



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE
ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA ETOMİDAT-MİDAZOLAM VE
KETAMİN-MİDAZOLAM KOMBİNASYONLARININ
HEMODİNAMİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür KÖMÜRCÜ

Ankara, 2012



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE
ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA ETOMİDAT-MİDAZOLAM VE
KETAMİN-MİDAZOLAM KOMBİNASYONLARININ
HEMODİNAMİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür KÖMÜRCÜ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arash PİRAT

Ankara, 2012

ÖZET

Koroner arter bypass greftlemenin (KABG) anestezi yönetiminde öncelikli hedef hemodinamik stabilitenin korunmasıdır. Bu amaçla KABG geçirecek hastaların anestezi indüksiyonunda, sağladığı hemodinamik stabilite nedeniyle, sıklıkla etomidat kullanılmaktadır. Ancak etomidatın adrenal bezdeki steroid sentezi üzerine olan olumsuz etkilerinin anlaşılması nedeni ile bu ajan için uygun bir alternatifin bulunması için arayış devam etmektedir. Bu çalışmada koroner arter bypass greftleme cerrahisinde anestezi indüksiyonunda ketamin-midazolam ile etomidat-midazolam kombinasyonlarının, hemodinamik değişkenler üzerine etkilerinin karşılaştırılması ve etomidat ilişkili surrenal supresyonun incelenmesi amaçlandı.

Etik kurul onayı ve hastaların yazılı izni alındıktan sonra koroner arter bypass greftleme cerrahisi geçirecek 40 erişkin hasta iki eşit grup şeklinde çift kör, prospektif ve randomize düzende çalışmaya alındı. Anestezi indüksiyonu için hastaların yarısına ketamin 1 mg/kg diğer yarısına ise etomidat 0,3 mg/kg verildi. Her iki gruba ayrıca midazolam 0,025 mg/kg verildi. Tüm hastalara standart anestezi idamesi, kardiyopulmoner bypass ve cerrahi teknik uygulandı. Hastaların intra- ve postoperatif sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile kalp hızları kaydedildi. Etomidat ilişkili surrenal supresyonun araştırılması için anestezi indüksiyonu öncesinde, indüksiyonu sonrası beşinci dakikada ve ısınma aşamasında (vücut ısı 35°C olunca) kan kortizol ve ACTH seviyeleri ile 24 saat sonra ve postoperatif dördüncü gün yapılan ACTH stimülasyon testleri sonrasında kan kortizol seviyeleri ölçüldü.

Hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında iki grubun yaş ve kilo açısından benzer olduğu ($p>0,05$) ancak, etomidat grubunda kadın/erkek oranı 1/19 ketamin grubunda ise bu oran 9/11 olarak saptandı ($p=0,04$). Bu fark randomizasyondan kaynaklandı. İki grup arasında intra- ve postoperatif hemodinamik değişkenler açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak her iki grupta da başlangıç değerlerine göre sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında anlamlı azalmalar görüldü ($p<0,05$). İndüksiyon öncesinde ölçülen kan ACTH ve kortizol seviyeleri, gruplar arasında benzerken ($p>0,05$), indüksiyon sonrası 5'inci dakikada, KPB sırasında ısınırken (vücut ısı 35°C iken) ve cerrahi sonrası birinci gün yapılan ACTH stimülasyon testinde etomidat-midazolam grubunda kan kortizol seviyeleri ketamin-midazolam grubuna göre baskılanmış ($p<0,05$), dördüncü gün yapılan ACTH

stimulasyon testinde ise her iki grupta kan kortizol seviyelerinin benzer olduğu görüldü ($p>0,05$). Cerrahi süresi, cerrahi sırasında kullanılan ilaç dozları, intravenöz sıvı, kan ve kan ürünleri, postoperatif mekanik ventilasyon süresi, postoperatif deliryum sıklığı, ve yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak, hemodinamik stabilitenin korunması açısından ketamin-midazolam kombinasyonunun etomidat-midazolam kombinasyonuna uygun bir alternatif olabileceğı sonucuna varıldı. Ayrıca, etomidat-midazolam kombinasyonunun intraoperatif ve erken postoperatif dönemde belirgin surrenal bez baskılanmasına neden olduğı ve bu baskılanmanın postoperatif dördüncü günde düzeldiğı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter *bypass* greftleme cerrahisi, etomidat, ketamin, hemodinamik instabilite, adrenal supresyon

ABSTRACT

A comparison of hemodynamic effects of etomidate-midazolam and ketamine-midazolam for anesthesia induction in coronary artery bypass grafting

Hemodynamic stability is the primary goal of anesthetic management during coronary artery bypass grafting (CABG). The stable hemodynamic profile of etomidate makes this drug the agent of choice for anesthesia induction during CABG. However, the undesirable effect of etomidate on steroid synthesis in adrenal glands has given rise to the search for an appropriate alternative for anesthesia induction during CABG.

The aims of this study were to compare the effects of anesthesia induction with ketamine-midazolam or etomidate-midazolam combinations on hemodynamic parameters and adrenal suppression in CABG.

After Ethics Committee approval and patients' written consent were obtained, 40 adult patients undergoing CABG were randomly allocated into two groups for this prospective randomized double-blinded study. Anesthesia was induced with ketamine 1 mg/kg in ketamine group (n = 20) and with etomidate 0.3 mg/kg in etomidate group. All patients also received midazolam 0.025 mg/kg during anesthesia induction. Standard opioid-based anesthesia maintenance, cardiopulmonary bypass (CPB), and surgical technique were used in all patients. Intra- and postoperative hemodynamic parameters including systolic, diastolic, and mean arterial pressures and heart rate were recorded. In order to investigate the etomidate induced adrenal suppression blood cortisol levels were measured before anesthesia, 5 minutes after anesthesia induction, and during rewarming (at 35°C). In addition, at postoperative days 1 and 4 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation tests were performed.

The groups were not significantly different in terms of demographic features except for a higher number of females in ketamine group than etomidate group (9/11 vs 1/19, $p=0.04$). This difference was due to the randomization. Intra- and postoperative hemodynamic parameters were not significantly different between the groups ($p>0.05$). However, compared with their matching baseline values, the systolic, diastolic, and mean arterial pressures significantly decreased in both groups ($p<0.05$). Despite similar baseline measurements,

cortisol levels were significantly higher 5 minutes after induction, during rewarming, and after ACTH stimulation test at postoperative day 1 in group ketamine than group etomidate ($p<0.05$). Cortisol levels were similar in both groups after postoperative day 4 ACTH stimulation test ($p>0.05$). The groups were not significantly different in terms of duration of surgery, intraoperative inotropic/vasopressor use, intraoperative use of fluids and blood products, duration of postoperative ventilation, frequency of postoperative delirium, and intensive care unit and hospital lengths of stay ($p>0.05$).

In conclusion, ketamine-midazolam combination is an acceptable alternative to etomidate-midazolam combination in terms of hemodynamic stability. Compared with ketamine-midazolam combination, etomidate-midazolam combination significantly decreased cortisol levels during the intraoperative and early postoperative periods.

Key Words: Coronary artery bypass grafting, hemodynamic instability, adrenal suppression, etomidate, ketamine

İÇİNDEKİLER

SAYFA

İÇ KAPAK	I
ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
ŞEKİL DİZİNİ	X
TABLO DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arter Bypass Greftleme Cerrahisinde Anestezi	3
2.2. KABG Cerrahisi Planlanan Hastanın Değerlendirilmesi	3
2.3. Ameliyat Öncesi Hastaların Hazırlanması ve Kullanılan İlaçlar	4
2.4. Monitorizasyon	4
2.4.1. Kan Basıncı Monitörizasyonu	5
2.4.1.1. Kan Basıncı Ölçüm Teknikleri	5
2.5. KABG Cerrahisinde Anestezi İndüksiyonunda Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	7
2.5.1. İntravenöz Hipnotikler	7
2.5.1.1. Ketamin	7
2.5.1.1.1. Farmakolojik Özellikleri	7
2.5.1.1.2. Organ Sistemlerine Etkileri	8
2.5.1.1.3. Ketamin İndüksiyonu ve KABG Cerrahisi	9
2.5.1.1.4. Diğer Etkiler	10
2.5.1.2. Etomidat	10
2.5.1.2.1. Farmakolojik Özellikleri	10

2.5.1.2.2. Organ Sistemlerine Etkileri	11
2.5.1.2.3. Etomidat İndüksiyonu ve KABG Cerrahisi	12
2.5.1.2.4. Diğer Etkileri	13
2.5.1.3. Diğer İntravenöz Hipnotikler	13
2.5.2. İnhalasyon Anestezikleri	14
2.5.3. Kas Gevşeticiler	15
2.6. Kortikosteroidler ve KABG Cerrahisi	15
2.7. İndüksiyon Sonrası Oluşabilen Hipotansiyon ve Hipotansiyon İlişkili Komplikasyonlar	18
3. MATERYAL VE METOD	19
3.1. Anestezi Öncesi Dönem	19
3.2. Anestezi Dönemi	19
3.3. Alınan Kan Örnekleri ve Değerlendirilen Parametreler	21
3.4. Postoperatif Dönem	22
3.4. İstatistiksel Yöntem	22
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

ACT	Activated Clotting Time
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
ALT	Alanin Aminotransferaz
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	Aspartat Aminotransferaz
CAM-ICU	The Confusion Assesment Method for the Intensive Care Unit
CBG	Corticosteroid Binding Globulin
CO	Kardiyak Output
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DAB	Diyastolik Arter Basıncı
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektro Kardiyo Grafi
ES	Eritrosit Süspansiyonu
ETCO2	End Tidal Karbondioksit
GABA	γ -Aminobutirik Asid
KABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
KVS	Kardiyovasküler Sistem
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NYHA	New York Heart Association
OAB	Ortalama Arter Basıncı
PAK	Pulmoner Arter Katateri
SAB	Sistolik Arter Basıncı

SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SVB	Santral Venöz Basınç
SVO	Serebro Vasküler Olaylar
SVR	Sistemik Vasküler Rezistans
TDP	Taze Donmuş Plazma
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TÖE	Transözofageal Ekokardiyografi



ŞEKİL DİZİNİ

SAYFA

Şekil 2.1.	Adrenal steroid sentezi	16
Şekil 4.1.	Hastaların başlangıç ve takibinde 60 dakikalık sistolik kan basınçları	27
Şekil 4.2.	Hastaların başlangıç ve takibinde 60 dakikalık diyastolik kan basınçları	27
Şekil 4.3.	Hastaların başlangıç ve takibinde 60 dakikalık ortalama kan basınçları	28
Şekil 4.4.	Hastaların başlangıç ve takibinde 60 dakikalık kalp hızları	28
Şekil 4.5.	Hastaların cerrahi süresince sistolik kan basınçları	30
Şekil 4.6.	Hastaların cerrahi süresince diyastolik kan basınçları	30
Şekil 4.7.	Hastaların cerrahi süresince ortalama kan basınçları	31
Şekil 4.8.	Hastaların cerrahi süresince kalp hızları	31
Şekil 4.9.	Hastaların cerrahi süresince oksijen saturasyon yüzdeleri	32
Şekil 4.10.	Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat sistolik kan basınçları	33
Şekil 4.11.	Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat diyastolik kan basınçları	33
Şekil 4.12.	Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat ortalama kan basınçları	34
Şekil 4.13.	Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat kalp hızları	34
Şekil 4.14.	Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat oksijen saturasyon yüzdeleri	35
Şekil 4.15	Grupların intraoperatif serum ACTH düzeyleri	39
Şekil 4.16.	Grupların intraoperatif serum kortizol düzeyleri	39
Şekil 4.17.	Grupların postoperatif 1'inci gün ACTH stimülasyon sonrası serum kortizol düzeyleri	40



Tablo 3.1.	Yoğun bakım ünitesinde konfüzyonun değerlendirme ölçeği	23
Tablo 4.1.	Hastaların gruplara göre demografik özellikleri, yandaş sistemik hastalıkları ve preoperatif laboratuvar değerleri	24
Tablo 4.2.	Hastaların gruplara göre cerrahi, kardiyopulmoner bypass ve aort klempü süreleri, cerrahi süresince verilen maksimum inotropik ilaç dozu, verilen intravenöz sıvı, kan ve kan ürünü miktarları, cerrahi esnasında oluşan hemodinamik değişiklikler, hastaların idrar miktarı	25
Tablo 4.3.	Hastaların gruplara göre cerrahi sırasında anestezi indüksiyonu sonrası ilk bir saatteki sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları ve dakika kalp atım sayıları	29
Tablo 4.4.	Hastaların gruplara göre cerrahi sonrası hemodinamik parametreleri, verilen kan ve kan ürünleri, cerrahi sonrası laboratuvar değerleri, verilen maksimum dopamin miktarı, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri	36
Tablo 4.5	Hastaların gruplara göre cerrahi sırasında ACTH ve kortizol miktarları, cerrahi sonrası 1'inci ve 4'üncü gün yapılan ACTH stimülasyon testine göre kan kortizol seviyeleri	38



1. GİRİŞ

Kardiyovasküler cerrahide anestezi indüksiyonu sırasında hemodinamik stabilitenin sağlanması öncelikli hedef olmalıdır (1-2). Bu amaçla farklı anestezi indüksiyon protokolleri uygulanmaktadır (3-4). Ancak bu farklı yöntemlerin birbirlerine üstünlükleri kesin olarak bilinmemektedir. Etomidat, pentotal, propofol, yüksek doz opioid ve ketamin kardiyovasküler cerrahi anesteziinde sıklıkla tercih edilen ajanlardır (3). Ancak anestezi indüksiyonu sırasında en sık rastlanan sorunlardan olan hipotansiyonun önlenmesi açısından etomidat ve ketamin potansiyel olarak daha uygun ajanlar gibi görünmektedir (5-6).

Etomidat, imidazol türevi, hızlı etki başlangıcı olan ve etkisi çabuk ortadan kalkan, kardiyovasküler ve respiratuar etkileri minimal, histamin salıverilmesine neden olmayan bir ajandır. Etomidat, sağladığı hemodinamik stabilite nedeniyle kardiyovasküler anesteziide tercih edilen ajanlar arasında yer almaktadır (7-8). Bu ajan indüksiyon ajanı olarak sıklıkla kullanılırken surrenal bezde kortizol sentezi üzerindeki istenmeyen etkileri nedeniyle tekrarlayan ve sürekli infüzyon şeklindeki uygulamalardan kaçınılmaktadır (9-11).

Ketamin, fensiklidin türevi, respiratuar etkileri minimal, disosiyatif durum oluşturarak amnezi ve analjezi sağlayabilen bir intravenöz anesteziktir. Kardiyovasküler sistemde (KVS) ketamin sempatik stimülasyona neden olarak arteriyel kan basıncı ve kalp hızını artırır. Ancak otonom sinir sistemi, özellikle sempatik sistem bloke olduğunda, ketamin miyokard fonksiyonunu direkt olarak deprese eder. Ketamin pulmoner vasküler rezistansı artırarak pulmoner arter basıncı ile sağ ventrikül işinin artmasına neden olabilir (12).

Ketamin özellikle erişkin hastalarda halüsinasyon ve deliryuma neden olabilir. Ketaminin bir benzodiazepinle beraber kullanılması durumunda bu olumsuz *nöroeksitatuvar* etkilerinin görülme sıklığı azaltılabilir.

Ketamin-benzodiyazepin kombinasyonunun kullanımı ile ketaminin neden olduğu hipertansiyon ve taşikardi sıklığının azaltılabileceği de bilinmektedir (13). Etomidattan farklı olarak, ketamin surrenal bezde steroid sentezini azaltmamaktadır ve serum kortizol düzeyini artırabileceği bildirilmektedir (14).

Çalışmamızın öncelikli amacı, *koroner arter bypass greftleme* (KABG) cerrahisinde anestezi indüksiyonunda kullanılan etomidat-midazolam ve ketamin-midazolam kombinasyonlarının hemodinamik etkilerini karşılaştırmak; ikincil amaçları ise postoperatif yoğun bakım sürecinde etomidat ilişkili sürrenal supresyon ve ketamin ilişkili deliryumu incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Bypass Greftleme Cerrahisinde Anestezi

İlk olarak 1953 yılında John H. Gibbon tarafından başarılı bir şekilde kullanılan kardiyopulmoner *bypass* (KPB), cerrahi işlem sırasında cerrahi görüşün ve güvenliğin sağlanması amacıyla kalp ve akciğerin fonksiyonlarının bir süreliğine ekstrakorporeal olarak gerçekleştirilmesidir. Bu gelişme sonrası kardiyak cerrahi hızla gelişmiş ve yaygın hale gelmiştir. Ülkemizde kalp cerrahisi dünya ile aynı dönemde, 1960'lı yıllarda başlamış ve bugün birçok merkezde uygulanmaktadır. Kardiovasküler sistem, başta pulmoner olmak üzere, renal, metabolik ve serebral sistem fonksiyonları ile çok yakından ilişkilidir.

Anestezi indüksiyonu ve sonrasında oluşabilecek hemodinamik instabilite başta miyokard olmak üzere tüm sistemler üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabilir (2). Bu nedenle hemodinamik stabilite anestezi indüksiyonunda temel hedeflerden biri olmalıdır. KABG cerrahisi geçirecek hastaların zaten bozuk olan kardiyovasküler sistemleri anestezi indüksiyonuyla daha da bozulabilir. Bu hastaların edinsel kalp ve damar hastalıklarına ait risk faktörleri (hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi, böbrek ve karaciğer hastalıkları, diyabet, şişmanlık), hastanın aldığı ilaçlar, sol ventrikül fonksiyonları, yandaş hastalıkları ve organ fonksiyonları iyi değerlendirilmelidir. Yaş, yinelenen cerrahi girişimler, anestezi stratejisi, morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Bütün bu faktörler seçilecek anestezi ilaçlarının farmakolojisini ve dozunu etkilemektedir.

Çalışmalarda çeşitli ajanlarla uygulanan anestezi indüksiyonu sonrası oluşabilecek hemodinamik instabilite morbidite ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (15). Hemodinamik olarak stabil bir anestezi indüksiyonuyla başlayan ve stabil bir hemodinamiyle devam eden KABG cerrahisi daha az morbidite ve mortaliteyle sonuçlanacaktır (16).

2.2. KABG Cerrahisi Planlanan Hastanın Değerlendirilmesi

Edinsel kalp ve damar hastalıklarına ait risk faktörleri (hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi, böbrek ve karaciğer hastalıkları, diabetes mellitus (DM), obezite) hastanın aldığı ilaçlar, sol ventrikül fonksiyonları, yaş, geçirdiği cerrahiler ve bunlara ait komplikasyonlar ve alerji öyküsü, cerrahi öncesinde sorgulanmalıdır.

Anesteziye kullanılan *American Society of Anesthesiologists* (ASA) skoru genel bir risk değerlendirmesi sağlarken, Goldman kardiyak risk indeksi, anjinal sendromların sınıflandırılması, *New York Heart Association* (NYHA) Sınıflaması, *Canadian Cardiovascular Society* sınıflaması, EuroSCORE gibi kardiyak cerrahide kullanılan sistemler daha spesifik bilgi verebilirler.

2.3. Ameliyat Öncesi Hastaların Hazırlanması ve Kullanılan İlaçlar

Premedikasyonun amacı hastanın anksiyetesini gidermek, sekresyon artışını önlemek, amnezi, sedasyon ve analjezi sağlayarak hemodinamik stabiliteyi devam ettirmektir. Kalp cerrahisi planlanan hastalarda miyokardın oksijen sunum ve tüketim dengesi çok hassas olduğundan taşikardi ve hipertansiyon gibi nedenlerle bu denge bozularak miyokard iskemisi gelişebilir.

Premedikasyon için benzodiyazepinler, opioidler, antikolinergikler, klonidin ve deksmedetomidin gibi ajanlar kullanılabilir.

2.4. Monitorizasyon

Anestezi uygulaması sırasında anestezinin güvenliği ve hastanın fizyolojik verilerini izlemek için gerekli olan monitorizasyon kalp cerrahisinde daha da önem kazanmaktadır. 2007 yılında kalp cerrahisinde temel ve ileri moniyorizasyon metodları, transfüzyon, sıvı tedavisi, inotropik/vazodilatör ilaç seçimini içeren çok merkezli bir çalışma yayınlanmıştır. Çalışma sonucunda kalp cerahisi ve sonrasında yoğun bakımda standartların düzeltilmesi ve geliştirilmesi için algoritmalara gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır (17).

Temel monitorizasyon yöntemleri; EKG, Pulse oksimetri, ETCO₂, arteriyel basınç monitortizasyonu, santral venöz basınç (SVB) ölçümü, pulmoner arter katateri (PAK)' ni içerir.

İleri monitorizasyon yöntemleri; Pulmoner arter termodilüsyon yöntemiyle kalp debisi ölçümü, sürekli kalp debisi ölçüm yöntemleri (Flo Tracc/Vigileo, PiCCO, LiDCO), transözofageal ekokardiyografi (TÖE) ve serebral monitorizasyon yöntemlerini içermektedir.

2.4.1. Kan Basıncı Monitörizasyonu

Kan basıncının izlenmesi anestezi uygulamaları sırasında vazgeçilmez bir monitörizasyon yöntemidir. Sol ventrikülün ritmik kontraksiyonu vasküler sistem içine kanı pompalar, bunun sonucunda da pulsatil arteriyel basınç oluşur. Sistolik kontraksiyon sırasındaki tepe basıncı sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik gevşeme sırasındaki en düşük basınç ise diyastolik arter basıncı (DAB) olarak kabul edilir. Nabız basıncı ise bu iki basınç arasındaki farktan oluşur. Arteriyel kan basıncının zaman ağırlıklı ortalaması ise ortalama arter basıncı (OAB) oluşturur ve aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$OAB = (SAB + 2 DAB) / 3$$

Kan basıncı, kalp debisi (*cardiac output* [CO]) ve sistemik vasküler rezistans (SVR) tarafından belirlenir. Arterlerde en yüksek olan kan basıncı damar duvarının kan akımına karşı gösterdiği direnç sonucu oluşan enerji kaybına ve damarlardaki kompliyans artışına bağlı olarak periferde doğru gittikçe azalır.

Kan basıncı monitörizasyonu anestezi uygulanmış ve kritik hastalığı olan hastalarda monitörizasyonun önemli bir parçasıdır ve anestezi alan tüm hastalarda arteriyel kan basıncının 5 dakikalık aralıklarla ölçülmesi anestezi monitörizasyonu standartları içinde yer alır (18).

2.4.1.1. Kan Basıncı Ölçüm Teknikleri

Kan basıncı ölçüm teknikleri 2 kategoride incelenir:

1) İndirekt kan basıncı ölçümleri; Kan basıncı indirekt olarak istenilen arterin proksimaline bir manşon yerleştirilip şişirilmesi ve indirilirken basıncın dönmesiyle ölçülebilir.

İndirekt olarak kan basıncı nabızın palpe edilmesi (palpasyon), dinlenmesi (oskültatuar yöntem, “Korotkoff” sesleri) veya osilasyonların izlenmesi (osilatonometrik yöntem) ile ölçülebilir (19-20).

2) Direkt kan basıncı ölçümleri (arteriyel kanülasyon ve basınç transdüksiyonu); Direkt olarak arter kateteri ile invaziv kan basıncı izlemi en güvenilir yöntemdir. İnvaziv kan

basıncını izleyebilmek için radiyal arter, dorsalis pedis arteri, femoral arter ve brakiyal arter gibi bir artere perkütan veya cerrahi (*cut-down*) ile bir kateter yerleştirilmesi gereklidir (21-22). Bu kateterler basınç transdüserlerine bağlanarak monitörizasyon yapılır. Bu yöntem kan basıncının her atımda izlenmesine olanak verir. Arter kateterizasyonu aynı zamanda arter kan gazları ve diğer tetkikler için kan alınmasında da kullanılır. Bu yöntemler arasındaki temel farklılık invazivliklerinin derecesinden kaynaklanmaktadır.

KABG cerrahisinde invaziv kan basıncı takibi yapılmaktadır. Sürekli kan basıncı takibi kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha da önemli hale gelmektedir (23).

- Anestezi indüksiyonu sonrası oluşabilecek kan basıncı değişiklikleri,
- Cerrahi sırasında olabilecek ciddi kan kayıplarına bağlı hemodinamik instabilite,
- Büyük damar kanülasyonları aşamasında oluşabilecek komplikasyonları azaltmak,
- Elektrolit ve kan gazlarının takibi,
- Noninvaziv kan basıncı ölçümünün imkansız olduğu nonpulsatil kardiyopulmoner bypass gibi durumlarda kan basıncı monitörizasyonuna olanak sağlar.

2.5. KABG Cerrahisinde Anestezi İndüksiyonunda Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Kalp cerrahisinde anestezi derinliğinin sağlanmasının yanında hemodinamik ve hormonal yanıtı dengelemek önemlidir. Bu amaçlı hipnotik, opioid ve inhalasyon ajanlarının dengeli kullanılması gerekir.

2.5.1. İntravenöz Hipnotikler

2.5.1.1. Ketamin

2.5.1.1.1. Farmakolojik Özellikleri

Ketamin, 1962’de sentezlenip ilk olarak 1965’de insanda denenmiş ve klinik kullanıma 1970’de girmiş fensiklidin türevi bir anesteziiktir. Ketamin santral sinir sistemindeki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin antagonistidir. En çok kullanılan preparatı S(+) ve R(-) enantiyomerlerinin rasemik karışımıdır. Sadece S(+) enantiyomerinden oluşan

preparatı da mevcuttur. R(-) enantiyomeri havayollarındaki düz kasların gevşemesinden sorumludur. Bu nedenle bronkospazm öyküsü olan hastalar için rasemik karışım daha uygun bir seçimdir (12, 24).

Ketamin karaciğerde aktif metaboliti olan norketamine dönüştürülür. Norketamin ketaminin üçte biri kadar etkindir. Biyotransformasyonun son ürünleri 2-3 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüyle renal yoldan atılır. Tekrarlayan dozlarda etkisine tolerans gelişebilmekte ve bu da yaklaşık 3 günde sona ermektedir (12).

Suda ve yağda çözünebildiğinden intravenöz, intramusküler, oral, rektal, subkutan, epidural ve transnazal yollardan uygulanabilmektedir. İntravenöz yoldan biyoyaralanımı %90 iken oral veya rektal uygulamada biyoyaralanımı sadece %16'dır. Oral uygulama sonrası pik etki 10-30 dakika içinde gözlenirken, intravenöz uygulama sonrası 1-5 dakikada gözlenmektedir (12). Oral uygulamayı takiben norketamin düzeyleri intravenöz uygulamadan üç kat fazladır ve oral ketaminin analjezik etkinliğinden bu metabolitin sorumlu olduğu düşünülmektedir (24).

2.5.1.1.2. Organ Sistemlerine Etkileri

Ketamin anestezisi sırasında faringeal ve laringeal refleksler kısmen korunurken solunum dürtüsü de çok az etkilenmektedir (12). Bu ilacın laringospazm yaptığına dair veriler olsa da entübasyon ihtiyacı sadece %0.02 vakada bildirilmiştir. Bu oran diğer intravenöz anesteziiklerle %1.75 civarındadır (25). Hızlı intravenöz uygulamada sıklıkla geçici apne gözlenmektedir ancak kısa süreli maske ventilasyonu ile kolaylıkla bu sorun çözümlenmektedir (12). Ketamin güçlü bir bronkodilatör olduğundan, astmatik hastaların indüksiyonu için iyi bir seçenektir. Bronkodilatör etkilerini iki farklı mekanizmayla sağlamaktadır. İlk mekanizma santral yoldan katekolamin deşarjı ve β_2 adrenerjik reseptörler üzerinden bronkodilatasyon; ikincisi ise vagal yolların inhibisyonu ile oluşan bronş düz kasları üzerindeki antikolinergik etki ile bronkodilatasyon yapmasıdır (26).

Ketamin kan basıncı, atım hacmi ve kalp hızını artırırken sistemik vasküler rezistansı sabit tutmaktadır. Bu etkiler enjeksiyondan yaklaşık 2 dakika sonra maksimuma ulaşır ve 15-20 dakika devam eder (12). Bu adrenerjik etkilerin santral yoldan olduğu bu nedenle benzodiyazepinler gibi santral sinir sistemini baskılayan ilaçlarla premedikasyonun bu

etkileri azaltacağı düşünülmektedir (27). Kardiyovasküler sistem üzerindeki uyarıcı etkileri nedeniyle şoktaki hastalar için ideal indüksiyon ajanı gibi görünmektedir (12).

Ketamin dissosiyatif anestezi oluşturmaktadır. Fonksiyonel olarak talamusu limbik sistemden ayırmaktadır. Beynin bazı nöronları inhibe olurken, diğerleri tonik olarak uyarılır. Klinik olarak, bu dissosiyatif anestezi hastaların şuurlu görünmesine (göz açma, yutkunma, kas kasılması gibi) sebep olur fakat hastalar sensoriyel girdileri değerlendirme veya cevap verme yetisine sahip değildirler (28). Bazen bu istemsiz kas kasılmaları özellikle genç hastalarda sıkıntı yaratabilir ancak benzodiyazepinlerle bu önlenabilmektedir (12).

Uyanma sırasında bazı hastalarda ajitasyon gözlenmiş olup bu durum ketamin anestezisini takiben görülen halüsinasyonlara bağlanmıştır. Halüsinasyonların sıklığı %5 ile %30 arasında değişmektedir. İnsidans kadın cinsiyet, yüksek dozlar ve hızlı enjeksiyon ile artmaktadır. Benzodiyazepinlerle premedikasyon ile halüsinasyonlar azaltılabilmektedir (12). Ketaminin şizofreni hastalarında psikoza aktive edebileceği görülmüştür, bu nedenle psikoz öyküsü olan hastalarda ketamin kullanımından kaçınılmalıdır (12).

Geleneksel olarak artmış kafa içi basıncı ile karakterize patolojiler ketamin kullanımı için kontrendikasyon kabul edilirken son zamanlarda bu hasta grubunda bu ilacın yararlı etkilerine dair artan kanıtlar elde edilmektedir. Spontan soluyan gönüllülerde serebral kan akımını artırdığı ancak sedatize ve kontrollü ventilasyon uygulanan kafa travmalı hastalarda kafa içi basıncını artırmadığı gözlenmiştir. Spontan soluyan hastada arteriyel pCO₂ artışının kafa içi basıncını artıran major faktör olduğu saptanmıştır (29). Ketamin-midazolam kombinasyonu ile fentanil-midazolam kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada ketamin verilen hastalarda ölçülen kan basıncı ile sağlanan serebral perfüzyon basıncının daha iyi olduğu gösterilmiştir (30). Ek olarak hayvan çalışmalarında ketaminin beyindeki iskemik hasarı azalttığı ve nöroprotektif etkileri gösterilmiştir (31).

2.5.1.1.3. Ketamin İndüksiyonu ve KABG Cerrahisi

Dolaşım sistemi bozukluğu olan, koroner arter bypass greftleme cerrahisi geçirecek hastalarda anestezi indüksiyonu sonrasında; anestezi ajanlarına bağlı hipotansiyon, bradikardi gibi kardiyovasküler sistem baskılanması ya da laringoskopi, entübasyon, cilt kesisi gibi anestezi veya cerrahi uyaranlar sonrası, sempatik sistem aktivasyonu,

hipertansiyon atakları ve taşikardi gibi miyokard fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilecek komplikasyonlar görülebilmektedir (1-2). Bu tür olumsuz etkilerin oluşmasını önlemek için anestezi indüksiyonunda kombine farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır.

Ketamin kan basıncı, atım hacmi ve kalp hızını artırırken sistemik vasküler rezistansı sabit tutmaktadır. Ketaminin KVS üzerine etkileri adrenerjik santral yoldan olduğu bu nedenle benzodiyazepinler gibi santral sinir sistemini baskılayan ilaçlarla premedikasyonun bu etkileri azaltacağı düşünülmektedir (12).

KABG cerrahisinde KPB sırasında kanın filtreler aracılığıyla oksijenlenmesi ve karbondioksitten temizlenmesi gerçekleşir. Bu kan için yabancı yüzey teması sırasında inflammatuar yollar aktive olmakta ve KABG cerrahisi sonrası sistemik inflammatuar yanıt sendromu (SIRS) gelişerek morbidite ve mortalite artışına neden olabilmektedir (32). Sistemik inflammatuar yanıt sendromuna neden olan inflammatuar mediyatörler başlıca interlökin (IL)-6, IL-1, IL-8 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa'dır (33). Çalışmalarda anestezi indüksiyonunda kullanılan ketamin sonrası serum IL-6 artışında azalmalar gösterilmiştir (34). IL-6 ve diğer inflammatuar mediyatörlerin serum seviyelerinin azalması sistemik inflammatuar yanıt sendromu gelişimini azaltarak morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri olabileceği öngörülmektedir.

KABG cerrahisi sonrası görülebilen nörokognitif fonksiyon bozukluklarının bir çok nedeni olabilir (35-36). Bu durum cerrahi sonrası birkaç gün içinde ya da aylar sonra meydana gelebilir. Ratlarda S(+) ketaminin iskemiye bağlı serebral kortekste hücre kaybını azalttığı ve nöroprotektif etkisinin olabileceği gösterilmiştir. NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin KABG cerrahisi sonrası bilişsel fonksiyonlarda olumlu etkisinin olabileceği savunulmaktadır (37).

2.5.1.1.4. Diğer Etkiler

Ketamin tükürük salgısını artırarak havayolu obstrüksiyonu ve laringospazma neden olabilmektedir (12). Bu etkinin atropin premedikasyonu ile önlenebileceği bilinmektedir. Yoğun bakım hastalarında sedasyon amaçlı kullanımda ketaminin gastrointestinal sistem üzerine etkileri sayesinde hastaların enteral beslenmeyi opioid sedasyonu alanlara kıyasla daha iyi tolere ettikleri gözlenmiştir (38).

Ketamin indüksiyonu intraoküler basınçta hafif bir artışa neden olmaktadır. Ancak bu artışın laringoskopi sırasında oluşabilecek artış yanında önemsiz olduğu gösterilmiştir (39). Bu artış kalp debisi ve arteriyel pCO₂ artışı ile ekstraoküler kaslara giden kan akımında artış sonucu olmaktadır. Kontrollü mekanik ventilasyon ve dengeli anestezi ile bu etki ve nistagmus ortadan kaldırılabilir. Bu nedenle ketamin intraoküler prosedürlerde de güvenle kullanılabilir (12).

2.5.1.2. Etomidat

2.5.1.2.1. Farmakolojik Özellikleri

Etomidat, imidazol türevi sedatif hipnotik bir ajan olup ilk olarak 1972’de Avrupa’da klinik kullanıma girmiştir. Yapısındaki imidazol halkası asidik solüsyonlarda suda çözünürlüğü, fizyolojik pH’da ise yağda çözünürlüğü sağlamaktadır (28).

Etomidat retiküler aktive edici sistemi deprese eder ve γ -aminobutirik asid (GABA) inhibitör etkilerini taklit ederek hipnotik durum oluşturmaktadır. Ekstrapiramidal sistem üzerinde inhibisyon oluşturmadığından %30-60 miyoklonus görülmektedir (28).

Etomidat 5-15 saniye gibi kısa sürede bilinç kaybı yaratır ve yaklaşık 5-15 dakikada tam uyanma görülür. Başlangıç dağılım yarı ömrü 29 dakika ve eliminasyon yarı ömrü 2.9- 5.3 saattir. Fizyolojik pH’da %76 oranında albumine bağlanır. Plazmada esterazlarca hidrolize edilirken karaciğerde karboksilik asit formuna dönüştürülür. Metabolitleri esas olarak idrarla atılır, %2’si ise değişmeden idrarla atılır (40).

2.5.1.2.2. Organ Sistemlerine Etkileri

Etomidatın KVS etkileri minimaldir. Periferik vasküler dirençteki hafif düşüş kan basıncındaki önemsiz azalmalardan sorumludur. Miyokardiyal kontraktilite ve kalp debisi genellikle değişmez (28). Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda bile belirgin hemodinamik değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (8, 41). Histamin salıverilmesine neden olmamaktadır (28).

Serebral kan akımı, intrakraniyal basınç ve serebral oksijen tüketimini azaltır. Minimal kardiyovasküler etkilerinden dolayı serebral perfüzyon basıncı iyi korunur. Sedatif-hipnotik bir ajandır ancak analjezik etkisi yoktur (28).

Etomidat 11β -hidroksilaz ve daha az oranda 17α -hidroksilaz enzimini geri dönüşümlü olarak ve doz bağımlı inhibe ederek kolesterolden kortizol sentezini inhibe etmektedir (9, 42-43). Düşük plazma kortizol ve aldosteron seviyeleri ile sonuçlanan bu adrenal süpresyonun tek doz bolus sonrası yaklaşık 30 dakika içinde başladığı ve 24 saate kadar sürdüğü gözlenmiştir (10, 44-46). Bu yan etkiler uzun süreli infüzyonlarda ciddi adrenal yetmezliğe neden olabileceğinden yoğun bakım hastalarında uzun süreli sedasyon için kullanımı kısıtlanmıştır (47-48). Ancak tek doz etomidat ile hemodinamik etkiler minimal olduğundan yoğun bakım hastalarının entübasyonu sırasında sedasyon için bu ajan halen tercih edilmektedir. Son çalışmalarda özellikle rölatif adrenal supresyonu olan sepsisli hastalarda tek doz etomidat uygulaması sonrasında bile ciddi adrenal supresyon ve mortalite artışı olabileceğinin bildirilmesinden sonra etomidatın bu şekilde kullanımı konusunda ciddi tereddütler ortaya çıkmıştır (49).

Etomidat direkt olarak kortizol düzeylerini etkilemesi yanında sepsiste koruyucu olduğu düşünülen diğer steroid aracılı hücresel cevapları da bozabilmektedir. IL-6 ve IL-10 gibi endojen sitokinler kritik hastalıkta hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı modüle etmektedir (50-51). Etomidat ise IL-6 ve IL-10 seviyelerine etki ederek, dolaşımdaki lenfosit sayısını azaltabilmekte ve makrofaj migrasyonunu inhibe edici faktör gibi proinflamatuvar mediyatörlerin dengesini değiştirebilmektedir (52-55).

2.5.1.2.3. Etomidat İndüksiyonu ve KABG Cerrahisi

KABG cerrahisi geçirecek hastalarda etomidat indüksiyonu sonrası stabil devam edebilen hemodinamik parametreler etomidatın KABG cerrahisinde tercih edilen ajanlardan biri olmasını sağlamıştır (7-8). Periferik vasküler dirençteki hafif düşüş kan basıncındaki önemsiz azalmalardan sorumludur. Miyokardiyal kontraktilite ve kalp debisi genellikle değişmez. Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda bile belirgin hemodinamik değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (56).

Kardiyak cerrahi endojen katekolaminlerin ve stres hormonlarının oldukça fazla salgılanmasına neden olan bir cerrahi türüdür (57). Pekçok çalışma cerrahi uygulanan hastalarda stres yanıtının azaltılmasının ameliyat sonrası morbiditenin azalmasına katkıda bulunacağını savunmaktadır (58-60). Stres hormonlarında meydana gelen yükselmeler ameliyat sonrası dönemde miyokardın oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengenin bozulmasına ve immün sistemde bozulmalara neden olur. Anestezi ve cerrahi bir yandan stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olurken, diğer yandan da uygulanan anestezi yöntemi bu yanıtı azaltabilir hatta önleyebilir.

Etomidat, 11β -hidroksilaz ve daha az oranda 17α -hidroksilaz enzimini geri dönüşümlü olarak ve doz bağımlı inhibe eder (42). Kolesterolde kortizol sentezini inhibe etmesi ve düşük plazma kortizol ve aldosteron seviyeleri ile sonuçlanan bu adrenal süpresyonun kalp cerrahisi geçirecek hastalarda bazı çalışmalarda olumlu etkisinin olabileceği savunulmaktadır (61).

Etomidat ile indüklenen adrenal yetmezlik perioperatif dönemde çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olsa da, bu durumun hemodinamik etkileri üzerinde çok fazla durulmamıştır. KPB süresince kan sentetik yüzeylerle uzun süre temas eder. Bu süreç içinde bir çok kemotaktik ve vazoaktif ajan salıverilmesi gerçekleşir. Bu normal olmayan inflamatuvar yanıt sonucu özellikle postoperatif dönemde organ işlevlerinde ciddi bozukluklar oluşabilir (16, 62). Özellikle KPB'nin sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu uyardığı ve postoperatif ciddi organ yetmezliklerine neden olabildiği uzun yıllardır bilinmektedir (32). Etomidat ilişkili surrenal supresyon ile salıverilmesi gereken kortizolün daha da baskılanması ve bunun sonucu SIRS gelişimi kolaylaşabilir (9).

2.5.1.2.4. Diğer Etkileri

Apne, enjeksiyon sırasında ağrı ve uyanırken %30-40 hastada bulantı-kusma görülebilmektedir. Etomidata bağlı hipertoni, öksürük, laringospazm, hıçkırık ve istemsiz kas hareketlerinin sıklığı %14 ila %70 arasında bildirilmiştir (56).

2.5.1.3. Diğer İntravenöz Hipnotikler

Kalp cerrahisinde sıklıkla kullanılan tiyopental venöz dönüşü azaltarak kalp debisini azaltması sonucunda kan basıncını düşüren bir ajandır. Ucuz ve bulunması kolay olan tiyopental serebral kan akımına olan olumlu etkisi nedeniyle düşük riskli ve kalp performansı iyi olan hastalarda kullanılabilmektedir (63).

Propofolün opioidlerle birlikte kullanımı sol ventrikül fonksiyonları iyi olan koroner arter hastalarında indüksiyon ve idame için bildirilmiştir. Ancak ciddi koroner arter hastalığı bulunanlarda miyokardın oksijen gereksinimi ve sunumu arasındaki dengeyi bozabilir. Mitral ve aort kapak yetmezliği olan hastalarda propofol, ön yükü azaltarak kalp debisini artırabilmektedir. Propofol 3-4mg/kg bolus veya 6 mg/kg/dakika gibi infüzyon dozlarında verilebilir (3).

Benzodiyazepinler, premedikasyonda kullanılırlar. Operasyon önceki gecede, indüksiyonda yada idame amacıyla kullanılabilir.

Midazolam, diğer benzodiyazepinlere göre etkisi hızlı başlayan, kısa etki süreli ve tromboflebit yapmayan, suda çözünen bir ajandır. Etki süresinin hızlı başlaması ve hemodinamik olarak instabilite yapmaması nedeniyle indüksiyonda ve de sedasyon amacıyla kullanılabilir. Kalp kateterizasyonu, kardiyoversiyon ve endoskopi gibi kısa girişimsel işlemlerde sedasyon amacıyla kullanılabilir. Midazolam analjezik olmadığından, entübasyon ve insizyon gibi streslere hemodinamik yanıtı azaltmak için analjezik ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır. Midazolam indüksiyon dozu 0.15 mg/kg ve infüzyon dozu 0.1 mcg/kg/dak'dır (64).

Midazolam kısa etkili, suda çözünebilir bir benzodiyazepindir. Karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından oksidasyona uğrayarak suda çözünebilen hidroksile metabolitlerine dönüştürülerek renal yolla vücuttan atılmaktadır. Primer metaboliti olan 1-hidroksimetilmidazolam orta derecede santral sinir sistemi depresyonu yapar, özellikle renal yetmezliği olanlarda birikebilmektedir. Kısa süreli infüzyonlarda güvenli ve etkili bir ilaçtır. Ancak sürekli infüzyonlarda yüksek lipofilitesi ve geniş dağılım hacmi nedeniyle birikim gözlenmiştir. Benzodiyazepinler, GABA reseptörleri üzerindeki spesifik bölgelerine bağlanarak etki ederler. Bu nedenle santral sinir sistemi üzerindeki baskılayıcı

etkileri reseptör doluluk oranıyla sınırlandırılmıştır. Reseptör doluluk oranı %20 iken anksiyolitik, %30-50 arası sedatif, %60 iken ise hipnotik etkilidir. Solunum deprese edici etkileri de doz bağımlıdır (65).

Opioidlerden, en çok fentanil, alfentanil ve sufentanil kullanılır. Morfin histamin salınımı yapması nedeniyle sistemik kan basıncını düşürebilir. Sentetik opioidlerin kullanıma girmesiyle morfin kullanımı sınırlanmıştır. Fentanil, kalp cerrahisinde en fazla kullanılan sentetik opioiddir. Fentanil ve daha sonra üretilen alfentanil ve sufentanil KABG cerrahisinde ve kalp kapak cerrahilerinde efektif anestezi oluşturmaları, analjezik etkileri ve miyokard depresyonu ile histamin salıverilmesine neden olmamaları nedeniyle tercih edilmektedirler (66).

2.5.2. İnhalasyon Anestezikleri

Kalp cerrahisinde yeterli analjezi ve amnezi sağlamak ve kas gevşeticilerin etkisini arttırmak için kullanılan inhalasyon anestezikleri miyokard kontraktilesinde, vasküler düz kaslarda, arteriyel kan basıncının devamlılığında önemli rolü olan baroreseptörler üzerine etkilidirler

İzofluran, Miyokard üzerine depresyon yapıcı etkisi diğer inhalasyon ajanlarına oranla az olsa da direk vazodilatör etkisi ve refleks taşikadi yapmasıyla miyokard iskemisine neden olabilir. İzofluranın yapısındaki bir klor molekülü yerine bir flor molekülü eklenmesiyle elde edilen edelen desfluranın miyokard üzerine baskılayıcı etkisi azdır. Benzer şekilde sevofluranın da miyokard üzerine baskılayıcı etkisi azdır. Bu ajanlarla görülen hipovansiyonun nedeni SVR düşüşüdür.

2.5.3. Kas Gevşeticiler

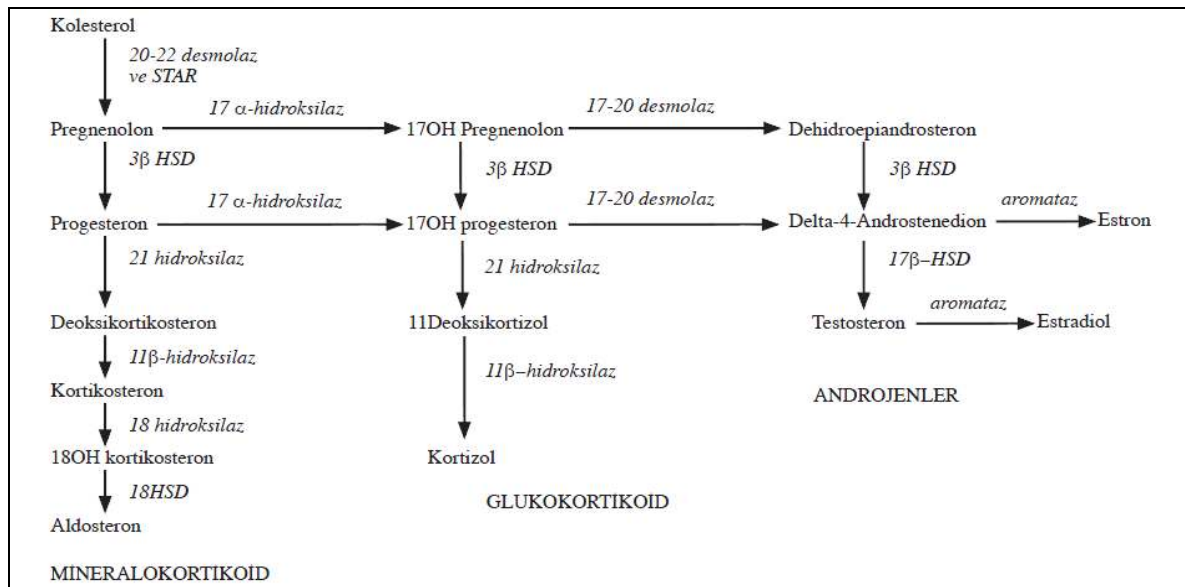
Verilen opioidlerin oluşturduğu göğüs rijiditesi nedeniyle verilecek kas gevşeticiler hızlı başlangıçlı olmalı ve hemodinamayı bozmamalıdır. KPB sırasında uygulanan hipotermi sırasında kas gevşetici ihtiyacı azalırken ısınma aşamasında ihtiyaç artmaktadır. Uzun etkili kas gevşeticilerin kullanımı derlenme döneminde kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Sis-atraküryum Hoffman eliminasyonu ile atıldığından böbrek fonksiyonlarının bozulması ile etkisi uzamamaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezlikli hastalarda bu ajanla güvenli bir

şekilde kullanılabilir. Kardiyak cerrahide orta etkili olan vekuronyum, roküronyum ve atrakuryum güvenli şekilde kullanılabilmektedir.

2.6. Kortikosteroidler ve KABG Cerrahisi

Adrenal bezler medulla ve korteks olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadırlar. Medullada katekolaminler sentezlenirken kortekste steroid yapılı hormonlar sentezlenmektedir. Korteks dıştan içe glomeruloza, fasikülata ve retikülaris olarak adlandırılan üç tabakadan oluşmaktadır. Sırasıyla bu tabakalarda mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler sentezlenmektedir. Tüm steroid hormonlar kolesterolde bulunan sterol halkasından sentezlenmektedir (67).

Glukokortikoidlerin sentezi hipofiz bezinin anteriorundaki hücrelerden salıverilen adrenokortikotropik hormon (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) tarafından uyarılmaktadır. Kortikotropin salıveren hormon (*corticotropin releasing hormone*, CRH), ACTH sentezini uyarırken kortizol negatif *feedback* ile CRH ve ACTH üretimini inhibe etmektedir (67).



Şekil 2.1. Adrenal steroid sentezi

Kortizol üretimi sirkadyen ritim gösterir ve sabah saatlerinde en fazladır. Günlük kortizol üretimi yaklaşık 55 µmol' dür ve pulsatil olarak salgılanmaktadır. Dolaşımdaki kortizol %90 oranında kortikosteroid bağlayıcı globulin (*corticosteroid binding globulin*, CBG) ve

albumine bağılı olarak bulunmaktadır. Aktif formu ise serbest kortizol oluşturmaktadır. Kortizol %80 oranında karaciğerde yıkıma uğrarken, %20 oranında da 11-dehidrogenaz tarafından inaktif kortizona çevrilmektedir (67).

Kardiyopulmoner *bypass*, cerrahi işlem sırasında cerrahi görüşün ve güvenliğin sağlanması amacıyla kalp ve akciğerin fonksiyonlarının bir süreliğine ekstrakorporeal olarak gerçekleştirilmesidir. KPB süresince kan sentetik yüzeylerle uzun süre temas eder. Bu süreç içinde bir çok kemotaktik ve vazoaktif ajan salıverilmesi gerçekleşir. Bu normal olmayan inflamatuvar yanıt sonucu özellikle postoperatif dönemde organ işlevlerinde ciddi bozukluklar oluşabilir (16, 62, 68-69).

KPB'nin sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu uyardığı ve postoperatif ciddi organ yetmezliklerine neden olabildiği uzun yıllardır bilinmektedir (57). KPB sırasında birçok nedene bağılı olarak kompleman aktivasyonu oluşur. Sonuçta salıverilen mediatörler aracılığıyla trombosit aktivasyonu, monosit, nötrofil ve makrofaj salıverilmesi ile kaskadın aktivasyonu gerçekleşerek endotoksin ve sitokin salıverilmesi sonucu endotelial hücre permeabilitesi artar. KPB'nin indüklediği fizyolojik değişiklikler sonucunda nörolojik disfonksiyon, pulmoner fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya hematolojik anormalliklerin olabildiği ciddi postoperatif morbidite görülebilmektedir.

Kortikosteroidler, potent anti-inflamatuvar ajanlardır. Başlıca iki tip kortikosteroid bulunur. Elektrolit dengesinde rol alan mineralokortikoidler ve karbonhidrat metabolizmasında görevli glikokortikoidler (67).

1950 li yıllarda kullanıma giren bir glikokortikoid olan kortizonun antiinflamatuvar etkinliği söz konusudur. Günümüzde KPB sırasında en sık kullanılan iki sentetik kortikosteroid metilprednizolon ve daha seyrek olarak deksametazondur (70).

Kortikosteroidlerin fizyolojik etkileri vücutta çok sayıda ve yaygındır. Başlıca karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması, elektrolit ve su dengesi, kardiyovasküler sistem, iskelet kas sistemi, merkezi sinir sistemi ve hemostatik sistem üzerine etkileri bulunur. Ayrıca antiinflamatuvar özelliklere de sahip olan bu ajanlar çok çeşitli şekillerde diğer organ ve dokuları etkileyebilirler (70).

Kortikosteroidlerin kardiyovasküler etkileri, renal sodyum iyonu atılımı ve sıvı dengesi üzerinden olmaktadır. Kortikosteroidler hipertansiyona neden olabilirler. Özellikle uzun süre kullanımları sonucu, aşırı sodyum retansiyonu ve/veya periferik vasküler direnci arttırarak hipertansiyona neden olabilirler (70).

Kortikosteroidlerin yararlı etkileri ilk kez 1960'lı yıllarda yayınlanmıştır. Özellikle sepsis ve septik şok üzerine olumlu sonuçlar bildirilmiş, daha sonra KPB esnasında da benzer çalışmalar yayınlanmıştır. 1960'ların sonlarında, metilprednizolon, anti-inflamatuar etki gücü ve sodyum, su tutulumuna minimal etkisi nedeniyle kardiyak cerrahide KPB'nin neden olduğu inflammatuar cevabı baskılamak için tercih edilmiştir. 1970 lerde 30 mg/kg metilprednizolon uygulanan KABG cerrahisi geçiren hastalarda düşük kalp debisi ve metilprednizolon uygulanmayan gruba göre daha uzun mekanik ventilasyon süreleri bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalar bu konuda karşıt görüşleri savunmuştur. 1975 yılında Dietzman ve arkadaşları (71). 30 mg/kg metilprednizolon alan hastalarda, almayanlara oranla daha erken mental fonksiyonlarda geri dönme ve daha az mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğunu göstermişlerdir. 1980'li yıllarda KPB sırasında kompleman aktivasyonu ve neden olduğu olumsuzluklar yayınlanmıştır. 1990'lı yıllarda KPB ilişkili kompleman aktivasyonu ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa seviyesinde artış ve SIRS üzerinde durulmaya başlanmıştır. 1993 yılında 30 mg/kg metilprednizolon uygulanan KABG cerrahisi geçiren hastalarda plasebo grubuna göre serum C3a ve IL-8 seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiş. Yapılan çalışmalara rağmen henüz tam olarak metilprednizolon uygulanan hastalarda daha az SIRS geliştiği kanıtlanamamıştır (70).

2.7.1. İndüksiyon Sonrası Oluşabilen Hipotansiyon ve Hipotansiyon İlişkili Komplikasyonlar

Anestezi indüksiyonu sonrası oluşabilen hipotansiyon, morbidite ve hastanede kalış süresini önemli oranda arttırmaktadır (72). Aynı şekilde cerrahi başlangıcı sonrası oluşabilen sempatik aktivite ve hipertansiyon da postoperatif dönemde olumsuz sonuç ile ilişkilendirilmiştir. Hipotansiyon ve hipertansiyonun olumsuz etkileri kardiyak ve non-kardiyak cerrahiler için geçerlidir. Anestezi indüksiyonu sonrası genellikle ilk 10-15 dakikada hipotansiyon epizotları görülebilmektedir. İndüksiyon ajanı olarak propofol

kullanımı ile hipotansiyona daha sık rastlanabildiği ve fentanil ile bu durumun daha da kolaylaştığı gösterilmiştir (72).

KABG cerrahisi geçirecek hastalar miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş ya da geçirmeye aday hastalardır. Koroner arterlerde görülen bu aterom plakları başta karotis arterler olmak üzere vücudun farklı damar yapılarında da oluşup organ perfüzyonlarını olumsuz etkileyebilirler. Yine aynı yaş popölasyonunda serebro vasküler olaylar (SVO) daha sık görölmektedir. İndüksiyon sonrası oluşabilen hipotansiyon başta SVO ve MI gibi mortaliteye ve morbiditesi büyük komplikasyonlara zemin hazırlıyabilir (73).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (KA10-114) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Bu çalışma ayrıca www.clinicaltrials.gov web sayfaına kayıt edilmiştir (NCT01386229). Hastalara bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldıktan sonra elektif KABG planlanan 40 hasta prospektif, randomize ve çift kör düzende çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya girmeyi kabul etmeyen, 30 yaşından genç veya 80 yaşından yaşlı olan, ejeksiyon fraksiyonu (EF) < %40 olan, acil cerrahi gereksinimi olan, kapak veya aorta cerrahisi de planlanan, önceden kortikosteroid kullanan, adrenal yetmezlik öyküsü olan, imidazol grubu antifungal ilaçlar kullanan, hipoalbuminemi olan, çalışma ilaçlarına alerjisi olduğu bilinen, psikotik bozukluk hikayesi olan, şiddetli hipertansiyonu olan, anstabil angina pectorisi olan, kronik böbrek yetmezliği ya da kompanze böbrek hastalığı olan ve karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.1. Anestezi Öncesi Dönem

Tüm hastalara rutin preoperatif değerlendirme sırasında çalışma, ameliyat ve yoğun bakım süreci hakkında bilgi verildi. Tam kan sayımı, biyokimya ve kanama profili değerleri ölçüldü. Hastaların kardiyak ritmi, EF değeri, NYHA sınıflandırması, sigara, daha önce geçirilmiş abdominal cerrahi, mezenterik veya periferik emboli öyküsü, DM, hipertansiyon, peptik ülser, miyokard infarktüsü, endokardit, serebrovasküler olay, kronik akciğer hastalığı öyküsü ve kardiyak kateterizasyon zamanları kaydedildi.

Tüm hastalar ameliyat öncesi en az 8 saat aç bırakıldı. Premedikasyonda ameliyat öncesi gece saat 23:00' te per oral 0.1 mg/kg diazepam (Diazem®) ve 40 mg famotidin HCl (Famodin®), ameliyattan 30 dakika önce ise per oral 0.1 mg/kg midazolam (Dormicum®) verildi.

3.2. Anestezi Dönemi

Anestezi indüksiyonunda bir gruba etomidat 0,3 mg/kg; diğer gruba ketamin 1 mg/kg ve her iki gruba midazolam 0,025 mg/kg periferik venöz yoldan verildi. Ek olarak indüksiyon sırasında fentanyl 10 mcg/kg ve kas gevşetici olarak veküronyum bromid 0,1 mg/kg

kullanıldı. Etomidat enjeksiyonunun neden olabileceği ağrının önlenmesi için her iki gruba da induksiyon öncesi lidokain %2'lik 1 ml verildi. Anestezi idamesi için fentanil 15 mcg/kg/saat ve %40 oksijen+%60 hava karışımı içinde izofluran % 0.5-1.5 kullanıldı.

Ameliyat odasına alınan hastalar 5 kanallı EKG, nabız oksimetresi ile monitörize edildi. Kan basıncı ölçümü için induksiyon öncesinde sağ radiyal artere 20 G kateter yerleştirilerek invaziv arteriyel basınç ölçümü yapıldı. Ameliyat boyunca hastalar volüm kontrol modunda tidal volüm 6-8 ml/kg ve inspirasyon ekspirasyon oranı 1:2 olacak şekilde 0-5 cmH₂O PEEP uygulanarak ventile edildi. Solunum sayısı end-tidal CO₂ değeri 30-40 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Santral venöz kanülasyon ultrasonografi eşliğinde sağ internal juguler venden yapıldı. Ayrıca nazogastrik sonda ile mide dekompresyonu sağlandı. İdrar miktarının takibi için mesane sondası, sıcaklık takibi için ise nazofaringeal ve rektal probalar yerleştirildi. Vazodilatör olarak öncelikle nitrogliserin, eğer yeterli cevap alınamazsa sodyum nitroprussid kullanıldı. Dopamin infüzyonu santral tek bir kanaldan 2 mcg/kg/dk olacak şekilde başlandı. İnotropik destek gereken hastalarda doz 5-10 mcg/kg/dk olacak şekilde artırıldı. Her hastaya 2 gram sefazolin sodyum ile antibiyoprofilaksi uygulandı. Santral venöz kateterizasyonun tamamlanmasının akabinde santral venöz yoldan alınan kan numunesiyle aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (*activated clotting time*, ACT) ölçüldü. Arteriyel kan gazı analizi için ise arteriyel kan örneği alındı. Hastanın kan basıncının bazal kan basıncı değeri $\pm$ %20 olacak şekilde dopamin ve vazodilatör desteği ayarlandı. Tüm hastalarda başlangıçta 500 ml kolloid ardından kristalloid sıvı infüzyonu santral venöz basınçları 6-10 mmHg arasında olacak şekilde yapıldı. Antikoagülasyon için heparin 4 mg/kg kullanıldı. Greftlerin çıkarılması esnasında göğüs kavitesinde biriken kan, ACT değeri 250'nin üzerinde olduğunda pompa aspiratörleriyle pompaya alındı. Aorta, venöz kanülasyon ve kardiyopleji kanüllerinin konmasını takiben pompaya giriş hazırlandı. Bunu takiben alınan ACT örneğinin 450 saniyenin üzerinde olması KPB için yeterli kabul edilerek pompa prime solüsyonu hastanın hematokrit değeri % 26-28 olacak şekilde laktatlı Ringer, modifiye jelatin solüsyonu, taze donmuş plazma, taze tam kan ve heparin ile hazırlandı. Ayrıca KPB başlangıcında 3-5 mg/kg sodyum tiyopental, 0.1 mg/kg midazolam, 5 mg/kg metilprednizolon ve 0.1 mg/kg veküronyum bromür eklendi. Kardiyopulmoner bypass sırasında hastaya uygulanacak distal greft sayısına göre sistemik hipotermi 28-30°C olacak şekilde ayarlandı. Hipotermi eksternal (su blanketi) ve internal (KPB) soğutma kullanılarak sağlandı. KPB esnasında membran oksijenatör kullanıldı ve ortalama arteriyel basınç 55-65 mmHg olacak şekilde

pompa akım hızı ayarlandı. Kardiyopulmoner bypass süresince alfa-stat pH stratejisi uygulandı.

Uygun hipotermi sağlanınca aortanın klemplenmesini takiben miyokardın korunması soğuk potasyumlu kristalloid kardiyopleji (10 ml/kg) ve topikal soğutma ile sağlandı. Yeniden ısınmanın başlatıldığı dönemde 3-5 mg/kg sodyum tiyopental, 0.1 mg/kg midazolam ve 0.1 mg/kg veküronyum bromür verildi. Son distal anastomozun tamamlanmasının ardından aorta klempsi kaldırıldı. Yeterli hemodinamik stabilizasyon, normotermi, yeterli oksijenizasyon ve ventilasyon, uygun asit-baz ve elektrolit dengesi sağlandıktan sonra KPB sonlandırıldı. Distal ve proksimal anastomozların tamamlanmasının, son kanama kontrollerinin ardından cerrahi ve perfüzyonist ekiplerle temas kurularak protamin ile heparin antagonize edildi. Kanamanın sürdüğü ve yetersiz antagonizasyon durumlarında ek doz protamin verildi. Santral venöz basınç, hematokrit ve hemodinamik duruma göre eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma veya kristalloid sıvılarla ek sıvı replasmanı yapıldı. Alınan kan gazı örneklerindeki bulgulara bakılarak elektrolit dengesizliği, baz açığı ve hematokrit değerleri KPB esnasında ve sonrasında düzeltildi. Kanama kontrolü ve hemadinamik stabilizasyonu takiben göğüs kapatılarak hasta kardiyak cerrahi yoğun bakıma alındı. Hiçbir hasta ameliyathanede ekstübe edilmeyerek yoğun bakımda mekanik ventilasyona devam edildi. Anesteziklerin etkisinin azalması ve uyanıklığın artması ile hastalar zaman içerisinde Y-konnektör ile spontan solunuma bırakıldı ve ekstübasyon için uygunluk sağlanınca hastalar ekstübe edildi.

3.3. Alınan kan örnekleri ve değerlendirilen parametreler

İndüksiyon öncesinde, sonrasında ve ısınma aşamasında (vücut ısı 35°C derecede) kortizol ve ACTH ölçümleri için kan alındı. Etomidat ve ketaminin adrenal bezde steroid sentezine etkilerini karşılaştırılmak için ise hastalara 1 mg IM Synacthen Depot ile 1. ve 4. günlerde ACTH stimülasyon testi yapıldı. Stimülasyon testleri öncesi bazal ve Synacthen depot enjeksiyonu sonrası 2. ve 3. saatlerde serum kortizol için kan örnekleri alındı.

3.4. Postoperatif dönem

Yoğun bakımda hastaların hemodinamik stabilizasyon, göğüs tüpü drenaj miktarı, idrar çıkışı, oksijenasyon profili, bilinç durumu ve ağrı kontrolü takibi yapılarak ilk 48 saat yoğun bakımda geçirildikten sonra stabil halde olan hastalar servise alındı. Postoperatif mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakımda kalış süreleri, analjezi ihtiyacı, kan basınçları, kalp hızları, kullanılan inotropik ajanlar, antihipertansifler, sedatifler ve maximum, minimum miktarları taburculuk süreleri, ek sorunlar kaydedildi.

Ketamin kullanımının neden olabileceği deliriumu araştırmak için The Confusion Assesment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) skalası kullanıldı (74) (Tablo 3.1.). CAM-ICU skalasına göre ilk iki maddenin pozitif olması ve üçüncü veya dördüncü maddelerden birinin olmasıyla deliryum tanısı konulmaktadır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın esas hedef noktası, başlangıç ortalama kan basıncına göre indüksiyondan sonra kan basıncında $> \%15$ azalma olarak belirlendi. Buna göre alfa değerinin 0.80 ve p değerinin 0.05 olması için yapılan örnek büyüklüğü hesaplamasında her gruba 18 hasta dahil edilmesinin yeterli olacağı görüldü. Bu sayıya çalışma sırasında normal koşullara göre $\%10$ 'luk farklılık olabileceği göz önünde bulundurarak 2 hasta ilave edildi. Sonuç olarak her gruba 20 hasta dahil edildi. Veriler spss istatistik programı yardımıyla incelendi. Grup içi karşılaştırmalar için Friedman ve Wilcoxon testleri, gruplar arası karşılaştırmalarda ise sayısal parametreler için Mann-Withney U testi kategorik parametreler için ise ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo 3.1. Yoğun bakım ünitesinde konfüzyonun değerlendirme ölçeği (CAM-ICU)

1. Hastanın bilinç durumunda ani değişiklik oldu mu? Bilinci açılıp, kapandı mı?
Başlangıçtan farklı ani bilinç değişikliği oldu mu?
Son 24 saatte bilinci açılıp, kapandı mı? Uygunsuz davranışının düzelip, kötüleştiği oldu mu?
Sedasyon skalası veya koma skalası (Glasgow koma skalası) değerleri son 24 saat içinde değişti mi?
2. Dikkat bozukluğu
Hasta dikkatini toplamakta zorluk çekiyor mu?
Hastanın dikkatini sürdürmekte veya başka yöne kaydırmakta sıkıntısı var mı?
Dikkat değerlendirme muayenesinde başarılı oldu mu?
Şimdi size harfleri okuyacağım. Her A harfini duyduğunuzda elimi sıkınız (bir harf bir saniyede okuyun).
L T P E A O A I C T D A L A A
A N I A B F S A M R Z E O A D
P A K L A U C J T O E A B A A
Z Y F M U S A H E V A A R A T
Sekizden fazla doğru cevap verdi mi?
3. Düşünce organizasyonunun bozulması
Hasta ekstübe ise, hastanın konuşması, düşünce içeriği, akışı ve organizasyonu bozulmuş mu, düşünce içeriği konudan konuya atlama şeklinde mi?
Hasta vantilatörde ise şu sorulara cevap verebiliyor mu?
• Taş suda yüzer mi?
• Denizde balık var mı?
• 1 kg 2 kg'dan daha mı ağırdır?
• Çivi çakmak için çekiç kullanabilir misiniz?
Hasta soruları izleyebiliyor, aşağıdaki komutlara uyabiliyor mu?
• Düşüncelerinizde karışıklık, düzensizlik var mı?
• Bu kadar parmağınızı kaldırın (muayene eden, hastanın görebileceği mesafede iki parmağını kaldırır)
• Aynı hareketi obur elinizle yapın
4. Kapanmış bilinç düzeyi
Aşırı alert
Letarjik (uykulu fakat hemen uyandırılabilir, çevresinde olup bitenlerin bazılarının farkında değil)
Stupor (zorla veya tekrarlayan stimuluslarla uyandırılıyor, çevresinde olup bitenlerin çoğunun veya hiçbirisinin farkında değil)
Koma (uyandırılmıyor)

4.BULGULAR

Grupların demografik özellikleri karşılaştırıldığında iki grubun yaş ve kilo açısından benzer olduğu görüldü ($p>0,05$). Etomidat grubunda kadın/erkek oranı 1/19 ketamin grubunda ise bu oran 9/11 olarak saptandı ($p=0,04$). Bu fark randomizasyondan kaynaklandı. Ek sistemik hastalıklar ve preoperatif laboratuvar değerleri açısından her iki grup benzerdi ($p>0,05$, Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri, yandaş sistemik hastalıkları ve preoperatif laboratuvar değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma [%95 güvenlik aralığı] veya sayı [%]).

	Ketamin (n=20)	Etomidate (n=20)	P
Yaş (yıl)	62,6 $\pm$ 7,9 (58,9-66,3)	60,9 $\pm$ 10,3 (56,1-65,7)	0,523
Vücut ağırlığı (kg)	78,7 $\pm$ 10,8 (73,6-83,7)	80,2 $\pm$ 11,8 (74,6-85,8)	0,724
Cinsiyet (kadın/erkek)	9/11 (%45/%55)	1/19 (%5/%95)	0,040
Diabetes mellitus	9/11 (%45/%55)	7/13 (%35/%65)	0,748
Hipertansiyon	17/3 (%85/%15)	15/5 (%75/%25)	0,695
Preoperatif hemoglobin (g/dl)	13,3 $\pm$ 1,6 (12,5-14,1)	14,0 $\pm$ 1,5 (13,3-14,7)	0,218
Preoperatif hematokrit (%)	40,7 $\pm$ 4,6 (38,6-42,9)	42,4 $\pm$ 3,8 (40,6-44,2)	0,218
Preoperatif kan üre azotu (mg/dl)	15,1 $\pm$ 4,4 (13,0-17,2)	15,5 $\pm$ 2,7 (14,2-16,7)	0,218
Preoperatif kreatinin (mg/dl)	0,8 $\pm$ 0,1 (0,7-0,9)	0,8 $\pm$ 0,1 (0,8-0,9)	0,440
Preoperatif AST (ü/l)	20,0 $\pm$ 10,8 (15,0-25,0)	20,0 $\pm$ 8,0 (16,2-23,8)	0,880
Preoperatif ALT (ü/l)	23,6 $\pm$ 11,3 (18,3-28,9)	24,6 $\pm$ 12,3 (19,1-31,9)	0,735

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Her iki grubun cerrahi süreleri, cerrahi sırasında verilen maksimum pozitif inotropik ve vazodilatör ilaç dozları, intravenöz sıvı, kan ve kan ürünleri, hemodinamik değişkenler ve cerrahi sırasındaki idrar miktarları benzerdi ($p>0,05$, Tablo 4.2.).

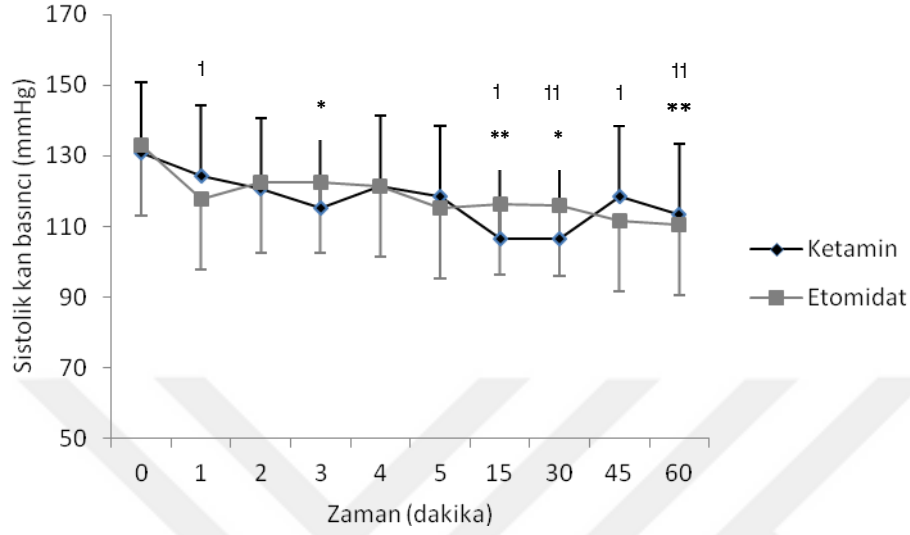
Tablo 4.2. Hastaların gruplara göre cerrahi, kardiyopulmoner bypass ve aort klempi süreleri, cerrahi süresince verilen maksimum inotropik ilaç dozu, verilen intravenöz sıvı, kan ve kan ürünü miktarları, cerrahi esnasında oluşan hemodinamik değişiklikler, hastaların idrar miktarı (ortalama $\pm$ standart sapma [%95 güvenlik aralığı] veya sayı [%]).

	Ketamin (n=20)	Etomidate (n=20)	P
Cerrahi süresi (dakika)	252,8 $\pm$ 38,6 (234,7-270,8)	265,5 $\pm$ 40,5 (246,5-284,4)	0,239
KPB süresi (dakika)	86,2 $\pm$ 17,2 (78,1-94,3)	92,9 $\pm$ 26,5 (80,5-105,3)	0,685
Aort klempi süresi (dakika)	52,0 $\pm$ 16,5 (44,3-59,7)	56,0 $\pm$ 15,4 (48,7-63,2)	0,685
Dopamin infüzyonu maksimum (mcg/kg/dk)	5,3 $\pm$ 2,6 (4,0-6,6)	5,5 $\pm$ 2,2 (4,4-6,5)	0,685
Perlinganit İnfüzyonu maksimum (mcg/kg/dk)	7,9 $\pm$ 3,7 (6,2-9,6)	9,9 $\pm$ 3,4 (8,2-11,5)	0,351
İntraoperatif verilen ES (ünite)	1,8 $\pm$ 0,5 (1,5-2,1)	2,0 $\pm$ 0,3 (1,8-2,1)	0,290
İntraoperatif verilen TDP (ünite)	1,6 $\pm$ 0,5 (1,3-1,9)	1,7 $\pm$ 0,8 (1,3-2,0)	0,405
İntraoperatif verilen kristoloid (ml)	512 $\pm$ 445 (304-721)	275 $\pm$ 412 (81-468)	0,083
İntraoperatif verilen kolloid (ml)	525 $\pm$ 111 (472-577)	500 $\pm$ 000 (500-500)	0,317
İntraoperatif idrar miktarı (ml)	1078 $\pm$ 534 (828-1327)	927 $\pm$ 408 (736-1118)	0,448
İntraoperatif bradikardi	2/18 (%5/%95)	2/18 (%5/%95)	1
İntraoperatif hipertansiyon	6/14 (%30/%70)	6/14 (%30/%70)	1
İntraoperatif hipotansiyon	10/10 (%50/%50)	4/16 (%20/%80)	0,096

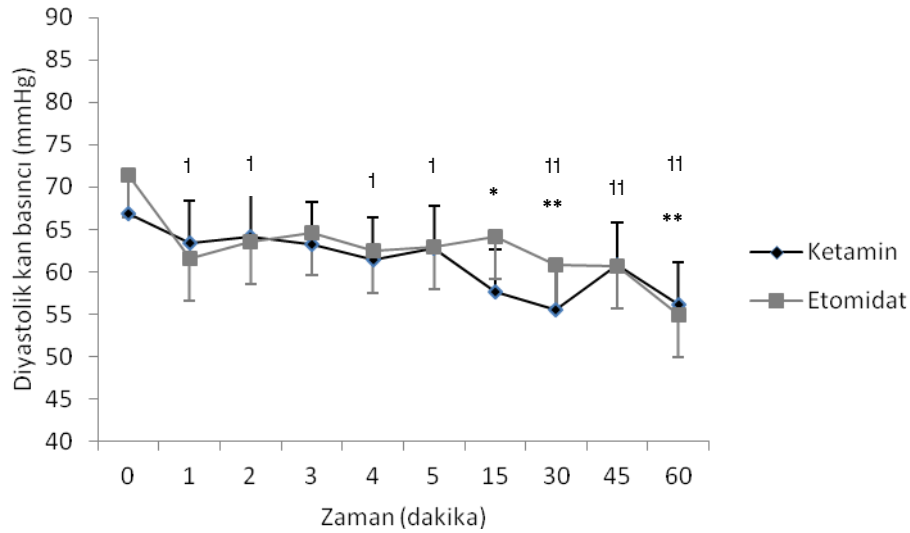
KPB: Kardiyopulmoner bypass, ES: Eritrosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma

Anestezi indüksiyonundan hemen önce (0'ncı dakika) ve indüksiyon sonrası ilk 5 dakikada bir dakikalık aralıklarla, takibinde 60 dakika boyunca 15 dakikalık aralıklarla kaydedilen sistolik, diyastolik, ortalama arter basınçları ve kalp hızları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Grup içi karşılaştırmalarda aynı süreler için sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları başlangıç değerine göre her iki grupta da anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Ketamin-midazolam grubu için başlangıç değerlerine göre sistolik kan basıncı 3, 15, 30, ve 60'ncı dakikalarda, diyastolik kan basıncı 15, 30 ve 60'ncı dakikalarda, ortalama kan basıncı 15, 30 ve 60'ncı dakikalarda ve kalp hızı 4, 5, 15 ve 30'uncu dakikalarda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Ketamin-midazolam grubu için sistolik kan basıncı başlangıçta 130 mmHg iken 3'üncü dakikada 115 mmHg ($p=0,015$), 15'inci dakikada 106 mmHg ($p=0,004$), 30'uncu dakikada 106 mmHg ($p=0,022$) ve 60'ncı dakikada 113 mmHg ($p=0,026$); diyastolik kan basıncı başlangıçta 66 mmHg, 15'inci dakikada 57 mmHg ($p=0,013$), 30'uncu dakikada 55 mmHg ($p=0,005$) ve 60'ncı dakikada 56 mmHg ($p=0,004$); ortalama kan basıncı başlangıçta 87 mmHg, 15'inci dakikada 73 mmHg ($p=0,005$), 30'uncu dakikada 72 mmHg ($p=0,004$) ve 60'ncı dakikada 72 mmHg ($p=0,002$); kalp hızı başlangıçta 68 atım/dakika, 4'üncü dakikada 61 atım/dakika ($p=0,004$), 5'inci dakikada 63 atım/dakika ($p=0,031$), 15'inci dakikada 57 atım/dakika ($p=0,001$) ve 30'uncu dakikada 59 atım/dakika ($p=0,002$) ölçüldü. Etomidat-midazolam grubunda başlangıç değerlerine göre sistolik kan basıncı 1, 15, 30, 45 ve 60'ncı dakikalarda, diyastolik kan basıncı 2, 4, 5, 30, 45 ve 60'ncı dakikalarda, ortalama kan basıncı 1, 4, 5, 15, 30, 45 ve 60'ncı dakikalarda anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Etomidat-midazolam grubunda başlangıç sistolik kan basıncı 133 mmHg, 1'inci dakikada 117 mmHg ($p=0,001$), 15'inci dakikada 116 mmHg ($p=0,008$), 30'uncu dakikada 116 mmHg ($p=0,003$), 45'inci dakikada 111 mmHg ($p=0,001$) ve 60'ncı dakikada 110 mmHg ($p=0,001$); diyastolik kan basıncı başlangıçta 71 mmHg, 2'inci dakikada 63 mmHg ($p=0,003$), 4'üncü dakikada 62 mmHg ($p=0,05$), 5'inci dakikada 62 mmHg ($p=0,035$), 30'uncu dakikada 60 mmHg ($p=0,005$), 45'inci dakikada 60 mmHg ($p=0,002$) ve 60'ncı dakikada 54 mmHg ($p=0,001$); ortalama kan basıncı başlangıçta 88 mmHg, 1'inci dakikada 80 mmHg ($p=0,027$), 4'üncü dakikada 78 mmHg ($p=0,022$), 5'inci dakikada 79 mmHg ($p=0,042$), 15'inci dakikada 79 mmHg ($p=0,035$), 30'uncu dakikada 78 mmHg ($p=0,017$), 45'inci dakikada 77 mmHg ($p=0,015$) ve 60'ncı dakikada 71 mmHg ($p=0,001$) ölçüldü. Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları etomidat-midazolam grubunda daha

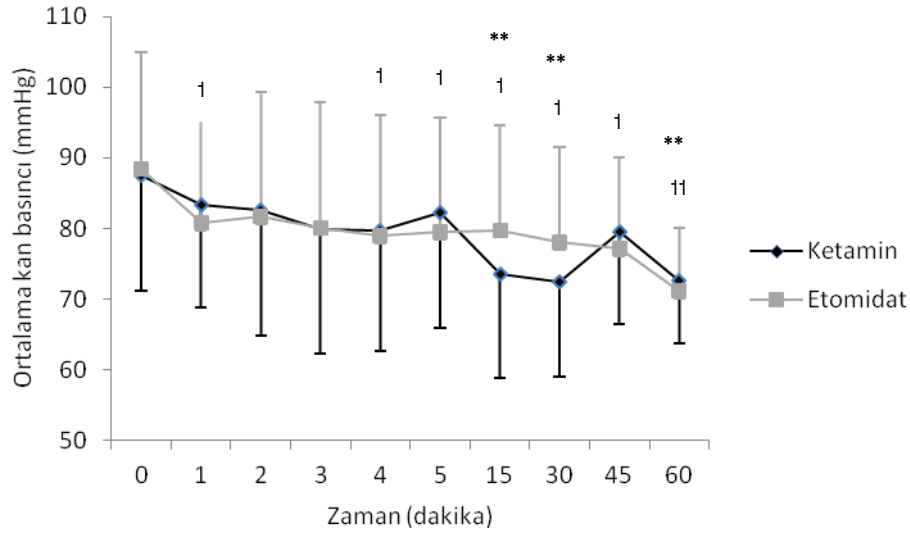
fazla sayıda, kalp hızındaki azalma ise ketamin-midazolam grubunda daha fazla sayıda başlangıç değerine göre azaldı (Şekil 4.1-3).



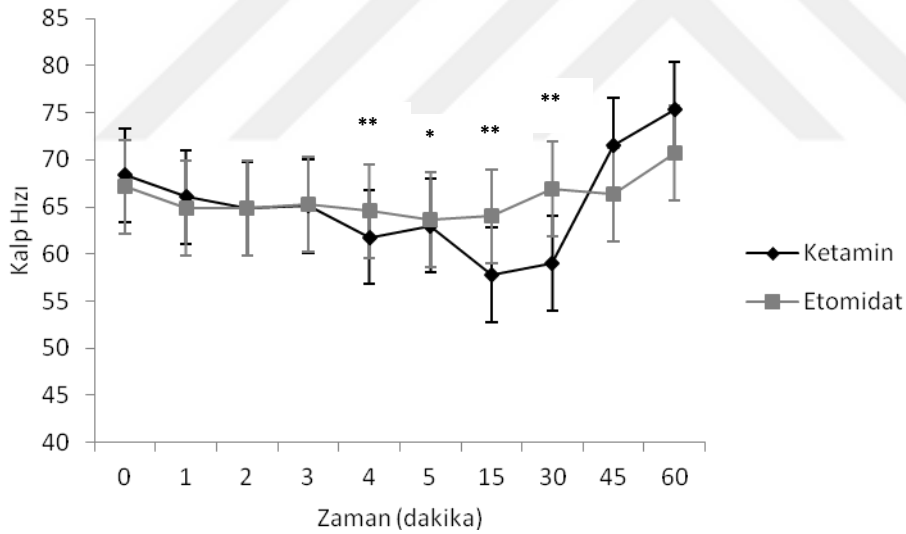
Şekil 4.1. Hastaların başlangıç ve takibinde 60 dakikalık sistolik kan basınçları, Grup içi karşılaştırmalar için başlangıç değere göre Friedman ve Wilcoxon testlerine göre, grup etomidat için: $^1p<0,05$ ve $^{11}p<0,005$, grup ketamin için: $^*p<0,05$ ve $^{**}p<0,005$.



Şekil 4.2. Hastaların başlangıç ve takibinde 60 dakikalık diyastolik kan basınçları, Grup içi karşılaştırmalar için başlangıç değere göre Friedman ve Wilcoxon testlerine göre, grup ettomidat için: $^1p<0,05$ ve $^{11}p<0,005$, grup ketamin için: $^*p<0,05$ ve $^{**}p<0,005$.



Şekil 4.3. Hastaların başlangıç ve takibinde 60 dakikalık ortalama kan basınçları, Grup içi karşılaştırmalar için başlangıç değere göre Friedman ve Wilcoxon testlerine göre, grup ettomidat için: ¹p<0,05 ve ¹¹p<0,005, grup ketamin için: *p<0,05 ve **p<0,005.



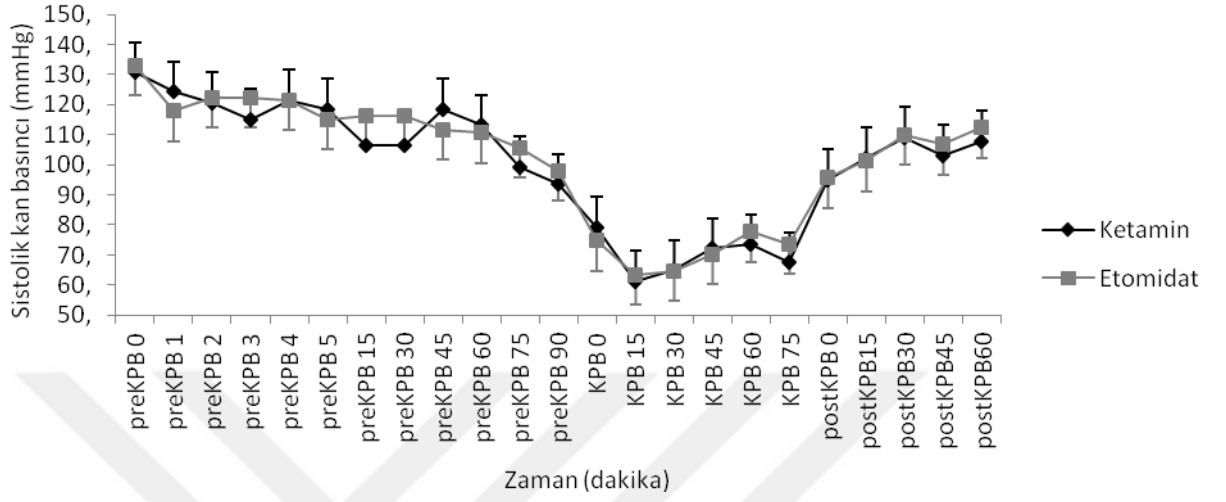
Şekil 4.4. Hastaların başlangıç ve takibinde 60 dakikalık kalp hızları, Grup içi karşılaştırmalar için başlangıç değere göre Friedman ve Wilcoxon testlerine göre, grup ketamin için: *p<0,05 ve **p<0,005.

Tablo 4.3. Hastaların gruplara göre cerrahi sırasında anestezi indüksiyonu sonrası ilk bir saatteki sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları ve dakika kalp atım sayıları (ortalama $\pm$ standart sapma).

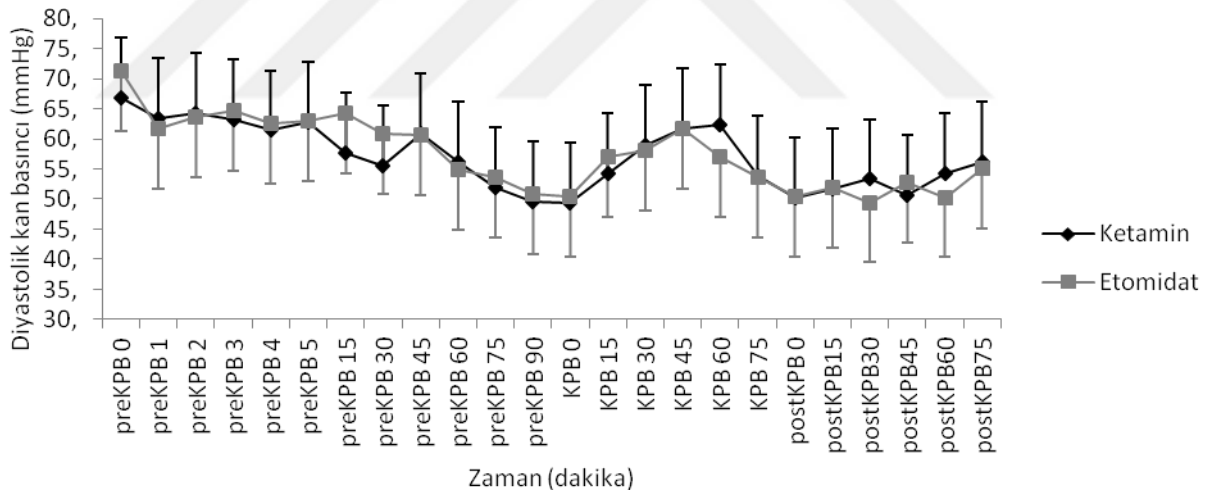
	SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)			DİASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)			ORTALAMA KAN BASINCI (mmHg)			KALP HIZI (atım/dakika)		
Dakika	Ketamin (n=20)	Etomidat (n=20)	P	Ketamin (n=20)	Etomidat (n=20)	P	Ketamin (n=20)	Etomidat (n=20)	P	Ketamin (n=20)	Etomidat (n=20)	P
0	130,8 $\pm$ 32,4	133,1 $\pm$ 23,1	0,978	66,8 $\pm$ 14,8	71,3 $\pm$ 14,4	0,440	87,5 $\pm$ 17,5	88,5 $\pm$ 16,3	0,935	68,3 $\pm$ 13,3	67,1 $\pm$ 11,4	0,587
1	124,4 $\pm$ 31,8	117,9 $\pm$ 24,5*	0,285	63,4 $\pm$ 15,5	61,6 $\pm$ 9,5*	0,533	83,3 $\pm$ 20,5	80,7 $\pm$ 14,4*	0,481	66,0 $\pm$ 13,0	64,8 $\pm$ 9,8	0,807
2	120,6 $\pm$ 26,9	122,5 $\pm$ 28,7	0,914	64,2 $\pm$ 11,9	63,5 $\pm$ 12,9*	0,685	82,5 $\pm$ 16,4	81,6 $\pm$ 17,6	0,735	64,8 $\pm$ 11,1	64,8 $\pm$ 11,2	0,957
3	115,1 $\pm$ 23,5*	122,4 $\pm$ 28,2	0,499	63,3 $\pm$ 14,9	64,6 $\pm$ 13,3	0,829	79,9 $\pm$ 15,2	80,1 $\pm$ 17,6	0,616	65,1 $\pm$ 15,6	65,3 $\pm$ 10,9	0,645
4	121,5 $\pm$ 29,9	121,4 $\pm$ 30,8	0,871	61,4 $\pm$ 13,1	62,5 $\pm$ 12,2*	0,978	79,7 $\pm$ 15,0	78,9 $\pm$ 17,1*	0,626	61,8 $\pm$ 12,3**	64,5 $\pm$ 11,6	0,417
5	118,5 $\pm$ 27,5	115,2 $\pm$ 29,3*	0,598	62,8 $\pm$ 12,7	62,9 $\pm$ 9,6*	0,745	82,2 $\pm$ 17,2	79,4 $\pm$ 16,2*	0,372	63,0 $\pm$ 11,1*	63,6 $\pm$ 11,1	0,903
15	106,6 $\pm$ 19,7**	116,3 $\pm$ 25,6*	0,250	57,6 $\pm$ 11,7*	64,2 $\pm$ 15,1	0,159	73,5 $\pm$ 14,8**	79,7 $\pm$ 14,7*	0,101	57,8 $\pm$ 10,6**	64,0 $\pm$ 14,6	0,228
30	106,6 $\pm$ 19,6*	116,1 $\pm$ 20,8**	0,148	55,5 $\pm$ 8,5**	60,6 $\pm$ 13,8**	0,074	72,4 $\pm$ 11,3**	78,0 $\pm$ 13,4*	0,167	59,0 $\pm$ 17,0**	66,9 $\pm$ 14,1	0,040
45	118,6 $\pm$ 24,6	111,7 $\pm$ 12,6*	0,482	60,8 $\pm$ 10,8	60,6 $\pm$ 13,8**	0,715	79,4 $\pm$ 15,4	77,1 $\pm$ 12,9*	0,597	71,6 $\pm$ 18,8	66,3 $\pm$ 13,1	0,432
60	113,3 $\pm$ 17,2**	110,6 $\pm$ 17,0**	0,663	56,1 $\pm$ 6,8**	54,9 $\pm$ 7,6**	0,498	72,7 $\pm$ 8,3**	71,1 $\pm$ 8,9**	0,491	75,3 $\pm$ 13,6	70,7 $\pm$ 13,1	0,423

Grup içi karşılaştırmalar için başlangıç değere göre Friedman ve Wilcoxon testlerine göre *p < 0.05 ve **p < 0.005

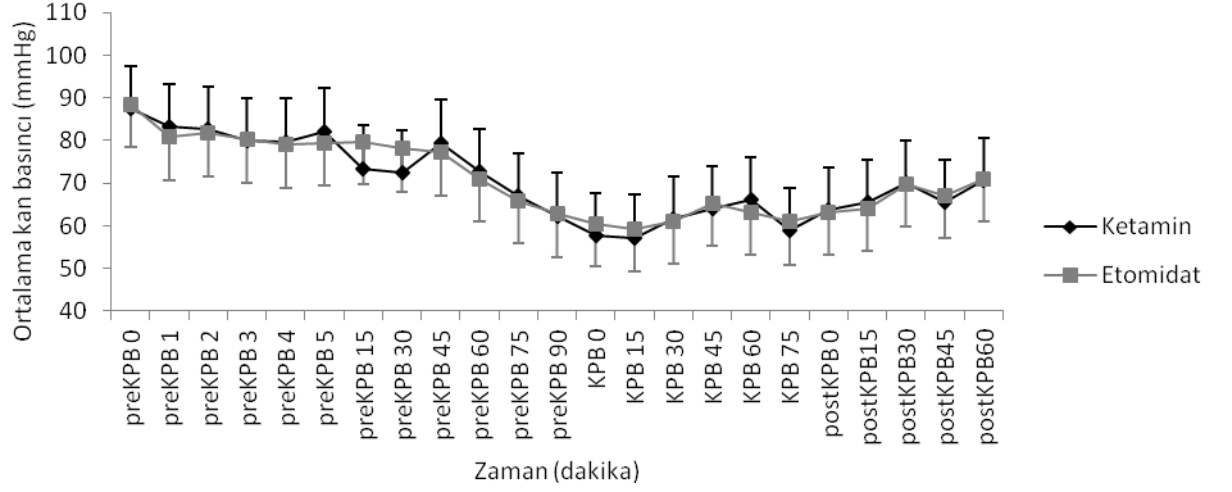
Her iki grubun cerrahi sırasındaki sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları; kalp hızları ile oksijen saturasyon yüzdeleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$, Şekil 4.5-9).



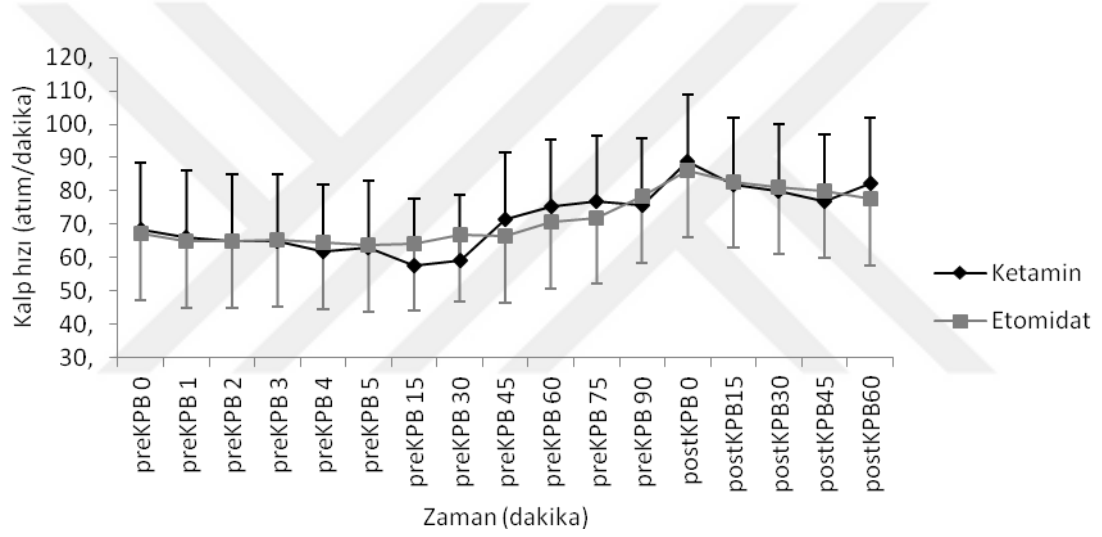
Şekil 4.5. Hastaların cerrahi süresince sistolik kan basınçları.



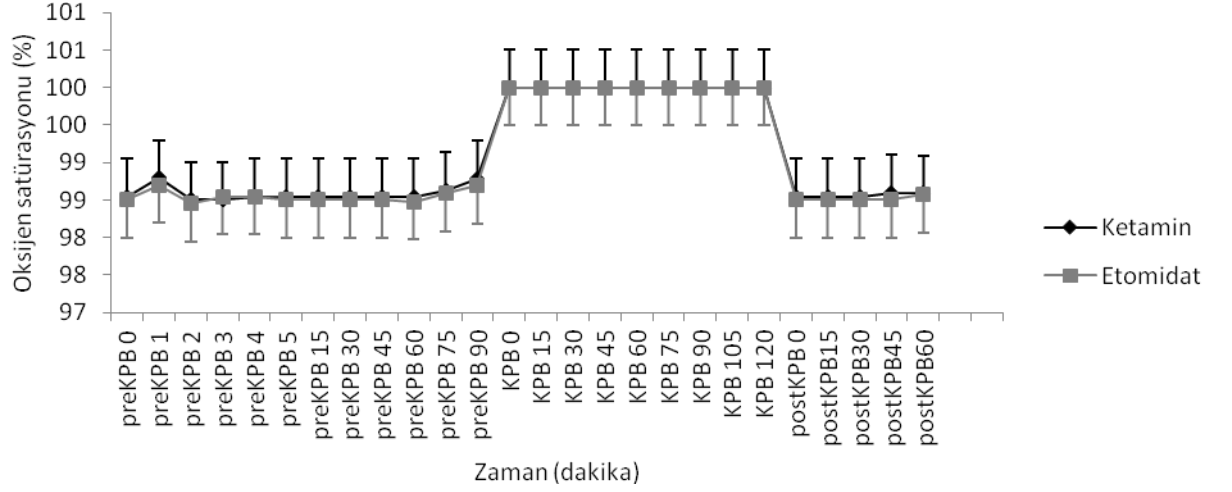
Şekil 4.6. Hastaların cerrahi süresince diyastolik kan basınçları.



Şekil 4.7. Hastaların cerrahi süresince ortalama kan basınçları.

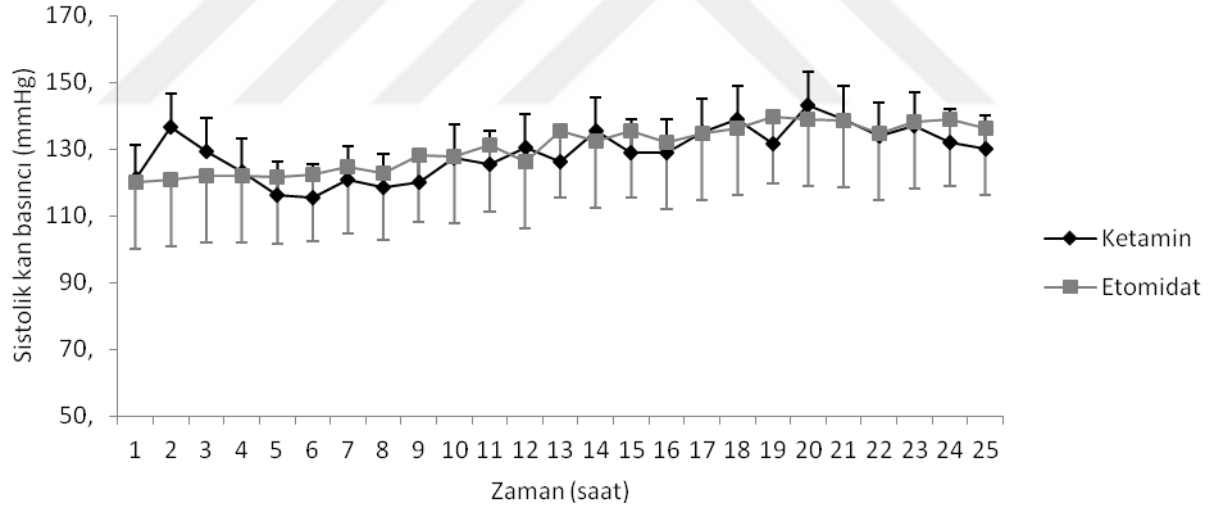


Şekil 4.8. Hastaların cerrahi süresince kalp hızları.

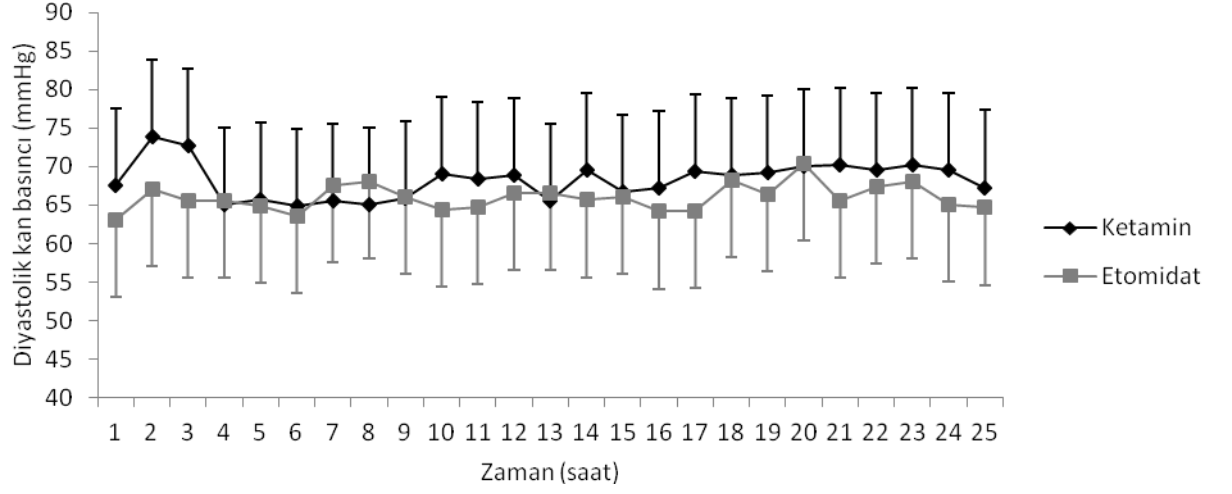


Şekil 4.9. Hastaların cerrahi süresince oksijen saturasyon yüzdeleri.

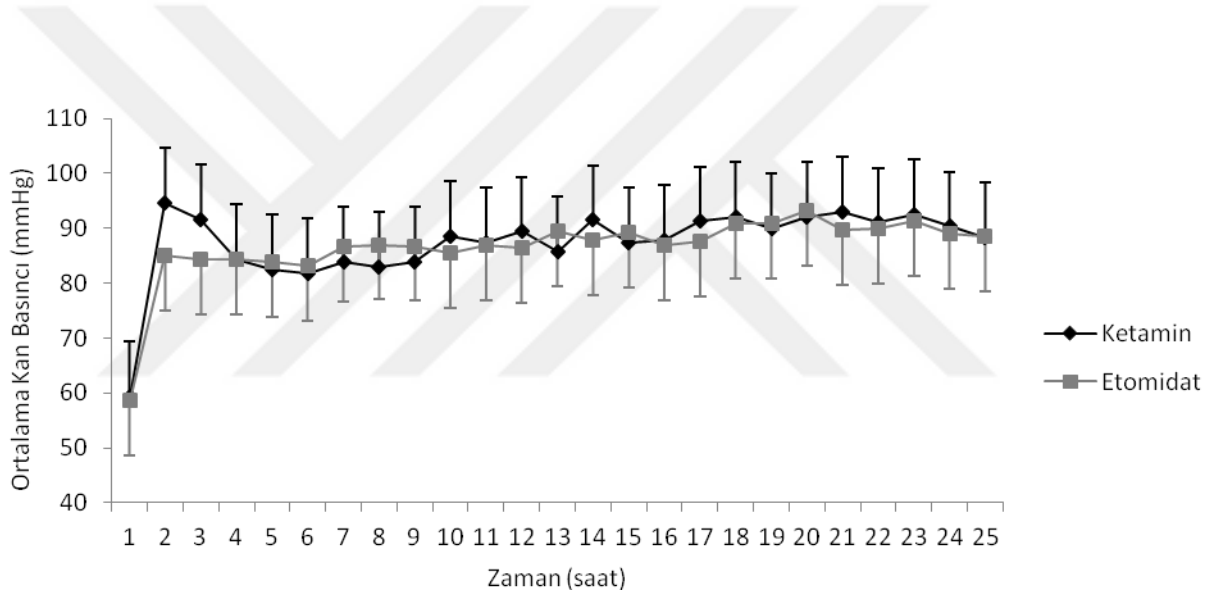
Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat boyunca saatlik sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları; kalp hızları; oksijen saturasyonları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$, Şekil 4.10-14.).



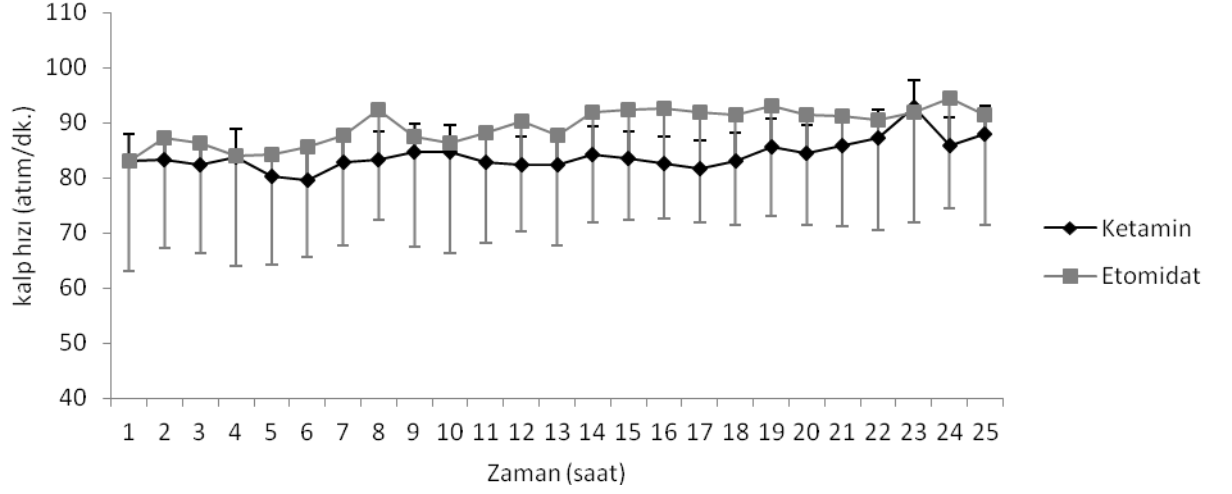
Şekil 4.10. Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat sistolik kan basınçları.



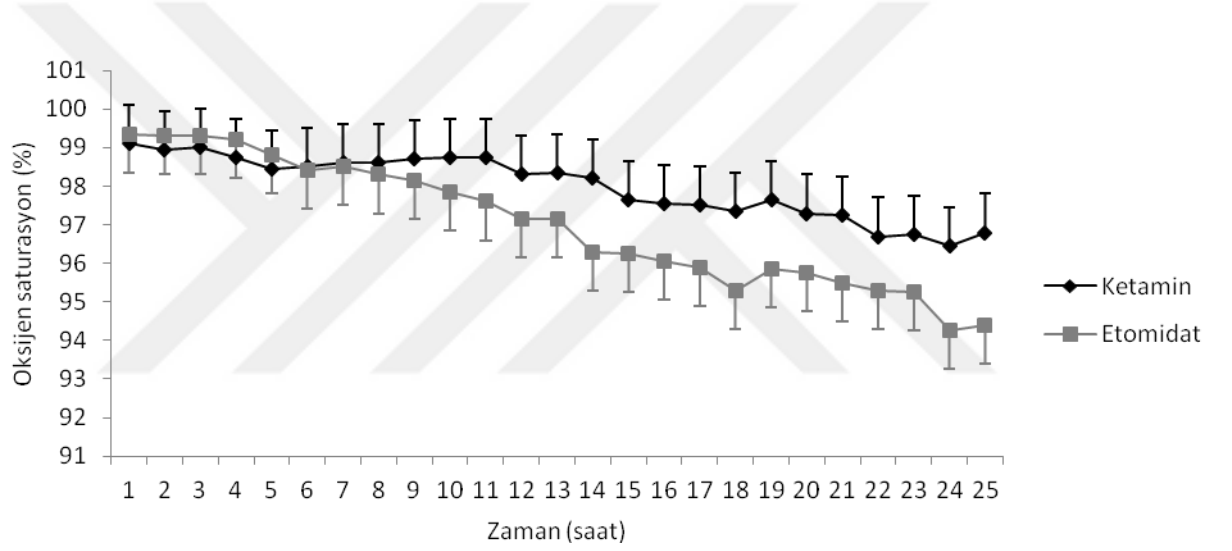
Şekil 4.11. Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat diyastolik kan basınçları.



Şekil 4.12. Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat ortalama kan basınçları.



Şekil 4.13. Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat kalp hızları.



Şekil 4.14. Hastaların cerrahi sonrası yoğun bakımda ilk 24 saat oksijen saturasyon yüzdeleri.

Her iki grubun postoperatif hemodinamik parametreleri, verilen kan, kan ürünleri ve maksimum pozitif inotropik dozları, postoperatif laboratuvar değerleri, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$, Tablo 4.3.)

Tablo 4.4. Hastaların gruplara göre cerrahi sonrası hemodinamik parametreleri, verilen kan ve kan ürünleri, cerrahi sonrası laboratuvar değerleri, verilen maksimum dopamin miktarı, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri (ortalama $\pm$ standart sapma [%95 güvenlik aralığı])

	Ketamin (n=20)	Etomidate (n=20)	P
Postoperatif taşikardi frekansı	3,1 $\pm$ 1,3 (1,8-4,3)	2,7 $\pm$ 1,0 (2,0-3,4)	0,482
Postoperatif bradikardi frekansı	2,0 $\pm$ 0,0 (2,0-2,0)	2,0 $\pm$ 0,0 (2,0-2,0)	1
Postoperatif hipertansiyon frekansı	2,6 $\pm$ 1,2 (1,7-3,4)	2,5 $\pm$ 1,1 (1,8-3,0)	0,766
Postoperatif hipotansiyon frekansı	0,5 $\pm$ 0,2 (0,1-0,2)	0,5 $\pm$ 0,2 (0,1-0,2)	0,317
Postoperatif verilen ES (ünite)	1,2 $\pm$ 0,4 (0,6-1,7)	1,2 $\pm$ 0,7 (0,6-1,8)	0,816
Postoperatif verilen TDP (ünite)	2,1 $\pm$ 1,1 (1,4-2,7)	2,62 $\pm$ 1,20 (1,9-3,3)	0,132
Postoperatif kan üre azotu (mg/dl)	16,9 $\pm$ 3,3 (15,3-18,4)	18,5 $\pm$ 4,6 (16,3-20,7)	0,289
Postoperatif kreatinin (mg/dl)	0,9 $\pm$ 0,2 (0,7-0,9)	0,9 $\pm$ 0,4 (0,7-1,2)	0,344
Postoperatif AST (ü/l)	41,1 $\pm$ 28,3 (27,8-54,4)	37,5 $\pm$ 15,3 (30,3-44,7)	0,903
Postoperatif ALT (ü/l)	20,7 $\pm$ 8,5 (16,7-24,6)	27,7 $\pm$ 17,1 (19,7-35,7)	0,184
Dopamin infüzyonu maksimum (mcg/kg/dk)	5,1 $\pm$ 3,6 (3,4-6,8)	3,6 $\pm$ 1,6 (2,9-4,4)	0,398
Mekanik ventilasyon süresi (saat)	10,8 $\pm$ 2,3 (9,7-11,8)	11,5 $\pm$ 4,8 (9,3-13,7)	0,713
Yoğun bakım süresi (gün)	2,4 $\pm$ 0,5 (2,1-2,6)	2,9 $\pm$ 1,1 (2,3-3,4)	0,115
Hastane süresi (gün)	9,2 $\pm$ 2,5 (8,0-10,4)	8,7 $\pm$ 1,6 (7,9-9,5)	0,837

ES: Eritrosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

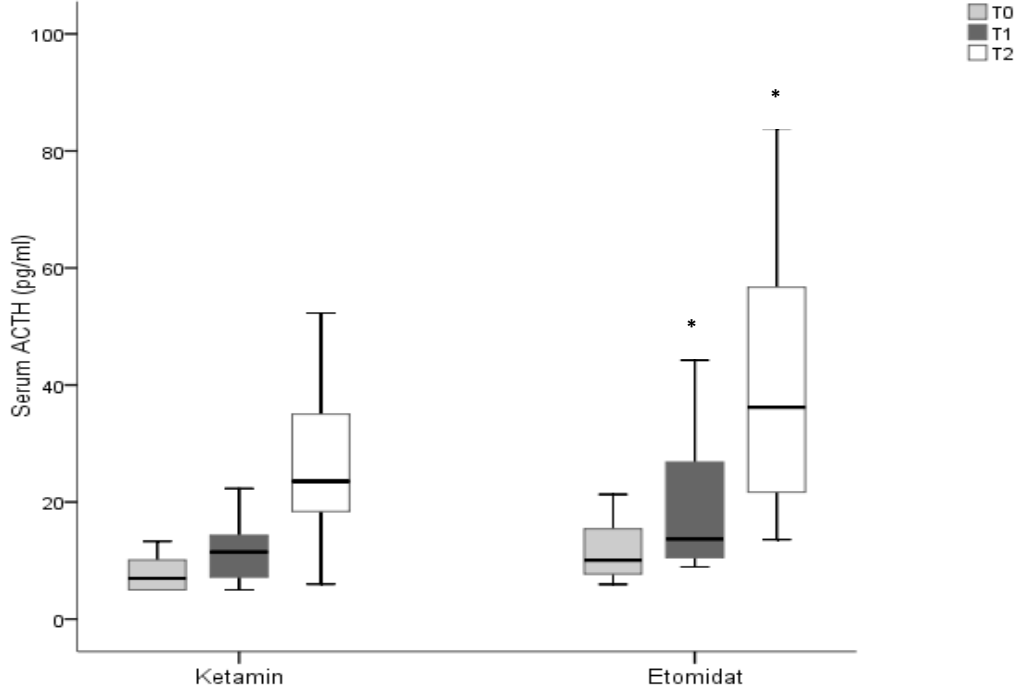
Cerrahi sırasında, anestezi indüksiyonu öncesi, indüksiyon sonrası 5'inci dakika ve KPB sırasında ısınırken (vücut ısısı 35°C iken) alınan kan örneklerinde, ACTH ve kortizol seviyeleri ölçüldü. İndüksiyon öncesinde ölçülen kan ACTH ve kortizol seviyeleri, ketamin-midazolam ve etomidat-midazolam grupları arasında benzerdi ($p>0,05$). İndüksiyon sonrası 5'inci dakikada ve KPB sırasında ısınırken (vücut ısısı 35°C iken) bakılan kortizol seviyeleri etomidat-midazolam grubunda, ketamin-midazolam grubuna göre baskılanmış bulundu ($p<0,05$). Beşinci dakikada etomidat-midazolam grubunda kan kortizol miktarı ortalama 8,2 mcg/dl, ketamin-midazolam grubunda 11,1 mcg/dl ölçüldü ($p=0,040$). KPB ısınma aşamasında (vücut ısısı 35°C iken) kan kortizol miktarı etomidat-midazolam grubunda 10,0 mcg/dl, ketamin-midazolam grubunda 28,3 mcg/dl ölçüldü ($p=0,002$). Etomidat-midazolam grubunda baskılanan kan kortizol miktarlarına karşılık, ACTH miktarları ketamin-midazolam grubuna göre indüksiyon sonrası 5'inci dakika ve KPB sırasında ısınırken (vücut ısısı 35°C iken) anlamlı olarak arttı ($p<0,05$). 5. dakikada etomidat-midazolam grubunda ACTH miktarı ortalama 27,7 pg/ml, ketamin-midazolam grubunda 13,0 pg/ml ($p=0,018$) ölçüldü. KPB ısınma aşamasında (vücut ısısı 35°C iken) ACTH miktarı etomidat-midazolam grubunda 59,7 pg/ml, ketamin-midazolam grubunda 30,7 pg/ml ölçüldü ($p=0,038$). Cerrahi sonrası 1'inci gün yapılan ACTH stimülasyon testinde etomidat-midazolam grubunda kan kortizol seviyeleri ketamin-midazolam grubuna göre baskılanmış bulundu ($p<0,05$). ACTH stimülasyon testi öncesi etomidat-midazolam grubunda kan kortizol miktarı 12,6 mcg/dl, ketamin-midazolam grubunda 26,5 mcg/dl ($p=0,048$); ACTH stimülasyon sonrası 1'inci saatte kan kortizol miktarı etomidat-midazolam grubunda 30,3 mcg/dl, ketamin-midazolam grubunda 42,9 mcg/dl ($p=0,05$); ACTH stimülasyon testinden 2 saat sonra kan kortizol miktarı etomidat-midazolam grubunda 31,4 mcg/dl, ketamin-midazolam grubunda ise 46,5 mcg/dl ($p=0,011$) ölçüldü. Dördüncü gün yapılan ACTH stimülasyon testinde ise her iki grupta kan kortizol seviyeleri benzerdi ($p>0,05$, Tablo 4.4.).

Hastalar postoperatif deliryum açısından, bilinç durumunda ani değişiklik, dikkat bozukluğu, düşünce-oryantasyon bozukluğu ve kapanmış bilinç düzeyi başlıkları ile oluşturulmuş CAM-ICU skalası yardımıyla değerlendirildi. Her iki grupta da dört başlık altında değerlendirilen hastalarda postoperatif dönemde deliryum belirtilerine rastlanmadı.

Tablo 4.5. Hastaların gruplara göre cerrahi sırasında ACTH ve kortizol miktarları, cerrahi sonrası 1'inci ve 4'üncü gün yapılan ACTH stimülasyon testine göre kan kortizol seviyeleri (ortalama $\pm$ standart sapma [%95 güvenlik aralığı])

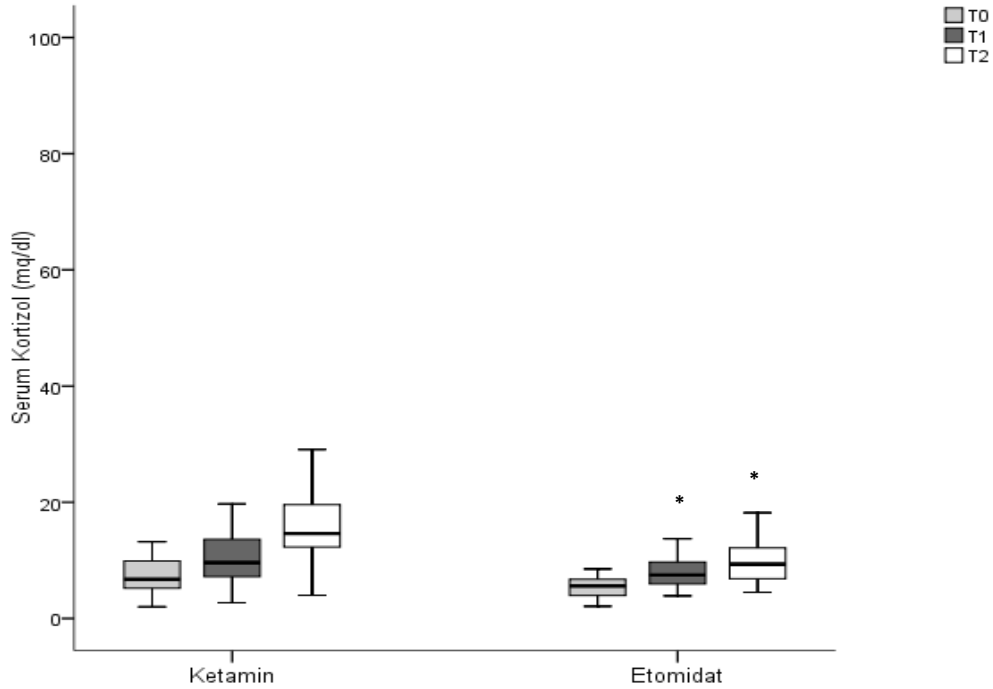
	Ketamin (n=20)	Etomidate (n=20)	P
ACTH(pg/ml)			
Başlangıç	8,7 $\pm$ 4,7 (6,5-10,9)	11,9 $\pm$ 5,8 (8,5-26,0)	0,070
İndüksiyondan 5 dakika sonra	13,0 $\pm$ 10,9 (8,0-18,1)	27,7 $\pm$ 27,0 (15,0-40,4)	0,018
Tekrar ısınma (35°C)	30,7 $\pm$ 23,9 (19,5-41,9)	59,7 $\pm$ 55,2 (33,9-85,6)	0,038
Kortizol (mcg/dl)			
Başlangıç	7,3 $\pm$ 3,5 (3,1-29,5)	5,5 $\pm$ 1,8 (4,6-6,3)	0,118
İndüksiyondan 5 dakika sonra	11,1 $\pm$ 5,1 (8,7-13,6)	8,2 $\pm$ 3,2 (6,6-9,7)	0,040
Tekrar ısınma (35°C)	28,3 $\pm$ 32,9 (12,9-43,7)	10,0 $\pm$ 4,1 (8,0-11,9)	0,002
ACTH stimülasyon testi postoperatif 1. gün			
Başlangıç Kortizol	26,5 $\pm$ 25,7 (14,4-38,5))	12,6 $\pm$ 8,32 (8,7-16,4)	0,048
Stimülasyondan 1 saat sonra	42,9 $\pm$ 21,0 (33,0-52,7)	30,3 $\pm$ 4,5 (28,2-32,4)	0,050
Stimülasyondan 2 saat sonra	46,5 $\pm$ 21,7 (36,3-56,7)	31,4 $\pm$ 4,1 (29,5-33,4)	0,011
ACTH stimülasyon testi postoperatif 4. gün			
Başlangıç Kortizol	18,0 $\pm$ 11,7 (12,5-23,5)	20,0 $\pm$ 12,6 (14,0-25,9)	0,725
Stimülasyondan 1 saat sonra	41,1 $\pm$ 16,2 (33,5-48,7)	38,8 $\pm$ 8,4 (34,8-42,7)	0,588
Stimülasyondan 2 saat sonra	43,3 $\pm$ 15,2 (36,1-50,4)	42,8 $\pm$ 10,6 (37,8-47,8)	0,914

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

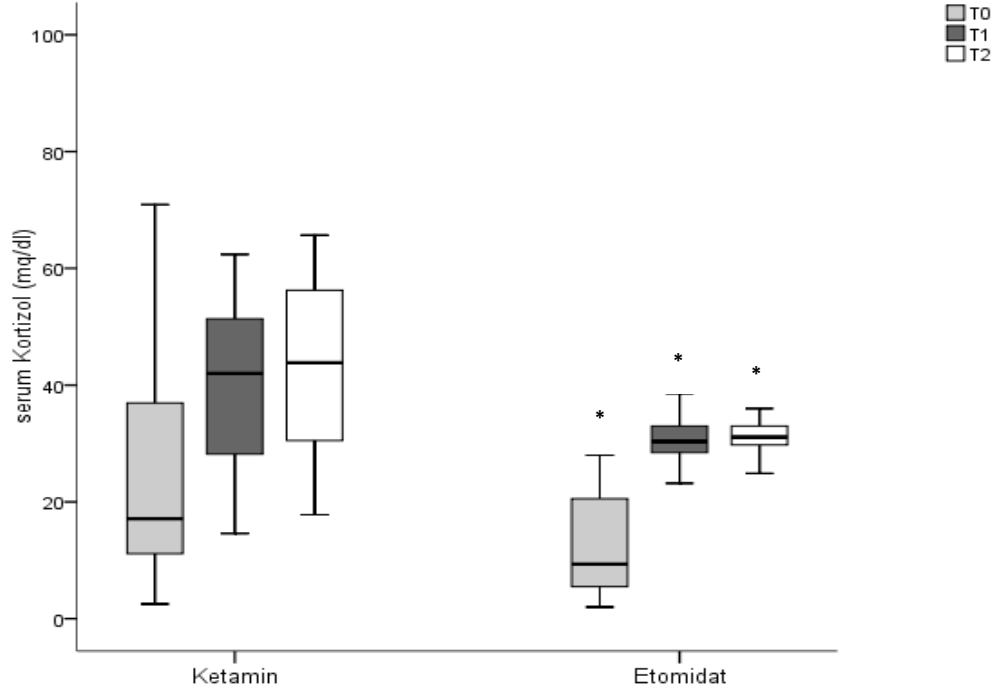


Şekil 4.15. Grupların intraoperatif serum ACTH düzeyleri.,

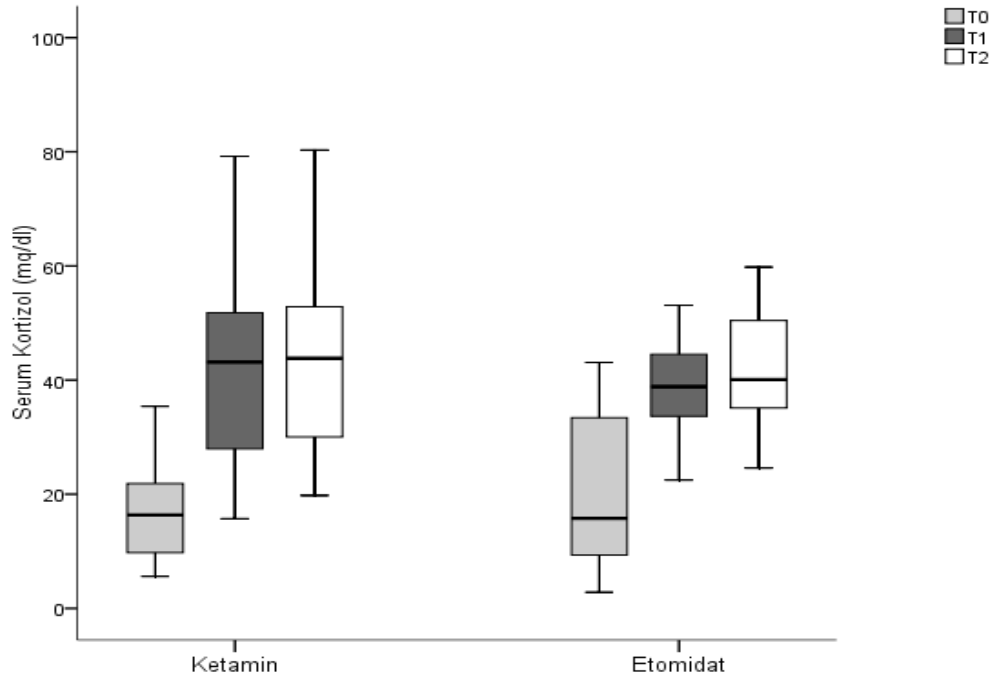
T0: Başlangıç, T1: İndüksiyondan 5 dakika sonra, T2: Tekrar ısınma (35⁰), *p<0.05, ketamin grubu ile karşılaştırıldığında ACTH, adrenokortikotropik hormon



Şekil 4.16. Grupların intraoperatif serum kortizol düzeyleri, T0: Başlangıç, T1: İndüksiyondan 5 dakika sonra, T2: Tekrar ısınma (35⁰), *p<0,05 ketamin grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 4.17. Grupların postoperatif 1'inci gün ACTH stimülasyon sonrası serum kortizol düzeyleri, T0: Başlangıç, T1: Stimülasyondan 1 saat sonra, T2: Stimülasyondan 2 saat sonra, * $p < 0,05$, ketamin grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 4.18. Grupların postoperatif 4'üncü gün ACTH stimülasyon sonrası serum kortizol düzeyleri, T0: Başlangıç, T1: Stimülasyondan 1 saat sonra, T2: Stimülasyondan 2 saat sonra

5.TARTIŞMA

Etomidat-midazolam ile ketamin-midaazolam kombinasyonlarını hemodinamik ve adrenal süpresyonu etkileri açısından karşılaştırdığımız koroner arter bypass greftleme cerrahisi geçiren erişkin hastalarda hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde hemodinamik bulgular iki grup arasında benzer bulundu ($p<0,05$). Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile kalp hızları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). Birçok çalışma tarafından da gösterilmiş olan etomidat ilişkili adrenal süpresyon, randomize ve çift kör planlanmış olan çalışmamızda etomidat-midazolam grubunda, intraoperatif etomidat enjeksiyonu sonrası ve yapılan 1'inci gün ACTH stimülasyon testletinde baskılanmış bulundu. 4'üncü gün yapılan ACTH stimülasyon testinde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ketamin ilişkili olabileceğini düşündüğümüz ve CAM-ICU skalası ile değerlendirdiğimiz postoperatif delirium açısından da iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Postoperatif mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, verilen kan ve kan ürünleri, pozitif inotropik miktarları da iki grup arasında benzerdi.

Anestezi indüksiyonu sonrası oluşabilen hemodinamik instabilite, morbidite ve hastanede kalış süresini önemli şekilde arttırmaktadır (72). Hastaların yandaş hastalıkları, peroperatif sıvı replasmanı, indüksiyonda kullanılan anestetik ajanlar, cerrahi başlangıcı ve sonrası oluşabilen sempatik aktivite, hemodinamik instabiliteye neden olarak olumsuz sonuç ile ilişkilendirilmektedir. Anestezi indüksiyonu sonrası hipotansiyon ve hipertansiyonun olumsuz etkileri kardiyak ve non-kardiyak cerrahiler için geçerlidir. Anestezi indüksiyonu sonrası genellikle ilk 10-15 dakikada hipotansiyon epizotları görülebilmektedir. Anestezi indüksiyonu sonrası görülebilen hipotansiyon ve hipertansiyon atakları, başta kardiyovasküler ve santral sinir sistemlerinde olmak üzere, olumsuz sonuçlara neden olabilir. KABG cerrahisi geçirecek hastalar miyokard infarktüsü geçirmiş ya da geçirmeye aday hastalardır. Koroner arterlerde görülen bu aterom plakları başta karotis arterler olmak üzere vücudun farklı damar yapılarında da oluşup organ perfüzyonlarını olumsuz etkileyebilirler (75). Yine aynı yaş popülasyonunda serebrovasküler olaylar da (SVO) sık görülmektedir. İndüksiyon sonrası oluşabilen hipotansiyon başta SVO ve MI gibi mortaliteye ve morbiditesi büyük komplikasyonlara zemin hazırlayabilir (73).

Reich ve arkadaşlarının (2) 2152 hastayı inceledikleri retrospektif çalışmalarında, KABG cerrahisi geçiren hastalarda intraoperatif hemodinamik değişkenlerin mortalite, SVO ve miyokard hasarına etkileri incelenmiş ve hemodinamik instabilitenin cerrahi sonrası miyokard hasarı, SVO ve mortalite için prediktör olduğu bildirilmiştir. Gold ve arkadaşlarının (76) randomize prospektif çalışmalarında KABG cerrahisinde, düşük perfüzyon basınçları ile yüksek perfüzyon basınçları karşılaştırılmış ve düşük perfüzyon basınçlı grupta MI, inme ve mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Jain ve arkadaşlarının (1) çalışmasında da intraoperatif ST segment değişikliklerinin ve hemodinamik instabilitenin postoperatif MI ile ilişkili olduğunu yayınlamıştır.

Cerrahi öncesinde de hastaların hemodinamik olarak stabil olmaları önemlidir. Cerrahi öncesi hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar anestezi indüksiyonu sonrasında oluşabilecek hipotansiyon, entübasyon ya da cerrahi stresle oluşabilecek hipertansiyon, ve/veya aritmiler başta sorunlu olan miyokard ve diğer organ perfüzyonlarını olumsuz etkileyecek ve postoperatif gelişebilecek komplikasyonlara neden olabilecektir (77).

Çalışmalar, anestezi indüksiyonu sonrası yada perioperatif hipotansiyon, uzamış KPB, vazokonstriktör ajanların kullanımı, aritmi, hemoraji, daha önceden var olan vasküler hastalıklar ve/veya bunların kombinasyonu ile oluşabilen hemodinamik instabilitenin intraoperatif veya postoperatif ciddi komplikasyonlar yada mortalite için predispozan olduğunu bildirmektedir. Hemodinamik instabilite sonrası kardiyak arrest, yeni oluşan miyokard infarktüsü, kardiyak kollaps, aritmiler, akut pulmoner ödem, postanestezik solunum depresyonu, kompanse olan böbrek yada karaciğer yetmezliklerinin dekompanse hale gelmesi, çeşitli gastrointestinal sistem hasarları gibi postoperatif dönemde yoğun bakım yada hastanede kalış süresini uzatabilecek ciddi komplikasyonların oluşabileceğini ortaya koymaktadır (78-81).

Çalışmamızda hem etomidat-midazolam grubunda hem de ketamin-midazolam grubunda indüksiyon sonrası başlangıç seviyesine göre sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarında düşme saptandı. Ancak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Grup içi karşılaştırmalarda etomidat-midazolam grubunda başlangıç değerlerine göre anestezi indüksiyonu sonrası ilk 60 dakikalık zaman aralığında, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncının ketamin-midazolam grubuna göre daha sık düştüğü görülmüştür (Şekil 4.1-3). Grup içi karşılaştırmalarda anestezi indüksiyonu sonrası ilk 60

dakikalık zaman aralığında ketamin-midazolam grubunda kalp atım sayısı anlamlı olarak azalmış, etomidat-midazolam grubunda ise değişmemiştir (Şekil 4.4.).

40 hastanın dahil edildiği prospektif, çift kör çalışmamızda postoperatif dönemde yapılan klinik takip ve laboratuvar değerlendirmeler sonucu anlamlı hemodinamik instabilite sayılacak hipotansiyon, hipertansiyon veya aritmiler oluşmadı; ciddi organ hasarına rastlanmadı (Şekil 4.10-14).

KABG cerrahisi geçirecek hastalarda etomidat indüksiyonu sonrası stabil devam edebilen hemodinamik parametreler etomidatın KABG cerrahisinde tercih edilen ajanlardan biri olmasını sağlamıştır (9). Periferik vasküler dirençteki hafif düşüş kan basıncındaki önemsiz azalmalardan sorumludur. Miyokardiyal kontraktile ve kalp debisi genellikle değişmez. Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda bile belirgin hemodinamik değişikliğe neden olmadığı bildirilmektedir (82). Cerrahi uygulamalarda etomidat indüksiyonu sonrası hemodinamik stabilite ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar da yayınlanmıştır. Criado ve arkadaşlarının (83) çalışmalarında etomidat indüksiyonu sonrası arteriyel basınçlarda anlamlı azalma tespit edilirken, Kling ve arkadaşlarının (84) çalışmasında ise KABG uygulanan hastalarda etomidat ve fentanil indüksiyonu sonrası arteriyel kan basıncında anlamlı bir değişim olmadığı yayınlanmıştır.

İlk olarak 1984`de Wagner ve arkadaşları (45) tarafından 5 hastaya uygulanan etomidat infüzyonu ile etomidatın kortizol seviyelerini azalttığı, ratlarda yapılan çalışmada ise 11 β -hidroksilaz inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. 1985 yılında ise Duthie ve arkadaşlarının (9) genel anestezi altında minör cerrahi geçirecek 12 hastada etomidat ile tiyopentali karşılaştırdıkları çalışmada etomidatın bolus dozunda 11 β -hidroksilaz inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Takip eden yıllarda da birçok çalışma etomidatın geçici adrenal supresyon yapıcı etkisini ortaya koymuştur.

Annane ve arkadaşları (85) 2003 yılındaki çalışmalarında, tek doz etomidat verilen hastaların %94.4`ünde kortikotropin stimülasyon testine yanıtın bozuk olduğunu, bu oranın etomidat verilmeyen grupta ise %71 olduğunu yayınlamışlardır. Septik şoku olan yoğun bakım hastalarında yapılan bu çalışmada etomidat kullanılan hastalarda mortalite artışı da gözlenmiştir (85). Ciddi sepsisli hastalarda yapılan CORTICUS (86) çalışmasından elde edilen veriler de göstermiştir ki 28 günlük mortalite oranları etomidat uygulanan hastalarda

daha yüksektir. Meningokokal sepsisli çocuklarda yapılmış retrospektif bir çalışmada ise etomidat uygulanan grupta mortalite %30 iken uygulanmayan grupta %12 olarak saptanmış ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (87).

Öte yandan, mortalitedeki bu artışı desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Ray ve McKeown (88) tarafından yapılan çalışmada 159 septik şoklu hastada indüksiyonda kullanılan ajanın klinik sonuçları etkilemediği ve etomidat ile mortalitede belirgin artış olmadığı gösterilmiştir.

Literatürde KETASED (89) çalışması 2009 yılında yayınlanmış ve bu çalışmada ketaminin etomidatın alternatifi olabileceği savunulmuştur. Çınar ve arkadaşlarının (90) yaptığı çalışmada da KETASED çalışması gibi, yoğun bakım hastalarının entübasyonunda tek doz etomidat ile ketamin karşılaştırıldığında, mortalite ve morbidite açısından anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir.

Bütün cerrahi işlemlerde olduğu gibi kardiyak cerrahide de endojen katekolaminler ve stres hormonları oldukça fazla salgılanmaktadır. Bazı çalışmalar kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda stres yanıtının azaltılmasının ameliyat sonrası morbiditenin azalmasına katkıda bulunacağını savunmaktadır (91). Stres hormonlarında meydana gelen yükselmeler ameliyat sonrası dönemde miyokardın oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengenin bozulmasına ve immün sistemde bozulmalara neden olurlar. Anestezi ve cerrahi bir yandan stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olurken, diğer yandan da uygulanan anestezi yöntemi bu yanıtı azaltabilir hatta önleyebilir (23). ACTH seviyelerinde KPB ile meydana gelen yükselmeler genel anestezinin derinleştirilmesi veya genel anesteziye torasik epidural anestezi gibi ek anestezi yönteminin eklenmesiyle önlenabilir. Kardiyak cerrahide hormonal ve metabolik yanıtın artması postoperatif komplikasyonların da artmasıyla ilişkilendirilmiştir (92).

Diğer taraftan KPB süresince kan sentetik yüzeylerle uzun süre temas eder. Bu süreç içinde bir çok kemotaktik ve vazoaktif ajan salıverilmesi gerçekleşir. Bu normal olmayan inflamatuvar yanıt sonucu özellikle postoperatif dönemde organ işlevlerinde ciddi bozukluklar oluşabilir (16, 62, 68-69).

KPB'nin sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu uyardığı ve postoperatif ciddi organ yetmezliklerine neden olabildiği uzun yıllardır bilinmektedir (57). KPB sırasında birçok nedene bağlı olarak kompleman aktivasyonu oluşur. Sonuçta salıverilen mediatörler aracılığıyla trombosit aktivasyonu, monosit, nötrofil, makrofaj salıverilmesi, kallikrein kaskadının aktivasyonu gerçekleşerek endotoksin ve sitokin salıverilmesi sonucu endotelial hücre permeabilitesi artar. KPB'nin indüklediği fizyolojik değişiklikler sonucunda nörolojik disfonksiyon, pulmoner fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya hematolojik anormalliklerin olabildiği ciddi postoperatif morbidite görülebilmektedir (70).

1950'li yıllarda kullanıma giren bir glikokortikosteroid olan kortizonun antiinflamatuvar etkinliği söz konusudur. Günümüzde KPB sırasında en sık kullanılan iki sentetik kortikosteroid metilprednizolon ve daha seyrek olarak deksametazondur (70).

Kortikosteroidlerin fizyolojik etkileri vücutta çok sayıda ve yaygındır. Başlıca karbonhidrat, protein, lipid metabolizması, elektrolit ve su dengesi, kardiyovasküler sistem, iskelet kas sistemi, merkezi sinir sistemi ve hemostatik sistem üzerine etkileri bulunur. Ayrıca antiinflamatuvar özelliklere sahip ve çok çeşitli şekillerde diğer organ ve dokuları etkileyebilirler (70). Chaney ve arkadaşlarının (93) çalışmasında 30 mg/kg metilprednizolon uygulanan hastalarda kardiyak indekste artma ve sistemik vasküler rezistansta azalma tespit ettiklerini yayınlamışlar, Tassani ve arkadaşları (94) başka bir çalışmada 1 gram metilprednizolon uygulanan hastalarda alveolar-arteriyel oksijen gradienti değerinde azalma, pulmoner kompliansta ve kardiyak indekste artma, serum IL-6 ve IL-8 seviyelerinde azalma tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Kortikosteroidlerin kardiyovasküler etkileri, renal sodyum iyonu atılımı ve sıvı dengesi üzerinden olmaktadır. Kortikosteroidler hipertansiyona neden olabilirler. Özellikle uzun süre kullanımları sonucu, aşırı sodyum retansiyonu ve/veya periferik vasküler direnci arttırarak hipertansiyon oluşabilir (70).

Kortikosteroidlerin yararlı etkileri ilk kez 1960'lı yıllarda yayınlanmaya başlamıştır. Özellikle sepsis ve septik şok üzerine olumlu sonuçlar bildirilmiş, daha sonra KPB esnasında da benzer çalışmalar yayınlanmıştır. 1960'ların sonlarında, metilprednizolon, anti-inflamatuvar etki gücü ve sodyum, su tutulumuna minimal etkisi nedeniyle kardiyak

cerrahide KPB'nin neden olduğu inflamatuvar cevabı baskılamak için kullnılmaya başlamıştır. 1970 lerde 30 mg/kg metilprednizolon uygulanan KABG cerrahisi geçiren hastalarda düşük kalp debisi, metilprednizolon uygulanmayan gruba göre daha uzun mekanik ventilasyon süreleri bulunmuş (95). Daha sonraki çalışmalar bu konuda karışt görüşler savunmuş 1975 yılında Dietzman ve arkadaşları (71) 30 mg/kg metilprednizolon alan hastalarda, almayanlara oranla daha erken mental fonksiyonlarda geri dönme ve daha az mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğunu göstermişlerdir. 1980'li yıllarda KPB sırasında kompleman aktivasyonu ve neden olduğu olumsuzluklar yayınlanmıştır. 1990'lı yıllarda KPB ilişkili kompleman aktivasyonu ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa seviyesinde artış ve SIRS üzerinde durulmaya başlanmıştır. 1993 yılında yapılan çalışmada 30 mg/kg metilprednizolon uygulanan KABG cerrahisi geçiren hastalarda plasebo grubuna göre serum C3a ve IL-8 seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (96). Yapılan çalışmalara rağmen henüz tam olarak metilprednizolon uygulanan hastalarda daha az SIRS geliştiği kanıtlanamamıştır (70).

Etomidat bir yandan surrenal supresyon ile salınması gereken kortizolün daha da baskılanması ve bunun sonucu postoperatif ciddi komplikasyonların gelişimi kolaylaştırabilirken, diğer yandan da stres hormonlarında meydana gelen yükselmeleri önlemesi sonucu ameliyat sonrası dönemde miyokardın oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengenin korunmasına ve immün sistemde meydana gelebilecek bozulmaların önüne geçilmesine yardımcı olabilir. Morel ve arkadaşlarının (97) CABG cerrahisi geçiren 100 hastanın dahil edildiği prospektif, etomidat ve propol indüksiyonu sonrası hemodinamik sonuçları karşılaştırdıkları çalışmalarında, etomidat grubunda kortizol yanıtın baskılandığı, ancak hemodinamik olarak etomidat grubundaki hastaların daha stabil takip edildiği, postoperatif pulmoner ve renal komplikasyonlar açısından iki grup arasında fark bulunmadığını yayınlamışlardır.

Bizim çalışmamızda anestezi indüksiyonu sonrası ve cerrahi sonrası 1'inci gün yapılan ACTH stimulasyon testlerinde etomidat-midazolam grubunda kan kortizol seviyeleri ketamin-midazolam grubuna göre baskılandığı, 4'üncü gün yapılan ACTH stimulasyon testinde ise iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4.4.). Cerrahi sonrası dönemde hastalarda hemodinamik parametreler, verilen pozitif inotropik miktarı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış, toplam hastane de kalış süresi, etomidat-midazolam grubu ile ketamin-midazolam grubu arasında benzerdi (Tablo 4.3.).

Ketamin kan basıncı, atım hacmi ve kalp hızını artırırken; sistemik vasküler rezistansı sabit tutmaktadır. Bu etkiler enjeksiyondan yaklaşık 2 dakika sonra maksimuma ulaşır ve 15-20 dakika devam eder (12). Waxman ve arkadaşlarının (98) 1980 yılında 12 hasta ile yaptıkları çalışmada ketamin indüksiyonu ile genel anestezi uygulanan hastalarda kalp hızı, ortalama arter basıncı, kardiyak indekste artma olduğunu yayınlamışlardır. Bu adrenerjik etkilerin santral yoldan olduğu bu nedenle benzodiyazepinler gibi santral sinir sistemini baskılayan ilaçlarla premedikasyonun bu etkileri azaltacağı düşünülmektedir (27). Marlow ve arkadaşları (5) 20 hastanın dahil edildiği çalışmalarında ketamin-midazolam kombinasyonu ile anestezi indüksiyonu sonrası hastaların %25'inde hipertansiyon ve taşikardi olduğunu yayınlamıştır. Tuman ve arkadaşlarının (99) çalışmalarında ise ketamin-diazem kombinasyonu ile stabil hemodinami sağladıklarını yayınlamışlardır. Ketamin-benzodiyazepin-opioid kombinasyonu ile yapılan, KABG cerrahisinde stabil hemodinamik parametrelerin olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Basagen ve arkadaşları (100) 30 hastalık prospektif çalışmalarında ketamin-midazolam-fentanil ile propofol-midazolam-fentanil kombinasyonlarını KABG cerrahisi olan hastalarda karşılaştırmışlar ve ketamin-midazolam-fentanil grubunun, propofol-midazolam-fentanil grubuna göre daha stabil hemodinami sağladığını yayınlamışlardır.

Bizim çalışmamızda ketamin-midazolam kombinasyonu ile etomidat-midazolam kombinasyonları arasında hemodinamik stabilite açısından, cerrahi sırasında ve sonrasında anlamlı fark bulunmadı. İlk 60 dakikalık zaman aralığında grup içi karşılaştırmalarda etomidat-midazolam kombinasyonu ile ketamin-midazolam kombinasyonu karşılaştırıldığında etomidat-midazolam kombinasyonunda sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında düşme daha fazla sayıda, kalp hızında azalma ise ketamin-midazolam grubunda daha fazla sayıda bulundu (Şekil 4.1- 4).

KPB ilişkili olabilecek sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda IL-6, IL-1, IL-8 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar mediyatörlerin salıverilmesi rol oynamaktadır (33). Kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda IL-6 seviyelerindeki artma ile prognoz arasında korelasyon olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (101-102). İndüksiyon ajanı olarak ketaminin kullanılması ile KABG cerrahisinde IL-6 artışının baskılanabildiği gösterilmiştir. Bu azalmanın sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu baskılayarak morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri olabileceği öngörülmektedir (34). Roytblat ve arkadaşlarının (34) KABG cerrahisi geçirecek 31 hastada, yüksek doz fentanil (15mcg/kg) ile ketamin

indüksiyonu sonrası IL-6 seviyelerindeki artışı karşılaştırdıkları çalışmada, ketamin grubunda, IL-6 seviyesini fentanil grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Welters ve arkadaşları (103) tarafından KABG cerrahisi yapılacak hastalarda, ketamin ile propofol-sufentanil indüksiyon gruplarını karşılaştırdıkları 142 hasta ile tamamlanan çalışmada da IL-6 ve IL-8 serum miktarlarının ketamin grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve bu sonucun KABG cerrahisi geçirecek hastalarda SIRS gelişimi için, olumlu etkilerinin olabileceğini savunmuşlardır.

Ketamin indüksiyonu sonrası uyanma sırasında bazı hastalarda ajitasyon gözlenmiş olup bu durum ketaminin halüsinejen etkisine bağlanmıştır. Halüsinasyonların sıklığı %5 ile %30 arasında değişmektedir. İnsidans kadın cinsiyet, yüksek dozlar ve hızlı enjeksiyon ile artmaktadır. Benzodiyazepinlerle premedikasyon halüsinasyonları azaltabilmektedir (12).

Nörokognitif fonksiyon bozuklukları her tür cerrahi sonrası olabildiği gibi KABG cerrahisi sonrasında da görülebilir. Bu durum cerrahi sonrası birkaç gün içinde yada aylar sonra meydana gelebilir. Ratlarda S(+) ketaminin iskemiye bağlı serebral kortekste hücre kaybını azalttığı ve nöroprotektif etkisinin olabileceği gösterilmiştir. NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin KABG cerrahisi sonrası bilişsel fonksiyonlarda olumsuz etkileri azaltabileceği savunulmaktadır (104).

Cerrahi sonrası görülen deliryum sıklığı yaşlı hastalarda daha sıktır. KABG cerrahisinde de sıklıkla karşılaşılabilmektedir. Cerrahi sonrası deliryumun birçok nedeni olabilir. Bunlar arasında yaş, cerrahi tipi ve süresi, preoperatif kognitif bozukluklar, postoperatif ağrı, hipoksi, hipokapni sayılabilir (35). Ketaminin sağlayabileceği nöroprotektif etkinin postoperatif deliryum sıklığını azaltabileceği düşünülmektedir (105). Hudetz ve arkadaşları (106) KABG cerrahisi geçiren 58 hastada ketamin ile plesebo gruplarını karşılaştırmışlar ve cerrahi sonrası plesebo grubuna göre ketamin grubunda daha az deliryum belirtilerine rastladıklarını yayınlamışlardır.

Çalışmamızda her iki grup postoperatif dönemde CAM-ICU deliryum skalasına göre değerlendirildi. Hem etomidat-midazolam grubunda hemde ketamin-midazolam grubunda postoperatif ilk bir haftalık zaman süresinde deliryum bulgularına rastlanmadı.

6.SONUÇ

Koroner arter bypass greftleme cerrahisinde anestezi indüksiyonunda etomidat-midazolam ve ketamin-midazolam kombinasyonlarının hemodinamik etkilerini karşılaştırdığımız çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz.

1- Gruplar arasında anestezi indüksiyonu sonrası, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde sistolik, diyastolik, ortama kan basınçları, kalp hızları ve kan oksijen saturasyonları açısından anlamlı fark bulunmadı. Grup içi karşılaştırmalarda, anestezi indüksiyonu sonrası ilk 5 dakikada, dakikada bir ve takip eden ilk 60 dakikalık süre içinde 15 daikada bir ölçülen sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları, başlangıç değerine göre her iki grupta da anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Bu azalma etomidat-midazolam grubunda daha fazla sayıdaydı. Kalp hızlarında her iki grupta başlangıç değerine göre azaldı. Ancak ketamin-midazolam grubunda kalp hızının başlangıç değerine göre azalması anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$).

2- Etomidat- midazolam grubunda anestezi indüksiyonu sonrasında intraoperatif alınan kan örnekleri ve 1'inci gün yapılan ACTH stimülasyon testlerinde kan kortizol seviyeleri anlamlı olarak baskılanmış bulundu ($p<0,05$). Dördüncü gün yapılan ACTH stimülasyon testlerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

3- Her iki grupta da cerrahi sonrası CAM-ICU skalasına göre değerlendirilen deliryum bulgularına rastlanmadı.

4- Hastaların cerrahi sırasında yada yoğun bakımda hedef hemodinamik parametreler için gerekli pozitif inotropik gereksinimleri benzerdi.

5- Her iki grubunda cerrahi sonrası mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakımda kalış ve cerrahi sonrası hastanede kalış süreleri benzerdi.

Bu bulgular doğrultusunda ketamin-midazolam kombinasyonu, hemodinamik instabiliteye neden olmadan KABG cerrahisi geçirecek hastalarda etomidat-midazolam kombinasyonuna alternatif indüksiyon ajanları olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Jain, U., C.J. Laflamme, A. Aggarwal, et al. Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. A multicenter study. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1997; 86: 576-91.
2. Reich, D.L., C.A. Bodian, M. Krol, M. Kuroda, T. Osinski, and D.M. Thys. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 814-22.
3. Stowe, D.F., Z.J. Bosnjak, and J.P. Kampine. Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* 1992; 74: 547-58.
4. Gravel, N.R., N.R. Searle, J. Taillefer, M. Carrier, M. Roy, and L. Gagnon. Comparison of the hemodynamic effects of sevoflurane anesthesia induction and maintenance vs TIVA in CABG surgery. *Can J Anaesth* 1999; 46: 240-6.
5. Marlow, R., D.L. Reich, S. Neustein, and G. Silvay. Haemodynamic response to induction of anaesthesia with ketamine/midazolam. *Can J Anaesth* 1991; 38: 844-8.
6. Donmez, A., H. Kaya, A. Haberal, A. Kutsal, and G. Arslan. The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 182-5.
7. Gooding, J.M., J.T. Weng, R.A. Smith, G.T. Berninger, and R.R. Kirby. Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesth Analg* 1979; 58: 40-1.
8. Sprung, J., M.L. Ogletree-Hughes, and C.S. Moravec. The effects of etomidate on the contractility of failing and nonfailing human heart muscle. *Anesth Analg* 2000; 91: 68-75.
9. Duthie, D.J., R. Fraser, and W.S. Nimmo. Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth* 1985; 57: 156-9.
10. Crozier, T.A., D. Beck, M. Schlaeger, W. Wuttke, and D. Kettler. Endocrinological changes following etomidate, midazolam, or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology* 1987; 66: 628-35.
11. Bergen, J.M. and D.C. Smith. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *J Emerg Med* 1997; 15: 221-30.

12. Craven, R. Ketamine. *Anaesthesia* 2007; 62 Suppl 1: 48-53.
13. White, P.F. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction--thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology* 1982; 57: 279-84.
14. Lundy, J.B., M.L. Slane, and J.D. Frizzi. Acute adrenal insufficiency after a single dose of etomidate. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 111-7.
15. Ebert, T.J., E.D. Kharasch, G.A. Rooke, A. Shroff, and M. Muzi. Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. Sevoflurane Ischemia Study Group. *Anesth Analg* 1997; 85: 993-9.
16. Mangano, D.T., D. Siliciano, M. Hollenberg, et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology* 1992; 76: 342-53.
17. Kastrup, M., A. Markewitz, C. Spies, et al. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 347-58.
18. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. American Society of Anesthesiologists 2005.
19. Posey, J.A., L.A. Geddes, H. Williams, and A.G. Moore. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure. 1. *Cardiovasc Res Cent Bull* 1969; 8: 15-25.
20. R.-R. S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gaz Med Torino* 1896; 47: 981-996.
21. Cockings, J.G., R.K. Webb, I.D. Klepper, M. Currie, and C. Morgan. The Australian Incident Monitoring Study. Blood pressure monitoring--applications and limitations: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 565-9.
22. van de Pasch, T. [Nursing too will have to go new ways within the health care system. This was Vancouver]. *TVZ* 1997; 107: 459-61.
23. Z., Kayhan., *Klinik Anestezi (Genişletilmiş 3.baskı)*, Logos Yayıncılık, İstanbul 2004; 41-2. 2004.
24. Grant, I.S., W.S. Nimmo, and J.A. Clements. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br J Anaesth* 1981; 53: 805-10.
25. Green, S.M. and T.S. Sherwin. Incidence and severity of recovery agitation after ketamine sedation in young adults. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 142-4.
26. Lau TT, Z.P. Does ketamine have a role in managing severe exacerbation of asthma in adults? . *Pharmacotherapy* 2001.; 21: 110-116.

27. Tweed, W.A., M. Minuck, and D. Mymin. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 37: 613-9.
28. Morgan GE, M.M., Murray MJ. Lange, ., *Clinical Anesthesiology*. Fourth edition 2006.
29. Takeshita, H., Y. Okuda, and A. Sari. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 1972; 36: 69-75.
30. Kolenda, H., A. Gremmelt, S. Rading, U. Braun, and E. Markakis. Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 1193-9
31. Zhan, R.Z., S. Qi, C. Wu, H. Fujihara, K. Taga, and K. Shimoji. Intravenous anesthetics differentially reduce neurotransmission damage caused by oxygen-glucose deprivation in rat hippocampal slices in correlation with N-methyl-D-aspartate receptor inhibition. *Crit Care Med* 2001; 29: 808-13.
32. Herskowitz, A. and D.T. Mangano. Inflammatory cascade. A final common pathway for perioperative injury? *Anesthesiology* 1996; 85: 957-60.
33. Shalaby, M.R., A. Waage, L. Aarden, and T. Espevik. Endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53: 488-98.
34. Roytblat, L., D. Talmor, M. Rachinsky, et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998; 87: 266-71.
35. Marcantonio, E.R., L. Goldman, C.M. Mangione, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994; 271: 134-9.
36. O'Keeffe, S.T. and A. Ni Chonchubhair. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 1994; 73: 673-87.
37. Proescholdt, M., A. Heimann, and O. Kempfski. Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global forebrain ischemia. *Brain Res* 2001; 904: 245-51.
38. Kolbel, C.B., K. Rippel, H. Klar, M.V. Singer, K. van Ackern, and F. Fiedler. Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1421-7.
39. Dave, V.B., J.M. Chokshi, and A.K. Bandopadhyaya. Ketamine and intraocular pressure. *Indian J Ophthalmol* 1976; 24: 5-8.
40. Clarke RJS. . . 169-83. Intravenous anaesthetic agents. A practise of anaesthesia (Healy EJ, Cohen PJ). London, Wylie and Churchill-Davidson 1995.

41. Laffey, J.G., J.F. Boylan, and D.C. Cheng. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-52.
42. Zed, P.J., V.H. Mabasa, R.S. Slavik, and R.B. Abu-Laban. Etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department: is adrenal suppression a concern? *CJEM* 2006; 8: 347-50.
43. De Coster, R., J.H. Helmers, and H. Noorduin. Effect of etomidate on cortisol biosynthesis: site of action after induction of anaesthesia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 526-31.
44. Allolio, B., H. Dorr, R. Stuttmann, D. Knorr, D. Engelhardt, and W. Winkelmann. Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 281-6.
45. Wagner, R.L., P.F. White, P.B. Kan, M.H. Rosenthal, and D. Feldman. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984; 310: 1415-21.
46. Schenarts, C.L., J.H. Burton, and R.R. Riker. Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 1-7.
47. Ledingham, I.M. and I. Watt. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1983; 1: 1270.
48. Watt, I. and I.M. Ledingham. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia* 1984; 39: 973-81.
49. Lipiner-Friedman, D., C.L. Sprung, P.F. Laterre, et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 2007; 35: 1012-8.
50. Bethin, K.E., S.K. Vogt, and L.J. Muglia. Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 9317-22.
51. Smith, E.M., P. Cadet, G.B. Stefano, M.R. Opp, and T.K. Hughes, Jr. IL-10 as a mediator in the HPA axis and brain. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 140-8.
52. Jameson, P., J.P. Desborough, A.E. Bryant, and G.M. Hall. The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 304-8.
53. Fillinger, M.P., A.J. Rassias, P.M. Guyre, et al. Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 163-9.

54. Nicholson, G., A.E. Bryant, I.A. Macdonald, and G.M. Hall. Osteocalcin and the hormonal, inflammatory and metabolic response to major orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 2002; 57: 319-25.
55. Larsen, B., G. Hoff, W. Wilhelm, H. Buchinger, G.A. Wanner, and M. Bauer. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology* 1998; 89: 1218-27.
56. H.G.O.W.E. Haemodynamic effects of etomidate - a new hypnotic- in patients with myocardial insufficiency,. 1977.
57. Asimakopoulos, G., P.L. Smith, C.P. Ratnatunga, and K.M. Taylor. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1107-15.
58. Seitz, W., N. Luebke, W. Bechstein, K. Fritz, and E. Kirchner. A comparison of two types of anaesthesia on the endocrine and metabolic responses to anaesthesia and surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1986; 3: 283-94.
59. Smeets, H.J., J. Kievit, F.T. Dulfer, and J.W. van Kleef. Endocrine-metabolic response to abdominal aortic surgery: a randomized trial of general anesthesia versus general plus epidural anesthesia. *World J Surg* 1993; 17: 601-6; discussion 606-7.
60. Hagen, C., M.R. Brandt, and H. Kehlet. Prolactin, LH, FSH, GH and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 94: 151-4.
61. Pigott, T.A., F. L'Heureux, C.S. Rubenstein, S.E. Bernstein, J.L. Hill, and D.L. Murphy. A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 156-62.
62. Anand, K.J. and P.R. Hickey. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992; 326: 1-9.
63. Kavanagh, B.P., M.P. Ryan, and A.J. Cunningham. Myocardial contractility and ischaemia in the isolated perfused rat heart with propofol and thiopentone. *Can J Anaesth* 1991; 38: 634-9.
64. Reves, J.G., I. Kissin, and S. Fournier. Negative inotropic effects of midazolam. *Anesthesiology* 1984; 60: 517-8.
65. Gommers D, B.J.a.o. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 12, 2008.

66. Cheng, D.C., M.F. Newman, P. Duke, et al. The efficacy and resource utilization of remifentanyl and fentanyl in fast-track coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized, double-blinded controlled, multi-center trial. *Anesth Analg* 2001; 92: 1094-102.
67. Vaag, A. Neuroendocrine, metabolic and pharmacological control of feeding behaviour--closing in on antiobesity treatment. *J Physiol* 2009; 587: 17-8.
68. Roth-Isigkeit, A.K. and P. Schmucker. Postoperative dissociation of blood levels of cortisol and adrenocorticotropin after coronary artery bypass grafting surgery. *Steroids* 1997; 62: 695-9.
69. Roth-Isigkeit, A., J. Brechmann, L. Dibbelt, H.H. Sievers, W. Raasch, and P. Schmucker. Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 12-9.
70. Chaney, M.A. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass : a review of clinical investigations. *Chest* 2002; 121: 921-31.
71. Dietzman, R.H., A.R. Casteda, C.W. Lillehei, Ersera, G.J. Motsay, and R.C. Lillehei. Corticosteroids as effective vasodilators in the treatment of low output syndrome. *Chest* 1970; 57: 440-53.
72. Reich, D.L., S. Hossain, M. Krol, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 622-8, table of contents.
73. Hogue, C.W., Jr., T. Sundt, 3rd, B. Barzilai, K.B. Schecthman, and V.G. Davila-Roman. Cardiac and neurologic complications identify risks for mortality for both men and women undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001; 95: 1074-8.
74. Ely, E.W., R. Margolin, J. Francis, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-9.
75. Yu, C.H. and W.S. Beattie. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006; 53: 906-18.
76. Gold, J.P., M.E. Charlson, P. Williams-Russo, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1302-11; discussion 1311-4.
77. Charlson, M.E., C.R. MacKenzie, J.P. Gold, K.L. Ales, M. Topkins, and G.T. Shires. Preoperative characteristics predicting intraoperative hypotension and hypertension among hypertensives and diabetics undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg* 1990; 212: 66-81.

78. Mauney, F.M., Jr., P.A. Ebert, and D.C. Sabiston, Jr. Postoperative myocardial infarction: a study of predisposing factors, diagnosis and mortality in a high risk group of surgical patients. *Ann Surg* 1970; 172: 497-503.
79. Turnbull, K.W., R.T. Miyagishima, and A.N. Gerein. Pulmonary complications and cardiopulmonary bypass: a clinical study in adults. *Can Anaesth Soc J* 1974; 21: 181-94.
80. A., H.E. Abdominal organ injury after cardiac surgery. 2004.: 243-263, .
81. Magovern, J.A., T. Sakert, G.J. Magovern, et al. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1147-53.
82. Patschke, D., J.B. Bruckner, H.J. Eberlein, W. Hess, J. Tarnow, and A. Weymar. Effects of althesin, etomidate and fentanyl on haemodynamics and myocardial oxygen consumption in man. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 57-69.
83. Criado, A., J. Maseda, E. Navarro, A. Escarpa, and F. Avello. Induction of anaesthesia with etomidate: haemodynamic study of 36 patients. *Br J Anaesth* 1980; 52: 803-6.
84. Kling, D., H. Laubenthal, U. Borner, J. Boldt, and G. Hempelmann. [Comparative hemodynamic study of anesthesia induction with propofol (Diprivan), thiopental, methohexital, etomidate and midazolam in patients with coronary disease]. *Anaesthesist* 1987; 36: 541-7.
85. Annane, D. [Xigris and corticoids: what are the perspectives for the patient with severe sepsis?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22 Spec No 1: 43-5.
86. Sprung, C.L., D. Annane, D. Keh, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-24.
87. den Brinker, M., A.C. Hokken-Koelega, J.A. Hazelzet, F.H. de Jong, W.C. Hop, and K.F. Joosten. One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 163-8.
88. Ray, D.C. and D.W. McKeown. Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit Care* 2007; 11: R56.
89. Jabre, P., X. Combes, F. Lapostolle, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 293-300.
90. Özlem Çınar. Hemodynamic and Metabolic Responses to Ketamine and Etomidate Sedations During Endotracheal Intubation in Critically ill Patients. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care* 2011;; 2011; 9: 77-84.

91. Loick, H.M., C. Schmidt, H. Van Aken, et al. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999; 88: 701-9.
92. Roizen MF, L.G., Benefiel DJ. and . Is increased operative stress associated with worse outcome? *Anesthesiology* 1987; ;67:A1.
93. Chaney, M.A., R.A. Durazo-Arvizu, M.P. Nikolov, B.P. Blakeman, and M. Bakhos. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 561-9.
94. Tassani, P., J.A. Richter, A. Barankay, et al. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 165-72.
95. Coffin, L.H., T. Shinozaki, J.E. DeMeules, D.A. Browdie, R.S. Deane, and J.G. Morgan. Ineffectiveness of methylprednisolone in the treatment of pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* 1975; 130: 555-9.
96. Jorens, P.G., R. De Jongh, W. De Backer, et al. Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 890-5.
97. Morel, J., M. Salard, C. Castelain, et al. Haemodynamic consequences of etomidate administration in elective cardiac surgery: a randomized double-blinded study. *Br J Anaesth* 2011; 107: 503-9.
98. Waxman, K., W.C. Shoemaker, and M. Lippmann. Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anesth Analg* 1980; 59: 355-8.
99. Tuman, K.J., D.M. Keane, B.D. Spiess, R.J. McCarthy, A.I. Silins, and A.D. Ivankovich. Effects of high-dose fentanyl on fluid and vasopressor requirements after cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2: 419-29.
100. Basagan-Mogol, E., S. Goren, G. Korfali, G. Turker, and F.N. Kaya. Induction of anesthesia in coronary artery bypass graft surgery: the hemodynamic and analgesic effects of ketamine. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 133-8.
101. Kinoshita, M. and T. Tsutamoto. Roles of neurohumoral factors in the progression of heart failure. *Intern Med* 1996; 35: 58-9.
102. Lommi, J., K. Pulkki, P. Koskinen, et al. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 1620-5.

103. Welters, I.D., M.K. Feurer, V. Preiss, et al. Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2011; 106: 172-9.
104. Nagels, W., R. Demeyere, J. Van Hemelrijck, E. Vandenbussche, K. Gijbels, and E. Vandermeersch. Evaluation of the neuroprotective effects of S-(+)-ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1595-603, table of contents.
105. Reeker, W., C. Werner, O. Mollenberg, L. Mielke, and E. Kochs. High-dose S-(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete cerebral ischemia in rats. *Can J Anaesth* 2000; 47: 572-8.
106. Hudetz, J.A., K.M. Patterson, Z. Iqbal, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 651-7.

