

Klinik Çalışma

Koroner Arter Baypas Cerrahisinde Soğuk Kan Kardiyoplejisi Potasyum Konsantrasyonu Üzerine Hipoterminin Etkisi

Murat PEKER *, Safinaz KARABAYIRLI *, Azra ÖZANBARCI *, Necmettin ÇOLAK **,
Rüveyda İrem DEMİRCİOĞLU *, Bünyamin MUSLU *

ÖZET

Amaç: Kardiyopulmoner baypasta, miyokard korumasında kardiyopleji kullanımı oldukça önemlidir. Hipoterminin koruyucu etkisinden yararlanmak için yüksek potasyum içeriğine sahip soğuk kan kardiyoplejisi oldukça yaygın kullanılmaktadır. Hipotermi potasyum konsantrasyonunu değiştirebilmektedir. Bu çalışmada hipoterminin kan kardiyoplejisi potasyum konsantrasyonu üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kardiyopulmoner baypas eşliğinde koroner arter baypas cerrahisi uygulanacak 70 hastada uygulandı. Hastalardan kardiyopulmoner baypasa geçmeden önce alınan arteriyel kan örneklerinden potasyum düzeyleri belirlendi. Kardiyopleji hazırlamak amacıyla, kardiyopulmoner baypasa geçildikten sonra kalp akciğer pompasından 400 ml kan alındı. Kardiyoplejideki potasyum düzeyi 16 mEq/L olacak şekilde potasyum klorür eklendi. Potasyum eklenmesinden sonra kan örneği alındı. Kan gazları, potasyum, sodyum, kalsiyum ve laktat düzeyleri ölçüldü. Kan kardiyopleji buzlu sıvı içerisine yerleştirilerek 4°C'ye kadar soğutuldu ve ölçümler yinelendi.

Bulgular: Kan kardiyopleji örneklerinde potasyum düzeyleri 32°C de 16.8±0.7 mEq/L, 4°C de 16.3±0.7 mEq/L olarak ölçüldü (p=0.001). Kan gazı analizleri ve diğer elektrolitler arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Kan kardiyoplejisini 4°C'ye soğutulduğunda potasyum düzeyleri azalmaktadır. Ancak bu azalma 0,5 mEq/L düzeylerinde olup, klinik açıdan önemli olmayabilir. Ancak, kardiyopleji hazırlanırken potasyum düzeyleri alt sınıra yakın hesaplanıyorsa, soğuma ile birlikte potasyum düzeyi alt sınırın altında kalabilir. Bu nedenle potasyum düzeylerini hedeflenen düzeyin biraz üzerinde tutulması yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: hipotermi, kardiyopleji, potasyum

Alındığı tarih: 13.12.2013

Kabul tarihi: 22.01.2014

* Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

** Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Safinaz Karabayırlı, Alparslan Türkeş Cad No: 57 06620 Ankara
e-mail: drsafinaz@yahoo.com

SUMMARY

The Effect of Hypothermia on Potassium Concentration in Blood Cardioplegia During Cardiopulmonary Bypass Surgery

Objective: Cardioplegia is quite important for myocardial protection during cardiopulmonary by-pass. In order to benefit from cardioprotective effect of hypothermia cold- blood cardioplegia is commonly used. Hypothermia can alter potassium concentration. In this study we have investigated the effect of hypothermia on potassium concentration in blood cardioplegia.

Material and Methods: We studied 70 patients who will undergo coronary artery bypass grafting with the aid of cardiopulmonary bypass. Potassium levels were measured from arterial blood samples of the patients before the cardiopulmonary bypass (CBP) operation. During CBP surgery, in order to achieve 16 mEq/L potassium levels, potassium was added to a 400 ml blood sample taken from cardiopulmonary pump to prepare blood cardioplegia. After addition of potassium, blood samples were drawn to measure blood gases, potassium, sodium, calcium and lactate levels. Blood cardioplegic solution was cooled at 4°C in an ice water container and measurements were repeated.

Results: Potassium levels were detected as 16.8±0.7 mEq/L at 32°C and 16.3±0.7 mEq/L at 4°C in samples of blood cardioplegic solution (p=0,001). There was no difference between analytical results of blood gases and other electrolytes.

Conclusion: A decrease in potassium levels is observed after cooling blood cardioplegic solution at 4°C. However this decrease which occurs at 0.5 mEq/L concentrations may not be so important clinically. Whereas, during preparation of cardioplegic solution, estimated potassium levels were near the lower limits, then cooling process might drop potassium levels below this lower limit. Therefore it may be helpful to keep the potassium level slightly above the target level.

Key words: hypothermia, cardioplegia, potassium

GİRİŞ

Kalp cerrahisinde ameliyat sırasında oluşan miyokard hasarı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Yetersiz cerrahi düzeltme ve yetersiz miyokard koruması kardiyak ameliyatlardan sonrası görülen mortalitenin en önemli nedenleridir. Miyokard hasarı postoperatif erken dönemde hasta kaybına veya yüksek doz inotrop kullanımı ile intraaortik balon pompası gereksinimine yol açarken, postoperatif geç dönemde de miyokardiyal fibrozis gelişimi ile sonuçlanır. Miyokardiyal koruma preoperatif, operatif ve postoperatif dönemlerde uygulanması ve uyulması gerekli bazı kurallar sayesinde günümüzde başarılı bir şekilde yapılmaktadır. Burada anımsanması gereken en önemli konu miyokard hasarının miyokarda sunulan enerji ile miyokardın gereksinimi olan enerji arasındaki hassas dengenin her dönemde korunması ve önlenebilir bir durumdur.

Kardiyak ameliyatlardan ilk olarak atan kalp üzerinde yapılmıştır. Bu tip ameliyatlarda başarı, teknik, beraberinde cerrahın hızı ve ameliyat sırasında miyokard hasarını azaltabilme yeteneğine bağlıdır. Kardiyopulmoner baypas ve elektif kardiyak arrest yöntemlerinin uygulanması cerrahlara kansız bir ortam ve süre olarak daha rahat ameliyat yapma olanağı tanımıştır, ancak gerek bu süre içinde gerekse ameliyat öncesi ve sonrası dönemde miyokardın yeterli korunmasının sağlanması başarının en önemli faktörleridir^(1,2).

Kardiyopulmoner baypas sırasında, miyokard korumasında kardiyopleji kullanımı oldukça önemlidir. Hipoterminin koruyucu etkisinden yararlanmak için yüksek potasyum içeriğine sahip soğuk kan kardiyoplejisi oldukça yaygın kullanılmaktadır. Normotermik kana potasyum ilavesinden sonra soğutulan kardiyoplejinin potasyum konsantrasyonu hipoterminin etkisi ile azalabilmektedir.

Bu çalışmada hipoterminin kan kardiyoplejisi potasyum konsantrasyonu üzerine etkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra kardiyopulmoner baypas eşliğinde koroner arter baypas cerrahisi uygulanacak 70 hastada uygulandı. Çalışmaya kronik

böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve preoperatif elektrolit bozukluğu olan hastalar dahil edilmedi.

Hastalara ameliyat öncesi gece premedikasyon amacıyla 5-10 mg diazepam oral yolla verildi. Ameliyat sabahı medikasyon uygulanmadı. Ameliyat odasına alınan hastaya elektrokardiyografi, invaziv arter monitörizasyonu ve periferik oksijen saturasyonu sonrası anestezi indüksiyonu uygulandı. Hastaların indüksiyonu 1 mg/kg propofol, 0.1 mg/kg midazolam, 2 µg/kg fentanyl ve 0.6 mg/kg rokuronyum verilerek gerçekleştirildi. Entübasyon sonrası anestezi idamesi isoflurane ve aralıklı fentanil uygulaması ile sağlandı. Kardiyopulmoner baypas döneminde anestezi idamesinde midazolam ve fentanil kullanıldı.

Kardiyopulmoner baypasa geçildikten sonra hastalara orta dereceli hipotermi uygulandı. Aorta klemp yerleştirildikten sonra 4°C de kristaloid kardiyopleji (Plegisol) 5 ml/kg antegrat yolla, 5 ml/kg retrograt yolla uygulandı. Cerrahi sırasında her 20 dk.'da bir 4°C de 400 ml soğuk kan kardiyoplejisi retrograt yolla verildi. Aort klemp açılmadan önce sıcak kan kardiyoplejisi verildi ve klemp kaldırıldı. Hastalarda normotermi sağlandıktan sonra kardiyopulmoner baypastan çıkıldı.

Kan kardiyopleji potasyum konsantrasyonunun ayarlanması

Hastalardan kardiyopulmoner baypasa geçmeden önce alınan arteriyel kan örneklerinden potasyum düzeyleri belirlendi. Kan kardiyoplejisi hazırlamak amacıyla, kardiyopulmoner baypasa geçildikten sonra kalp akciğer pompasından 400 ml kan alındı. Kardiyoplejideki potasyum düzeyi 16 mEq/L olacak şekilde potasyum klorür eklendi. Eklenecek potasyum klorür miktarı şu formülle hesaplandı:

Eklenen potasyum miktarı (mEq) = (16 mEq/L - ölçülen potasyum düzeyi (mEq/L)) x 0,4

Potasyum eklenmesinden sonra kan kardiyoplejisinden 2 adet 2 ml kan örneği heparinli enjektöre alınarak kan ile aynı sıcaklıktaki 2 ml % 0.9 NaCl ile dilüsyon yapıldı. Üç dk. içerisinde kan gazı cihazında (ABL 800 BASIC) alınan potasyum değeri ölçüldü. Alınan diğer kan örneğinden kan gazları, sodyum, kalsiyum ve laktat düzeyleri ölçüldü. Kan kardiyoplejisi buzlu

Tablo 1. İki farklı sıcaklıktaki kan kardiyoplejisi örneklerinde kan gazı parametreleri.

	32°C	4°C	p
Sıcaklık (°C)	31.2±0.4	4.0±0	0.001
pH	7.29±0.49	7.29±0.48	0.502
PCO ₂ (mm Hg)	42.1±5.9	42.0±5.7	0.715
PO ₂ (mm Hg)	157±23	153±21	0.002
Hb (g/dL)	7.6±0.8	7.5±0.9	0.045
SO ₂ (%)	99.1±0.7	99.0±0.7	0.053
Bikarbonat (mmol/L)	19.5±1.8	19.3±1.7	0.325
Laktat (mg/dL)	31.3±1.4	31.3±11.2	1.0

Veriler ortalama ± Standart deviasyon olarak verilmiştir.
p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

sıvı içerisine yerleştirilerek 4°C'ye kadar soğutuldu. Kardiyopleji sıcaklığı eksternal ısı probu kullanarak ölçüldü. Ölçümler 4°C'de aynı şekilde tekrarlandı.

İstatistik yöntem

Hastalara ait veriler "IBM SPSS Statistics (versiyon 21)" programına girildi. Potasyum, sodyum, kalsiyum, laktat, bikarbonat, pH, pO₂, pCO₂, SO₂ ve hemoglobine ait veriler normal dağılıma uyduğundan ortalama ± standart sapma (SS) olarak verildi. Değerlerin karşılaştırılmasında "paired-samples t testi" kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak p<0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların tümü (70 hasta) çalışmamızı tamamladı. Kan kardiyoplejisine potasyum eklenmeden ölçülen potasyum düzeyi 3.6±0.3 mEq/L olarak bulundu. Hastaların hazırlanan kan kardiyoplejilerinden iki farklı ısıda alınan örneklerinde ölçülen pH, PCO₂, Hb, SO₂, bikarbonat ve laktat değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi. PO₂ değerlerinin kardiyopleji solüsyonu 4 dereceye soğutulduğunda istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü (p=0.002) (Tablo 1). Farklı sıcaklıklarda ölçülen elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında Na ve Ca değerlerinde fark saptanmazken kardiyopleji solüsyonu soğutulduğunda potasyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi (p=0.001). Kan kardiyoplejisi 32°C de potasyum değeri ortalama 16.8 mEq/L iken, 4 dereceye soğutulduğunda ise ortalama 16.3 mEq/L bulunmuştur (Tablo 2).

TARTIŞMA

Hipotermi günümüzde tüm kardiyak cerrahlar tara-

Tablo 2. İki farklı sıcaklıktaki kan kardiyoplejisi örneklerinde elektrolit düzeyleri.

	32°C	4°C	p
K (mEq/L)	16.8±0.7	16.3±0.7	0.001
Na (mmol/L)	133.2±2.5	133.1±2.7	0.873
Ca (mmol/L)	0.61±0.14	0.61±0.12	0.669

Veriler ortalama ± Standart sapma olarak verilmiştir.
P < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

findan rutin olarak metabolik ihtiyaçların azaltılması için kullanılmaktadır. Hipoterminin yararları ilk olarak Bigelow⁽³⁾ tarafından ortaya konulmuştur. Bigelow yaptığı çalışmalarda 25-28°C arasındaki orta dereceli hipoterminin, kalbi belli oranlarda iskemik hasarlardan koruduğunu göstermiştir. Günümüzde hipotermi ve birlikte uygulanan farmakolojik arrest, miyokard korumasının vazgeçilemez faktörleridir.

Soğuk kardiyoplejik solüsyonlar aortik klempaj sırasında miyokardı korumak için tüm cerrahlar tarafından kabul edilmiştir. Kalbin hızlı bir şekilde diastolik arresti için en çok kullanılan ajan potasyumdur. Günümüzde birçok klinikte litrede 16-30 mEq potasyum içeren kardiyoplejiler kullanılmaktadır. Kardiyoplejik solüsyonda potasyum düzeyinin yetersiz olması diyastolik arrestin, yani kardiyak korumanın da yetersiz olacağı anlamına gelmektedir. Hipotermi kardiyoplejik solüsyonların soğutulması ile sağlanmaktadır. Böylece hücrel metabolizma yavaşlarken aerobik ve anaerobik enerji üretiminin devamı için oksijen, glukoz, glutamat, aspartat gibi substantların eklenmesi daha iyi miyokardiyal koruma sağlamaktadır. Hipotermi, hiperkalemik arrestle miyokard enerji tüketiminde sağlanan azalmadan daha ileri bir azalma sağlamaktadır⁽⁴⁾.

Hipoterminin kan potasyum düzeyini düşürdüğü daha önce birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Bunun aksine Axelrod ve Bass⁽⁵⁾'in köpekler üzerinde yaptığı çalışmada hipoterminin plazma potasyum konsantrasyonunu değiştirmediği söylenmiştir. Yapığımız çalışmada da kan kardiyoplejideki potasyum miktarının hipotermi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü görülmüştür.

Hipokalemik hipoterminin mekanizması tam olarak

anlaşılamamıştır. Hafif hipotermi sırasında (31-35°C) serum potasyum seviyesindeki azalma, artmış sempatik aktivite ve $\beta 2$ adrenerjik reseptörlerin stimülasyonuna bağlanabilir⁽⁶⁾. Daha derin hipotermik aşamalarda (25°C veya daha düşük) serum potasyumundaki düşüş, bu β adrenerjik mekanizmayla açıklanamaz. Nonselektif β blokaj yapılan ve yapılmayan hayvanlarda potasyum düzeyleri arasında fark gözlenemiştir. Şiddetli hipotermi sırasında aksine hiperpotasemi görülebilir. Bunun nedeni ilerleyici asidoz ve intrasellüler potasyum içeriğini koruyan esas enzim olan Na/K ATP'az enzim aktivitesindeki düşüştür⁽⁷⁾. Sprung ve ark.⁽⁸⁾ donmuş hastalarda yaptıkları araştırmalarda, karaciğer ve böbreklerin potasyum dengesinde önemli role sahip olduklarını belirtmektedirler. Hipotermide karaciğer hücrelerinde artmış potasyum seviyesi^(9,10) bu organın potasyum dengesinde önemli bir yere sahip olduğunu gösterir. Azalmış enerji rezervlerine rağmen, hepatositlerin diğer dokulara kıyasla intrasellüler potasyumu arttırması muhtemelen insülin yüzündendir. Membran sodyum potasyum ATP'azın bilinen potent bir stimülatörü olan insülin hepatik portal alanın etrafında yüksek konsantrasyonda bulunur⁽¹¹⁾. Karaciğer fonksiyonları bozulmadığı sürece hipotermi ile hipopotasemi gelişeceği iddia edilmektedir. Ancak, derin ve uzun süreli hipotermide oluşan irreversible organ hasarında, hücre membranından potasyumun hücre dışına salınımının artması ve karaciğer hasarı nedeniyle potasyumun hepatik alınımının bozulmasının hiperkalemiye neden olduğunu savunmaktadırlar^(11,12). Hipoterminin uyardığı intrasellüler değişim ve tübüler disfonksiyonun kombinasyonu renal atılımın artışına yol açarak soğutma sırasında magnezyum, potasyum ve fosfat düzeyini azaltır⁽¹²⁾.

Çalışmamızın sonuçlarına göre hipotermide sempatik tonus artışı, β adrenerjik etki, karaciğer ya da böbrek fonksiyonlarının etkisi ile potasyum düzeyinin düştüğünü savunmak olası değildir. Bunun nedeni araştırmamızın invitro şartlarda yapılmasıdır. Kan örnekleri hastadan alındıktan sonra soğutulmuş ve K değerleri ölçülmüştür. Bu da potasyum dengesi için diğer mekanizmaların etkilerini dışlamaktadır. Düşüncemiz potasyum dengesindeki değişimlerin hücresel seviyede olduğu yönündedir. Hipotermi ile birlikte metabolizmanın hızla azaldığı bilinmektedir. "pH stat" kan gazı çalışma tekniği ile bakıldığında hipotermi ile birlikte CO₂ seviyeleri düşmekte ve alkaloz geliş-

mektedir. Aynı zamanda hücresel düzeyde metabolik işlevler yavaşlamakta ve hücresel asit metabolik yükü azalmaktadır. Alkolozis durumu ekstrasellüler alandan intrasellüler alana potasyum geçişine neden olmaktadır. Kan pH değerlerinde 0.05 yükselmenin serum potasyum düzeylerini 0,5 kadar azaltabileceği bilinmektedir^(13,14). Biz hipotermiye bağlı gelişen potasyum değerlerindeki düşüşün nedeninin gelişen alkaloz olduğunu düşünmekteyiz. Normotermik ve hipotermik pH ölçümlerimizde iki değer arasında fark saptamadık. Bunun nedeni kan gazı ölçüm tekniğimizden kaynaklanmaktadır. "Alfa stat" kan gazı analizlerinde 37°C'ye düzeltilmiş değerler verdiğinden, hipotermik kanda pH yüksek olmasına rağmen daha, düşük gözükmektedir^(13,14). Aslında koruyucu içermeyen beklemiş kanda metabolik ürünlere bağlı olarak asidozis görülür⁽¹³⁻¹⁵⁾. Biz hazırladığımız kan kardiyoplejisini 30 dk. içerisinde kullandığımızdan bu tür metabolik sonuçla karşılaşmadık. Zaten kan oksijen düzeylerine bakıldığında çok az azalma olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda normotermik kardiyoplejide potasyum değerleri ortalama 16,8 mEq/L, hipotermik kardiyoplejide ortalama 16,3 mEq/L bulundu. Yaklaşık 0,5 mEq/L'lik bu düşüş anlamlı olsa da, kardiyopleji kullanımını açısından klinik önemli olmayabilir. Önemli olan potasyum konsantrasyonunu kritik değer üzerinde tutmaktır. Bu nedenle soğuk kan kardiyopleji hazırlanırken hedeflenen potasyum düzeyinden 0,5-1 mEq/L ya da yüksek hazırlanması hipotermi ile gelişecek potasyum düşüşünü dengeleyebilir.

Sonuç olarak, kan kardiyoplejisini 4°C'ye soğutulduğunda potasyum düzeyleri azalmaktadır. Bu azalma 0,5 mEq/L düzeylerinde olup, klinik açıdan önemli olmayabilir. Ancak, kardiyopleji hazırlanırken potasyum düzeyleri kritik alt sınıra yakın hesaplanıyorsa, potasyum düzeyindeki azalma sonucunda yetersiz kardiyak koruma ile karşılaşılabilir. Klinisyenin bu konuda dikkatli olup, potasyum düzeylerini hedeflenen düzeyin biraz üzerinde tutması yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Özdöl Ç, Erol Ç. Kalp cerrahisinde miyokard koruması In: Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarioğlu T, Kalp ve Damar Cerrahisi, I. Cilt 2. baskı Ankara: MN Medikal&Nobel 2013; 181-204.
2. Skubas N, Lichtman AD, Sharma A, Thomas SJ.

- Kalp cerrahisinde anestezi In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Calahan MK, Stock MC. Çeviri editörü Günaydın B, Demirkan O, Klinik Anestezi 5. baskı İstanbul: Nobel 2012; 886-932.
3. **Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF.** Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery. *Ann Surg* 1950;132:849.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000658-195011000-00001>
 4. **Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N.** Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass: The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:87.
 5. **Axelrod DR, Bass DE.** Electrolytes and acid-base balance in hypothermia. *The American Journal of Physiology* 1956;186:31-34.
 6. **Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF.** Hypothermia: Possible role in cardiac surgery, investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature. *Ann Surg* 1950;132:849-866.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000658-195011000-00001>
 7. **Kanter GS.** Regulation of extracellular potassium in hypothermia. *Am J Physiol* 1963;205:1285-1289.
 8. **Sprung J, Gamulin S, Bosnjak ZJ, Kampine JP.** Potassium correction of hypothermic hypokalemia induces hyperkalemia after rewarming. *Can J Anaesth* 1990;37:S69.
 9. **Bigelow WG, McBurnie JE.** Further experiences with hypothermia for intracardiac surgery in monkeys and ground hogs. *Ann Surg* 1953;137:361-365.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000658-195303000-00010>
 10. **Bigelow WG, Mustard WT, Evans JG.** Some physiologic concepts of hypothermia and their applications to cardiac surgery. *J Thorac Surg* 1954;28:463-480.
 11. **Craig AB Jr, Mendell PL.** Blockade of hyperthermia and hyperglycemia induced by epinephrine in frog liver and in cats. *Am J Physiol* 1959;197:52-54.
 12. **Polderman KH, Herold I.** Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009;37:1101-1120.
<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962ad5>
 13. **Kofstad J.** Blood gases and hypothermia: some theoretical and practical considerations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1996;224:21-26.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365519609088622>
 14. **Malley WJ.** Çeviri Dikmen Y. Kan gazı örneği alınmasında yapılan hatalar. In: klinik kan gazları değerlendirme ve girişim, 2. baskı, İstanbul: Nobel 2010; 61-81.
 15. **Gernsheimer T.** Transfüzyon tedavisi In: Irwin RS, Rippe JM. Çeviri editörü Tulunay M, Cuhruk H. Yoğun Bakım Tıbbi Cilt 2, 6. baskı, Ankara: Güneş 2013, 1401-1407.