

İskemik kalp hastalığı olan ve nonkardiyak elektif cerrahi planlanan hastalarda profilaktik β -adrenerjik bloker ve nitrogliserin uygulamasının iskemi üzerine etkisi

The effect of prophylactic β blocker and nitroglycerine on perioperative myocardial ischemia in patients with coronary artery disease undergoing noncardiac elective surgery

Safınaz Karabayırlı, Oya Özatamer, Yeşim Batislam, Tülay Korkmaz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Holter ile tespit edilen perioperatif iskemi perioperatif kardiyak morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, β blokerler ve α agonist ilaçlarla profilaktik tedavi önerilmektedir. Biz, koroner arter hastalığı olan nonkardiyak elektif cerrahi hastalarında perioperatif miyokardiyal iskemi için β bloker ve nitrogliserin uygulamalarını karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Etik komite onayı alındıktan sonra bilgilendirilmiş koroner arter hastalığı olan 60 hasta randomize olarak üç gruba ayrıldı. Grup K'ya induksiyondan önce plasebo olarak salin verildi. Grup BB'ye anesteziyenin önce 50 mg. oral yoldan ve 10 mg. yavaş injeksiyonla intravenöz olarak metoprolol verildi. Grup NTG'ye ise anesteziyenin önce 0,3 μ g/kg/dk. nitrogliserin infüzyonu başlandı ve operasyon ve postoperatif 24 saat boyunca dozu 0,9-1 μ g/kg/dk. ya yükseltilerek devam edildi. Hemodinamik veriler perioperatif kaydedildi. bütün hastalarda operasyondan önce ve postoperatif 8. ve 24. saatte CK-MB ve Troponin I düzeyleri ölçüldü. Perioperatif periyodaki aritmiler ve ST-T segment değişiklikleri analiz edildi. 1 mV ve 1 dk.yı geçen ST değişiklikleri ST segment değişikliği olarak kabul edildi. Tüm hastalar preoperatif ve postoperatif 24 saat boyunca Holter ile monitörize edildi.

Bulgular: Preoperatif dönemde hiçbir hastada ST-T segment değişikliği gözlenmedi. Grup K'da %50, Grup BB'de % 21,4 ve Grup NTG'de % 37,5 oranında ST-T segment değişikliği gözlenmesinde rağmen hasta sayımız sınırlı olduğu için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hiçbir hastada ciddi kardiyak komplikasyon olmadı.

Sonuç: Koroner arter hastalığı olan nonkardiyak elektif cerrahi geçirecek hastalarda perioperatif β bloker uygulamasının yararlı olduğu sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: **nonkardiyak cerrahi, perioperatif miyokardiyal iskemi, metoprolol, nitrogliserin**

Aim: Perioperative myocardial ischemia detected by Holter monitoring is associated with increased perioperative cardiac morbidity and mortality. Prophylactic therapy with nitrates, calcium-channel blockers agonist and β blockers drugs have been studied. We aimed to compare the administrations of β blocker to nitroglycerine with prevent perioperative myocardial ischemia for noncardiac elective surgical patients with coronary artery disease.

Materials and Methods: After obtaining ethics committee approval and informed consent, sixty patients with coronary artery disease were randomly assigned into three groups. In group C(n=20) placebo was given before induction. In group BB(n=20) 50mg metoprolol SR was given orally and 10mg metoprolol was given by slow injection before anaesthesia. In group NTG(n=20) nitroglycerine 0.3 μ g/kg/min infusion was given before anaesthesia and maintained by incremental doses of 0.9-1 μ g/kg/min during the operation and postoperative 24 hours. Hemodynamic data was recorded during perioperative period. Levels of CK-MB and Troponin I of all patients were measured before the operation and at the 8th and 24th hours postoperatively. In the perioperative period, arrhythmias, changes of ST-T segment have been analyzed. ST changes over 1mV and lasting more than 1 minute has been accepted as a change of ST segment. All patients were monitored by Holter preoperatively and 24 hours postoperatively.

Results: No patients displayed ST-T segment changes preoperatively. However, ratio of changes of ST-T segment were 50% in group C, 20% in group BB and 35% in group NTG perioperatively, however, statistical analysis did not show difference between the groups and this was attributed to the limited number of patients in groups. No patients had severe cardiac complication.

Conclusion: Since we found that in metoprolol group, the incidence of perioperative myocardial ischemia was lower, we suggest that perioperative β blocker application in patients undergoing noncardiac elective surgery with coronary artery disease is beneficial.

Key words: **noncardiac surgery, perioperative myocardial ischemia, metoprolol, nitroglycerine**

Geliş tarihi: 23.03.2006 • Kabul tarihi: 10.10.2006

Yazışma adresi

Dr. Safınaz Karabayırlı
GSM : (532) 493 07 61
E-posta : drsafnaz@yahoo.com

Giriş ve Amaç

İskemik kalp hastalığı (İKH) olan yaşlı hastalarda non-kardiyak major cerrahi, perioperatif miyokardiyal iske mi ve bunun kaçınılmaz sonucu olan ciddi aritmiler, anstabil angina, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetmezliği ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar açısından yüksek risk taşımaktadır (1,3). Periperatif miyokardiyal iskemiy e sekonder olarak gelişen morbidite ve mortaliteyi azaltacak ve önleyecek tedavi planı üzerine pek çok merkezde araştırma yapılmış olmasına karşın, özellikle uzun dönemde kardiyak morbidite ve mortaliteyi azalttığı kesinleşmiş bir tedavi planı saptanamamıştır (4-10). Nonkardiyak cerrahide periperatif miyokardiyal iskeminin azaltılması amacı ile; preoperatif değerlendirme (medikal tedavi ve revaskülarizasyonun göz önünde bulundurulması), anestezi tekniğinin modifikasyonu ve nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri ve β bloker ile profilaktik tedavi önerilmektedir (1-12).

İskeminin önlenmesi ve tedavinde klasik farmakolojik yaklaşım oksijen sunum/ talep ilişkisine odaklanmıştır. Tüm hastalar için tek bir ideal tedavi metodu yoktur çünkü; miyokardiyal iskeminin temeli multifaktöriyeldir. Bununla birlikte anestezi alan pek çok İKH olan hastada miyokardiyal iskemiyi önlemeye yönelik girişimler yapılmaktadır. Son zamanlarda yoğun monitörizasyon teknikleri kullanarak iske mi başlangıcını tespit edip tedaviye başlamak yerine profilaktik ilaç uygulanması oldukça popüler bir yaklaşım olmuştur (10). Bu amaçla β blokerler ve nitrogliserin, üzerinde en çok çalışılan ilaçlardır. Son yıllarda; hipertansiyonun kontrolü, kontrollü hipotansiyon uygulaması, sol ventrikül basıncını düşürmek amacı ile aort anevrizma cerrahisi ve hipertrofik kardiyomiyopati, tirotoksikoz ve feokromasitoma gibi perioperatif β bloker kullanımını endikasyonlarına İKH riski olan hastalar da eklenmiştir (11). Hatta ACC/AHA klavuzu nonkardiyak cerrahide perioperatif β bloker kullanımını Class-I endikasyon olarak değerlendirmiştir (12). β blokerler sempatik tonusu ve miyokardiyal kontraktiletiyi azaltarak miyokardiyal oksijen sunum ve ihtiyaç dengesini düzeltmektedir. Ayrıca kardiyak toksisiteye yol açan iske mi sırasındaki β adrenoreseptör aracılı intrakardiyak norepinefrin salınımını azaltırlar ve antiaritmik özellikleri ile miyokardiyal iske mi sırasında ventriküler fibrilasyon eşğini yükseltirler (11).

Koroner Arter Hastalığı (KAH) olan hastalarda perioperatif dönemde iske mi gelişiminin önlenmesi açısından üzerinde en fazla çalışılan ajanlardan biri de nitrogliserindir. Nitrogliserin sol ventrikül preload ve end-diastolik duvar gerginliğini azaltarak miyokardiyal oksijen talebini azaltır, epikardiyal koroner arterleri genişleterek koroner kolleteral perfüzyonu ve yeni kolleteral damar oluşumunu artırır ve direk kardiyoprotektif etkisi olan nitrik oksitin

prekürsörüdür (10). Bununla birlikte nitratların potansiyel olarak aşırı hipotansiyon ve kompensatuar taşikardi yapıcı etkileri vardır. Klinik olarak nitratların etkisi doza ve bazal hemodinamik duruma bağlıdır.

Biz bu çalışmamızda, periperatif miyokardiyal iske mi ve takip eden ciddi komplikasyonlar açısından profilaktik β bloker ve nitrogliserin uygulamalarını kontrollü randomize bir klinik çalışma ile karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmamıza bilgilendirilmiş ve onayı alınmış, iske mi kalp hastalığı var olan (geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü olan, koroner arter anjiyografisi ile koroner arter lezyonu olan, tipik veya atipik anginası olan ve efor testinde, EKG'de iske mi değişiklikleri veya sintigrafisinde miyokardiyal perfüzyon defekti olan), yakın zamanda vasküler cerrahi geçirmiş olan, aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörlerinden en az ikisi bulunan (erkek cinsiyet, 65 yaşın üstü, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, serum kolesterol düzeyinin 240 mg/dl'nin üstünde olması) gibi faktörlerden en az birisi bulunan ve elektif nonkardiyak (gastrointestinal ve genitoüriner sistem) cerrahi alınması planlanan 60 hasta dahil edildi. Sol dal bloğu olan, kardiyak pacemaker kullanan ve EKG'de değerlendirmeyi imkansızlaştıracak kalıcı ST-T değişiklikleri olan hastalar ile düşük kalp hızı, konjestif kalp yetmezliği bulguları, üçüncü derecede kalp bloğu veya akut bronkospazm atağı gibi β bloker uygulaması için kontrendikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara operasyondan 45 dakika önce intramüsküler 0.5 mg atropin ve 25 mg petidin ile premedikasyon yapıldıktan sonra operasyon odasına alındılar. EKG, pulse oksimetre ve noninvasif kan basıncı, 24 saatlik ST analizi takibini sağlamak amacı ile Rozin Electronics'in RZ152 model Holter kayıt cihazı ile monitörize edildiler. Lokal anestezi uygulanarak radial arter kanülasyonu ile invazif kan basıncı monitorizasyonu sağlandı. Çalışmaya alınan hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldılar:

- Grup K; profilaktik ilaç uygulanmayan kontrol grubu
- Grup BB; profilaktik β adrenerjik bloker grubu
- Grup NTG; profilaktik nitrogliserin grubu

Hastalara profilaktik ilaç uygulaması, uygulama amacı anlatılarak ancak ilaç ismi söylenmeden plasebo kontrollü olarak yapıldı. Grup K'ya plasebo verilirken; Grup BB'deki hastalara anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce kardiyoselektif 10mg metaprolol 5 dakika ara ile bölünmüş iki doz halinde intravenöz yavaş enjeksiyonla uygulandı ve uygulamadan 15 dakika sonra oral yoldan 50mg kontrollü salınan tablet formu verildi. Uygulama sırasında kalp hızı 55/dakikanın altına, sistolik arter basıncı 100mm/Hg'nın altına düştüğünde

ilaç uygulamasına son verilmesi planlandı. Grup NTG'ye ise anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce 0.3 µg/kg/dakika nitroglicerine infüzyonuna başlandı, kalp hızı ve sistolik arter basıncı normal değerlerinden %20 sapmadığı sürece 0.9-1µg/kg/dakikaya yükseltılarak devam edildi.

Anestezi indüksiyonu tüm gruplarda, intravenöz 7mg/kg tiyopental ve 1µg/kg fentanil ile sağlandı ve 0.1mg/kg vekuronyum eklenerek yeterli kas gevşemesi sağlanıp endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesinde %50 O₂ ve %50 azot protoksit ile %1-1.5 izofluran kullanıldı. Grup NTG'ye operasyon süresince ve postoperatif 24 saatlik dönemde kan basıncı kontrolü ile 0.3-1µg/kg/dakika nitroglicerine infüzyonuna devam edildi. Operasyon sırasında hemodinamik veriler takip edilerek gerektiğinde inotropik, antihipertansif ve antiiskemik ajanlar uygulanması planlandı. Tüm hastalar operasyon bitiminde ekstübasyon sonrası yeterli derlenmeleri sağlanıp yoğun bakım ünitesine alındı ve 24 saat boyunca ST analizi sağlayan Holter takibi, EKG, pulse oksimetri ve kan basıncı monitorizasyonuna devam edildi. Hastalara postoperatif dönemde petidin ile hasta kontrollü analjezi yöntemi kullanılarak etkin bir ağrı tedavisi sağlandı. Postoperatif 24. saat sonunda Holter kaydı sonlandırılarak preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemin analizi yapıldı. Holter analiz sonuçlarından, monitörizasyon süresi, analiz süresi, supraventriküler ve ventriküler ektoşik atım olup olmadığı, ST değişikliği olup olmadığı saptandı. 1mV'u ve 1saniyeyi geçen ST elevasyonu ve depresyonunun (0) ve (-) slope'larının mutlak değerleri ST değişikliği olarak kabul edildi. Hastalardan operasyon öncesi, operasyon başlangıcının 8. ve 24. saatlerinde kan alınarak, serum CK-MB ve troponin I analizi Access Immunoassay System (Beckman Coulter) ile yapıldı. Referans değerleri CK-MB <0,3-4ng/ml ve troponin I <0,04ng/ml olarak alındı.

Hastaların demografik verileri görülme oranlarına (yüzdelere) göre değerlendirildi, gruplar arası farklılıklar ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tekrarlayan ölçümlerle elde edilen veriler (kalp atım hızı ve kan basıncı değerleri) ortalamaya ve standart sapma değerlerine göre karşılaştırıldı, bu verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde farklılık bulunmuş ise farklılığı yaratan grupları bulmak için Tukey testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. ST analizi sonuçlarının değerlendirilmesinde ST değişikliğinin olduğu hasta sayısı azaldığı için nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Ölçüm yapılan zamanlara göre grup içi karşılaştırmalar eş gruplarda t testi ve tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile yapıldı. Tüm testler iki yönlü olarak uygulandı ve anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 değeri alındı.

Bulgular

Araştırma grupları arasında ortalama yaş, ağırlık, cinsiyet ve operasyon türü yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo1).

Çalışmaya alınan hastaların İKH riskini belirleyen kronik sigara kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve kolesterol düzeyleri, kronik ilaç kullanımı ve preoperatif yapılan EKG, ekokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner angiografi açısından gruplar arasında saptanan farklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

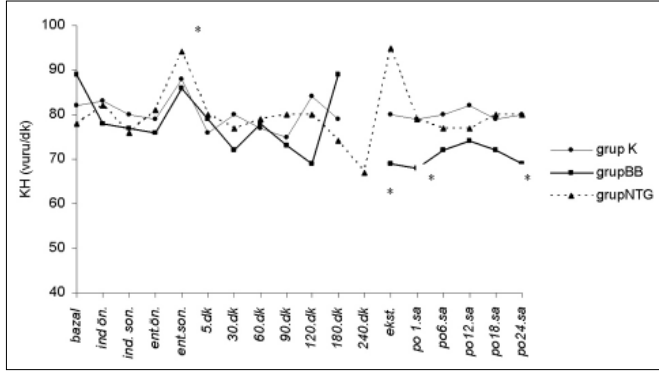
Hastalar operasyon öncesinden başlanarak operasyon sonrası 24 saatlik dönemde hemodinamik veriler açısından takip edilmiştir. Grup K ve Grup NTG'de bazal kalp hızı ile indüksiyon öncesi ve sonrasında anlamlı fark saptanmazken, Grup BB'de ilaç uygulamasından sonra anlamlı

Tablo 1. Hastaların demografik verilerinin, KAH ve riskleri ve kronik ilaç kullanımlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Grup K n=20	Grup BB n=20	Grup NTG n=20
Yaş	57,8 ± 9,3	59,4 ± 9,4	66,2 ± 13,8
Ağırlık	76,4 ± 11,9	75,4 ± 4,9	74,7 ± 18,3
Cinsiyet			
Kadın	6 (%30)	7 (%35)	5 (%25)
Erkek	14 (%70)	13(%65)	15 (%75)
Operasyon			
Majör	9 (%45)	11 (%55)	12 (%60)
Orta	11 (%55)	9 (%45)	8 (%40)
Risk faktörleri			
Sigara kullananlar	10 (%50)	6 (%30)	5 (%25)
Diabetes mellitus	0 (%0)*	3 (%15)	5 (%25)
Hipertansiyon	12 (%60)	3 (%15) *	10 (%50)
Hiperkolesterolemi	14 (%70)	14 (%70)	2 (%10)*
Kronik ilaç kullanımı			
ACE inh.	4 (%20)	6 (%30)	15 (%75)*
β bloker	14 (%70)	3 (%15)*	10 (%50)
Ca kanal bloker	4 (%20)	0 (%0)*	2 (%10)
Nitrat	4 (%20)	0 (%0)*	3 (%15)
İKH bulgusu			
Angina	6 (%30)	6 (%30)	10 (%50)
EKG bulgusu	16 (%80)	8 (%40)*	16(%80)
Geç. Mi	4 (%20)	10 (%50)	10 (%50)
Geç. KABG operasyonu	6 (%30)	12 (%60)	12 (%60)
EKO			
Yapılan hasta	2	4	8
İskemi (+) olan hasta	(%33)	(%40)	(%80)
Sintigrafi			
Yapılan hasta	4	0	1
İskemi (+) olan hasta	(%66)	(%0)	(%100)
KAG			
Yapılan hasta	14	12	12
İskemi (+) olan hasta	(%87)	(%85)	(%100)
PTCA /stent yapılan hasta	12(%60)*	4(%28)	2(%12,5)

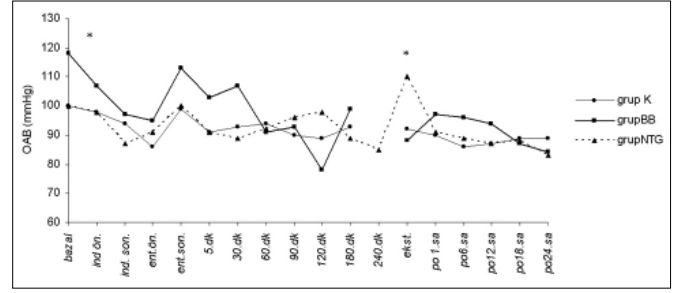
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

(*) = Diğer gruplar ile karşılaştırıldığı zaman

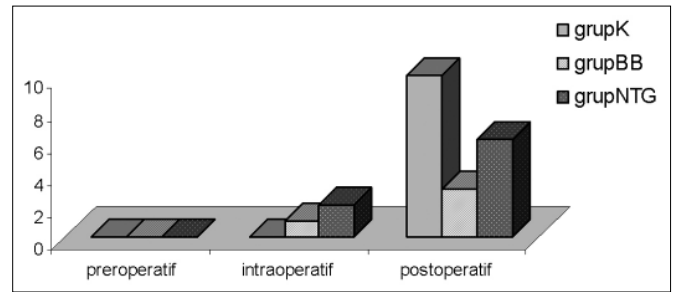


Şekil 1. Perioperatif dönemde 3 grupta kalp hızı (vuru/dakika) değerleri. (* p<0.05)
(Bazal: premedikasyon sonrası değer, ind. ön.:profilaktik ilaç uygulama sonrası, indüksiyon öncesi değer)

düzeyde düşüş olduğu ve operasyon süresince daha düşük seyrettiği gözlenmiştir (p<0.05). Grup BB'de ekstübasyon, postoperatif 1. saat ve 24. saatlerde ölçülen kalp atım hızı diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p<0.05). Tüm gruplarda kalp hızında entübasyon öncesi değerlere göre entübasyon sonrasında anlamlı artış olmakla birlikte en yüksek artışın grup NTG'de olduğu tespit edilmiştir (p<0.05) (Şekil 1). Ortalama arter basınçları



Şekil 2. Perioperatif dönemde 3 grupta ortalama arter basınçları (OAB) (* p<0.05) (Bazal: premedikasyon sonrası değer, ind. ön.:profilaktik ilaç uygulama sonrası, indüksiyon öncesi değer)



Şekil 3. Perioperatif miyokardiyal iskemi gelişiminin gruplarda zamana göre dağılımı.

değerlendirildiğinde ise başlangıçta grup BB'de daha yüksek olmasına rağmen profilaktik β bloker uygulamasından sonra diğer gruplarla değişik zamanlarda yapılan ölçümlerde anlamlı fark saptanmamış, Grup NTG'de ekstübasyon sırasında diğer gruplara göre ortalama arter basıncında yükselme gözlenmiştir (p<0.05) (Şekil 2).

Gruplar arasında yapılan serum kardiyak enzim sonuçlarına göre; Grup K'da 8. saatte 4, 24 saatte 10 hastada CK-MB düzeylerinde referans değerinin üzerinde yükselme gözlemlendi. Grup BB'de ve Grup NTG'de ise CK-MB değeri başlangıçta ikişer hastada sınırdan yüksek saptandı. Grup BB'deki bu sınırdan yükseklik operasyonun 8. ve 24. saatinde de devam ederken, Grup NTG'de 8. saatte 10 hastada, 24 saatte ise 11 hastada referans değerinin üzerine çıkmıştır. Troponin I düzeyinde ise; Grup K'da referans değerinin üzerinde hiç yükselme gözlenmez iken Grup BB'de bir hastada preoperatif dönemde sınırdan yüksek saptanmış ve bu yükseklik 8. ve 24. saatte de devam etmiş, bir başka hastada önceden yükseklik olmadığı halde 24 saatteki ölçümde sınırdan yüksek bulundu. Grup NTG'de ise troponin I düzeyleri 4 hastada preoperatif dönemde sınırdan yüksek saptandı 8. ve 24. saatlerde ise bu hastalarda ve daha önce normal değerler saptanan iki hastada referans değerlerinin üzerine çıktı.

Preoperatif dönemdeki Holter analiz sonuçlarına göre hiçbir hastada ST değişikliği tespit edilmemiştir. İntraoperatif dönemde ise Grup K'da hiçbir hastada ST değişikliği tespit edilmezken Grup BB'de bir hastada ope-

Tablo 2. Hastaların perioperatif Holter analiz sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesi

	Grup K n=20	Grup BB n=20	Grup NTG n=20
İzlem süresi (saat)	23,7± 0,4	23,2± 1,4	23,5± 0,9
Analiz süresi (saat)	21,6± 2	21,7± 1,5	21,8± 1,4
ST değişikliği (n/%)	10 / %50	4 / %20	7 / %35
ST elevasyon sayısı	1± 1,2	2,3± 6,4	1± 2,7
ST depresyon sayısı	1± 1,4	0,57± 2,1	0,25± 0,4
Postoperatif ST elevasyon minimum (dakika)	29± 0,3	3± 0,02	11± 0
Postoperatif ST elevasyon maksimum (dakika)	140± 1,3	9± 0,1	41± 0
Postoperatif ST depresyon minimum (dakika)	87± 1,3	2± 0	12± 0,02
Postoperatif ST depresyon maksimum (dakika)	126± 1*	22± 0	2± 0

P<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.
(*)=Diğer gruplar ile karşılaştırıldığı zaman

Tablo 3. Holter analiz sonuçları ile kardiyak proteinler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Grup K n=20	Grup BB n=20	Grup NTG n=20	Toplam n=60
Miyokardiyal iskemi	10	4	7	21
CK-MB yüksekliği	10	2	12	24
Troponin I yüksekliği	-	2	6	8
CK-MB yüksekliği var, iskemi bulgusu var	6	-	4	10
Tn I yüksekliği var, iskemi bulgusu var	-	2	6	8
CK-MB yüksekliği var, iskemi bulgusu yok	2	2	8	12
Tn I yüksekliği var, iskemi bulgusu yok	-	-	-	-

rasyonun 70. dakikasında başlayan ve 30 dakika süren ST değişikliği, Grup NTG'de ise iki hastada operasyonun 10. ve 20. dakikasında başlayan ve 10 dakika süren ST değişikliği tespit edilmiştir (Şekil 3).

Postoperatif dönemde Holter analizi sonucu ST depresyon sayısı, postoperatif maksimum ve minimum ST elevasyon ve depresyon süresi açısından yapılan değerlendirmede postoperatif maksimum ST depresyon süresi Grup BB ve grup NTG'de Grup K'ya göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış ancak; diğer parametreler açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada ise Grup BB ve grup NTG'de Grup K'ya göre daha düşük değerler saptanmasına rağmen bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2). Hastaların 24 saatlik Holter analizleri sonucunda perioperatif ST değişikliği görülme oranı Grup K'da %50 ile diğer gruplara göre daha yüksek olmasına ve Grup BB'de %20 ve Grup NTG'de %35 olarak bulunmasına rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.24$) (Tablo 3).

CK-MB ve Troponin I düzeyleri ve perioperatif Holter analizi ile gösterilen iskemi açısından birbirleriyle ilişkisi Tablo 3'de gösterilmiştir. Holter analiz sonuçlarına göre iskemi geliştiği tespit edilen hastalarda iskemi gelişimi sırasında kalp hızında da artışlar olduğu saptanmıştır.

Çalışma sonundaki değerlendirmede çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada kısa dönemde akut Mİ, KKY gibi ciddi düzeyde kardiyak komplikasyon gelişmemiştir. Ancak Grup NTG'de bir hastada diğerlerine göre oldukça sık ventriküler ve atriyal ekstrasistol geliştiği tespit edilmiştir.

Tartışma

Belirgin İKH olan hastalarda kalp hızı artışı miyokardiyal oksijen sunum ve tüketim arasında dengesizliğe yol açarak miyokardiyal iskemiyeye yol açabilir. β blokerler ile yapılan pek çok çalışmada, stres cevabın hafiflediği ve miyokardiyal iskemi insidansının azaldığı görülmüştür. β blokerlerle yapılan ilk geniş kapsamlı çalışma Mangano ve ark. (4) nın çalışmasıdır. İKH olan ve major abdominal cerrahiye alınan 200 hastalık seride Atenolol'un antiiskemik etkisi olduğu ve perioperatif dönemde konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak kaynaklı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Urban ve ark. (9), kalp hızı 80/dakikanın altında olacak şekilde postoperatif esmolol infüzyonu ile postoperatif β bloker uygulanmasının Holter monitörizasyonu ile tespit edilen iskemik bulgu sayısı ve süresini kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığını saptamışlardır.

Son yıllarda yapılan β bloker çalışmalarının hepsinde postoperatif uzun dönemde de yararlı etkileri ortaya konmaktadır. Wallace ve ark. (5) preoperatif intravenöz veya postoperatif oral atenolol tedavisinin intraoperatif miyokardiyal iskemi insidansını azalttığını ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, postoperatif miyokardiyal iskemi insidansında ise anlamlı azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca perioperatif miyokardiyal iskemi azalmasının 2 yıl boyunca ölüm riskinin azalması ile de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Polderman ve ark. (6) ise İKH olan hastalarda operasyondan 1 hafta önce başlanan bisoprolol tedavisine postoperatif 30 gün devam etmişler, bisoprolol grubunda ölüm oranını %3.4, kontrol grubunda %17 olarak saptamışlardır. Son olarak kullanılan ajanın doz ayarlaması ve her hastanın iskemik eşiği belirlenerek kalp hızını bu iskemik eşiğin altında tutacak şekilde ilaç uygulaması gündeme gelmiştir. Raby ve ark. (7); tarafından elektif vasküler cerrahi geçirecek 150 hastanın preoperatif 24 saatlik Holter monitörizasyonu ile belirgin iskemi tespit edilen 26'sında kalp hızı tesbit edilen iskemik eşik altında tutulacak şekilde intraoperatif ve postoperatif esmolol uygulanmış ve postoperatif iskemi gelişiminin belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir. ACC/AHA klavuzu perioperatif β bloker kullanımını kalp hızının 50-60 arasında olacak şekilde titre edilmesini önermektedir (12). Bununla birlikte bu konuda tam bir görüş birliği de sağlanamamıştır. Priebe ise kalp hızının en fazla dakikada 80 olarak hedeflenmesini önermiştir (11). Bizim çalışmamızda preoperatif dönemde başlanarak hastanın kalp atım sayısı 60'ın altına düşmeyecek şekilde en fazla toplam 10mg metoprolol uygulanmış, postoperatif dönemde de etkinliğin devamı indüksiyondan önce oral tabletin alınması ile sağlanmıştır. Bu uygulama ile düşük kalp hızı değerlerine (ortalama 60-80/dakika) ulaşılabilmektedir. Sonuçta diğer gruplardan daha düşük oranda iskemik değişiklikler geliştiği

saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Boersna ve ark. (14) risk skorlaması yüksek olan hastalarda β bloker tedaviye rağmen perioperatif miyokardiyal iskemi gelişebileceğini bildirmişlerdir. İKH olan hastalar çalışmamıza alındığı için Grup BB'deki 4 hastada iskemi gelişmesi, bu görüşü desteklemektedir.

İntravenöz nitrogliserinin intraoperatif miyokardiyal iskemi tedavisinde etkin olduğu açık olmasına rağmen perioperatif miyokardiyal iskeminin önlenmesinde nitrogliserin kullanımı hala tartışmalıdır. Çalışmamıza dahil edilen hastalara grupNTG'de preoperatif dönemde başlanarak 0.3-1 μ g/kg/dk nitrogliserin infüzyonu uygulanmış, kan basıncı invaziv arter monitörizasyonu ile takip edilerek normal değerlerin altına düşmesine izin verilmeyecek şekilde infüzyon sürdürülmüştür. Çalışma sonunda Holter analiz değerlendirilmesi sonucu kontrol grubundan daha az iskemik değişiklik tespit edilmiştir (grupK'da %50 iken grupNTG'de %35). Coriat ve ark. (14,15) da; iki çalışma ile 1 μ g/kg/dk nitrogliserin uygulamasının miyokardiyal iskemi insidansını azalttığını göstermişlerdir. Fusicardi ve ark. (16), daha sonra yaptıkları bir çalışma ile düşük doz fentanil ve nitrogliserin infüzyonunun anestezi indüksiyonu ve trakeal entübasyonla ilişkili miyokardiyal iskemi insidansını azalttığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da entübasyon sırasındaki sempatik aktivasyonu ve buna bağlı gelişebilecek iskemik değişiklikleri engellemek amacı ile tüm gruplarda 1 μ g/kg fentanil uygulanmıştır.

Profilaktik nitrogliserin uygulamasının perioperatif miyokardiyal iskemi üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Thomson ve ark. (17); nitrogliserin infüzyon dozunu diğer çalışmalara göre düşük (0.5 μ g/kg/dk) kullanmış ve etkisiz bulmuşlardır. Gallaegher ve ark. (18) 1 μ g/kg/dk nitrogliserin uygulamasının da miyokardiyal iskemi önlemediğini ve infarktüs insidansını azaltmadığını, hipertansiyonu önlediğini ancak hipotansiyon insidansını arttırdığını bildirmişlerdir. Dodds ve ark. (19); nonkardiyak cerrahide İKH olan hastalarda intraoperatif 0.9 μ g/kg/dk nitrogliserin infüzyonu ile yaptıkları bir çalışmada gruplar arasında hemodinamik değişiklikler ve iskemi açısından fark saptamamışlardır. Ancak bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi iskemik atak gelişiminin daha az oranda görülmesine rağmen hasta sayısı düşük olduğu için istatistiksel veri değerlendirmesi sonucu anlamlı fark olmadığına kanaat getirilmiştir. Divita ve ark. (20) tarafından yapılan meta-analizde Dodds ve arkadaşlarının çalışması hasta sayısı açısından sınırlı bulunduğu için sonuç tartışmalı olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmasa da nitrogliserin grubunda kontrol grubuna göre daha az ancak β bloker grubuna göre daha fazla hastada iskemi geliştiği

saptanmıştır. Ek olarak nitrogliserin infüzyonunun uygulama zorlukları mevcuttur, hastanın mevcut hemodinamisine göre infüzyonun devamlı kontrolü gereklidir.

Kronik ilaç kullanımının perioperatif miyokardiyal iskemi gelişimi üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma olan Sear ve ark. (21) çalışmasında kronik hipertansiyon tedavisi için β bloker kullananların postoperatif sessiz miyokardiyal iskemi ile ilişkili olmadığı ancak, kalsiyum kanal blokeri kullananlarda sessiz miyokard iskemisi insidansının arttığı gözlenmiştir. Stone ve ark.;(22) çalışmalarında ise kronik ve preoperatif tek doz β bloker kullanımının, miyokardiyal iskemi oranını %28'den %2'ye düşürdüğünü de rapor etmişlerdir. Ancak sonuçların bu şekilde çıkmasının İKH olan ve İKH riski olan hastalarla sınırlandırılmaması olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda preoperatif β blokerlerin kronik kullanımı grup BB'de en düşük oranda görülürken, grupK'da daha yüksek oranda olmasına rağmen, perioperatif iskemi yüzdesi kontrol grubunda diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç bizim çalışmamızda da kronik ilaç kullanımının perioperatif iskemiye etkilemediğini göstermekte ve hasta grupları arasındaki kronik ilaç kullanımı açısından farklılık olmasının sonuçlarımızı pek etkilemediğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda perioperatif miyokardiyal iskemi insidansı oldukça farklılık göstermektedir. Bunun nedeni iskeminin tesbiti için kullanılan yöntemlerin farklı olması (Holter analizi, sürekli EKG monitörizasyonu, dobutamin stres ekokardiyografi, perfüzyon sintigrafisi gibi) ve çalışmaya alınan hastaların İKH tespit edilmiş veya bu hastalık için risk faktörleri olan hastalar olmalarıdır. İKH olan ve nonkardiyak cerrahi geçiren hastalar üzerinde yaptığımız çalışmamızda, Holter sonuçlarına göre saptadığımız perioperatif miyokardiyal iskemi gelişimi grupK'da diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuş olup, bu oran daha önce yapılan ve bizim çalışmamızda olduğu gibi yüksek riskli hastaları kapsayan çalışmalarda gözlenen oranlara yakın bulunmuştur (2,4,7).

Yapılan çalışmalar perioperatif miyokardiyal iskemi insidansının operasyondan sonra 48 saatte en yüksek oranda geliştiğini göstermektedir (4,23,24,25). Bardner ve ark. (23) postoperatif Mİ pik insidansının ilk 24 saatte, ve Mİ'nün çoğunun da postoperatif ilk gecede olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda perioperatif iskeminin postoperatif ilk 24 saat içinde ve en çok da öğleden sonraki zaman diliminde olduğu tespit edilmiştir. Bardner ve ark. (23) ise en fazla iskemi gelişen dönem sabahtan öğleye kadar olan dönem olarak saptamışlardır. Çalışmamızda Holter sonuçları değerlendirmesinde iskemi oluşumu ile kalp hızı artışı arasında bir ilişki olduğu ve ST değişikliği olduğu dönemlerde kalp hızında da artış görüldüğü tespit edilmiştir. Mangano

ve ark. (4) bizimle aynı fikirde olup postoperatif periyotta miyokardiyal oksijen ihtiyacını arttırabilecek belirgin kalp hızı artışı olduğunu not etmişlerdir.

Sonuç olarak; çalışmamızda diğer gruplarda da miyokardiyal perfüzyonu bozacak ve iskemiye yol açabilecek hemodinamik, metabolik ve fizyolojik değişikliklere izin verilmese

bile β bloker grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte daha az hastada ve daha az sayıda iskemi atağı gelişmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayımızın az olmasına ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edememize rağmen perioperatif dönemde β bloker kullanımının uygun hastalarda yararlı olacağı kanısına vardık.

Kaynaklar

1. Cohen AT. Prevention of perioperative myocardial ischemia and complications. The Lancet 1998;351:385-386.
2. Mangano DT. Perioperative cardiac mortality. Anesthesiology 1990;72:153-184.
3. Pancoast P, Roessler P, Thangathurai D, et al. Prophylactic intravenous nitroglycerine and incidence of myocardial ischemia in high risk patients following major surgery. Anesthesia 1996;51:405
4. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery N. Eng J Med 1996;335:1713-1720.
5. Wallace A, Layug B, Tateo I. et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia Anesthesiology 1998;88:7-17
6. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. Effect of bisoprolol on morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery. N Eng J Med 1999;341:1789-794.
7. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high risk patients after vascular surgery. Anesth Analg 1999;88:477-482.
8. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, et al. Beneficial effects from β -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. Anesthesiology 1999;91:1674-1686.
9. Urban MK, Markowitz SM, Gordan MA, et al. Postoperative prophylactic administration of β -adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. Anesth Analg 2000;90:1257-1261
10. Waltier DC, Pagel PS, Kersten JR. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. Anesthesiology 2000;92:253-259.
11. Priebe HJ. Perioperative β blocker therapy. IARS Review Course Lectures 2003;60-66.
12. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. 2002; Available at: www.acc.org/clinical/guidelines/peri/dirIndex.htm.
13. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristic, dobutamine echocardiography, and β blocker therapy. 2001;285:1865-1873.
14. Coriat P, Fuscuardi J, Daloz M, et al. Prevention of perioperative myocardial ischemia with continuous nitroglycerin infusion Ann Fr Anesth Rean 1982;1:47-51.
15. Coriat P, Daloz M, Bousseau D, et al. Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin Anesthesiology 1984;61:193-196.
16. Fuscuardi J, Godet G, Bertrand M, Keiffer E. Roles of fentanyl and nitroglycerin in prevention of myocardial ischemia associated with laryngoscopy and intubation in patients undergoing operations short duration Anesth Analg 1986;65:617-625.
17. Thomson, Mutch WAC, Culligan JD. Failure of intravenous nitroglycerin to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia Anesthesiology 1984;61:385-393.
18. Gallagher JD, Moore RA, Jose AB, et al. Prophylactic nitroglycerin infusions during coroner artery bypass surgery. Anesthesiology 1986;64:232-241.
19. Dodds TM, Stone JG, Coromilas J, et al. Prophylactic nitroglycerin infusion during noncardiac surgery does not reduce perioperative ischemia Anesth Analg 1993;76:705-713.
20. Divita JV, Badwe RA, Juvekar R. Prophylactic nitroglycerin and perioperative ischemia: power analysis and a meta analysis Anesth Analg 1994;79:1017-1027.
21. Sear JW, Foex P, Howell SJ. Effect of chronic intercurrent medication with β adrenoreceptors blockade or calcium channel entry blockade on postoperative silent myocardial ischemia BJA 2000;84: 311-315.
22. Stone JG, Foex P, Sear JW, et al. Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients. Effect of single small oral dose of β adrenergic blocking agent. Anesthesiology 1988;68:495-500.
23. Badner NH, Knill RL, Brown EJ, et al. Myocardial infarction after noncardiac surgery. Anesthesiology 1998;88:572-578.
24. Metzler H, Gries M, Rehak P, et al. Perioperative myocardial cell injury: The role of troponins. BJA 1997;78:386-390.
25. Adams JE, Scard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. N. Eng J Med 1994;10:670-674.