkmayıp tekrar defibrile edilen veya ilave lidokain yapılmak zorunda kalınan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olgulara aynı anesteziik yöntem uygulandı ve bütün operasyonlar aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı. Kognitif fonksiyonlar, Wechsler Bellek Skalası Geliştirilmiş Formu ile, operasyon öncesinde, operasyondan 24 saat sonra ve postoperatif 7. günde, olguların gruplarını bilmeyen bir psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildi.

Her iki gruptaki olgular demografik, klinik, intraoperatif parametreler ve operasyon öncesi kognitif testler açısından benzerdi. Grup I'de operasyon sonrasında, operasyon öncesine kıyasla kognitif fonksiyon testinden iki alttestin skoru anlamlı derecede düşük saptanırken grup II'de bir alttestte düşme anlamlıydı. Ayrıca toplam skorda operasyon öncesine kıyasla operasyon sonrasında görülen azalma grup I'de anlamlı iken grup II'de istatistiksel açıdan bir anlam ifade etmiyordu. Operasyon öncesinde ve operasyondan 7 gün sonra yapılan her testin skorları ve bunların toplam skorları arasında her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, lidokainin uzun süreli infüzyonu, KABG operasyonu geçiren olgularda görülen kognitif fonksiyon bozukluklarını arttırmaktadır. Ancak sonuçlarımızın başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.



SUMMARY

Neurocognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass (CPB) is significant cause of postoperative morbidity. Lidocaine is one of the most frequently used agent for ventricular fibrillation and arrhythmias after CPB. The aim of this study is to investigate the impact of lidocaine on cognitive functions while using infusion for 24 hours after bolus dose for ventricular fibrillation and arrhythmias. Twenty patients having ventricular fibrillation just after CPB during coronary artery bypass grafting were included in this study. The patients were grouped as follows: In Group I, defibrillation and lidocaine (100 mg as a bolus dose and continuous infusion of 1 mg.min⁻¹) were used. In Group II, defibrillation was applied without lidocaine. Patients insisting on fibrillation and need to additional doses of lidocaine were excluded. All patients received the same anesthetic regimen, and unique surgical team performed all the operations. Cognitive functions were evaluated using Wechsler Memory Scale – Revised before and following 24th hour and 7th day after operation by a psychiatrist who was not aware of the patients' group. Patients' demographic datas, clinical properties, intraoperative parameters and cognitive function test results before the operation were similar in two groups. While, in Group I, both "Logical Memory" and "Verbal Paired Associates" were significantly decreased at 24th hour postoperatively; in Group II, only "Verbal Paired Associates" was decreased. Furthermore, significant decrease of postoperative total score of cognitive functions were found only in Group I. However, no significant change were found between preoperative and postoperative 7th day at cognitive functions' score in both groups. Although the cognitive functions of the patients having CPB may be deteriorated by the infusion of lidocaine, the results of this study must be confirmed by further studies.

8. KAYNAKLAR

1. Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, et al. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 236-42.
2. Robson MJA, Alston RP, Deary IJ, Andrews PJD, Souter MJ. Cognition after coronary artery surgery is not related to postoperative jugular bulb oxyhemoglobin desaturation. *Anesth Analg* 2000; 91: 1317-26.
3. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, et al. Determinants of cognitive change after coronary artery surgery: a multifactorial problem. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1669-76.
4. Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic dysfunction after cardiac surgery: What is the problem? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 91-8.
5. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, et al. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 349-62.
6. Hammon JW, Stump DA, Kon ND, et al. Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1613-8.
7. King FG, Addetia AM, Peters SD, Peachey GO. Prophylactic lidocaine for postoperative coronary artery bypass patients, a double-blind, randomized trial. *Can J Anaesth* 1990; 37: 363-8.

8. Collins VJ. Principles of Anesthesiology. 3rd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, s 1257-8.
9. Botta F, Giannini E, Fasoli A, Romagnoli P, Risso D, Testa R. The monoethylglycinexylidide test does not impair psychometric performance in patients with chronic hepatitis or cirrhosis. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 371-4.
10. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 5. Baskı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994, ss 124-7
11. Karakaş S, Kafadar H, Eski R. Wechsler bellek ölçeği geliştirilmiş formunun test-tekrar test güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1996; 11: 46-52
12. Işık E. Organik Psikiatri. Tayf Matbaası, Ankara, 1999, s 48-9.
13. Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA et al. Predictors Of Cognitive Decline After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1326-30.
14. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. *Stroke* 2000; 31: 645-50.
15. Roth DLW, Rothstein P, Thomas SJ. Anesthesia for cardiac surgery. In: Barash PG (ed). Clinical Anesthesia. 3rd Edition, Lippincott-Raven, New York, 1996, s 852-3.
16. Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br J Anaesth* 1998; 81: 449-462.
17. Stump DA, Tegeler CH, Newman SP, Phil D, Wallenhaupt S, Roy RC. Older patients have more emboli during coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: A52.
18. Kuroda Y, Uchimoto R, Kaieda R et al. Central nervous system complications after cardiac surgery: A comparison between coronary artery bypass grafting and valve surgery. *Anesth Analg* 1993; 76: 222-7.
19. Townes BD, Bashein G, Hornbein TF et al. Neurobehavioral outcomes in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 774-82.

20. Kramer DC, Stanley TE, Sanderson I et al. Failure demonstrate relationship between mean arteriel pressure during cardiopulmonary bypass and cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 1994; 81: A156.
21. McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM et al. Cognitive Outcome After Coronary Artery Bypass: A One-Year Prospective Study. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 510-5.
22. Schell RM, Stanley T, Crougwell N et al. Temperature during cardiopulmonary bypass and neuropsychologic outcome. *Anesthesiology* 1992; 77: A119.
23. Kaukinen L, Porkkala H, Kaukinen S et al. Release of brain-specific creatine kinase and neuron-specific enolase into cerebrospinal fluid after hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass in coronary artery surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 361-8.
24. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994; 25: 1393-9.
25. Dieler A, Hirsch R, Schneider F. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 200;69: 1162-6. (Abstract)
26. Tardiff B, Newman M, Saunders A et al. Apolipoprotein E allele frequency in patients with cognitive deficits following cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994; 90(suppl): 201. (Abstract)
27. Millar K, Asbury AJ, Murray GD. Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 63-7.
28. Pradhan SN, Maickel RP, Dutta SN. Pharmacology in Medicine: Principles and Practice. SP Press International Inc, Bethesda, 1986: s 578-9.
29. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 7th Edition, Appleton & Lange, Stamford, 1998, s 232-3.
30. Lidocaine hydrochloride (001639). Mosby's Gen Rx®, 11th ed. <http://home.mdconsult.com/das/drug/view/12738617/1/1639/top>

31. Detsch O, Erkens U, Jacofsky U, Thiel A, Kochs E, Hempelmann G. Topographical analysis of the EEG effects of a subconvulsive dose of lidocaine in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1039-46.
32. Astrup J, Skovsted P, Gjerris F, Sorenson HR. Increase in extracellular potassium in the brain during circulatory arrest: effects of hypothermia, lidocaine, and thiopental. *Anesthesiology* 1981; 55: 256-62.
33. Bigger JT, Hoffman BF. Antiarrhythmic drugs. In: Goodman Gilman A. (ed). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Edition, Pergamon Press, USA, 1990, ss 859-61.
34. Sata Y, Aihara M, Hatakeyama K et al. Efficacy and side effects of lidocaine by intravenous drip infusion in children with intractable seizures. *No To Hattatsu* 1997; 29: 39-44. (Abstract)
35. Schwarz SKW, Puil E. Analgesic and sedative concentrations of lignocaine shunt tonic and burst firing in thalamocortical neurones. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1633-42.
36. Holley FO, Ponganis KV, Stanski DR. Effect of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on lidocaine disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 617-26.
37. Insler SR, O'Connor M, Samonte AF, Bazara MG. Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 541-6.
38. Seo N, Oshima E, Stevens J, Mori K. The tetraphasic action of lidocaine on CNS electrical activity and behavior in cats. *Anesthesiology* 1982; 57: 451-7.
39. Coleman M, Kelly DJ. Local anaesthetic toxicity in a pregnant patient undergoing lignocaine-induced intravenous regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 267-9.
40. Rinne T, Kaukinen S: Does lidocaine protect the heart during coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 936-40.
41. Baraka A, Kawkabani N, Dabbous A, Nawfal M. Lidocaine for prevention of reperfusion ventricular fibrillation after release of aortic cross-clamping. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 531-3

42. Groudine SB, Fisher HAG, Kaufman RP et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 235-9.
43. Inagaki Y, Mashimo T, Kuzukawa A, Tsuda Y, Yoshiya I. Epidural lidocaine delays arousal from isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 368-72.

