

Ekstrakorporeal Dolaşımın Başlangıcında Gelişen Fenomen A Önlenebilir mi?

Uz. Dr. Haluk ÖZTİRYAKI, Uz. Dr. Fevzi TORAMAN*, Uz. Dr. Hasan KARABULUT*, Uz. Dr. Onur GÖKSEL, Uz. Dr. Nazan AKSOY, Uz. Dr. Ümit ÇALIŞIRIŞÇI, Uz. Dr. Ali ÖZYÜRT, Uz. Dr. Serdar EVRENKAYA*, Uz. Dr. Sevim CANİK, Doç. Dr. Cem ALHAN*
Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, *Acıbadem Kadıköy Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Ekstrakorporeal dolaşımın (EKD) başlaması ile gelişen hemodilüsyon, hipotermi ve fizyolojik olmayan dolaşım mekaniği, ortalama arter basıncının geçici olarak düşmesine neden olmaktadır. Fenomen A olarak ifade edilen bu dönemin sorunsuz geçilmesi son derece önemlidir. Biz bu çalışmamızda başlangıç sıvısı miktarı ve cinsinin fenomen A gelişimi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Hastalar EKD başlangıç sıvısı miktarı ve cinsine göre randomize edilerek 8'er kişilik 3 gruba ayrıldı. Grup 1: başlangıç sıvısı olarak 25 ml/kg hacminde kristaloid (Ringer laktat) kullanılan hastalardan oluşmakta, grup 2: 15 ml/kg hacminde kristaloid (Ringer laktat) kullanılan hastalardan, grup 3: 15 ml/kg hacminde kolloid (HES-%6) kullanılan hastalardan oluşmakta idi. EKD başladıktan sonra kan akım hızı 2.5 l/m²/dakika düzeyine çıkmasına rağmen ortalama arter basıncının (OAB) 4 dakikadan daha uzun süre 40 mmHg'nın altında kalması fenomen A olarak kabul edildi. Ölçümler T1: kanülasyon bitiminde, T2: EKD'nin 1. dakikasında, T3: EKD'nin 5. dakikasında yapıldı. Fenomen A gelişen hasta sayısı, grup I'de 5 (%62.5), grup II'de 2 (%25) ve grup III'de 1 (%12.5) idi.

Beklenenin aksine başlangıç solusyonu miktarı ve cinsine bağlı olarak kanın şekilli elemanlarında, epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler ile OAB arasında anlamlı bir korelasyonun çıkmaması, hemodilüsyonun fenomen A gelişimindeki etki mekanizmasının daha farklı yollardan olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak hemodilüsyon, fenomen A'nın gelişiminde etkili olan, ancak etki mekanizması tam olarak bilinmeyen bir faktördür. Bu nedenle EKD başlangıç solusyonu miktarının azaltılmasının ve mümkünse kolloid moleküllerin tercih edilmesinin, fenomen A gelişme olasılığını azaltacağı kanısındayız. *Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31: 17-21*

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner baypas, fenomen A, hipotansiyon

Aortokoroner baypas greft (AKBG) operasyonu sırasında ekstrakorporeal dolaşımın (EKD) kullanılması yaygın olan uygulama şeklidir. EKD'nin güvenle uygulanabilmesi dolaşım hattının sıvı ile doldurulup, dolaşım sisteminin tüm havasının çıkarılması ile

mümkündür. Günümüzde kullanılan EKD devreleri yaklaşık 1500-2000 cc başlangıç sıvısı (priming) ile dolmaktadır. EKD'nin başlaması ile gelişen hemodilüsyon, hipotermi ve fizyolojik olmayan (nonpulsatil) dolaşım mekaniği, ortalama arter basıncının geçici olarak düşmesine neden olmaktadır (1-7). Fenomen A olarak ifade edilen bu dönemin sorunsuz geçilmesi son derece önemlidir. Biz bu çalışmamızda başlangıç sıvısı miktarı ve cinsinin fenomen A gelişimi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYEL-METOD

Hastane etik kurul onayı alındıktan sonra izole koroner baypas ameliyatı planlanan diabetes mellitus gibi sistemik rahatsızlığı olmayan, ejeksiyon fraksiyonu %50'den fazla olan, ameliyat öncesi hiç bir antihipertansif ve non-steroid antiinflamatuvar ajan kullanmayan elektif olarak ameliyata alınan yaşları 40 ile 75 arasında değişen 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastalar EKD başlangıç sıvısı miktarı ve cinsine göre randomize edilerek 8'er kişilik 3 gruba ayrıldı. Grup 1: başlangıç sıvısı olarak 25 ml/kg hacminde kristaloid (Ringer laktat) kullanılan hastalardan oluşmakta, grup 2: 15 ml/kg hacminde kristaloid (Ringer laktat) kullanılan hastalardan, grup 3: 15 ml/kg hacminde kolloid (HES-%6 Plasmasteril 460/0.7-Fresenius Kabi) kullanılan hastalardan oluşmakta idi. Ameliyathanedeki monitörize edilen tüm hastalara 100 ml/saat hızında Ringer laktat başlandı, lokal anestezi altında radial arter ve Swan Ganz termomodilüsyon kateteri takılarak, kalp hızı (KH), sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı (SAB,DAB,OAB), pulmoner arter basıncı (PAB), pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), santral venöz basınç (SVB), kalp debisi (KD), sistemik damar direnci (SVR), pulmoner damar direnci (PVR) ölçümleri, arteriyel ve miks venöz kan gazı analizleri (Radiometer 555, Copenhagen, Denmark) yapıldı. Hematolojik ve biyokimyasal tahlillere Hitachi 704 otoanalizörde bakıldı. Tüm hastalarda anestezi induksiyonunda 25-35 µg/kg fentanil ve 0.15 mg/kg pankronium bromür, anestezi idamesinde 80 µg/kg/saat hızında midazolam ve vekuronium kullanıldı. Sternotomiye takiben sol internal mamariyal arterin çıkarılmasından sonra 4 mg/kg dozunda heparin yapılarak aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 400-600 saniye aralığına yükseltildi. Arteriyel ve venöz kanülasyon tamamlandıktan sonra, önce venöz klemp açılarak EKD girildi. Tüm hastalarda Dideco (D708 Simplex,

Alındığı tarih: 23 Temmuz 2002, revizyon 19 Kasım 2002
Yazışma adresi: Fevzi Toraman, Acıbadem Kadıköy Hastanesi
Tekin Sok No:8, 81020 Kadıköy, İstanbul
Tlf: (0216) 544 4477 e-posta: ftoraman@turk.net

Italy) oksijenatör kullanıldı. EKD süresince akım hızı 2-2.5 l/m²/dakika aralığında tutulmaya çalışıldı. EKD başladıktan sonra kan akım hızı 2.5 l/m²/dakika düzeyine çıkmasına rağmen ortalama arter basıncının 4 dakikadan daha uzun süre 40 mmHg'nın altında kalması fenomen A olarak kabul edildi. OAB'nın 50 mmHg'nun üstüne çıkması için 8 µg/kg dozunda metaraminol ile gerektiğinde tekrarlanan müdahaleler yapıldı. Fenomen A süresi, en düşük OAB değeri, bolus metaraminol miktarı ve tekrarlamaya sayısı kaydedildi. Fenomen A tanısı ve metaraminol endikasyonu çift kör yöntemle kondu. Ölçümler T1: kanülasyon bitiminde, T2: EKD'nin 1. dakikasında, T3: EKD'nin 5. dakikasında yapıldı. T1, T2 ve T3 dönemlerinde epinefrin ve norepinefrin ölçümleri için 10 ml arteriyel kan örneği lityum heparinli tüplere alınarak 30 dakika içinde 3000 devirde 4 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Ayrılan plazmaya 50µl %10 sodyum metabiyosülfid eklenerek epinefrin (EN), norepinefrin (NEN) ölçümleri (Hewlett Packard 1100 series HPLC with HP1049A electrochemical detector) yapılarına kadar -70°C de saklandılar. Sonuçların karşılaştırılmasında, gruplar arası eş zamanlı karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA, grup içi zamansal değişimler için tekrarlanan ölçümler ANOVA ve paired t-testleri kullanıldı.

BULGULAR

Yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanı bakımından birbirine benzer olan grup hastalarının preoperatif biyokimyasal ve hematolojik incelemelerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 1, 2). Grup içinde kanın şekilli elemanlarının T1 ve T3 değerlerini incelediğimizde değişimin anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.01) (Tablo 3). T1 ve T3 periyotlarındaki hematokrit (Hct) ve hemoglobin (Hb) değerlerinin değişimine baktığımızda, grup I'de Hct (%) değeri T1 periyodunda 42.4±2.2, T3 periyodunda 25.5±3, grup 2'de sırasıyla 43.1±4.2, 28.5±4.2, grup 3'de 42.2±5.1, 25.6±3.1. Hb (gr/dl) değeri değişimi, yine T1 ve T3 periyodunda sırasıyla grup I'de 14.5±0.7, 8.7±1, grup 2'de 14.4±1.3, 9.4±1.4, grup 3'de 14±1.8, 8.4±1.1 olup anlamlı azalma göstermiş (p<0.001), ancak gruplar arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır. Serum glikoz değerinde T1 ve T3 periyodunda grup içinde ve gruplar arasında anlamlı değişiklik bulunmazken, grupların T1 ve T3 peri-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Yaş (yıl)	62.9±11.7	61±8.1	60.1±9.6
Cinsiyet K/E	3/5	1/7	2/6
BSA (m ²)	1.74±0.18	1.86±0.13	1.90±0.09

BSA= vücut yüzey alanı, p>0.05

Tablo 2. Preoperatif hematolojik ve biyokimyasal parametreler

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Hb (g/dl)	14.5±0.7	14.4±1.3	14±1.8
Hct (%)	42±2.2	43±4	42±5
MCH (pg)	30.1±0.9	30.1±1	29.8±1.1
MCV (fl)	87.6±1.8	89.8±3.5	89.7±2.9
Glikoz (gr/dl)	111±9	91±20	94±21
Albumin (gr/dl)	4.6±0.5	4.6±0.4	4.4±0.2
SGOT (U/L)	19±5	15±6	16±6

MCH: ortalama korpusküller hemoglobin, MCV: ortalama korpusküller hacim, SGOT: serum glutamat oksaloasetat transaminaz

yodlarındaki albumin değerleri değişimi sırasıyla grup I'de 4.6±0.5, 2.3±0.8, grup II'de 4.6±0.4, 2.7±0.7, grup III'de 4.4±0.2, 2.6±0.3 olmuş, albumin değerindeki azalma gruplar arasında anlamlı bulunmazken grup içindeki değişim anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Hemodinamik parametrelerden OAB, KI ve SVR'nin T1 ve T3 periyotları arasındaki değişimini incelediğimizde, OAB daki azalmanın grup içi değişiminin anlamlı olduğu (Tablo 4), SVR'de ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken, grup I'de T1-T2 aralığında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (p<0.05) (Tablo 5). KI'deki değişim gruplar arasında anlamlı değildi. Grupların eş zamanlı epinefrin değişimi anlamsız iken, grup II ve grup III hastalarının, T1-T2 periyotları arasındaki epinefrin değerindeki artma anlamlı bulundu (Tablo 6). Norepinefrinin grup içi ve gruplar arası zamana bağlı değişimi anlamlı değildi (Tablo 7). Fenomen A gelişen hasta sayısı, fenomen A süresi ve metaraminol ihtiyacı Tablo 8'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Ekstrakorporeal dolaşımın başında geçici ve kısa süreli hipotansiyon atakları hemen her zaman meydana gelir. Bu hipotansiyon süresinin uzaması, vital organların hipoperfüzyonuna neden olarak nörolojik, renal ve kardiyak hasarlanmaya neden olabilir. Özellikle aterosklerotik değişikliklerin mevcut olduğu koroner kalp hastalarında, sirkülatuvar remodelinge bağlı olarak bu riskler daha fazladır (8). Bu nedenle EKD başlangıcında meydana gelen hipotansiyonun derinliğinin ve süresinin azaltılması son derece

Tablo 3. Kanın şekilli elemanlarının zamansal değişimi

	Eritrosit (milyon/dl)		Lökosit (dl ⁻¹)		Trombosit (dl ⁻¹)	
	T1	T3	T1	T3	T1	T3
GI	4.819±0.306*	2.941±0.324	7675±1624*	7368±1159	210875±52938	92000±27563
GII	4.785±0.354*	3.139±0.416	6625±1556*	6312±1801	197250±40106	138750±24575
GIII	4.696±0.560*	2.859±0.381	7725±1959*	7142±1179	224625±57723	120750±18406

*=T1 ile T3, p<0.001

Tablo 4. Zamana bağlı ortalama arter basıncı değişimi (mmHg)

	T1	T2	T3
GI	87±12 ^{δφ}	46±15	62±13
GII	88±13*	61±21	57±5
GIII	87±8*	59±9	54±14

δ=T1 ile T2, p<0.001, φ=T1 ile T3, P<0.01, *=T1 ile T2, T1 ile T3 p<0.001

Tablo 5. Sistemik damar direnci (dyn.sn.cm.⁻⁵)

	T1	T2	T3
GI	1373±504 ^δ	982±353	1428±599
GII	1199±516	1225±530	1090±210
GIII	1057±212	1268±294	1027±441

δ=T1 ile T2, p<0.05

önemlidir. Fenomen A'nın gelişiminde etkili olduğu düşünülen parametrelere baktığımızda hemodilüsyonu, pulsatil olmayan dolaşım varlığını ve hipotermiyi görmekteyiz (1). Hemodilüsyon, kanın şekilli elemanlarının plazmaya oranını ve plazmadaki tüm moleküllerin konsantrasyonunu azaltan bir yöntemdir. Hemodilüsyonun derecesi, kandaki şekilli eleman ve moleküllerin üretim ve kana salınım hızları ile hemodilüsyonun hızı ve miktarı arasındaki orantıyla belirlenir. Örneğin, eritrosit yapım hızı yavaş olduğundan hematokrit düştüğünde eski düzeye ulaşması aylar alırken, insülin salınımı saniyeler içinde artarak metabolizma için gerekli kan düzeylerini sağlayabilmektedir. Hemodilüsyonun oluşma hızı bu tepkisel cevapların hızına oranla daha fazla olduğunda, buna bağlı fizyolojik değişimler daha belirgin olmakta ve etkileri daha uzun sürmektedir (2). Hemo-

Tablo 6. Zamana bağlı epinefrin değeri değişimi (ng/L)

	T1	T2	T3
Grup I	705±794	1248±805	1116±1249
Grup II	1116±1249	1770±1048	1234±573
Grup III	161±142 ^δ	1271±1490	622±572

δ=T1 ile T2, p<0.05

Tablo 7. Zamana bağlı norepinefrin değeri değişimi (ng/L)

	T1	T2	T3
Grup I	1611±825	1470±896	1372±773
Grup II	1073±655	1313±747	1008±619
Grup III	889±222	1145±760	862±547

p<0.05

dilüsyonun oluşturduğu etkiler açısından çalışmamız incelendiğinde grup I hastalarına daha fazla sıvı ile "priming" yapıldığından bu gruptaki 8 hastanın 5'inde (%62.5) fenomen A gelişirken daha az sıvı ile "priming" yapılan grup II ve III hastalarının sırasıyla %25 ve %12.5 da fenomen A gelişmiştir. Fenomen A'nın süresi açısından da bakıldığında grup I hastalarında daha uzun sürdüğü ve metaraminol ihtiyacının daha fazla olduğu görülmektedir (Tablo 8). Ancak grup II ve III hastalarında "priming" solüsyonu miktarının azlığı, hemodilüsyonun derecesini azaltacağından kandaki epinefrin ve norepinefrin düzeylerinin diğer gruptan farklı olması beklenirken bu gözlemlenmedi. Gruplar arasında epinefrin ve norepinefrin düzeyi farklılığının olmaması, vücudun hemodilüsyona karşı tepkisel katekolamin deşarjının çok hızlı olduğunu ve hemodilüsyonun etkisini katekolaminler aracılığı ile yapmadığını göstermektedir. Bi-

Tablo 8. Fenomen A gelişen olgu sayısı ve süresi

	Fenomen A olgu sayısı	Ortalama Fenomen A süresi (dakika)	Ortalama Metaraminol miktarı (mg)
Grup I	5 ^δ	5.6	2.3
Grup II	2	4.2	-
Grup III	1	5	1.5

δ =Grup I ile 3, $p<0.04$

zim çalışmamızda T2 periyodunda tüm grupların OAB değerinde anlamlı düşüşler gözlemlendi, normotermimin mevcut olduğu bu periyotta sadece grup I hastalarının OAB değerinin 50 mmHg'nın altına inmesi klinik açıdan önemli idi (9). Perfüzyon basıncının 50 mmHg'nın altına inmesi, özellikle kan üre ve kreatinin ölçümleri ile tespit edilemeyen sınırdaki renal fonksiyonları olan hastalarla, preoperatif aterosklerotik zeminde hipertansiyonu mevcut olan hastaların serebral dolaşımı açısından son derece önemlidir (10). OAB 50 mmHg'nın altında olan grup I hastaları için T2 dönemi sıcak iskemik riskini taşımakta idi. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada mortalitenin ve organ yetmezliğinin görülmemesini hasta sayısının azlığına ve vakaların seçilmiş olmasına bağlıyoruz. Tüm grupların tüm periyotlardaki OAB değişimi ile, epinefrin, norepinefrin, SVR, KI ve hematokrit değişimi arasındaki ilişki araştırıldığında, T1-T2 periyodu arasında hiçbir parametrede anlamlı bir korelasyon bulunamadı. T1-T3 periyodunda, grup II'de OAB ile SVR arasında anlamlı bir ilişki vardı. Pearson korelasyon katsayısı ve p değeri $r=0.937$, $p=0.0006$ idi. T2-T3 periyodunda da OAB ile SVR arasında anlamlı korelasyon tespit edildi. Grup I'deki Pearson korelasyon katsayısı $r=0.934$, $p=0.0007$, grup II'de $r=0.763$, $p=0.02$ idi. Özellikle grup II hastalarında T1-T3 ve T2-T3 periyotları arasında OAB ile SVR arasında görülen korelasyon fenomen A'nın etiyopatogenezinde SVR'nin önemli olduğunu gösterse de, diğer gruplarda bu korelasyonun görülmesi fenomen A'nın etiyopatogenezinde başka faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Grup II hastaları ile aynı hacimde "priming" yapılmasına rağmen grup III hastalarında bu korelasyonun bulunmamasını, kolloid solüsyonların (HES %6) SVR'i düşürücü etkisine bağlı olduğunu düşünüyoruz (11-12). Beklenenin aksine "priming" solüsyonu miktarı ve cinsine bağlı olarak kanın şekilli elemanlarında,

epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikler ile OAB arasında anlamlı bir korelasyonun çıkmaması, hemodilüsyonun fenomen A gelişimindeki etki mekanizmasının daha farklı yollardan olabileceğini düşündürmektedir. EKD sırasındaki pulsatil olmayan akım nedeniyle miyojenik vasküler tonüsün ortadan kalkması (1), baroreseptör algılamasında bozulma olması ve hipotermiye bağlı olarak da bradikinin gibi vazoplejik ajanların salınımındaki artma (5), yabancı yüzeyle temas sonucu trombositlerin aktivasyonunda artma ve anafatoksinlerin salınımı (13) fenomen A etiyopatogenezinde etkili olabilecek faktörler olarak görülmektedir.

Sonuç olarak hemodilüsyon, fenomen A'nın gelişiminde etkili olan, ancak etki mekanizması tam olarak bilinmeyen bir faktördür. Bu nedenle EKD "priming" solüsyonu miktarının azaltılmasının ve mümkünse kolloid moleküllerin tercih edilmesinin, fenomen A gelişme olasılığını azaltacağı kanısındayız.

Teşekkür: Bu çalışmanın gerçekleşmesindeki maddi ve teknik desteklerinden dolayı Dt. Kerem Alpay nezinde Fresenius Kabi ilaç şirketine, biyokimyasal analizleri titizlikle yapan Uz.Dr. Nilgün Dilaveroğlu nezinde Düzen laboratuvarı şirketine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Balasarawathi K, Glisson SN, El-Etr AA, Azad C: Effect of priming volume on serum catecholamines during cardiopulmonary bypass. *Can Anaesth Soc* 1980;27:135-9
2. Gordon RJ, Ravin M, Rawitscher RE, Daicoff GR: Changes in arterial pressure, viscosity, and resistance during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;69:552-61
3. Wood M: Pharmacokinetics and principles of drug infusions in cardiac patients. In: *Cardiac Anesthesia* 4th ed. Reich DL, Konstadt SN, Kaplan JA (ed). WB Saunders Co, Philadelphia, 1999. p. 671
4. Tan C, Glisson SN, El-Etr AA, Ramakrishnaiah KB: Levels of circulating norepinephrine and epinephrine before, during, and after cardiopulmonary bypass in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:928-31
5. Pang LM, Stalcup A, Lipset JS, Hayes CJ, Bowman FO, Mellins RB: Increased circulating bradikinin during hypothermia and cardiopulmonary bypass in children. *Circulation* 1979;60:1503-7
6. Willford DC, Hill EP, Moores WY: Theoretical analyses of oxygen transport during hypothermia. *J Clin Monit* 1986;2:30-43
7. Therminarias A, Pellerei E: Plasma catecholamine and metabolic changes during cooling and rewarming in dogs. *Exp Biol* 1987;47:117-23

8. Crystal GJ, Salem MR: Myocardial and systemic hemodynamics during isovolemic hemodilution alone and combined with nitroprusside induced controlled hypotension. *Anesth Analg* 1991;72:227-37

9. Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, et al: Cardiopulmonary bypass temperature, hematocrit, and cerebral oxygen delivery in humans. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1671-7

10. Dong WK, Bledsoe SW, Chadwick HS, et al: Electrical correlates of brain injury resulting from severe hypotension and hemodilution in monkeys. *Anesthesiology* 1986;65:617-25

11. Boldt J, Zickmann B, Rapin J, Hammermann H,

Dapper F, Hempelmann G: Influence of volume replacement with different HES-solutions on microcirculatory blood flow in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:432-8

12. Boldt J, Kling D, Herold C, Dapper F, Hempelmann G: Volume therapy with hypertonic saline hydroxyethyl starch solution in cardiac surgery. *Anaesthesia* 1990;45:928-34

13. Bunk A, Dapper F, Hata H, Neuhof H, Hehrlein FW: Experimental studies of the influence of priming solutions on the systemic activation of complement during cardiopulmonary bypass: comparison between the use of albumin, hydroxyethyl starch and HWA-138. *J Cardiovasc Surg* 1993;34:115-22