

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ESMOLOL İNFÜZYONUNUN PERİOPERATİF
MİYOKARDİYAL İSKEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İLKAY YENİCELİOĞLU

Danışman
Prof. Dr. MELEK GÜRA

İstanbul – 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sabır gösteren, hekimlik bilgi ve yeteneklerimi geliştirmemde yeni olanaklar sunan ve ufkumun genişlemesi için tüm çabasını gösteren, uzmanlık eğitimim boyunca çok severek çalıştığım ve tezimin hazırlanması aşamasında benim için yardımlarını ve sonsuz desteğini esirgemeyen, hep yanımda hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Melek Güra'ya,

Bilimsel bir çalışma ortamı sunan hastane yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Ali Rıza Odabaş'a,

Eğitimimde emeği geçen şef yardımcımız Sayın Dr. Aydemir Yalman ve tüm uzmanlarıma,

Asistanlığım süresince; huzurlu bir ortamda çalışma imkanı sağlayan ve çok güzel anılarım olan asistan arkadaşlarıma,

Birlikte ekip olarak çalışmakta zevk aldığım anestezi teknisyeni, yoğun bakım ve ameliyathane hemşire ve personellere,

Tez çalışmalarım sırasında gösterdikleri duyarlılık ve yardımlarından dolayı Genel Cerrahi ile Üroloji klinikleri doktorlarına,

Tüm hayatım boyunca maddi-manevi desteklerini esirgemeyen Annem Nimet Yenicelioğlu, Babam Halil Yenicelioğlu'na,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. İlkay Yenicelioğlu

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Dolaşım Sistemi ve Kalp.....	2
2.1.1. Kalbin İnervasyonu	4
2.1.2. Kardiyak Kontraktilite	5
2.1.3. Koroner Dolaşım.....	6
2.2. Miyokardiyal Hasar.....	7
2.2.1. Perioperatif Miyokardiyal Hasar.....	8
2.2.2. Perioperatif Risk Faktörleri.....	13
2.2.3. Miyokardiyal Hasarın Belirlenmesinde Biyokimyasal Testler	14
2.3. Beta Blokerler	17
2.4. Esmolol	19
2.4.1. Farmakodinamik Özellikleri	20
2.4.2. Farmakokinetik Özellikleri	20
2.4.3. Kontraendikasyonları.....	21
2.4.4. Uyarılar.	21
2.4.5. Yan Etkileri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

EKG, ECG*	: Elektrokardiyografi (Electrocardiography)
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
CK	: Kreatinin Kinaz
SpO2	: Periferik Oksijen Saturasyonu
BIS	: Bispektral İndex
mg	: Miligram
g	: Gram
kg	: Kilogram
dk, min*	: Dakika (Minute)
dl	: Desilitre
ml	: Mililitre
ATP	: Adenozin Trifosfat
KAH	: Kalp Atım Hızı
LV	: Sol Ventriklül
mV	: Milivolt
AMİ	: Akut Miyokard İnfarktüsü
Mİ	: Miyokard İskemisi
kDa	: Kilo Dalton
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
RKRI	: Revize Kardiyak Risk İndeksi

* (İngilizce kısaltması)

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Cerrahi Grade Sınıflaması	9
Tablo 2. Revize Goldman Kardiyak Risk İndeksi	11
Tablo 3. Mangano tarafından düzenlemiş minör klinik kriterler	12
Tablo 4. Yaş, cinsiyet, cerrahi grade ve ASA değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 5. Preoperatif ve intraoperatif KAH değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 6. Ekstübasyon sonrası KAH değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 7. Preoperatif ve intraoperatif SAB değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 8. Ekstübasyon sonrası SAB değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 9. Preoperatif ve intraoperatif DAB değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 10. Ekstübasyon sonrası DAB değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 11. Preoperatif ve intraoperatif OAB değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 12. Ekstübasyon sonrası OAB değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 13. Preoperatif ve postoperatif BNP değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 14. Preoperatif ve postoperatif troponin-I değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 15. Preoperatif ve postoperatif CK-MB değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 16. Postoperatif ST değişikliklerinin karşılaştırılması.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Preoperatif ve intraoperatif KAH değerlerinin karşılaştırılması	30
Şekil 2. Ekstübasyon sonrası KAH değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Şekil 3. Preoperatif ve intraoperatif SAB değerlerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4. Ekstübasyon sonrası SAB değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Şekil 5. Preoperatif ve intraoperatif DAB değerlerinin karşılaştırılması	36
Şekil 6. Ekstübasyon sonrası DAB değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Şekil 7. Preoperatif ve intraoperatif OAB değerlerinin karşılaştırılması	39
Şekil 8. Ekstübasyon sonrası OAB değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 9. Preoperatif ve postoperatif BNP değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 10. Preoperatif ve postoperatif troponin-I değerlerinin karşılaştırılması	44
Şekil 11. Preoperatif ve postoperatif CK-MB değerlerinin karşılaştırılması	46
Şekil 12. Postoperatif ST değişikliklerinin karşılaştırılması	47

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, genel anestezi altında cerrahi grade evrelemesine göre Grade 3-4 olan, elektif ürolojik ve genel cerrahi ameliyatları uygulanan hastalarda esmolol kullanımının perioperatif miyokardiyal iskemi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız S.B. Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran genel anestezi altında, Grade 3-4 elektif ürolojik cerrahi ve genel cerrahi ameliyatları uygulanan, perioperatif kardiyak olay gelişimi açısından orta ve yüksek risk taşıyan 40 hasta üzerinde yapıldı. Tüm hastaların ameliyat öncesi EKG'leri değerlendirildi. Preoperatif venöz kan örnekleri alınarak BNP, CK-MB, troponin-I düzeyleri ölçüldü.

Hastalara, standart izlem yöntemlerine ek olarak BIS monitorizasyonu ve indüksiyondan sonra invaziv arter monitorizasyonu uygulandı. Hastalar randomize çift kör iki gruba ayrıldı. Grup E'ye (Esmolol Grubu) indüksiyon öncesi esmolol 500 µg/kg/dk, 1 dakika içinde i.v. verilip sonrasında 50 µg/kg/dk infüzyona geçildi. Grup K'ya (Kontrol Grubu) aynı miktarda izotonik % 0.9 NaCl i.v. uygulandı. Yükleme sonrası fentanil 1 µg/kg, propofol 2 mg/kg ve rokuronyum 0.6 mg/kg uygulanarak indüksiyon ve entübasyon gerçekleştirildi. Hedef kalp hızı < 80/dk olacak şekilde ve maksimum infüzyon miktarı 300 µg/kg/dk olmak üzere infüzyon sürdürüldü. Ameliyat sonrası hastalar 48 saat yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Tüm hasta gruplarından venöz kan örnekleri alınarak troponin-I, BNP ve CK-MB düzeyleri ölçüldü. EKG'de görülen ST değişikliği 8., 12., 24., 36. ve 48. saatlerde kaydedildi. Postoperatif 48. saatte esmolol uygulaması kesilerek kontrol grubu ve esmolol grubundaki hastalar yoğun bakım ünitesinden servise devredildi.

Bulgular: Grup K'nın yükleme sonrası, entübasyon sonrası 30. dk., 60. dk., 120. dk. ve postoperatif tüm ölçüm zamanlarındaki KAH ortalamaları Grup E'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Grup E'de yükleme öncesi KAH değerleri diğer bütün ölçüm zamanlarından daha yüksek saptandı ($p < 0,05$). OAB değerleri Grup E'de intraoperatif 60. dk. ve postoperatif 36. saate kadar

Grup K'dan daha düşük bulundu ($p < 0,05$). Troponin-I ve BNP değerleri gruplar arasında farklılık göstermedi ($p > 0,05$). CK-MB değerleri Grup K'da postoperatif ilk 12 saatlik ölçümlerde Grup E'ye göre daha yüksek saptandı ($p < 0,05$). Grup K'da postoperatif 48. saat ST değişikliği, Grup E'den yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: Yapılan çalışmada esmolol infüzyonunun major nonkardiyak cerrahi uygulanan kardiyak açıdan orta ve yüksek riskli hastalarda EKG'de ST değişikliği gelişme insidansını azalttığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Esmolol, kardiyak risk, major cerrahi.

THE EFFECT OF ESMOLOL INFUSION ON PERIOPERATIVE MYOCARDIAL ISCHEMIA

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to investigate the perioperative myocardial ischemia incidence with the use of esmolol in patients undergoing elective urological and general surgery, Grade 3-4 under general anesthesia.

Materials and Methods: Our study was established on 40 patients who have been admitted to the Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, undergone Grade 3-4 elective urological and general surgery and have medium and high risk in terms of the development of any perioperative cardiac event. The preoperative ECGs of all patients were evaluated. The preoperative venous blood samples were taken and BNP, CK-MB, troponin-I levels were measured.

Invasive arterial monitoring was performed to patients in addition to standard follow-up procedures after BIS monitoring and induction. Patients were divided into two randomized, double-blind groups. Esmolol 500 µg/kg/min i.v. was administered to Group E (Esmolol Group) before induction, and afterwards 50 µg/kg/min infusion was performed. Isotonic 0.9% NaCl i.v. at the same amount was applied to Group K (Control Group). After loading, fentanyl 1 µg/kg, propofol 2 mg/kg and rocuronium 0.6 mg/kg i.v. were administered, and induction and intubation were performed. The infusion was continued aiming on heart rate of < 80/min and maximum infusion amount was 300 µg/kg/min. After surgery, patients were followed up at intensive care unit for 48 hours. The venous blood samples were taken from all patients, and troponin-I, BNP and CK-MB levels were measured. The ST changes were recorded at the ECG at 8., 12., 24., 36. and 48. hours. Esmolol application was ended at postoperative 48 hours, and patients in Group K and Group E were transferred to their clinics.

Results: The mean heart rate of Group K after loading, after intubation, and at 30. min., 60. min., 120. min and postoperative measurements were significantly higher than Group E ($p < 0,05$). In Group E, heart rate values before loading were found higher than all measuring times ($p < 0,05$). The mean arterial pressure values were lesser than Group K compared to postoperative 36 hours and intraoperative 60 minutes in Group K ($p < 0,05$). Troponin-I and BNP values had no difference between the groups ($p > 0,05$). CK-MB values were found higher in Group K than Group E in postoperative 12 hours ($p < 0,05$). In Group K, ST changes were found higher than Group E in postoperative 48 hours ($p < 0,05$).

Conclusion: In this study, it is concluded that the esmolol infusion has reduced the incidence of ST change development in ECG of medium and high-risk patients undergoing major noncardiac surgery.

Key Words: cardiac risk, esmolol, major surgery.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perioperatif dönemde adrenerjik yanıtın artması, koroner vazospazm ve ardyük artışı, taşikardi ve miyokardiyal iskemiye neden olur. Perioperatif taşikardi diastolik zamanı kısaltarak koroner perfüzyonun azalmasına yol açar. Miyokardiyal iskemi, infarktüs gibi kardiyak olaylar nonkardiyak cerrahi geçirecek hastalarda % 1 ile % 5 arasında gözlenmektedir (1). Koroner arter hastalığı olan veya risk taşıyan hastalarda perioperatif miyokardiyal iskemi yaygındır ve bu da kardiyak morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir.

Beta blokerler, kalp hızı cevabını, miyokard kontraktilitesini ve sistolde sol ventrikül duvar gerilimini azaltarak miyokard oksijen tüketimini sınırlandırır. Diyastol süresini artırarak miyokard perfüzyonunu artırır (2).

Esmolol hidroklorür, hızlı başlangıç etkisine ve çok kısa etki süresine sahip olan, asıl olarak kalp kasında bulunan β -1 reseptörleri inhibe eden selektif (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokeridir (3). İstirahat ve egzersiz sırasındaki kalp atım hızını azaltır, sinüs siklusu süresinde artış sağlar ve sinüs düğümünün toparlanma süresini uzatır.

Esmolol hidroklorürün dağılım yarı ömrü yaklaşık 2 dk., eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dk.'dır. İnfüzyonun kesilmesinden 30 dk. sonra beta blokaj etkisi tamamen sonlanır. Hızlı ve güvenilir titrasyona sahiptir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DOLAŞIM SİSTEMİ VE KALP

Dolaşım sistemi, kalp, damarlar ve kandan oluşur. Fonksiyonu dokulara oksijen ve besinleri taşımak, metabolizma artıklarını da uzaklaştırmaktır.

Kalp, akciğerlere kan pompalayan sağ kalp ve çevre organlara kan pompalayan sol kalp olmak üzere ikiye ayrılabilir. Her biri, bir atriyum ve bir ventrikülden oluşan atım pompasıdır. Atriyum, ventrikül için zayıf bir hazırlayıcı pompa işlevi görür, başlıca görevi kanı ventrikül içine yönlendirmektir. Kanı pulmoner ya da periferik dolaşıma iten ana kuvveti sağlayan ise ventriküllerdir.

Kalp, bir konnektif doku içerisinde özel çizgili kaslardan oluşur. Kalp kası hücrelerinin kendini uyarabilir yapıları ve organizasyonları nedeniyle kalp oldukça etkin bir pompadır. Elektriksel aktivite, bir atriumdan diğerine ve bir ventrikülden diğerine, özel ileti yolları aracılığıyla hızla yayılır. Atrioventriküler nod dışında atriumlar ve ventriküller arasında doğrudan bir bağlantı olmaması iletiyi geciktirir ve atrial kontraksiyonun ventriküler doluşa katkıda bulunmasını sağlar.

Miyokard hücreleri, aktin ve miyozin isimli, iki rijid, birbirinin üzerine kayabilen kontraktıl proteinin etkileşimi sonucunda kasılır. Bu proteinler hücrelerin kontraksiyon ve relaksasyonunda sabit pozisyonadadırlar. İki protein tamamen bir diğerinin üzerine kaydığında hücre kısılır. Bu etkileşim normalde iki regülatör protein tarafından engellenir: troponin ve tropomyozin. Troponin, düzenli aralıklar

ile aktine bağlanırken, tropomyozin, aktin yapısının merkezinde uzanır. İntrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonunda artışla, kalsiyum iyonları troponine bağlanarak kontraksiyon oluşturur. Bu düzenleyici proteinlerdeki konformasyonel değişiklikler, aktinin aktif bölgelerinin miyozin köprüleri ile etkileşmesini sağlar. Miyozinin aktif bölgesi, intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonunun artışı ile etkisi artan, Mg^{2+} bağımlı bir ATPaz olarak görev görür. Her bir miyozin köprüsü aktin üzerindeki aktif bölge üzerinde ilerledikçe bir seri birleşme ve ayrılmalar oluşur. Her birleşmede ATP harcanır.

Bir kalp atımının başlangıcından, bir sonraki kalp atımının başlangıcına kadar gerçekleşen kalp olaylarına kalp döngüsü denir. Kalp döngüsü, sağ atriyumun süperior lateral duvarında, superior vena kavanın ağzına yakın yerleşen sinüs düğümünde kendiliğinden oluşan aksiyon potansiyeli ile başlar. Aksiyon potansiyeli her iki atriya ve AV nod ile ventriküllere yayılır. Kalp uyarısı, atriya ve ventriküllere 0,1 saniyeden daha uzun gecikme ile geçer. Bu gecikme atriya ve ventriküllerden önce kasılarak kuvvetli ventrikül kasılmasından önce kanı ventriküllere pompalamasını sağlar. Kalp döngüsü, kalbin kan ile dolduğu diyastol adı verilen gevşeme dönemi ve bunu izleyen sistol adı verilen kasılma döneminden oluşur. Diyastolik ventrikül doluşun çoğunluğu atrial kontraksiyondan önce pasif olarak oluşur.

Kanın venlerden atriya akışı devamlıdır. Yaklaşık % 75'i atriya kasılmadan önce atriya ve ventriküllerden geçip doğrudan ventriküllere akar. Bunu izleyen atriya kasılması, ventrikül dolmasının % 25'ini oluşturur. Kişi egzersiz yapmadığında atriya ve ventriküllerin görev yapmadığını fark etmek zordur. Egzersiz anında nefes darlığı başta olmak üzere kalp yetersizliğinin akut belirtileri gelişir (4). Bunu ventriküllerin hızlı dolma ve yavaş dolma dönemi izler. Sonrasında izometrik kasılma dönemi, ejeksiyon dönemi ve izometrik gevşeme dönemi olur. Diyastol sırasında dolan her bir ventrikülün hacmi 110-120 ml'ye yükselir. Buna diyastol sonu hacim denir. Bunu izleyen sistol döneminde ventriküllerden yaklaşık 70 ml. kan boşalır. Buna atım hacmi denir. Diyastol sonu hacmin fırlatılma oranına ejeksiyon fraksiyonu denir ve yaklaşık % 60 kadardır (4).

2.1.1. KALBİN İNERVASYONU

Kalp, arkus aortanın altında yer alan pleksus kardiyakuslar yoluyla otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik lifleri tarafından innerve edilir. Sempatik sinir lifleri trunkus sempatikusun servikal ve üst torakal kısmından, parasempatik lifleri ise nervus vagustan gelir (5).

Parasempatik lifler başlıca atriumları ve iletim dokularını innerve eder. Asetilkolin, spesifik kardiyak muskarinik reseptörleri etkileyen negatif kronotropik, dromotropik ve inotropik etki gösterir. Aksine sempatik fibriller, kalpte daha geniş bir yayılım gösterirler. Kardiyak sempatik fibriller, torasik spinal korddan (T1-4) çıkar, servikal gangliondan geçerek kardiyak sinirler şeklinde kalbe gider. Sağ sempatik sinir ve sağ vagus siniri başlıca sinoatrial nodu, sol sempatik ve sol vagus siniri ise başlıca atriyoventriküler nodu etkiler.

Kalp hızı, sinoatriyal nodun intrinsek fonksiyonudur (spontan depolarizasyon) fakat otonomik, humoral ve lokal faktörler ile modifiye edilir. Vagal aktivitenin artması, muskarinik kolinerjik μ -2 resöptörlerinin stimülasyonu yoluyla kalp hızını yavaşlatır, sempatik aktivitenin artması da β -1 adrenerjik reseptörler aracılığıyla kalp hızını artırır. Kalp hızı artınca, kalbin kasılma ve gevşeme evrelerini kapsayan her bir tam döngünün süresi, aksiyon potansiyeli ve sistol süresi kısalır. Fakat bu kısalmanın oranı, diyastol evresindeki kısalmanın oranı kadar büyük değildir. Dakikada 72 atımlık normal bir kalp hızında, kasılma dönemi bütün döngünün yaklaşık % 40'ıdır. 3 katı atım hızında ise bu dönem, döngünün % 65'idir. Bu da kalbin çok hızlı atımda, bir sonraki kasılmadan önce kalp boşluklarının tamamen dolmasına olanak verecek kadar uzun süre gevşek kalmadığı anlamına gelir (4). Bir çok epidemiyolojik çalışma dinlenme anındaki kalp atım hızının kardiyovasküler morbiditeyle korele olduğunu gösterir ve beklenen yaşamı istirahat KAH'nın belirlediğini belirtmektedir (6). Atriyal kontraksiyonun olmayışı (atriyal fibrilasyon), etkili olmayışı (atrial flutter) veya atrial kontraksiyonun zamanlamasındaki değişiklikler (düşük atriyal veya junctional ritimler) ventrikül doluşunu % 20-30 arasında azaltabilir. Ventrikül diyastolik basıncının sürdürülmesinde ventriküler doluşa atriumların katkısı önemli olduğundan atrium sistolünün zamanlamasındaki bozulmadan en çok ventrikül kompliyansı azalmış olgular etkilenir (7).

2.1.2. KARDİYAK KONTRAKTİLİTE

Kardiyak kontraktilite (inotropizm), ön yük ve ard yükte değişiklik olmaksızın miyokardın intrinsek pompalama yeteneğidir. Kontraktilite miyokard kasının kasılma hızına bağlıdır ki bu da sistol sırasında intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonu ile ilişkilidir. Kontraktilite, nöral, humoral ve farmakolojik faktörlerden etkilenebilir. Kalp atım hızı otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenir ve vücudun tükettiği kardiyak debiye adapte olma mekanizmasıdır (8).

Sempatik sinir sistemi aktivitesi, normalde kontraktiliteyi etkileyen en önemli faktördür. Sempatik fibriller hem atrium, hem ventrikül kasını, hem de nodal dokuları inerve ederler. Kuvvetli sempatik uyarılar, kalp kasının kasılma kuvvetini artırarak pompalanan kan hacmini ve fırlatma basıncını da artırır. Norepinefrin salınımı, başlıca β -1 adrenerjik reseptör aktivasyonu yoluyla pozitif kronotropik, dromotropik ve inotropik etki oluşturur. Adrenallerden epinefrin salınımı ve semptomimetik ilaçlar da β -1 reseptör aktivasyonu yoluyla kontraktiliteyi artırır. β -2 adrenerjik reseptörler sayıca daha azdır ve başlıca atriumlarda bulunur, aktivasyonları ile kalp hızı artar. Miyokardda alfa adrenerjik reseptörler de mevcuttur ancak pozitif inotropik ve kronotropik etkileri minimaldir.

Vagal lifler ventriküllerden çok, başlıca atriumlara yayılır. Bu yüzden kuvvetli vagus uyarıları kalbin kasılma kuvvetini % 20-30'dan daha fazla azaltmazlar. Kuvvetli vagal uyarılar kalp atımlarını birkaç saniye durdurabilirler (4). Vagal etkiler genellikle hızlı başlayıp hızlı sonlanırken sempatik etkiler daha yavaş başlar ve yavaş sonlanır.

Egzersiz sırasında kalp hızı ve kalp debisi artar, oksijen tüketiminin belirleyicisi olan kontraktilite ve duvar gerilimi maksimum egzersiz ile 4 kat artar. Kalp kası kontraksiyonu ve gevşemesi yüksek enerji ve ATP tüketimi ile ilişkilidir. Her atımda 300 mg, her gün ise 30 kg ATP harcanır. Kalp tarafından yüksek ATP kullanımı, yüksek seviyede hücresel yaşlanma, ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkları tetikleyen mekanizmaları içeren oksidatif strese neden olur (9). Bu yüzden KAH'da 10 atımlık azalma her gün 5 kg ATP'nin korunmasına neden olur ve bu da oksidatif stres ile miyokardiyal enerji tüketiminde azalmayla

ilişkilidir (10). Miyokardiyal kontraktilite; anoksi, asidoz, kalpteki katekolamin depolarının tükenmesi ve miyokard kas fonksiyonunun iskemi veya infarktüse bağlı olarak bozulması gibi faktörlerin varlığında deprese olur. Pek çok anestezi ve antiaritmik ajan negatif inotropik etkiye sahiptir.

2.1.3. KORONER DOLAŞIM

Miyokardiyal kan akımı başlıca sağ ve sol koroner arterlerden sağlanır. Kan, epikardiyal venlerden endokardiyal venlere akar. Kalp duvarından gelen kanın büyük kısmı sinüs koronarius yoluyla sağ atriya drene olur. Kanın ufak bir miktarı da thebesian venler ile doğrudan kalp odacıklarına dökülür.

Sağ koroner arter normalde sağ atriya, sağ ventrikül ve sol ventrikülün posteriorunun bir bölümünü kanlandırır. Sol koroner arter ise sol atriya ve sol ventrikülü (başlıca anterior ve lateral duvarlarını) besler. Sinoatriyal düğüm genellikle sağ, bazen de sol koroner arter tarafından beslenir. Atrioventriküler düğüm ve atrioventriküler demet sağ dalı, sağ koroner arter tarafından beslenir; sol dal, sağ ve sol koroner arterler tarafından beslenir (5).

Kontraksiyon sırasında, LV'deki intramiyokardiyal basınçlar, sistemik arteriyel basınca yaklaşır. LV'ün kontraksiyon kuvveti, koroner arterlerin miyokard içinde kalan kısmını hemen hemen tamamen tıkar ve kan akımı epikardiyal venlerde tersine döner. En büyük intramural basınçlar sistol sırasında olduğundan, koroner perfüzyon basıncının azaldığı durumlarda endokardiyum iskemiye daha çok hassastır. Diyastolün geç döneminde bile LV basıncı, venöz basıncı aşar. Böylelikle, koroner perfüzyon genellikle aortik basınç ve ventrikül basıncı arasındaki fark tarafından belirlenir. Aortik basınçtaki azalmalar veya ventriküler diyastol sonu basınçtaki artışlar, koroner perfüzyon basıncını azaltır. Normal durumda izovolumetrik gevşeme süresinde koroner perfüzyon sol koroner sistemde en yüksektir, sağ koroner arterde ise sistolik akım baskınlığı gözlenir (11). Taşikardi diyastolik sürenin azalmasının en önemli nedenidir. KAH artışı kalp döngü süresini azaltır ve koroner perfüzyon süresi azalır. Bu da miyokardiyal perfüzyonun azalmasında primer mekanizmadır (11, 12). 75 atım/dk'nın altında KAH ile diyastolik süre hızla artar (13). Diyastol süresinde kısalma sol koroner arter perfüzyonu azaltır, sistemik hipotansiyon ise hem sol hem de sağ koroner

damarlardaki perfüzyonu azaltır. Arteriyel diyastolik basınç, miyokardiyal kan akımının belirlenmesinde ortalama arter basıncından daha önemlidir.

Normal koşullar altında kan akımındaki değişiklikler, başlıca metabolik gereksinime cevaben koroner arteriyel tonusta oluşan değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. Otonomik etkiler genelde zayıftır. Hem α -1 hem de β -2 adrenerjik reseptörler koroner arterlerde mevcuttur. α -1 reseptörler başlıca daha büyük epikardiyal venlerde lokalize iken, beta reseptörler başlıca daha küçük intramusküler ve subendokardiyal damarlarda bulunur. Sempatik stimülasyon, metabolik gereksinimi artırarak β -2 reseptör aktivasyonu yoluyla genelde miyokardiyal kan akımını arttırır. Parasempatik uyarıların koroner damar ağına etkisi genelde zayıf olup minimal vazodilatasyon oluşturur.

2.2. MİYOKARDİYAL HASAR

Miyokardiyal oksijen dengesi, miyokardiyal kan akımının en önemli belirleyicisidir. Miyokardın oksijen gereksinimindeki artış, sadece koroner kan akımındaki artış ile karşılanabilir. KAH ve düşük oranda ventriküler diyastol sonu basıncı, miyokardiyal oksijen tüketimi, metabolik tüketim ve kardiyak iş yükünün en önemli belirleyicileridir.

KAH'da azalma iskemik eşiği yükseltir ve kardiyak performansı iyileştirir (14). Sempatik tonus artışı özellikle küçük damarlarda periferik direncin değişmesinde önemlidir. Periferik direncin artması, kardiyak iş yükü artışında önemlidir. Diyastolik gevşeme süresinde azalma, koroner perfüzyonu etkiler, anjina ve koroner arter hastalığına öncülük eder (15, 16). Miyokardiyal iskemide, bölgesel kan akımı ve kontraktıl fonksiyonlar azalır. Koroner kollaterallerin varlığında, mikrosirkülasyondaki metabolik vazodilatasyon normaldir. Ancak poststenotik koroner mikrosirkülasyon, azalmış diyastolik zaman, vazodilatasyon kaybı, perfüzyon basıncı ve akımının azalmasında rol oynarlar (17, 18).

Önemli koroner arter daralmalarına bağlı iskemi, miyokardın mekanik, biyokimyasal ve elektriksel fonksiyonunda gelip geçici bozukluklara yol açar. Epikardiyal bir koroner arterin proksimalinde % 70'ten fazla daralma olursa distaldeki arterler dilate olur ve vasküler direnç azalarak koroner kan akımı devam ettirilir. Stenotik bölgede bir basınç gradienti oluşur ve stenoz sonrası basınç düşer.

Maksimal dilatasyona rağmen miyokardiyal oksijen gereksinimi sağlanamazsa miyokard iskemisi oluşur (7).

2.2.1. PERİOPERATİF MİYOKARDİYAL HASAR

Perioperatif kardiyak morbidite anestezi ve cerrahi sonrası ölümlerin primer nedenidir (19). Koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalığı için risk taşıyan hastalarda perioperatif miyokardiyal iskemi yaygındır.

Preoperatif ve intraoperatif dönemde iskemi nadirdir ve çoğu sessizdir, önemli kalp hızı veya kan basıncı değişiklikleri olmamaktadır. Postoperatif dönemde ise miyokardiyal iskemi insidansı artar ve genellikle hemodinamik değişiklikler olur (20). Postoperatif dönemde ağrı, anemi, hipoksi, enfeksiyon, azalmış veya artmış kan hacmi, cerrahi tarafından indüklenen stres sempatik sinir sistemi uyarılmasına neden olabilmektedir (21). Sonuç olarak, sinüs taşikardisi ve hipertansiyon gelişerek miyokardın oksijen tüketimini artmakta ve özellikle koroner arter hastalığı olanlarda, iskemi, infarktüs veya aritmi oluşmaktadır. Artmış katekolamin salınımı, koagülasyon sistemini aktive etmekte ve özellikle atriyal fibrilasyon ile birlikte olduğu durumlarda sistemik embolik olayların gelişimine zemin hazırlamaktadır. İntraoperatif ve postoperatif miyokardiyal iskemi insidansını düşürmek için kalp atım hızının artışı önlemek veya artmış kalp atım hızını düşürmek başlıca etkindir (22).

Kalp dışı operasyona girecek olan hastalardaki risk faktörleri, operasyonun tipi, koroner arter hastalığı ve varsa şiddeti, sol ventrikül fonksiyonu, yaş, ciddi kapak hastalığı (özellikle aort darlığı), önemli ritm bozukluğu, yandaş hastalıklar (kronik obstruktif akciğer hastalığı, hipoksemi, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği) ve fonksiyonel kapasitedir. Dislipidemisi, glukoz intoleransı ve obezitesi olan hastalarda, ani ölüme neden olan tekrarlayıcı plak ruptür oranı daha yüksektir (23).

Yapılacak operasyonun tipi perioperatif kardiyak komplikasyonlar açısından önemlidir. Vasküler cerrahi, uzamış ve ciddi toraks, abdominal, baş ve boyun cerrahileri yüksek riskli cerrahi işlemlerdir (24, 25). Perioperatif kardiyovasküler olay sıklığı, yaşla birlikte artmaktadır ve iskemik kalp hastalığı olanlarda risk daha yüksektir. Vasküler operasyon yapılacak olan hastalarda, ateroskleroz açısından risk faktörleri sık olduğundan, bu hastalarda koroner arter hastalığı riski ve dolayısıyla kardiyak komplikasyon riski de artmaktadır. Major operasyonlarda, minör olanlara

göre, acil operasyonlarda da elektif olanlara göre kardiyak komplikasyonlar daha sık olmaktadır. Operasyonların büyüklüğünü derecelendirmek için cerrahi grade sınıflaması yapılmıştır (Tablo1).

Tablo1: Cerrahi grade sınıflaması

Cerrahi Grade	Cerrahi özelliği
1	30 dakikayı geçmeyen, vital fonksiyonları hemen hiç etkilemeyen küçük girişimler (abse drenajı, lipom eksizyonu, meme biyopsisi, kulakta parasentez v.b.)
2	30 dakika – 1 saat süren, vital organların çok az etkilendiği operasyonlar (inguinal herni onarımı, tonsillektomi, artroskopi, sistoskopi v.b.)
3	1 – 4 saat süren, transfüzyon gerektirecek kanama olabilecek, vital organların orta derecede etkilendiği operasyonlar (mide rezeksiyonu, abdominal histerektomi, orta kulak ameliyatı, v.b.)
4	Uzun sürecek, büyük kan kayıpları beklenen ve/veya vital organları direkt olarak etkileyecek operasyonlar (radikal prostatektomi, total kalça protezi, radikal boyun diseksiyonu, vertebra cerrahisi v.b.)

Perioperatif dönem stresli, karışık ve hızlı değişen fizyolojik cevaplarla karakterize bir dönemdir. Anestezi ve cerrahinin hemodinamik ve metabolik stresi, hemodinamik, nörohormonal, hemostatik değişimler, cerrahi işlemin aciliyeti, süresi, kan kaybı, sıvı ve elektrolit değişimleri, vücut ısısı değişimi ve bunlara karşı harekete geçen kompanse edici mekanizmalar ile perioperatif iskemi tetiklenebilir (21). Cerrahi ve anestezi sırasındaki sempatik aktivasyon taşikardi ve hipertansiyonu tetikleyebilir. Zayıf sol ventrikül fonksiyonu veya koroner dolaşım hastalığı olan hastalarda tolere edilmesi zayıf olabilir.

Cerrahi sonrası dönem, adrenerjik aktivite, plazma katekolamin seviyeleri, vücut ısısı, pulmoner fonksiyonlar, sıvı dengesi ve ağrıda major değişikliklerin olduğu stresli bir dönemdir. Major operasyonlarda, kan kaybı, sıvı kaybı ve postoperatif hipoksemi daha sıktır. Bu faktörler postoperatif dönemde, operasyon öncesine veya operasyon esnasındakine göre daha geniş dalgalanma gösterir. Miyokardiyal oksijen tüketimi ve gereksinimine bağlı olarak miyokardiyal iskemi tetiklenebilir (26). Stres yanıt doku hasarı ile başlar, nöroendokrin faktörler ile sürdürülür. Kardiyovasküler komplikasyonlarda katekolaminlere bağımlı kardiyovasküler uyarılma esas sorumlu mekanizmadır (23). Sonuçta miyokardiyal oksijen ihtiyacı artar ve iskemi gelişebilir. Zaugg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada norepinefrin, epinefrin, adrenokortikotropik hormon ve kortizol düzeyleri postoperatif 24. saatte pik yapmış, norepinefrin düzeyi çalışma süresince yüksek kalmış ancak diğer stres parametreleri cerrahi sonrası 72 saatten önce bazal düzeylerine inmiştir (27). Breslow ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise katekolamin seviyelerinin genellikle cerrahi sonrası ilk 48 saate arttığı ve kardiyak olay insidansının bu süreçte daha fazla olduğu belirtilmiştir (28).

Cerrahi ayrıca protrombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengede de birtakım değişikliklere neden olur. Major cerrahiye stres cevap ile plak ruptürü insidansı artar. Stres cevaba bağlı sempatik aktivasyon, arteriyel plaklar üzerindeki stresi artırır, vasküler reaktivite ve vazospazm gelişir, fibrinolitik aktivite azalır, hiperkoagülabilité ve platelet aktivasyonu olur (29). Yüksek riskli cerrahi hastalarındaki istenmeyen kardiyak olaylar, genel olarak plak ruptürü, miyokardiyal oksijen sağlanması ve oksijen ihtiyacı arasındaki dengesizliğe bağlı olmaktadır. Miyokardiyal iskemi, koroner tromboza bağlı olmadığında taşikardi en önemli rolü

oyun. Koroner perfüzyon süresinin azalmasının neden olduğu oksijen sağlanmasında azalma ve oksijen tüketiminde artma olur (30).

Operasyon öncesi risk durumunun değerlendirmesi ilk kez Goldman ve arkadaşları tarafından gösterilmiş, daha sonra Detsky ve arkadaşları bunu modifiye etmiştir. Goldman indeksinde, birçok olası değişkenin incelenmesiyle perioperatif kardiyak olayları öngöründe 9 faktör belirlenmiştir. Değişkenlere puan verilerek kardiyak risk indeksi hesaplanabilmektedir. Detsky indeksinde, daha önemli olduğu düşünülen klinik değişkenlere daha fazla yer verilmiş ve skorlama kolaylaştırılmıştır. Mangano tarafından düzenlenmiş minör klinik kriterlerde ise 65 yaş ve üzeri hastalar, sürekli sigara içiciliği olanlar, diabetes mellitus öyküsü, hipertansiyon öyküsü ve serum kolesterol konsantrasyonu 240 mg/dl ve üzeri olan hastalar belirtilmiştir. 2 kritere sahip hastalar kardiyak morbidite ve mortalite yönünden orta riskli olarak değerlendirilmiştir. Lee ve arkadaşları ise çalışmalarında Revize Goldman Kardiyak Risk İndeksini (RGKRİ) kullanmışlar, nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalarda görülen morbidite ve mortalite nedenini kardiyak komplikasyonlara bağlamışlardır (Tablo 2). Devereaux ve arkadaşları nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalarda perioperatif kardiyak risk ile kardiyak mortalite arasında ilişki olduğunu, risk arttıkça mortalitenin de arttığını göstermişlerdir (7).

Tablo2: Revize Goldman Kardiyak Risk İndeksi

Revize Goldman Kardiyak Risk İndeksi için kullanılan risk faktörleri
1. Yüksek riskli cerrahi işlemler: İntraperitoneal, intratorasik, vasküler, suprainguinal
2. İskemik kalp hastalığı hikayesi: Miyokardiyal infarktüs hikayesi, pozitif egzersiz testi hikayesi, miyokardiyal iskemiye ikincil sürekli göğüs ağrısı şikayeti, nitrat tedavisi kullanımı, patolojik Q dalgası içeren EKG
3. Konjestif kalp hastalığı hikayesi: Konjestif kalp hastalığı hikayesi, pulmoner ödem, paroksizmal nokturnal dispne, bilateral raller veya S3 gallop, pulmoner vasküler alanda artış gösteren göğüs filmi
4. Serebrovasküler hastalık hikayesi: Geçici iskemik atak veya inme hikayesi
5. Preoperatif insülin tedavisi
6. Preoperatif serum kreatinin düzeyi > 2.0 mg/dl

Tablo3: Mangano tarafından düzenlenmiş minör klinik kriterler

1	65 yaş ve üzeri
2	Hipertansiyon
3	Sürekli sigara içiciliği
4	Serum kolesterol konsantrasyonu ≥ 240 mg/dl (6.2 mmol/l)
5	İnsülin tedavisi gerektirmeyen diabetes mellitus

Koroner arter hastalığı olan veya risk taşıyan hastaların % 20-40'ında operasyondan önceki 48 saat içinde sık, sessiz iskemik ataklar olur (7, 31). Mangano ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postoperatif dönemde hastalara yoğun monitorizasyon ve inceleme önermiştir. Postoperatif istenmeyen kardiyak olaylarda, özellikle iskemi ile EKG değişikliklerinin sık olduğu ve olası istenmeyen olaylar için uyarıcı olabileceği belirtilmiştir (26).

Major cerrahi uygulanan yüksek riskli hastalarda subendokardiyal iskemiye bağlı EKG değişiklikleri anlamlı şekilde daha yaygındır (32). EKG'deki ST segment değişiklikleri; $\geq 0,1$ mV ve 1 dakikayı geçen horizontal aşağı eğimli ST segment depresyonu veya $\geq 0,2$ mV ve 2 dakikayı geçen ST segment elevasyonu koroner arter hastalığında diagnostiktir. ST segment değişiminin olduğu derivasyonlar mümkünse perioperatif dönemde monitörize edilmelidir. Operasyon sırasında efor testinde iskemik olayların başladığı kalp hızı ve kan basıncı değerlerinden sakınılmalıdır.

Şüpheli hastalarda uygulanan Holter monitorizasyonu ST değişimini göstererek sessiz miyokardiyal iskemilerin ve çeşitli aritmilerin teşhis edilmesini sağlayabilir. Koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon, major vasküler veya abdominal cerrahi geçirecek anstabil anginası olan, kötü egzersiz toleransı veya pozitif anormal test sonuçları olan hastalara önerilmektedir. Eagle ve arkadaşlarının, preoperatif testlerin değerini ölçmek amacıyla yaptıkları çalışmada klinik risk faktörü olmayan hastaların sadece % 3'ünde perioperatif morbidite saptanmış ve noninvaziv testler bu riski göstermemiştir. Benzer şekilde RGKRİ'ye göre 3 veya daha fazla

risk faktörü olan hastalarda % 50 perioperatif morbidite görülmüş ve noninvaziv testler riski farklı göstermemiştir. Bir veya iki risk faktörü görülen orta risk grubunda ise preoperatif dipiridamol talyum görüntülemenin yararlı olabileceği belirtilmiştir (24, 31).

2.2.2. PERİOPERATİF RİSK FAKTÖRLERİ

Preoperatif dönemde var olan risk faktörleri perioperatif dönemde de risk oluşturmaya devam eder. Cerrahi işlem ve anestezi uygulamasının oluşturduğu stres yanıt, ek risk oluşturur. Perioperatif miyokardiyal iskemi ve konjestif kalp yetmezliği riskini artıran, kontrol altına alabileceğimiz faktörler şunlardır:

1. Taşikardi ve hipertansiyon: Perioperatif dönemde adrenerjik yanıtın artması, koroner vazospazm, ard yük artışı, taşikardi ve miyokardiyal iskemiye neden olur. Perioperatif taşikardi, diastolik zamanı kısaltarak koroner perfüzyonu azaltır. Hipertansiyon ise kalbin oksijen tüketimini artırır.

2. Hipotansiyon: Koroner perfüzyonu azaltır.

3. Arteriyel kan gazı değişiklikleri: Hipoksi direk miyokardiyal iskemiye neden olur. Hipokapni koroner vazospazm ve pulmoner vasküler rezistansı artırır. Hiperkapni ise şiddetli respiratuar asidoza neden olursa kardiyovasküler depresyona neden olabilir.

4. Anemi: Miyokardiyal iskemi riskini artırır. Hematokrit % 30 civarında tutulmalıdır.

5. Polistemi: Kan viskozitesinin artması arteriyol ve kapillerlerde kan akımının azalmasına neden olurken stenotik kalp kapakçıklarında da akımı yavaşlatır.

6. Hipotermi ve tremor: Oksijen tüketimini 7-10 kat artırır, metabolik asidoza neden olur.

7. Oksihemoglobinin disosiasyon eğrisinin sola kayması: Oksijenin hemoglobinden ayrılmasını güçleştirir. Nedenleri, alkaloz, hipotermi, 2-3 difosfogliserat düşüşü ve hipokapnidir.

8. Ağrı: Optimal analjezi sağlanmalıdır.

9. Perioperatif hiperkoagülabilité: Adrenerjik yanıtın artmasıyla oluşur. Riskli hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilir.

2.2.3. MİYOKARDİYAL HASARIN BELİRLENMESİNDE BİYOKİMYASAL TESTLER

İdeal bir kardiyak enzim ya da protein tamamıyla kalbe özgün olmalıdır. Miyokardda yüksek konsantrasyonda bulunmalı, miyokard dışındaki dokularda ve dolaşımında saptanmamalıdır. Miyokard hasarı ile erken yükselip yeterli süre serumda ölçülebilir seviyede bulunmalıdır. Ancak tekrarlayan miyokard hasarının saptanmasını engelleyecek kadar uzun kalmaması da önemlidir. Seviyesi miyokard hasarının derecesi ile orantılı olarak artmalıdır. Serumda varlığı ve miktarı ile hastalığın sonlanımı arasında bir ilişki olmalıdır. Ölçüm yöntemi ucuz, kolay, hızlı ve kantitatif olmalıdır.

Miyoglobin:

Miyoglobin kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunan düşük molekül ağırlıklı (17.8 kDa) bir proteindir. AMİ için duyarlı bir belirteçtir ancak özgüllüğü yoktur. Hasar sırasında miyokarddan hızla salınır ve böbreklerden hızlı itrah edilir. Hızlı kinetiği nedeniyle miyoglobin, akut bir olayın başlangıcından sonra erken dönemde (ilk 1-3 saat içinde) yükselir, kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından güvenilir bir belirteçtir. Özgüllüğü olmadığı için klinikte esas önemli olan pozitif değerinden ziyade negatif değeridir.

Kreatin kinaz ve Kreatin kinaz-MB (CK / CK-MB):

CK, yüksek enerjili fosfatların ATP'den kreatine transferini sağlayan bir enzimdir. Kas hücrelerinde mitokondri ve sitozol içinde yer alır. M ve B zincirlerinden oluşan 3 farklı izoenzim şeklinde bulunur. CK-MM, tüm dokularda bulunan dominant formudur. CK-BB, beyin, böbrek ve gastrointestinal sistemde bulunur. CK-MB, kalp, iskelet kası ve az miktarda ince bağırsak, diyafram, uterus, dil ve prostatta bulunur. Miyokardda yer alan total CK'nın % 20'si MB formundadır. Bu da Mİ tanısında hassaslık ve özgüllüğe sebep olur. İskelet kasında ise % 5 oranında bulunur. Bu nedenle travma ve inflamasyonlarda seviyesinin yükselmesi özgüllüğünü azaltmaktadır. CK-MB'nin bir diğer kısıtlılığı da yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle minor miyokard hasarını gösterememesidir.

Serum CK ve CK-MB'nin plazma aktivitesi Mİ başlangıcından 4-8 saat sonra normal sınırlarını aşar. 20-24 saatte pik yapar ve 48-72 saat içerisinde normal düzeylerine ulaşır. Ancak serum enzim tayini ile kesin Mİ tanısı için semptomların başlamasından itibaren 6-12 saat geçmesi gerekir. Total CK ve CK-MB düzeyleri enfarktüs genişliği ile koreledir ve prognozun önemli bir belirteçidir.

Kardiyak cerrahi, inflamasyon, kas travması, rabdomiyoliz, intramusküler enjeksiyon, pulmoner emboli, perikardit, hipotiroidi, kronik böbrek yetersizliği ve ağır egzersiz durumunda CK-MB yanlış pozitif olabilmektedir.

Kardiyak Troponinler:

İskelet ve kalp kasının kontraksiyonunda asıl rolü oynayan aktin filamentleri üç komponentten meydana gelmektedir. Bunlar F-aktin, tropomiyozin ve troponin molekülleridir. Troponin kompleksi ise 3 molekülden oluşmaktadır. Bunlar troponin T, I ve C'dir. Troponin C kalsiyumu bağlayarak kontraksiyon olayını başlatırken, troponin I aktini bağlar ve istirahat sırasında aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin T ise troponin kompleksinin tropomiyozine bağlanmasını sağlar. Ventrikül miyokardı daha çok troponin T içermektedir. Troponin T'nin molekül ağırlığı 33.000 dalton, troponin I'nın molekül ağırlığı ise 23.500 daltondur. Her iki troponin de kontraktıl elemente bağlı olmasına rağmen troponin T'nin % 6-8'i, troponin I'nın ise % 2,8-4,1'i serbest olarak sitoplazmada bulunmaktadır. Daha büyük olan troponin T akut miyokard hasarı sonrası daha erken salınmaktadır ve daha fazla yükselmektedir.

Akut Koroner Sendromlarda Kardiyak Troponinler:

Troponinlerin en önemli kullanım alanlarından biri minor miyokard hasarının belirlenmesidir. İlk 3 saat içerisinde yükselmeye başlar. Troponin I'daki artış 7-10 gün, troponin T'deki artış ise akut miyokardiyal iskemi sonrası 10-14 gün devam eder. Artmış troponin değeri olan hastalar kardiyak komplikasyonlar ve ölüm açısından artmış risk altındadır. Bu artış, CK-MB artışı görülmeyen hastalarda da saptanmıştır. Kardiyak enzimlerden yalnızca troponin T postoperatif iskemi için anlamlı bulunmuştur (21). Yapılan bir çalışmada nonkardiyak elektif cerrahi uygulanacak, kardiyak risk taşıyan 67 hastada, ameliyat öncesi 24 saat ve ameliyat sonrası 5 gün bakılan troponin-T düzeylerindeki ilk yükselme postoperatif 48 saatte ikinci yükselme ise postoperatif 4. günde olmuştur. Troponin-T konsantrasyonunun

miyokardiyal hasar derecesini yansıtabileceği ve takip eden riskleri kategorize etmede yardımcı olabileceği belirtilmiştir (33).

Beyin Natriüretik Peptid (BNP):

Beyin natriüretik peptid 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (N-BNP)'ye parçalanır. Plazmadaki BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü fazladır. Beyin natriüretik peptidin sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyarıcı basınç ve hacim yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir. Ventrikül duvar gerilimine cevap olarak kalp tarafından salgılanır ve kalp kapak anomalilerinde, koroner arter hastalığında, kalp yetmezliğinde prognostik değere sahiptir (34). BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 18-22 dakikadır. BNP, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endostoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir.

BNP, santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. Diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Vasküler düz kasta gevşeme yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard yük ve ön yük azalır. Miyositlerde gevşeme sağlar. Ayrıca miyokarda fibrotik ve proliferatif süreci önler. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCWP) düşürür. BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder. Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2 ± 1.8 pg/ml, 65-74 yaş arasında 31.0 ± 2.4 pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 63.7 ± 6.0 pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir (35).

Son çalışmalarda, nonkardiyak cerrahilerde erken ve uzun dönem kardiyak sonuçların tahmininde perioperatif natriüretik peptidlerin kullanımı bildirilmiştir (32). Beyin natriüretik peptid, akut koroner sendromlarda artmaktadır. Akut miyokard enfarktüsü sonrası BNP bifazik artış gösterir. İlk artış 24. saatte olur. Bu artış nekrotik miyokarddan salınan BNP'ye bağlıdır. 3.-7. günlerde ise infarkt alanı çevresindeki miyositlerden sentezlenen BNP'ye bağlı olarak ikinci artış olur. Akut miyokard enfarktüsünde artan BNP düzeyleri, infarkt alanı ve CK-MB düzeyi ile orantılıdır (36). Akut miyokard enfarktüsü sonrası 1. ve 4. günlerde ölçülen BNP düzeyi, LV remodelingi, LV disfonksiyonu, kalp yetersizliği gelişimi ve ölüm riski açısından yaş, EF, kalp yetmezliği öyküsünden ayrı bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Miyokard enfarktüsünden 2-8 gün sonra BNP 52 pg/ml'nin üzerinde bulunduğunda % 84 duyarlılık ve % 62 özgüllük ile EF değerinin % 40'ın altında olduğu söylenebilir. BNP, miyonekroz olmasa bile iskemik olaylar sonucu gelişen sistolik ve diyastolik disfonksiyon nedeniyle artabilmektedir (36). Kalp yetmezliği ve miyokardiyal iskemi yanında aort kapak stenozu, renal disfonksiyon, sol ventrikül hipertrofisi, pulmoner hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve vücut kitle indeksi gibi bazı kardiyak ve kardiyak olmayan faktörler, BNP seviyesini ve postoperatif sonucu etkileyebilir (34).

2.3. BETA BLOKERLER

Beta adrenerjik antagonistler, endojen veya ekzojen agonistlerin kompetitif antagonistleridir. β -1, β -2 ve α adrenoseptörlerle etkileşim özelliğine bağlı olarak 3 sınıfa ayrılabilirler. Hem β -1 hem β -2 adrenerjik reseptörleri antagonize edenler selektif olmayan antagonistler olarak kabul edilir. β -1 adrenoseptörler kardiyak kontraktilite (inotropi), kalp hızı (kronotropi), koroner vazodilatasyon ve renin salınımı üzerinde etkilidirler. Daha çok β -1 adrenerjik reseptörleri inhibe eden beta blokerler, kardiyoselektif veya β -1 selektif olarak adlandırılırlar. Üçüncü grup beta blokerler ise hem β hem α adrenerjik reseptörleri bloke eder (37). Beta blokerler, nonkardiyak cerrahi hastalarındaki perioperatif kardiyak hasarı önleyebilir ve uzun dönemdeki kardiyak sonuçları iyileştirebilirler. Katekolaminlerin ekzitoksik etkilerini azaltırlar. Kalp hızını azaltarak miyokardiyal oksijen tüketimini azaltırlar ve daha iyi koroner perfüzyona izin verecek şekilde diyastol zamanını uzatırlar (2).

Sistolik kan basıncını azaltarak kontraksiyon süresinde sol ventrikül duvar gerilimini azaltırlar. Perioperatif dönemde beta blokerlerin kullanım endikasyonları iki ana kategoriye gruplandırılabilir. Birinci kategori, hemodinaminin, kardiyak disritmilerin, miyokardiyal iskeminin/enfarktın, ve konjenital kalp hastalıklarının (hipertrofik kardiyomiyopati, fallot tetralojisi) kontrolünü içerir. İkinci kategori ise non kardiyak cerrahi uygulanacak koroner arter hastalığı olanlarda, perioperatif kardiyak morbidite ve mortalitenin azaltılmasını kapsar (37). Ancak beta blokerler postoperatif dönemde dikkatli kullanılmalıdır. Kan hacmi değişiklikleri, ateş yükselmesi, ağrı gibi nedenlere bağlı hemodinamik değişiklikleri maskeleyebilirler (38, 39). Beta blokerlerin özellikleri şöyledir;

Kardiyoselektivite: Beta blokerlerin tümü kalpteki β -1 adrenerjik reseptörleri bloke eder. Bazıları ise bronşlarda ve periferik arterlerdeki β -2 reseptörleri daha az olmak üzere bloke eder.

İntrensek Sempatomimetik Etki (ISA): Bazı beta blokerler agonistik β -1 ve/veya β -2 adrenerjik aktivite gösterebilir. Ancak aynı zamanda endojen katekolaminlerin daha fazla agonist etkilerini bloke ederler. Kalp hızı, kalp debisi ve renin düzeylerinde daha az düşme yaparlar. Bradikardi, bronkospazm, periferik dolaşım bozukluğu, glukoz ve lipid metabolizması üzerine yan etkileri daha azdır.

Yağda ve Suda Çözünürlük: Beta blokerin suda çözünür olması, kan beyin bariyerini geçmeyeceği, karaciğerde metabolize olamayacağı anlamına gelir. Yağda çözünür olanlar karaciğerde metabolize olur ve santral sinir sistemine etkileri daha fazladır. Bu sayede vagal tonusu daha da artırarak daha iyi bir kardiyak korunma sağlayabilirler.

Miyokardiyal Etki: Beta blokerlerin negatif kronotropik ve inotropik etkileri bilinmektedir. β -1, β -2 reseptörlerin bloke edilmesi cAMP'yi, intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu, katekolaminlere cevap olan kuvvetli kontraksiyonu azaltır. Miyokardiyal iskemi üzerine yararlı etkisinin, miyokardiyal oksijen sağlanması ve tüketimi arasındaki ilişkiyi geliştirmesine, antiaritmik özelliklerine, plak ruptüründeki hemodinamik tetikleyicileri azaltılmasına bağlı olduğu düşünülebilir (37). Koroner kalp hastalığı olsun veya olmasın istirahatte minimal miyokard depresyonu yaparlar. Egzersiz esnasında kalp hızı cevabından bağımsız olarak sol

ventikül performansını azaltırlar. Bu azalma iskemik kalp hastalığı olanlarda daha hafiftir. İntrensek semptomimetik aktivitesi olanların miyokardiyal depresyon etkisi, selektif olmayan beta blokerlerinkine göre zayıftır.

Kalp Hızına Etki: Beta blokerler, sinüs hızını yavaşlatırlar, sinoatriyal ve atriyoventriküler nodal iletim zamanını, atriyoventriküler noddaki etkin refraktör periyodu uzatırlar. Ventriküler fibrilasyon eşik değerini artırırırlar. Tedavi öncesi istirahat kalp atım hızı daha yüksek olan hastalarda etkileri daha belirgindir ve kalp atım hızında azalma daha fazladır. Kalp atım hızında azalma beta blokerlerin etkilerinden en önemli olandır (40).

Koroner Arterlere Etki: Beta blokaj istirahatteki ve egzersiz anındaki koroner kan akımını miyokard oksijen gereksinimini azaltır, koroner vasküler direnci artırır, kan akımını iskemik ve subendokardiyal bölgelerde arttırdığı gösterilmiştir. Koroner aterosklerotik plakların stabilizasyonunu sağlar (23).

Periferik Vasküler Etki: Periferik beta reseptörlerin blokajı, zıt alfa adrenerjik yolla vazokonstriksiyon yaparak periferik direnci artıracaktır. β -1 selektif olanlar, β -2 vazodilatasyonu antagonize etmeyeceklerinden, periferik direnç artışı yapmaları, nonselektif olanlara göre daha az olur.

2.4. ESMOLOL:

Esmolol hidroklorür, etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süren, β -1 selektif (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokeridir (3). Asıl olarak kardiyak miyozitlerde yerleşmiş β -1 reseptörleri inhibe eder (41). Yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan β -2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar.

Terapötik dozlarda anlamlı intrinsik semptomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. İntravenöz infüzyondan sonraki eliminasyon yarı ömrü ortalama 9 dakikadır ancak bu selektif etki mutlak değildir, yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan β -2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar. Kısa etkisi ve β -1 selektivitesi nedeniyle dikkatli titrasyon ve monitorizasyonla, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda etkili bir şekilde kullanılabilir (3).

2.4.1. Farmakodinamik Özellikleri:

Esmolol hidroklorür istirahat ve egzersiz sırasında kalp hızını azaltır. Esmolol hidroklorürün kandaki düzeyleri beta blokajın derecesi ile orantılıdır. İnfüzyonun sona ermesinden sonraki 10-20 dakikada beta blokaj önemli ölçüde ortadan kalkmaktadır.

Esmolol hidroklorür beta blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur. Kalp hızını azaltır, sinüs siklusu süresinde artış sağlar, sinüs düğümünün toparlanma süresini uzatır, normal sinüs ritmi ve atriyal tempolama sırasında AH aralığında [(Atriyal sinyal (A) ile His demeti sinyali (H) arasındaki zaman, atriyoventriküler düğüm ileti hızını gösterir)] uzama ve antegrad Wenckebach siklus süresinde artış sağlar. Esmolol hidroklorür infüzyonunun sona ermesinden 30 dakika sonra hemodinamik parametrelerin tümü önceki değerlere döner.

2.4.2. Farmakokinetik Özellikleri:

Esmolol hidroklorür, yapısındaki ester bağlarının eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından hidrolizi ile hızla metabolize olur. Metabolizması hepatik veya renal kan akımından etkilenmez. Esmolol hidroklorürün dağılım yarı ömrü yaklaşık 2 dakika ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır.

Uygun bir yükleme dozu kullanıldığında istenen kan düzeyine 5 dakika içinde, yükleme dozu olmadan yaklaşık 30 dakika içerisinde ulaşılır. İstenen kan düzeyi infüzyon süresince korunur, ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır. Kısa yarılanma ömrü nedeniyle esmolol hidroklorürün kandaki düzeyleri infüzyon hızı artırılarak veya azaltılarak hızla değiştirilebilir ve infüzyonun kesilmesiyle hızla elimine edilebilir.

Esmolol hidroklorürün metabolizması renal ve hepatik fonksiyonlardan bağımsızdır, eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından metabolize edilmesiyle asit metabolit ve metanol oluşur. Asit metaboliti böbrekler tarafından elimine edilir ve esmololden 1500 kat daha az aktiftir. Metanol konsantrasyonu, normal endojen seviyelerde kalır (42) .

Esmolol, sol ventrikül hızının kısa süreli kontrolünün istendiği perioperatif dönemde, acil durumlarda atriyal fibrilasyon ve atriyal "flutter"lı hastalarda ventrikül

atım hızının süratle kontrol altına alınmasında endikedir (3). Spesifik müdahale gereken trakeal entübasyon, cerrahi girişim, ekstübasyon ve postoperatif dönemde taşikardi ve hipertansif yanıtı önlemek kullanılır.

2.4.3. Kontraendikasyonları:

Esmolol sinüs bradikardisi, birinci dereceden yüksek kalp bloğu, kardiyojenik şok ve belirgin kalp yetmezliği durumlarında kontrendikedir.

2.4.4. Uyarılar:

Hipotansiyon: Özellikle tedavi öncesi kan basıncı düşükse hastalar yakından izlenmelidir. Dozun azaltılması veya infüzyonun durdurulması hipotansiyonu genellikle 30 dakika içinde normale döndürür.

Kalp Yetmezliği: Konjestif kalp yetmezliğinde dolaşım fonksiyonunun desteklenmesi için sempatik uyarı gerekir. Beta blokaj miyokard kontraktilesini bozabilir ve yetmezliği daha da ağırlaştırabilir. Miyokardın beta blokerlerle uzun süre deprese edilmesi, bazı durumlarda kalp yetmezliğine neden olabilir. Olası bir kalp yetmezliğinin ilk belirtisinde esmolol kesilmelidir. Supraventriküler aritmileri olanlarda ventriküler yanıtın kontrolü için kullanımında, hemodinamik denge bozursa ya da periferik direnci, miyokard dolumunu, kontraktilesini ve/veya miyokardiyal elektriksel impuls iletisini azaltan başka ilaçlar kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Bronkospastik Hastalıklar: β -1 adrenerjik reseptörler için görece selektif olması ve kullanım sırasında titre edilebilir olması nedeniyle esmolol hidroklorür bronkospastik hastalıkları olan hastalarda dikkatle kullanılabilir.

Diabetes Mellitus ve Hipoglisemi: Beta bloker kullanılması gereken diyabetik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Beta blokerler hipoglisemiyle birlikte oluşan taşikardiyi maskeleyebilir ancak baş dönmesi ve terleme gibi diğer bulgular anlamlı olarak etkilenmeyebilir.

Gebelik: Gebe kadınlarda uygun ve kontrol gruplu çalışmalar olmamasına rağmen esmololun gebeliğin üçüncü trimesterinde, doğum ağrısı veya doğum

sırasında kullanımının, infüzyondan sonra da devam eden fetal bradikardiye yol açtığı bildirilmiştir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Pediyatrik Kullanım: Pediyatrik hastalarda kullanımının etkinlik ve güvenilirliği bilinmemektedir.

2.4.5. Yan etkileri:

- **Kardiyovasküler:** En sık gözlenen yan etki hipotansiyondur (genel olarak kan basıncının < 90/60 mmHg olması olarak tanımlanır.). Hipotansiyon genellikle asemptomatiktir ama diaforez eşlik edebilir. Esmolol infüzyonunun kesilmesinden 30 dakika sonra düzelir (41). Periferik iskemi, solukluk, sıcak basması, bradikardi, göğüs ağrısı, senkop, pulmoner ödem, kalp bloğu ve asistol görülebilecek yan etkilerdir.
- **Merkezi Sinir Sistemi:** Baş dönmesi, uyuklama, konfüzyon, baş ağrısı ve ajitasyon ve halsizlik gözlenmiştir. Parestezi, asteni, depresyon, nöbet, anormal düşünceler, anksiyete, anoreksi ve sersemlik hissi hastaların daha az görülen yan etkilerdir.
- **Solunum sistemi:** Bronkospazm, hırıltılı solunum, dispne, nazal konjesyon, ronkus ve ral görülebilmektedir.
- **Gastrointestinal:** Bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon, ağızda kuruluk ve abdominal rahatsızlıklar, tat duyumunda bozukluk olabilir.
- **Deri (infüzyon bölgesi):** İnflamasyon, yerel reaksiyonlar, ödem, eritem, deri renginin değişmesi, infüzyon bölgesinde yanma hissi, tromboflebit ve ekstremitasyondan kaynaklanan lokal deri nekrozu şeklinde yan etkiler olabilir.
- **Çeşitli Bölgeler:** İdrar retansiyonu, konuşma bozukluğu, anormal görme, orta skapula bölgesinde ağrı, rigor ve ateş şeklinde çeşitli yan etkiler görülebilir.
- **Diğer İlaçlarla Etkileşim:** Katekolamin tüketen ilaçlar beta-bloker ilaçlarla birlikte verildiğinde additif bir etki gösterebilirler. Hipotansiyon ve

bradikardi bulguları (vertigo, senkop veya postüral hipotansiyon) açısından yakından izlenmelidir.

Miyokard fonksiyonu bozulmuş hastalarda esmolol ve verapamil kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Her iki ilacı alan hastalarda ölümcül kalp durmaları olabilir. Ayrıca dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi vazokonstriktif ve inotropik preparatların varlığında supraventriküler taşikardinin kontrolü için kullanılmamalıdır; çünkü sistemik vasküler direnç yüksek olduğunda kalp kasılmasının bloke edilmesi tehlikeli olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra, Ocak 2012 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında, hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde yapıldı.

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışmamızın Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran genel anestezi altında, Grade 3-4, elektif ürolojik cerrahi ve genel cerrahi ameliyatlari uygulanan, yazılı onamlari alınmiş, Revize Edilmiş Kardiyak Risk İndeksi kriterlerine ve Mangano tarafından düzenlenmiş minör klinik kriterlere göre perioperatif kardiyak olay gelişimi açısından orta ve yüksek risk taşıyan 40 hasta üzerinde yapılması planlandı. Belirgin kalp yetmezliği, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, kardiyojenik şok, bronkospastik hastalık, kalp pili, sol ventrikül hipertrofisi, sinüs bradikardisi, semptomatik aort veya mitral kapak hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu < % 30), daha önceden sürekli beta bloker kullanım öyküsü ve değerlendirmeyi zorlaştıracak ST değişikliği olan, cerrahi süresince ve sonrasında komplikasyon gelişen ve postoperatif değerlendirmelerinde koopere olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Preoperatif Dönem

Preoperatif değerlendirmesi anestezi polikliniğinde yapılan hastalar cerrahi girişimden bir gün önce ziyaret edildi, yakınlarına ve kendilerine yapılacak çalışma hakkında bilgi verilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. Ameliyat öncesi değerlendirildi. ≥ 0.1 mV ve 1 dk.'yı geçen horizontal ve aşağı eğimli ST segment değişikliği ST depresyonu, ≥ 0.2 mV ve 2 dk.'yı geçen ST yükselmesi ST elevasyonu olarak değerlendirildi. Preoperatif venöz kan örnekleri alınarak BNP, CK-MB, troponin-I ölçüldü. Referans değerleri BNP için 0-100 pg/ml, troponin için $< 0,1$ ng/ml, CK-MB için 0-24 Ü/L olarak kabul edildi. Ameliyat öncesi en az sekiz saat aç bırakılan hastalar premedikasyon uygulanmadan preoperatif hazırlık odasına alındı.

Damar yolu açılan hastalara idame sıvısı (Isolyte-S) açlık süresine uygun olarak başlandı. D2 – V5 derivasyonlarında EKG, SpO₂, noninvazif kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Olgular operasyon masasına alındıktan sonra Datex-Ohmeda S/5 monitörü ile rutin monitorizasyon KAH, noninvaziv SAB, DAB ve OAB ile standart II ve V derivasyonlarında EKG ile monitorize edildi. BIS monitorizasyonu için cildin alkol ile temizlenip kurumasını takiben fronto-temporal bölgeye BIS sensörü yerleştirildi ve 5 saniye süreyle bastırılarak cilt sensör ilişkisi sağlandı. Monitörde SQI (Signal Quality Index) göstergesindeki barın sağa doğru ilerleyip onay vermesi beklendi (Aspect Medikal Systems, Natick, USA). Tüm hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş), cerrahi grade, ASA sınıfları, KAH, SAB, DAB, OAB değerleri kaydedildi.

Randomize çift kör 2 grup halinde çalışmaya alınan olgulara çalışma hakkında bilgisi olmayan bir anesteziist tarafından;

Grup Esmolol'e, esmolol 500 µg/kg/dk 1 dakika süresince i.v. yüklemesi yapıp kalp atım hızı < 80 /dk olacak şekilde esmolol infüzyonu (en fazla 300 µg/kg/dk),

Grup Kontrol'e, aynı süre boyunca % 0,9 NaCl i.v. verildi.

3.3. İntraoperatif Dönem

Hastalara fentanil 1 µg/kg, propofol 2 mg/kg ve rokuronyum 0,6 mg/kg i.v. olarak uygulanarak anestezi indüksiyonu ve orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Volüm kontrollü modda tidal volüm 8 ml/kg, frekans 12/dk, end tidal CO₂ değeri 35-40 mmHg olacak şekilde ventilatöre bağlandı (Datex-Ohmeda S/5). Anestezi idamesi BIS değeri 40-60 arasında olacak şekilde sevofluran ve % 50 O₂/hava kullanılarak ve gereğinde ideal kas gevşemesi için rokuronyum bromür 0.15 mg/kg i.v. verilerek gerçekleştirildi. % 1.5 konsantrasyonun üzerinde sevofluran gereksinimi olduğunda hastalara ek fentanil 1 µg/kg i.v. uygulaması yapıldı. 4 dakika esmolol infüzyonu sonrası kalp atım hızı > 80/dk olan hastalara ikinci kez 500 µg/kg/dk i.v. yükleme uygulanıp 100 µg/kg/dk i.v. infüzyonla devam edildi. Hedef kalp hızı < 80/dk olacak şekilde maksimum infüzyon miktarı 300 µg/kg/dk olmak üzere infüzyon artırıldı. Entübasyon sonrası 1., 10., 30., 60., 120. ve 180. dakikalarda kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı değerleri ve D2 – V5 EKG derivasyonlarında görülen ST değişiklikleri kaydedildi. Ameliyat süresince hastalara kristalloid ve kanama miktarına göre kolloid uygulanarak normovolemi sağlandı ve hemoglobin düzeyi ≥ 10g/dl olacak şekilde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Kalp atım hızı < 50 /dk olduğunda atropin 0.5 mg olarak uygulandı. Sistolik arter basıncı < 100 mmHg olduğunda infüzyon uygulaması kesilerek hidrasyon artırıldı. Ameliyat bitiminde sevofluran uygulaması sonlandırıldı ve hastalara sugammadex 2 mg/kg i.v. uygulandı. BIS değeri ≥ 80 olduğunda, yeterli solunum sağlandığında ve koruyucu reflekslerin geri döndüğüne karar verildiğinde hastalar ekstübe edildi.

3.4. Postoperatif Dönem

Ameliyat bitiminde uyanık ve spontan solunumları yeterli olan hastalar ilaç infüzyonuna devam edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Hastalar ameliyat sonrası 48 saat yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Ameliyat bitiminden sonraki 10. ve 30. dakikalar ile 4., 12., 24., 36. ve 48. saatlerdeki KAH, SAB, DAB, OAB değerleri kaydedildi. Morfin 50 mg, 150 ml

izotonik % 0,9 NaCl içinde, 2cc bolus ve 10 dakika kilit süresi olacak şekilde hastalara hasta kontrollü analjezi uygulandı.

Esmolol infüzyonu uygulanan hasta grubunda hedef kalp atımı hızı $< 80/\text{dk}$ olacak şekilde en fazla $300 \mu\text{g/kg}$ i.v. infüzyon uygulandı. Ameliyat bitiminden sonra 8., 12., 24., 36. ve 48. saatlerde tüm hasta gruplarından venöz kan örnekleri alınarak troponin-I, BNP ve CK-MB düzeyleri ölçülerek kaydedildi. Operasyon sonrası 4., 12., 24., 36. ve 48. saatlerdeki KAH, SAB, DAB, OAB kaydı yapıldı. Tüm hastalarda takip süresince normovolemi ve normotermi sağlandı. 8., 12., 24., 36. ve 48. saatlerde hastalara EKG çekimi yapılarak ST değişikliklikleri kaydedildi. Postoperatif 48. saatte esmolol uygulaması kesilerek kontrol grubu ve esmolol grubundaki hastalar yoğun bakım ünitesinden cerrahi servise devredildi.

3.5. İstatistik ve Verilerin Sunumu

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, inter quartil range) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Operasyona Ait Veriler

Çalışmamız Ocak 2012 ile Temmuz 2012 tarihleri 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma dışı bırakılan olgu olmadı.

Tablo 4: Yaş, cinsiyet, cerrahi grade ve ASA değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol		Esmolol		
		Grubu		Grubu		
Yaş		60,85±13,84		61,35±13,96		t:-0,11 p=0,910
Cinsiyet	Erkek	7	(35%)	9	(45%)	χ^2 :0,41
	Kadın	13	(65%)	11	(55%)	p=0,519
Cerrahi Grade	Grade 3	7	(35%)	4	(20%)	χ^2 :1,13
	Grade 4	13	(65%)	16	(80%)	p=0,288
ASA	1	3	(15%)	6	(30%)	
	2	11	(55%)	12	(60%)	χ^2 :3,04
	3	6	(30%)	2	(10%)	p=0,218

ASA: Amerikan Anestezistler Birliği

Kontrol ve Esmolol gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyetleri, cerrahi grade ve ASA sınıflamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

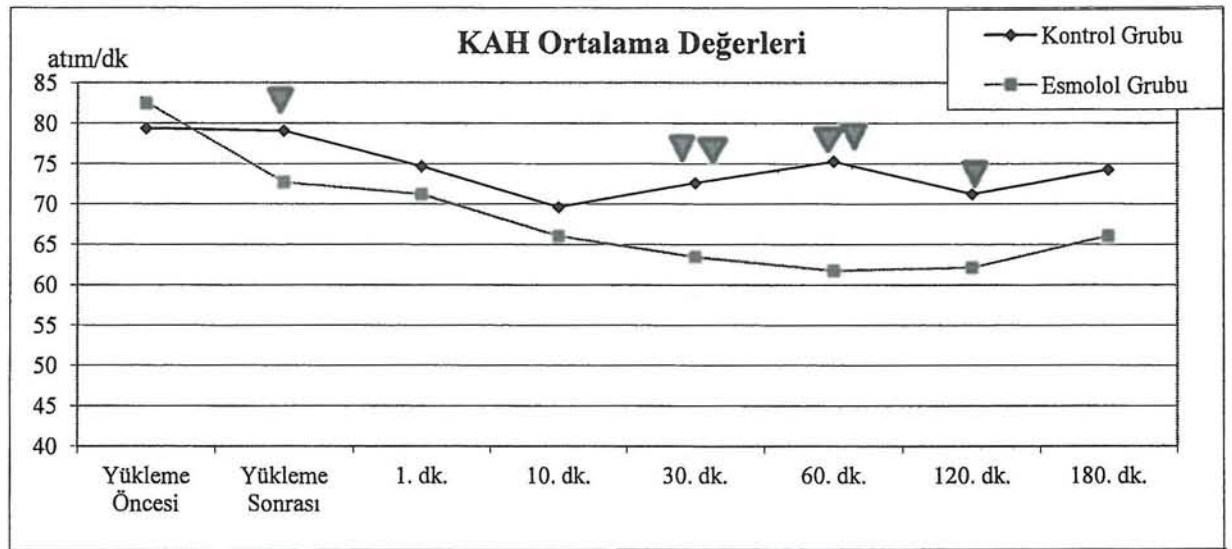
Tablo 5: Preoperatif ve intraoperatif KAH değerlerinin (atım/dk) karşılaştırılması

KAH	Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	T	P
Yükleme öncesi	79,4±10,92	82,55±14,56	-0,77	0,444
Yükleme sonrası	79,1±9,1	72,75±6,91***	2,49	0,017*
ES 1. dk.	74,7±12,16	71,25±7,12***	1,10	0,281
ES 10. dk.	69,65±10,19	66,05±9,03***	1,18	0,244
ES 30. dk.	72,65±12,21	63,45±6,82***	2,94	0,006**
ES 60. dk.	75,3±11,45	61,8±8,21***	4,29	0,0001**
ES 120. dk.	71,29±14,42	62,17±9,11***	2,25	0,031*
ES 180. dk.	74,3±12,83	66,08±9,92***	1,74	0,097
F	1,15	16,88		
P	0,339	0,0001		

KAH: Kalp Atım Hızı, ES: Entübasyon Sonrası, * $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ** $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada, *** $p < 0,05$ Esmolol grubu içi karşılaştırmada

KAH değerleri Kontrol ve Esmolol grupları arasında karşılaştırıldığında, yükleme sonrası ve entübasyon sonrası 30., 60., 120. dk. değerleri, Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,031$, $p = 0,0001$).

KAH değerleri Esmolol grubu içinde karşılaştırıldığında, yükleme öncesi değerler diğer tüm ölçüm zamanlarındaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış ($p = 0,025$, $p = 0,0001$), Kontrol grubu içinde ise ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p > 0,05$).



KAH: Kalp Atım Hızı, ▼ $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ▼▼ $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada

Şekil 1: Preoperatif ve intraoperatif KAH değerlerinin (atım/dk) karşılaştırılması

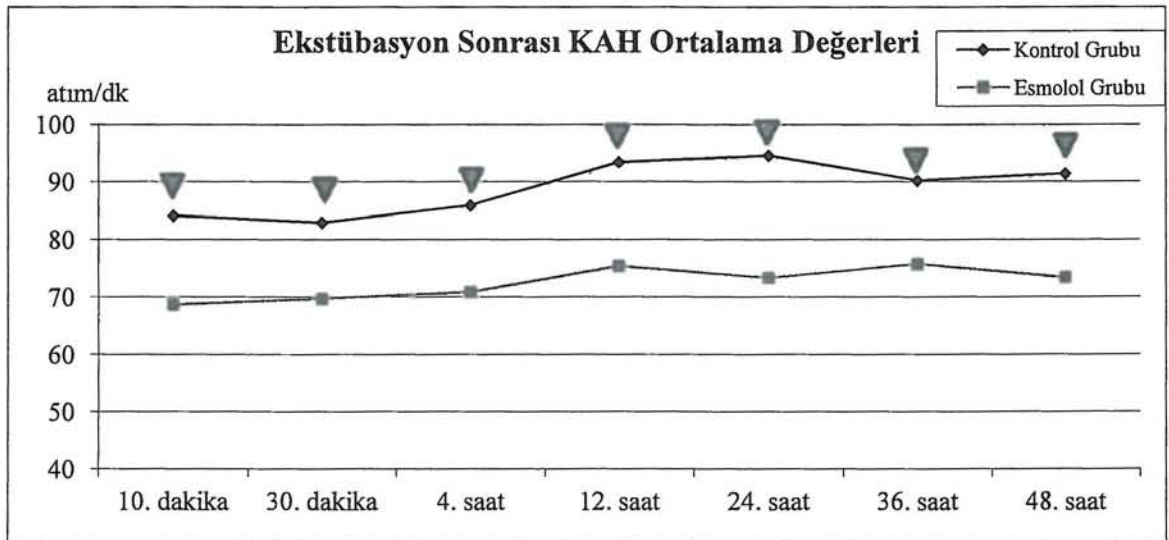
Tablo 6: Ekstübasyon sonrası KAH (atım/dk) değerlerinin karşılaştırılması

KAH-Ekstübasyon Sonrası	Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	T	P
Yükleme öncesi	79,4±10,92	82,55±14,56	-0,77	0,444
10. dk.	84,15±17,09	68,7±7,8***	3,68	0,001*
30. dk.	83±18,51	69,75±7***	2,99	0,005*
4. saat	85,95±11,87**	70,9±8,37***	4,64	0,0001*
12. saat	93,4±9,78**	75,4±5,24***	7,25	0,0001*
24. saat	94,6±13,25**	73,35±5,75***	6,58	0,0001*
36. saat	90,25±10,65**	75,8±5,46***	5,40	0,0001*
48. saat	91,45±12,78**	73,4±6,12***	5,70	0,0001*
F	3,88	6,87		
P	0,001	0,0001		

KAH: Kalp Atım Hızı, * $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada, ** $p < 0,05$ Kontrol grubu içi karşılaştırmada, *** $p < 0,05$ Esmolol grubu içi karşılaştırmada

Ekstübasyon sonrası KAH ortalamaları tüm ölçüm zamanlarında, Kontrol grubunda Esmolol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,005$, $p = 0,0001$).

KAH ortalamaları Kontrol grubu içinde karşılaştırıldığında, ekstübasyon sonrası 4. saat, 12. saat, 24. saat, 36. saat ve 48. saat değerlerinin yükleme öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ($p = 0,041$, $p = 0,0001$), Esmolol grubu içinde ise ekstübasyon sonrası tüm ölçüm zamanlarındaki KAH değerleri, yükleme öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p = 0,03$, $p = 0,0001$).



KAH: Kalp Atım Hızı, ▼ $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada

Şekil 2: Ekstübasyon sonrası KAH değerlerinin (atım/dk) karşılaştırılması

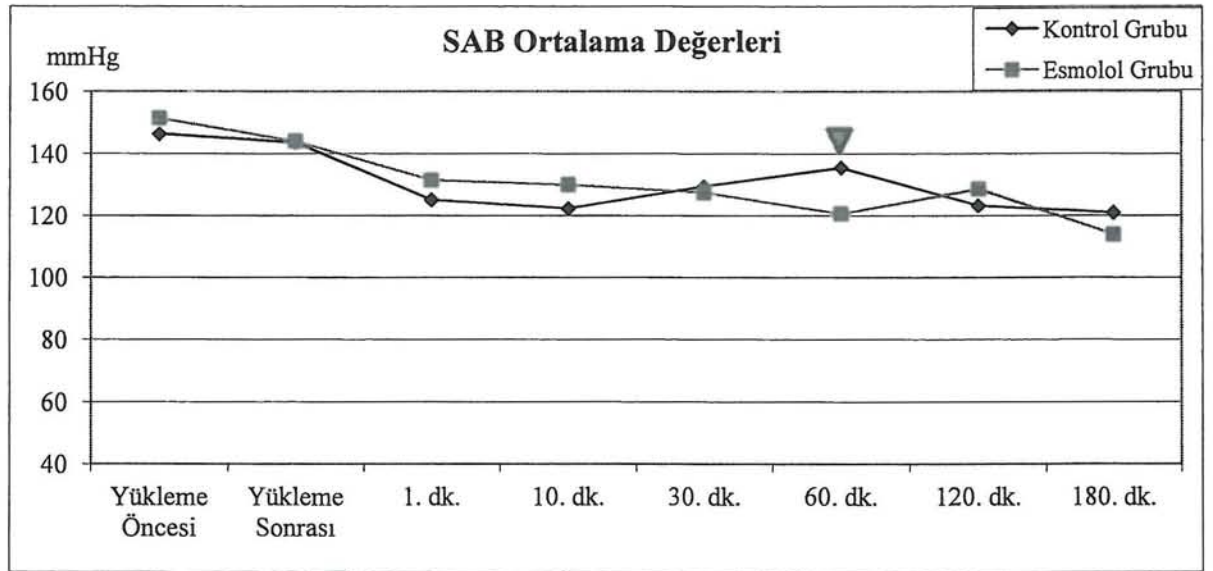
Tablo 7: Preoperatif ve intraoperatif SAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

SAB	Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	t	P
Yükleme öncesi	146,4±22,58	151,45±21,01	-0,73	0,469
Yükleme sonrası	143,6±18,99	144,05±21,5***	-0,07	0,944
ES 1. dk.	125,15±31,7**	131,55±29,33***	-0,66	0,511
ES 10. dk.	122,35±22,91**	130,05±22,82***	-1,07	0,294
ES 30. dk.	129,5±24,25	127,6±19,44***	0,27	0,786
ES 60. dk.	135,55±19,27	120,7±18,93***	2,46	0,019*
ES 120. dk.	123,29±17,24**	128,72±18,48***	-0,90	0,376
ES 180. dk.	121±19,55**	114±16,96***	0,92	0,369
F	3,01	6,75		
P	0,009	0,0001		

SAB: Sistolik Arter Basıncı, ES: Entübasyon Sonrası, * $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ** $p < 0,05$ Kontrol grubu içi karşılaştırmada, *** $p < 0,05$ Esmolol grubu içi karşılaştırmada

SAB değerlerinin ortalamaları Kontrol ve Esmolol grupları arasında karşılaştırıldığında, entübasyon sonrası 60. dk. ortalamaları kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,019$). Diğer ölçüm zamanlarındaki değerler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$).

Yükleme öncesi SAB değerleri Kontrol grubu içinde, entübasyon sonrası 1., 10., 120. ve 180. dk. SAB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p = 0,039$, $p = 0,004$), Esmolol grubu içinde ise diğer tüm ölçüm zamanlarındaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,022$, $p = 0,0001$).



SAB: Sistolik Arter Basıncı, ▼ $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada

Şekil 3: Preoperatif ve intraoperatif SAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

Tablo 8: Ekstübasyon sonrası SAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

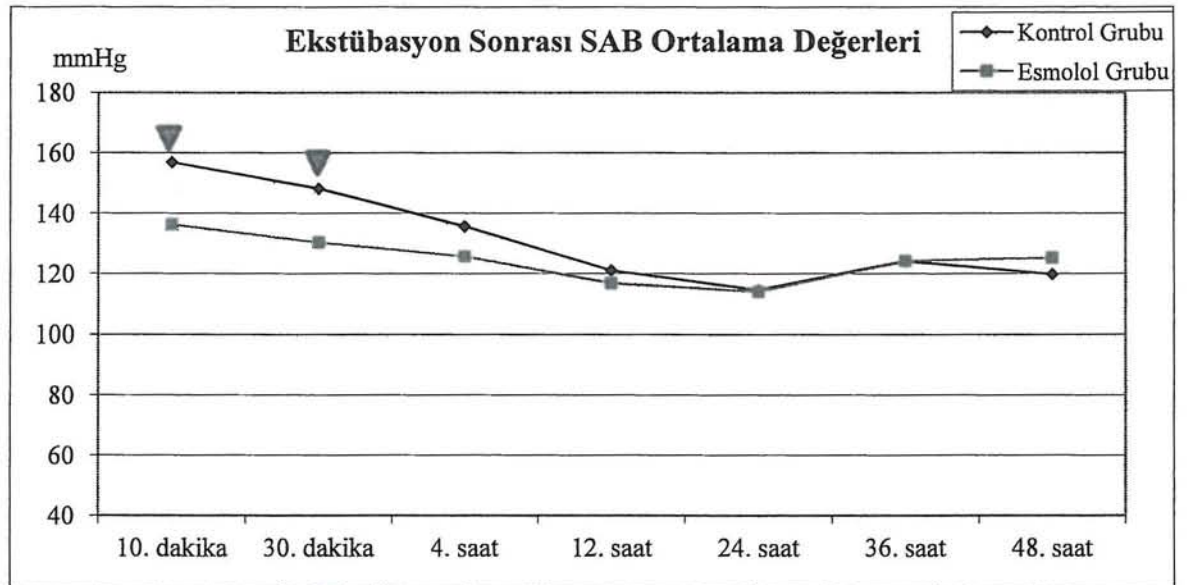
SAB-Ekstübasyon Sonrası	Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	T	p
Yükleme öncesi	146,4±22,58	151,45±21,01	-0,73	0,469
10. dk.	156,95±35,87	136,35±21,48***	2,20	0,034*
30. dk.	148,25±29,79	130,5±22,48***	2,13	0,04*
4. saat	135,75±28,24	125,75±14,77***	1,40	0,169
12. saat	121,2±21,89**	116,95±14,61***	0,72	0,475
24. saat	114,7±14,34**	114,15±13,44***	0,13	0,901
36. saat	124,25±17,09**	124,35±15,35***	-0,02	0,985
48. saat	119,95±13,34**	125,35±16,47***	-1,14	0,262
F	15,54	6,02		
P	0,0001	0,0001		

SAB: Sistolik Arter Basıncı, * $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ** $p < 0,05$ Kontrol grubu içi karşılaştırmada, *** $p < 0,05$ Esmolol grubu içi karşılaştırmada

Ekstübasyon sonrası SAB ortalamaları Esmolol ve Kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında, 10. dk. ve 30. dk. değerleri Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,034$, $p = 0,04$), diğer ölçüm

zamanlarındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

SAB değerleri Kontrol grubu içinde karşılaştırıldığında, ekstübasyon sonrası 12. saat, 24. saat, 36. saat ve 48. saat ortalamaları, yükleme öncesi SAB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), Esmolol grubu içindeki karşılaştırmada ise ekstübasyon sonrası tüm ölçüm zamanlarındaki SAB değerlerinin yükleme öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p = 0,008$, $p = 0,0001$).



SAB: Sistolik Arter Basıncı, ▼ $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada

Şekil 4: Ekstübasyon sonrası SAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

Tablo 9: Preoperatif ve intraoperatif DAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

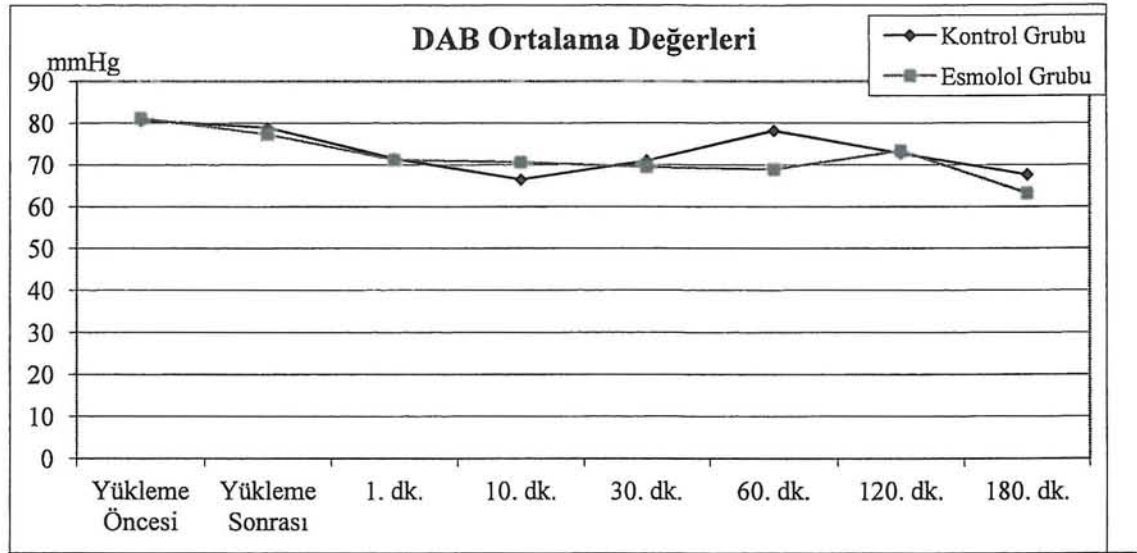
DAB	Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	T	P
Yükleme öncesi	80,65±9,26	81,25±9,86	-0,20	0,844
Yükleme sonrası	78,95±10,86	77,4±8,15	0,51	0,613
ES 1. dk.	71,55±19,02*	71,2±14,7	0,07	0,948
ES 10. dk.	66,5±12,52*	70,65±13,37**	-1,01	0,317
ES 30. dk.	71±14,9*	69,5±11,54**	0,36	0,724
ES 60. dk.	78,25±13,52	68,9±10,66**	2,43	0,020
ES 120. dk.	72,76±14,68	73,44±11,01**	-0,16	0,877
ES 180. dk.	67,7±12,99*	63,23±9,57**	0,95	0,352
F	3,69	6,52		
P	0,002	0,0001		

DAB: Diyastolik Arter Basıncı, ES: Entübasyon Sonrası, * $p < 0,05$ Kontrol grubu içi karşılaştırmada,

** $p < 0,05$ Esmolol grubu içi karşılaştırmada

DAB ortalamaları, Kontrol ve Esmolol grupları arasında tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$).

Yükleme öncesi DAB değerleri Kontrol grubu içinde karşılaştırıldığında, entübasyon sonrası 1., 10. ve 30. dk.'daki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,049$, $p = 0,003$), Esmolol grubu içinde ise yükleme öncesi DAB değerleri, entübasyon sonrası 10., 30., 60., 120. ve 180. dk. DAB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,005$, $p = 0,0001$).



Sekil 5: Preoperatif ve intraoperatif DAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

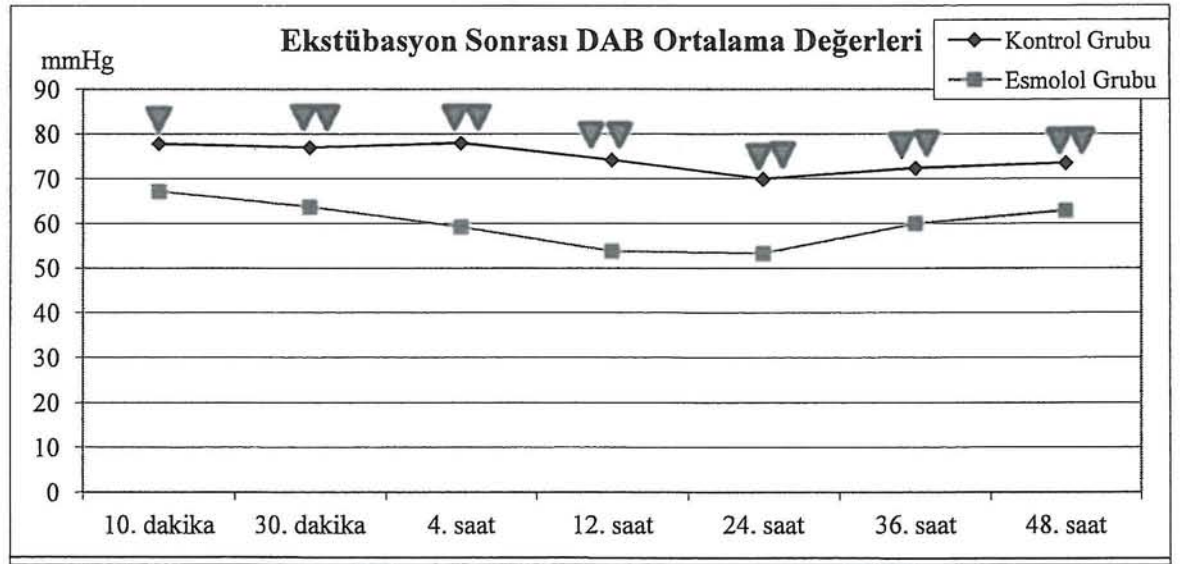
Tablo 10: Ekstübasyon sonrası DAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

DAB-Ekstübasyon Sonrası	Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	t	P
Yükleme öncesi	80,65±9,26	81,25±9,86****	-0,20	0,844
10. dk.	77,9±16,65	67,2±12,47****	2,30	0,027*
30. dk.	77,05±16,36	63,75±10,58****	3,05	0,004**
4. saat	78,05±14,44	59,25±8,96****	4,95	0,0001**
12. saat	74,25±11,06***	53,85±8,75****	6,47	0,0001**
24. saat	70±9,8***	53,4±13,94****	4,36	0,0001**
36. saat	72,45±11,04***	60,05±13,35****	3,20	0,003**
48. saat	73,6±8,22***	62,95±11,79****	3,31	0,002**
F	1,89	4,94		
P	0,088	0,0001		

DAB: Diyastolik Arter Basıncı, * $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ** $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada, *** $p < 0,05$ Kontrol grubu içi karşılaştırmada, **** $p < 0,05$ Esmolol grubu içi karşılaştırmada

Ekstübasyon sonrası DAB ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında, Kontrol grubunda tüm ölçüm zamanlarındaki DAB değerleri Esmolol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,027$, $p = 0,0001$).

DAB değerleri Kontrol grubu içinde karşılaştırıldığında, ekstübasyon sonrası 12., 24., 36. ve 48. saat DAB ortalamalarının yükleme öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,027$, $p=0,001$), Esmolol grubu içinde ise ekstübasyon sonrası tüm ölçüm zamanlarındaki DAB değerleri yükleme öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0,0001$).



DAB: Diyastolik Arter Basıncı, ▼ $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ▼▼ $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada

şekil 6: Ekstübasyon sonrası DAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

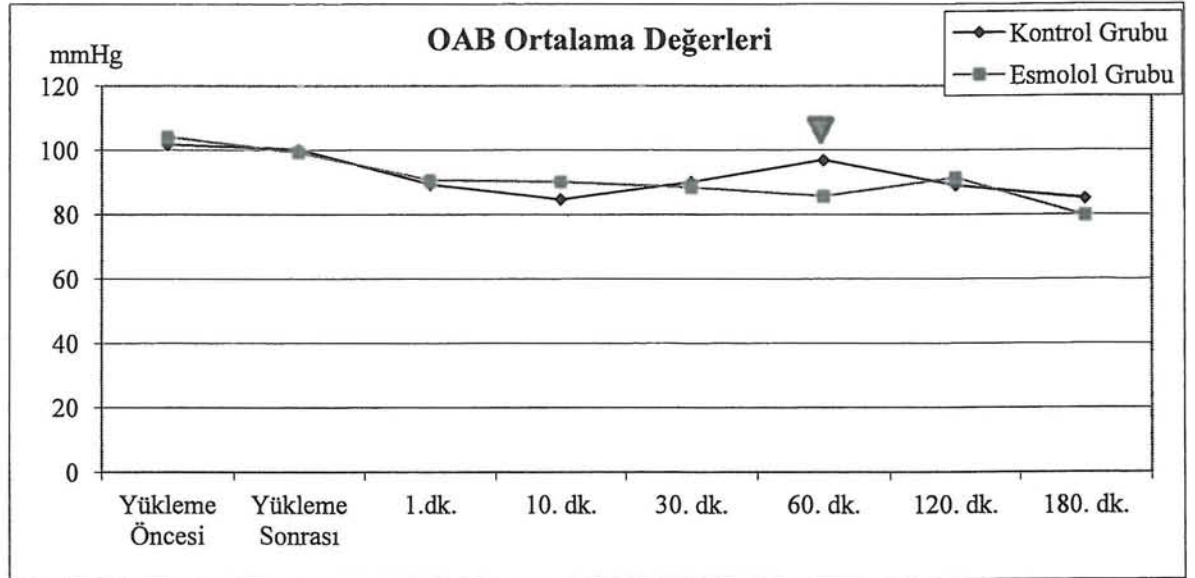
Tablo 11: Preoperatif ve intraoperatif OAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

OAB	Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	T	P
Yükleme öncesi	101,8±11,65	104,25±11,58	-0,67	0,509
Yükleme sonrası	100,35±12,8	99,35±11,04***	0,27	0,793
ES 1. dk.	89,4±23,17	90,7±18,55***	-0,20	0,846
ES 10. dk.	84,75±15**	90,25±15,29***	-1,15	0,258
ES 30. dk.	90,15±16,55	88,5±12,91***	0,35	0,727
ES 60. dk.	97±12,47	85,8±12,67***	2,82	0,008*
ES 120. dk.	89,18±15,04**	91,5±11,92***	-0,51	0,615
ES 180. dk.	85,18±13,27**	79,85±9,46***	1,15	0,264
F	3,46	7,47		
P	0,003	0,0001		

OAB: Ortalama Arter Basıncı, ES: Entübasyon sonrası, * $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada, ** $p < 0,05$ Kontrol grubu içi karşılaştırmada, *** $p < 0,05$ Esmolol grubu içi karşılaştırmada

OAB değerleri ortalamaları Kontrol ve Esmolol grupları arasında karşılaştırıldığında, 60. dk. değerleri Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p = 0,008$), diğer ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Yükleme öncesi OAB değerleri Kontrol grubu içinde, entübasyon sonrası 10. dk., 120. dk. ve 180. dk. OAB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,017$, $p = 0,004$), Esmolol grubu içinde yapılan karşılaştırmada ise diğer tüm ölçüm zamanlarındaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p = 0,023$, $p = 0,0001$).



OAB: Ortalama Arter Basıncı, ▼ $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada

Şekil 7: Preoperatif ve intraoperatif OAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

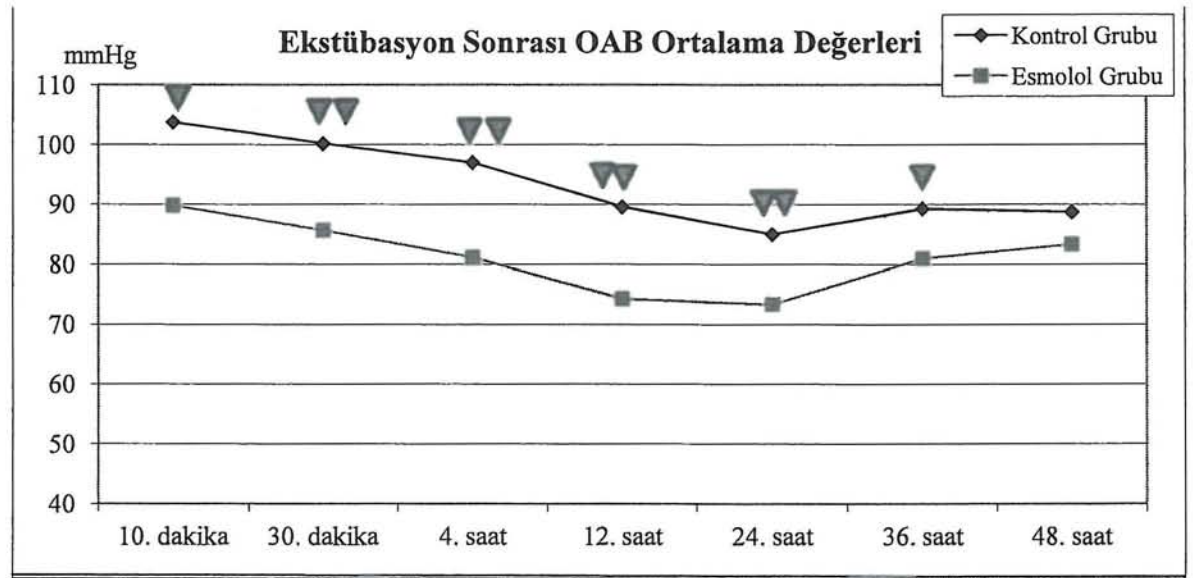
Tablo 12: Ekstübasyon sonrası OAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

OAB-Ekstübasyon Sonrası	Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	T	P
Yükleme öncesi	101,8±11,65	104,25±11,58	-0,67	0,509
10. dk.	103,85±20,89	89,85±14,19****	2,48	0,018*
30. dk.	100,2±18,06	85,7±13,3****	2,89	0,006**
4. saat	97±17,49	81,15±9,37****	3,57	0,001**
12. saat	89,6±14,1***	74,3±9,64****	4,01	0,0001**
24. saat	85,05±10,45***	73,35±10,85****	3,47	0,001**
36. saat	89,3±11,55***	81±12,18****	2,21	0,033*
48. saat	88,75±9,39***	83,4±11,15****	1,64	0,109
F	8,03	7,15		
P	0,0001	0,0001		

OAB: Ortalama Arter Basıncı, * $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ** $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada, *** $p < 0,05$ Kontrol grubu içi karşılaştırmada, **** $p < 0,05$ Esmolol grubu içi karşılaştırmada

Ekstübasyon sonrası OAB ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında 10. dk., 30. dk., 4. saat, 12. saat, 24. saat ve 36. saat değerleri, Esmolol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,033$, $p = 0,0001$).

OAB ortalamaları Kontrol grubu içinde karşılaştırıldığında, ekstübasyon sonrası 12., 24., 36. ve 48. saat değerleri, yükleme öncesi OAB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p = 0,002$, $p = 0,001$), Esmolol grubu içinde ise ekstübasyon sonrası tüm ölçüm zamanlarındaki OAB değerleri yükleme öncesi OAB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,0001$).



OAB: Ortalama Arter Basıncı, ▼ $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ▼▼ $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada

Şekil 8: Ekstübasyon sonrası OAB değerlerinin (mmHg) karşılaştırılması

Tablo 13: Preoperatif ve postoperatif BNP değerlerinin (pg/ml) karşılaştırılması

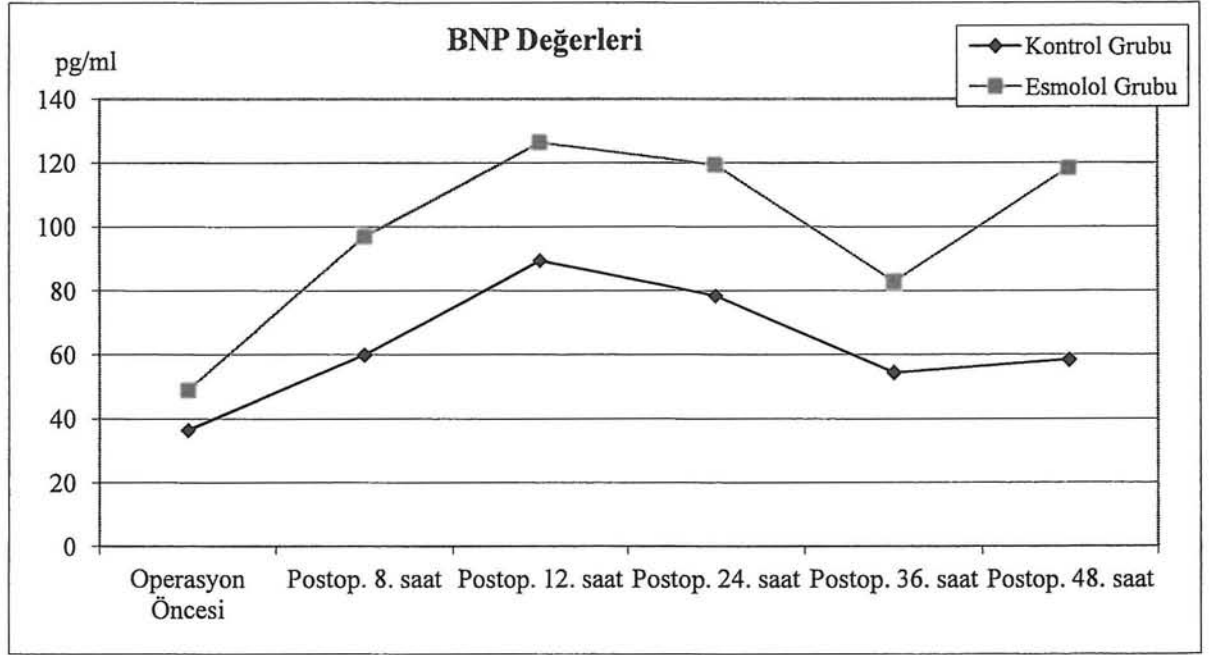
BNP		Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	MW	P
Operasyon Öncesi	Ort±SS	78,3±125,71	135,7±309,62	171,5	0,441
	Median (IQR)	36,5 (15-67,75)	49 (24-113,5)		
Postop. 8. saat	Ort±SS	111,85±139,21	185,25±273,71	138	0,093
	Median (IQR)	60 (39-119,75)*	97 (55,5-207,75)**		
Postop. 12. saat	Ort±SS	130,3±162,19	203,5±214,44	137,5	0,091
	Median (IQR)	89,5 (42,75-156,25)*	126,5 (77-278,75)**		
Postop. 24. saat	Ort±SS	127,45±185,48	169,45±135,89	141	0,110
	Median (IQR)	78,5 (41-109,75)*	119,5 (56,75-289,5)**		
Postop. 36. saat	Ort±SS	103,85±142,49	146,1±130,59	136,5	0,086
	Median (IQR)	54,5 (26,75-125,75)	83 (57,5-240,5)**		
Postop. 48. saat	Ort±SS	121,55±139,05	195,5±189,32	145,5	0,140
	Median (IQR)	58,5 (25,75-143,75)*	118,5 (61,25-317,25)**		
Fr		16,52	26,64		
P		0,006	0,0001		

Postop.: Postoperatif, BNP: Beyin Natriüretik Peptid, * $p < 0,05$ Kontrol grubu içi karşılaştırmada,

** $p < 0,05$ Esmolol grubu içi karşılaştırmada

BNP ortalamaları, Kontrol ve Esmolol grupları arasında tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$).

BNP değerlerinin Kontrol grubu içinde karşılaştırılmasında, postoperatif 8., 12., 24. ve 48. saat değerleri, operasyon öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,023$, $p = 0,006$), Esmolol grubu içinde ise postoperatif tüm ölçüm zamanlarındaki BNP değerleri, operasyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p = 0,03$, $p = 0,004$).



Postop.: Postoperatif, BNP: Brain Natriüretik Peptid

Şekil 9: Preoperatif ve postoperatif BNP değerlerinin (pg/ml) karşılaştırılması

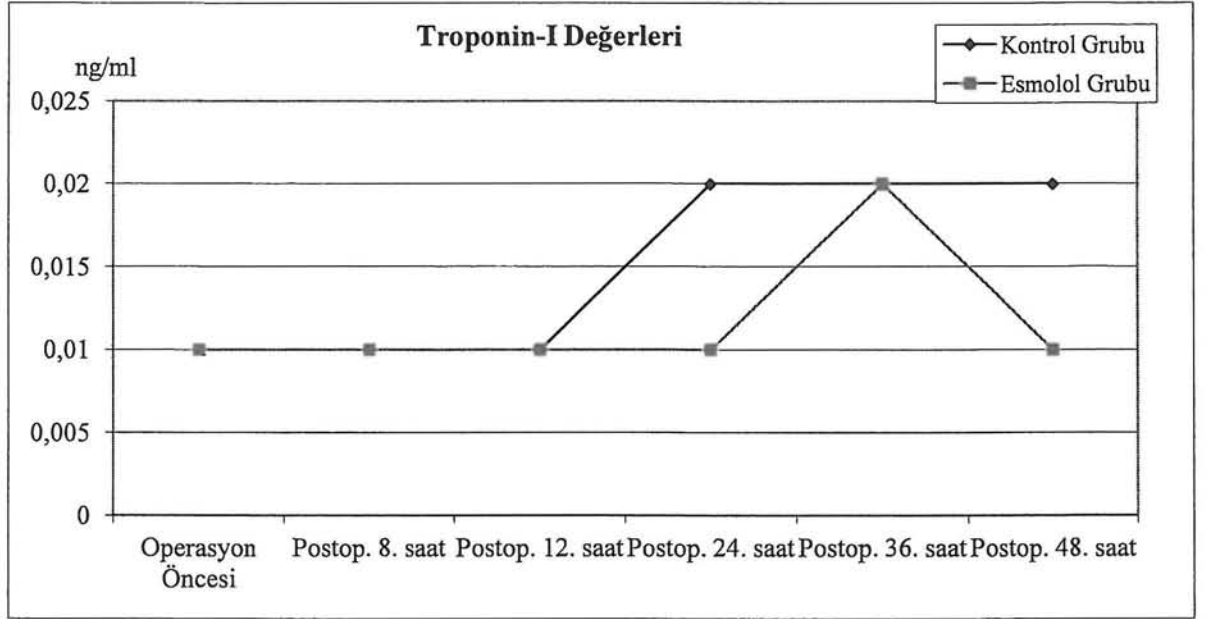
Tablo 14: Preoperatif ve postoperatif troponin-I değerlerinin (ng/ml) karşılaştırılması

Troponin-I		Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	MW	p
	Ort±SS	0,09±0,32	0,02±0,02		
Operasyon öncesi	Median (IQR)	0,01 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,01)	180	0,439
	Ort±SS	0,1±0,3	0,03±0,03		
Postop. 8. saat	Median (IQR)	0,01 (0,01-0,03)	0,01 (0,01-0,03)	185	0,646
	Ort±SS	0,1±0,27	0,06±0,15		
Postop. 12. saat	Median (IQR)	0,015 (0,01-0,05)	0,01 (0,01-0,04)	189	0,747
	Ort±SS	0,08±0,2	0,02±0,03		
Postop. 24. saat	Median (IQR)	0,02 (0,01-0,03)	0,015 (0,01-0,03)	180,5	0,573
	Ort±SS	0,08±0,22	0,02±0,02		
Postop. 36. saat	Median (IQR)	0,02 (0,01-0,04)	0,02 (0,01-0,02)	173	0,442
	Ort±SS	0,08±0,2	0,03±0,02		
Postop. 48. saat	Median (IQR)	0,02 (0,01-0,05)	0,015 (0,01-0,03)	167,5	0,356
Fr		5,26	5,86		
P		0,384	0,320		

Postop.: Postoperatif

Troponin-I ortalamaları, Kontrol ve Esmolol grupları arasında tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$).

Troponin-I değerleri tüm ölçüm zamanlarında Kontrol grubu içinde ve Esmolol grubu içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermemiştir ($p > 0,05$).



Postop.: Postoperatif

Şekil 10: Preoperatif ve postoperatif troponin-I (ng/ml) değerlerinin karşılaştırılması

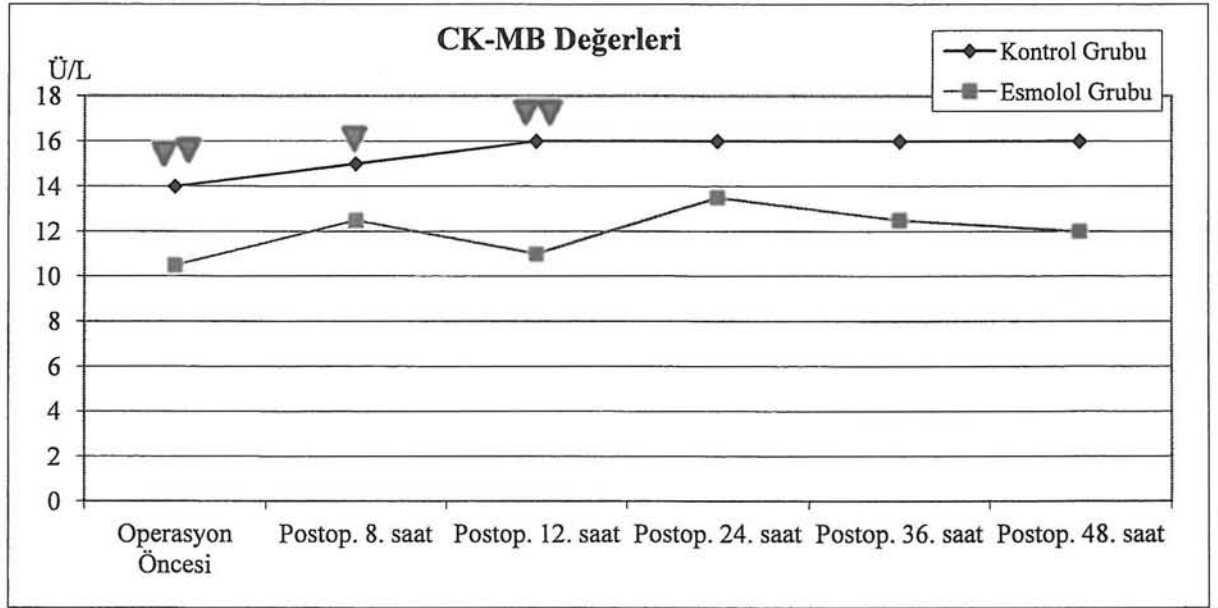
Tablo 15: Preoperatif ve postoperatif CK-MB değerlerinin (Ü/L) karşılaştırılması

CK-MB		Kontrol Grubu	Esmolol Grubu	MW	P
Operasyon Öncesi	Ort±SS	14,7±4,05	13,25±13,83	96,5	0,005**
	Median (IQR)	14 (11,25-16)	10,5 (7,5-12)		
Postop. 8. saat	Ort±SS	18,9±9,73	17,45±16,29	127,5	0,049*
	Median (IQR)	15 (13-20,75)	12,5 (10-16,5)		
Postop. 12. saat	Ort±SS	18,35±9,55	16,35±16,67	102	0,008**
	Median (IQR)	16 (13,25-20)	11 (9,25-14,75)		
Postop. 24. saat	Ort±SS	17,95±8,04	18,5±14,41	153	0,203
	Median (IQR)	16 (14-20)	13,5 (10-20)		
Postop. 36. saat	Ort±SS	17,25±8,73	15,9±8,72	177,5	0,542
	Median (IQR)	16 (11,25-21,25)	12,5 (9,25-23,75)		
Postop. 48. saat	Ort±SS	17,05±9,62	13±4,58	154	0,212
	Median (IQR)	16 (10,25-20,75)	12 (10-15,75)		
Fr		2,65	9,85		
P		0,754	0,062		

CK: Kreatinin Kinaz, Postop.: Postoperatif, * $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ** $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada

CK-MB ortalamaları, Kontrol ve Esmolol grupları arasında karşılaştırıldığında, operasyon öncesinde ve postoperatif 8., 12. saatlerdeki değerleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,049$, $p = 0,005$).

CK-MB değerleri tüm ölçüm zamanlarında Kontrol grubu içinde ve Esmolol grubu içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermemiştir ($p = 0,754$, $p = 0,062$).



CK: Kreatinin Kinaz, Postop.: Postoperatif, ▼ $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada, ▼▼ $p < 0,01$ gruplar arası karşılaştırmada

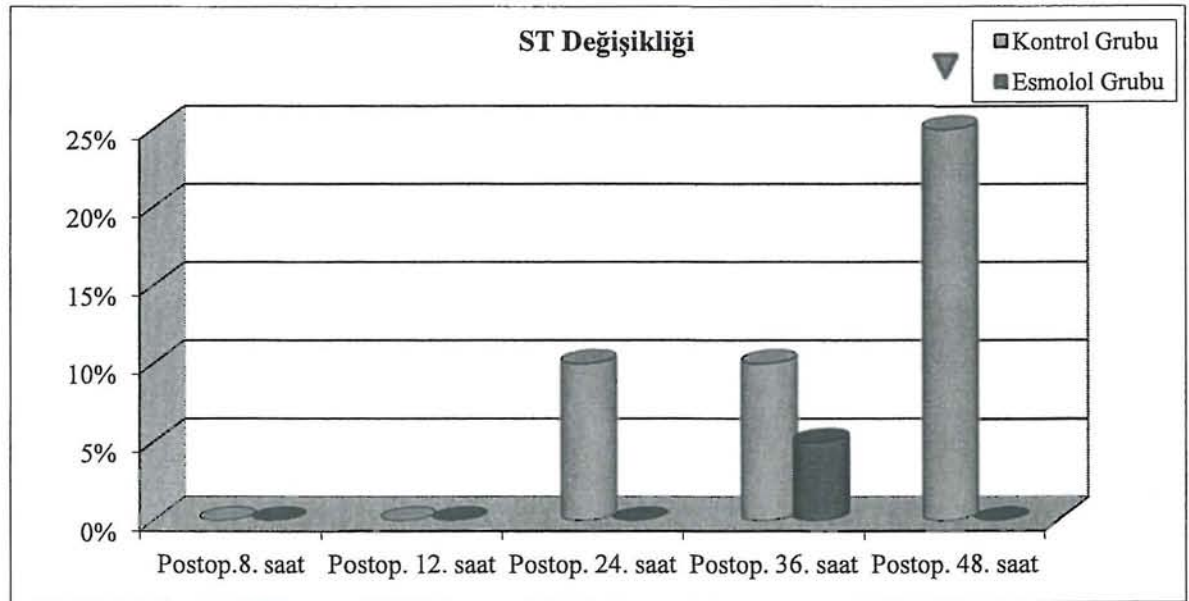
Şekil 11: Preoperatif ve postoperatif CK-MB değerlerinin (Ü/L) karşılaştırılması

Tablo 16: Postoperatif ST değişikliklerinin karşılaştırılması

ST Değişikliği		Kontrol Grubu		Esmolol Grubu		
Postop. 8. Saat	Yok	20	(100%)	20	(100%)	
Postop. 12. Saat	Yok	20	(100%)	20	(100%)	
Postop. 24. Saat	Yok	18	(90%)	20	(100%)	$\chi^2:2,1$
	Var	2	(10%)	0	(0%)	$p=0,147$
Postop. 36. saat	Yok	18	(90%)	19	(95%)	$\chi^2:0,36$
	Var	2	(10%)	1	(5%)	$p=0,548$
Postop. 48. saat	Yok	15	(75%)	20	(100%)	$\chi^2:5,17$
	Var	5	(25%)	0	(0%)	$p=0,017^*$

Postop.: Postoperatif, * $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada

ST değişikliği Kontrol grubu ve Esmolol grubu arasındaki karşılaştırmada, postoperatif 48. saatte Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p = 0,017$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).



Postop.: Postoperatif, $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırmada

Şekil 12: Postoperatif ST değişikliklerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Perioperatif kardiyovasküler morbidite ve mortalite, kardiyak veya nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalarda yaygın ve çözümü maliyetli komplikasyonlar olup, başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olmayan 5000'den fazla hastada yapılan Framingham çalışmasında, kalp atım hızında artışla birlikte kardiyovasküler mortalitede artış gösterilmiştir (43, 44). Bu artış direkt olarak perioperatif taşikardi ile ilişkili olabilmektedir (37).

Palatini ve arkadaşları tarafından yaklaşık 4000 hipertansif hasta üzerinde yapılan (SAB $\geq$ 140 mmHg, DAB $\geq$ 90 mmHg) bir çalışmada artmış kalp atım hızı ile kardiyovasküler mortalite artışı arasında güçlü korrelasyon olduğu saptanmıştır (45). Belirgin iskemik kalp hastalığı olan veya iskemi açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda, perioperatif sempatik uyarı ve kalp atım hızındaki artışın, miyokardiyal oksijen sunumu ve tüketimi arasında dengesizliğe yol açarak miyokardiyal iskemiye neden olabileceği belirtilmiş ve sonuç olarak, beta blokerlerin miyokardiyal oksijen tüketimini ve iskemi derecesini azaltarak postoperatif miyokardiyal infarktüsünü azalttığı görüşü desteklenmiştir (46). 1970'lerin başında beta blokajın anesteziyle uyumlu olduğu görülmüş ve sempatik uyarı sırasındaki hemodinamik stabilizasyona ilave olarak ventriküler aritmi ve miyokardiyal iskemi riskini de azalttığı bildirilmiştir. Sonraki dekadda iki randomize kontrollü çalışma, perioperatif beta blokajın ölüm, miyokard infarktüsü ve sessiz miyokardiyal iskemi riskini azaltarak kısa ve uzun dönemde sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. "American College of

“American College of Physicians”, bunu takiben 1997’de “American College of Cardiology”, “American Heart Association” ve “European Society of Cardiology” kılavuzları, koroner arter hastalığı olan veya risk taşıyan hastalarda nonkardiyak cerrahi öncesi beta blokerler kullanımını önermiştir (47, 39).

Stone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beta bloker profilaksisinin ve anestezi süresince beta bloker uygulamasının klinik yaklaşım haline geldiği belirtilmiş ve anesteziğin tek başına anestezi ve cerrahi girişimler tarafından indüklenen hemodinamik stres cevabını tatmin edici şekilde kontrol edemediği belirtilmiştir (48).

Yaptığımız çalışmada nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalarda perioperatif dönemdeki sempatik aktivasyona bağlı gelişen taşikardinin önlenmesi planlanarak gelişebilecek miyokardiyal iskemiye azaltma amacıyla perioperatif dönemde beta bloker kullanılmıştır ve miyokard iskemi gelişme insidansı araştırılmıştır.

Lindenauer ve arkadaşları, nonkardiyak cerrahi uygulanan 329 hastanedeki 700000’in üzerindeki hastada perioperatif beta bloker tedavisini incelemiştir. Hastanede kalışın ilk iki gününde beta bloker alanlar ve almayanlar karşılaştırılmıştır. Revize Goldman Kardiyak Risk İndeks skoru 3 veya daha fazla olup beta bloker kullanan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha düşük oranda bulunmuştur. Ancak düşük riskli hastalarda (RGKRİ = 0) olası zararlı etkiler ve mortalite daha yüksek oranda görülmüş ve sonuç olarak, yüksek riskli hastalarda beta bloker kullanımının artırılarak hasta güvenliğinin sağlanabileceği belirtilmiştir (49).

Çalışmamıza $RGKRİ \geq 1$ ve Mangano’nun belirlediği kriterlerden en az ikisine sahip hastalar dahil edilmiş olup perioperatif dönemde anestezi indüksiyonu öncesi başlanan beta blokajın miyokardiyal iskemi lehine olan ST değişikliklerini azalttığı saptanmıştır. Morbidite ve mortalite artışı ise gözlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda hedef kalp atım hızı konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. ACC/AHA kılavuzu, nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalarda beta bloker dozunun istirahatte KAH 50-60/dk arasında olacak şekilde titre edilmesini, intraoperatif ve postoperatif dönemde ise KAH’nın < 80 /dk sağlanmasını önermiştir (50, 51).

Mangano ve Wallace arkadaşlarıyla yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, elektif nonkardiyak cerrahi uygulanan 200 hastada, perioperatif atenolol kullanımının miyokardiyal iskemi üzerine etkinliğini araştırmıştır. Çalışmaya periferik vasküler hastalığı, bilinen koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığı için 2 risk faktörüne (65 yaş veya üstü, sigara içiciliği, diyabet, hipertansiyon veya kolesterol seviyesi 240 mg/dl veya üzeri) sahip olan hastalar dahil edilmiş, hedef kalp atım hızı 55-65/dk kabul edilerek hastaların yarısında cerrahiden 30 dk. önce intravenöz atenolol başlanmış ve postoperatif 7 gün devam edilmiştir. Atenololün kısa süreli perioperatif kullanımının kontrol grubuna göre postoperatif miyokardiyal iskemiye % 30, uzun dönemde ise mortaliteyi ise % 55 oranında azalttığını gösterilmiştir (atenolol grubunda mortalite % 10 iken diğer grupta % 21) (23, 37, 38).

Urban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, koroner arter hastalığı olan veya Mangano tarafından belirlenen minör klinik kriterlere sahip, elektif diz artroplastisi uygulanan hastalarda, kalp atım hızı < 80/dk olacak şekilde beta bloker uygulamasının iskemi üzerine etkisi araştırılmıştır. Beta bloker grubuna cerrahi sonrası 1. saatte esmolol intravenöz olarak başlanmış ve postoperatif 1. gün metoprolol ile geçilerek 48 saat devam edilmiş; Holter monitorü ile takip edilen kontrol ve beta bloker grubundaki hastalarda preoperatif ve intraoperatif EKG’de tespit edilen iskemi insidansında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Postoperatif EKG’deki iskeminin ise kontrol grubunda beta bloker grubuna göre anlamlı olarak daha belirgin olduğu, postoperatif dönemdeki iskemi epizodunun ve süresinin beta bloker grubunda daha az olduğu görülmüştür (20).

Raby ve arkadaşları, vasküler major cerrahi uygulanan preoperatif 24 saat Holter monitorizasyonu ile belirgin iskemi tespit edilen 26 hastada kalp atım hızı, tespit edilen iskemik eşiğin % 20 altında veya minimum 60/dk olacak şekilde intraoperatif ve postoperatif 48 saat esmolol uygulaması yapmıştır. Esmolol uygulanan hastalarda postoperatif iskemik epizod daha az sıklıkta ve süresi daha kısa olarak saptanmıştır (52).

Poldermans ve arkadaşları, dobutamin EKO testi ile koroner arter hastalığı tespit edilip vasküler cerrahi yapılan yüksek riskli hastalarda bisoprololün (β -1 AR selektif antagonist) kardiyovasküler olay gelişimine etkisini araştırmışlar, bisoprolol

cerrahiden bir hafta önce başlanmış, preoperatif kalp atım hızı 50-60/dk, perioperatif dönemde ise < 80 /dk olacak şekilde uygulanmıştır. Beta bloker uygulamasına postoperatif 30 gün devam edilmiş ve sonuç olarak, beta blokerlerin perioperatif miyokard infarktüsünü ve kısa dönemde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (53).

Harwood ve arkadaşları, abdominal aortik anevrizma operasyonu uygulanacak 40 hastada, bir grupta KAH < 80 /dk, bir grupta ise KAH < 110 /dk olacak şekilde esmolol kullanımının perioperatif miyokardiyal iskemi üzerine etkisini araştırmıştır. Kalp atım hızı kontrolüne anestezi indüksiyonundan sonra başlanıp cerrahi bitimi sonrası 48 saat devam edilmiş ve perioperatif EKG değişiklikleri monitorize edilmiştir. Miyokardiyal iskemi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup daha geniş hasta gruplarında araştırma yapılması gerektiği kanısına varılmıştır (54).

Priebe çalışmasında agresif beta bloker kullanımının yüksek oranda yan etkiye ve yararlı etkilerde azalmaya neden olduğunu belirtmiştir. KAH'nin en fazla 80/dk olacak şekilde hedeflenmesinin optimal kardiyak koruma ve hasta güvenliği sağlayacağı bildirilmiştir (55).

Çalışmamızda nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalarda Esmolol grubuna indüksiyon öncesi KAH < 80 /dk olacak şekilde esmolol intravenöz bolus ve devamında maksimum 300 μ /kg/dk olacak şekilde infüzyon intraoperatif ve postoperatif 48 saat uygulanmıştır. İntraoperatif dönemde KAH ortalaması kontrol grubunda $72,9 \pm 12,2$ /dk, Esmolol grubunda $65,1 \pm 8,3$ /dk olmakla birlikte entübasyon sonrası 30., 60. ve 120. dk.'larda Esmolol grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Postoperatif KAH ortalaması Esmolol grubunda $72,4 \pm 6,5$ /dk iken kontrol grubunda $88,9 \pm 13,4$ /dk saptanmıştır. Postoperatif tüm ölçüm zamanlarındaki KAH değerleri, esmolol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. İntraoperatif dönemde, postoperatif 8. ve 12. saatlerde iki grupta da ST değişikliği saptanmamıştır. Postoperatif dönemde ST değişikliği 24. ve 36. saatte kontrol grubunda % 10, Esmolol grubunda 24. saatte % 0, 36. saatte % 5 hastada saptanmıştır. Postoperatif 48. saatte ise kontrol grubunda % 25, esmolol grubunda % 0 ST değişikliği saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak Holter monitorizasyonu yapılmadığı için epizod süresi hasta grupları arasında karşılaştırılamamıştır. Sonuç olarak, kalp atım hızının < 80 /dk sağlanmasının

perioperatif dönemdeki miyokardiyal iskemi sayısını azaltabileceği saptanmış ve bu bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hemodinamik instabiliteyle karakterize major cerrahi ve iyileşme sürecinde, bütün potent beta bloker ajanlar için başlangıç dozu ve tekrarlayan dozları belirlemek için protokole ihtiyaç duyulmuştur.

“The European Society of Cardiology” kılavuzunda sistolik arteriyel basıncın 100 mmHg olmasının sonraki dozu vermek için yeterli olduğu önerilmiş, “American College of Cardiology Foundation/American College of Cardiology” kılavuzunda ise hipotansiyon olmamasının sonraki dozun verilmesi için yeterli olduğu belirtilmiştir (25).

Wallace ve arkadaşları oluşturdıkları protokolde sistolik arter basıncının 120 mmHg ve üzerinde olmasını sağlamıştır. Sistolik arter basıncının 100-120 mmHg olarak sağlanması çoğu hastada uygun görülmüş olup hipertansif kalp hastalığı olanlarda bu eşik değerin uygun olmayabileceği belirtilmiştir (47).

Yaptığımız çalışmada kılavuzlarla paralel olarak esmolol idamesi için sistolik arter basıncının ≥ 100 mmHg olması kabul edilmiştir.

POISE (“Perioperative Ischemia Study Evaluation”) çalışmasında beta bloker metoprolol süksinatın, perioperatif miyokardiyal infarktüs insidansını azalttığı gösterilmiştir. Erken preoperatif dönemde beta bloker başlanmasının daha yüksek mortaliteyle sonuçlandığı saptanmıştır. Metoprolol grubunda kontrol grubuna göre inme insidansı iki kat, mortalite ise % 30 artmış olup bu artış kanama, hipotansiyon ve bradikardiyle ilişkili bulunmuştur. Beta blokerlerin titrasyonu beta blokajın perioperatif güvenliğinin ve etkinliğinin artırılması gerektiği vurgulanmıştır (56).

“PCRRT (Perioperative Cardiac Risk Reduction Therapy Protocol)” kılavuzunda cerrahi günü başlanan beta blokerin, beta bloker hiç alınmamasından daha faydalı olduğu belirtilmiştir. Beta blokajın cerrahiden daha önce başlanması akılcı ancak her zaman pratik uygulamaya konamadığı saptanmıştır (47, 57).

Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kısa etkili, intravenöz beta blokerlerin perioperatif kullanımının güvenli, etkin kardiyovasküler koruma sağladığı söylenmiş

ve uzun etkili beta blokerlerin kullanımına bağı gelişen potansiyel hipotansiyondan kaçınılabileceğı belirtilmiştir (23). Son metaanalizler, perioperatif beta bloker uygulamasında esmolol infüzyonunun güvenli bir alternatif olabileceğini önermiştir. Kısa etkili β -1 selektif ilaç olan esmolol kullanımının, spesifik hemodinamik hedefe uygun ilaç titrasyonu yapılarak ilaç dozunun bireyselleştirilmesine izin verdiği belirtilmiştir. Böylece ilaca bağı bradikardiyi ve hipotansiyonu en aza indirerek kardiyak koruma sağlanabileceğı bildirilmiştir (46).

32 randomize kontrollü çalışmayı içeren metaanalizde, esmolol uygulanan hastalarda perioperatif miyokardiyal iskemide anlamlı oranda azalma olduğu gösterilmiş olmakla birlikte esmolol kullanımı, perioperatif dönemde inotropik ajan kullanımında artışa neden olmamış, bradikardi epizodlarının hepsi atropin ile geri döndürülmüş, morbidite ve mortalite artışı rapor edilmemiştir (2).

3766 nonkardiyak cerrahi uygulanmış, 67 kontrollü randomize çalışmayı kapsayan metaanalizde, esmololün beklenmeyen hipotansiyon gelişimine neden olduğu belirtilmiştir. Düşük bolus ve düşük infüzyon dozunun daha az oranda hipotansiyona neden olduğu, esmolol titrasyonu ile hedeflenen kalp atım hızı ve kan basıncı değerine ulaşılabildeğı ve diğ er beta blokerlerle benzer şekilde miyokardiyal iskeminin azaldığı belirtilmiştir (46).

Harwood ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada intraoperatif dönemde esmolol kullanımının, KAH kontrolünde etkili ve güvenli olduğu, postoperatif dönemde ise güvenli ancak daha az etkili olduğunu saptanmıştır (54).

Yaptığımız çalışmamızda hedef kalp atım hızına ulaşmak için intraoperatif dönemde ve postoperatif 48 saat titre edilerek esmolol uygulaması yapılmıştır. Sistolik arter basıncı ve ortalama arter basıncı intraoperatif sadece 60. dk.'da esmolol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış olup diyastolik arter basıncında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Postoperatif dönemde sistolik arter basıncı 10. ve 30 dk.'larda, ortalama arter basıncı postoperatif ilk 36 saatte, diyastolik arter basıncı ise postoperatif tüm zamanlarda, esmolol grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ancak bu değerler hipotansiyon olarak değerlendirilmemiş olup hiç bir hastada inotrop ihtiyacı olmamıştır. Bradikardi atakları atropin ile geri döndürebilmiş

ve ek tedavi ihtiyacı olmamıştır. Böylelikle perioperatif dönemde miyokardiyal iskemiye azaltma amacıyla esmololün güvenle kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Apple ve arkadaşları minör kardiyak hasarı tespit etmek için troponin-I ve CK-MB değerlendirmesi yapmış, sonuçta troponin-I'nın miyokardiyal hasarı belirlemede CK-MB'den daha sensitif olduğu belirtilmiştir (58).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise akut miyokardiyal hasarı belirlemek amacıyla troponin-I, CK-MB ve miyogloblin değerleri karşılaştırılmıştır. Akut miyokardiyal hasarda her üçünde de artış görülmüş olmakla birlikte troponin-I'nın spesifite ve sensitivitesi daha yüksek bulunmuştur. Sonuçta yüksek troponin seviyesinin, geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz miyokardiyal iskemik hasarı belirlemede daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir (59).

Lee ve arkadaşlarının nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalarda yaptığı başka bir çalışmada ise troponinin seviyesinin CK-MB'ye göre major kardiyak komplikasyonlarla korrelasyonunun daha yüksek olduğu ancak miyokardiyal infarktüs gelişen olguların % 13'ünde troponin seviyesinde yükselme olmadığı saptanmıştır (60).

Karabayırlı ve arkadaşlarının çalışmasında, nonkardiyak cerrahi uygulanan, iskemik kalp hastalığına sahip 60 hastaya, preoperatif 30 dk. önce profilaktik beta bloker başlanmış, intraoperatif dönemde devam edilip postoperatif 24 saat sonra ilaç uygulamaları kesilmiştir. Preoperatif ve postoperatif Holter monitorizasyonu, CK-MB ve troponin-I takibi yapılan hastaların 24 saatlik Holter analizleri sonucu postoperatif maksimum ST depresyon süresi, beta bloker grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Perioperatif ST değişikliği görülme oranı kontrol grubunda % 50, beta bloker grubunda % 20 olarak bulunmasına rağmen gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Troponin-I yüksekliği beta bloker grubunda, CK-MB yüksekliği ise kontrol grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur. Hasta sayısı az olması nedeniyle bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı belirtilmiştir (61).

Ellis ve arkadaşları, bilinen koroner arter hastalığı olan veya multipl risk faktörü taşıyan 64 yüksek riskli, nonkardiyak cerrahi uygulanan hastada esmololün ve nitrogliserinin miyokardiyal iskemi/enfarkt üzerine etkisini karşılaştırmıştır. İlaç

infüzyonuna anestezi indüksiyonu öncesinde başlanıp postoperatif 4 saat devam edilmiştir. 48 saat Holter monitorizasyonu yapılmış olup postoperatif 1. ve 3. günlerde troponin-I düzeyleri ölçülmüştür. Sadece 3 hastanın Holter monitorizasyonunda iskemi tespit edilmiş ve 8 hastada miyokardiyal hasar ile uyumlu troponin-I yükselmesi tespit edilmiştir (esmolol grubunda 2, nitrogilserin grubunda 6 hasta). Sonuçta miyokardiyal iskemi prevelansının azaldığı saptanmış ancak esmololün perioperatif miyokardiyal iskemi/enfarkt önlemeye üstünlüğünün gösterilmesi için daha fazla sayıda hasta grubuna ihtiyaç olduğu düşünülmüştür (62).

Zaugg ve arkadaşları, major nonkardiyak elektif cerrahi uygulanan, 65 yaş ve üstü hastaları 3 gruba ayırarak atenololün etkilerini araştırmıştır. Bir grupta herhangi bir beta blokaj uygulanmamış, bir grupta preoperatif ve postoperatif kalp atım hızı 80/dk'nın altında olacak şekilde, bir grupta ise intraoperatif atenolol uygulaması yapılmıştır. Cerrahi sonrası 72 saatlik takipte nöroendokrin stres cevabından bağımsız olarak ileri yaştaki popülasyonda kardiyak troponin-I salınımının perioperatif miyokardiyal iskemiye gösterdiği belirtilmiş olup gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (27).

Yaptığımız çalışmada perioperatif miyokardiyal iskemiye değerlendirme amacıyla biyokimyasal belirteç olarak troponin-I, CK-MB, BNP seviyeleri değerlendirilmiştir. Preoperatif ve postoperatif troponin-I değerleri açısından iki grup arasında ve gruplar içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş ve ST değişiklikleriyle paralellik saptanmamıştır. CK-MB değerleri ise kontrol grubunda esmolol grubuna göre postoperatif 8. ve 12. saatlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ancak bu değerlerde de ST değişikliğiyle ilişki saptanmamıştır.

Leibowitz ve arkadaşları, EF < 40 ve konjestif kalp yetmezliği hikayesi olan, ciddi aort stenozlu 44 hastada yaptıkları çalışmada, 15 hastada postoperatif kardiyak komplikasyon gelişen 15 hastanın tümünde ortalama BNP seviyesinin kardiyak komplikasyon gelişmeyenlere oranla yüksek olduğunu saptamıştır. Nonkardiyak cerrahi uygulanan kardiyak hastalarda perioperatif kardiyak komplikasyonlar açısından BNP seviyelerinin belirleyici olabileceği belirtilmiştir (63).

Yang ve arkadaşları vasküler cerrahi uygulanan nonkardiyak 365 hastada yaptıkları çalışmada, perioperatif kardiyak olay gelişen hastaların BNP değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamıştır (64).

Çalışmamızda postoperatif BNP değerlerinde her iki grupta da operasyon öncesine göre artış olduğu görülmüş ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ST değişikliği ile BNP yüksekliği arasında korrelasyon saptanmamıştır.

SONUÇ

Genel anestezi altında major nonkardiyak cerrahi uygulanan, kardiyak açıdan orta ve yüksek risk taşıyan hastalarda esmolol infüzyonun perioperatif miyokardiyal iskemi üzerine etkisini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmada, esmololün ST değişikliği gelişme insidansını azalttığı saptanmıştır. Ancak esmololün perioperatif miyokardiyal iskemi üzerine etkisini net olarak belirlememiz için daha fazla sayıda hasta gruplarında çalışmalar yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Auerbach AD, Goldman L. B-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: Scientific review. JAMA 2002; 287: 1435-1444.
2. Landoni G, Turi S, Zoccai GB, Bignami E, Testa V, Belloni I, Cornero G, Zangrillo A. Esmolol reduces perioperative ischemia in noncardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia 2009; xa.yimg.com.
3. Wiest DB, Haney JS. Clinical pharmacokinetics an therapeutic efficacy of esmolol. Clinical Pharmacokinetics 2012; 51(6): 347-356.
4. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 2001: 96-106.
5. Snell RS. Klinik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri 1998: 92-101.
6. Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. Eur Heart J Suppl 2003; 5(Suppl G): G3-G-9.
7. Atalar E. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı. 2004: 395-410.
8. Ferrari R. Editorial: Heart rate. Eur Heart J Suppl 2003; 5(Suppl G): G1-G2.

9. Ferrari F, Censi S, Mastroianni F, Boraso A. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl* 2003; 5(Suppl G): G10-G14.
10. Azbel MY. Universal biological scaling and mortality. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12453-12457.
11. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983; 63: 1-205.
12. Kern MJ. Coronary physiology revisited: Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000; 101: 1344-1351.
13. London MJ, Zaugg M, D.E.A.A., Schaub MC, Spahn D. Perioperative β -adrenergic receptor blockade. *Anaesthesiology* 2004; 100: 170-175.
14. Hjalmarson A. Significance of reduction in heart rate in cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 1998; 21(12 Suppl 2): II3-II7.
15. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: A cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006; 27: 2387-2393.
16. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-974.
17. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-182.
18. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-1482.
19. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Can J Anaesth* 1994; 41: R13-R16.
20. Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Kligfield P. Postoperative prophylactic administration of β -adrenergic blockers in

- patients at risk for myocardial ischemia. *Anaesth Analg* 2000; 90: 1257-1261.
21. Ersanlı M. Kalp hastasının kalp dışı cerrahi öncesi değerlendirilmesinde klinik kardiyoloğun yaklaşımı. *Türk Kardiyol Der Arş* 2001; 29: 117-130.
22. Slogoff S, Keats AS. Myocardial ischemia revisited. *Anaesthesiology* 2006; 105: 214-216.
23. Domanski D, Schwarz ER. Is the Perioperative Use of β -Blockers Still Recommended? A Critical Review of Recent Controversies. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2009; 14: 258-268.
24. Schlant RC, Eagle KA. Perioperative evaluation and management of patients with known or suspected cardiovascular disease who undergo noncardiac surgery. RD Alexander et al. *Hurst's The Heart*, 9th edn. New York. Mc Graw-Hill Health Professions Division, 1998: 2243.
25. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Report of American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* 1996; 93: 1278-1317.
26. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM, and the Study of Perioperaitve Ischemia Research Group. *The New England Journal of Medicine* 1990; 323: 1781-1788.
27. Zaugg M, Taglient T, Lucchinetti E, Jacobs E, Krol M, Bodian C, Reich D, Silverstein J. *Anaesthesiology* 1999; 91: 1674-86.
28. Breslow MJ, Jordan DA, Christopherson R, et al. Epidural morphine decreases postoperative hypertension by attenuating sympathetic nervous system activity. *JAMA* 1989; 261: 3577-3581.

29. Schouten O, Bax JJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, Poldermans D. Pro: Beta-Blockers Are Indicated for Patients at Risk for Cardiac Complications Undergoing Noncardiac Surgery. *Cardiovascular Anaesthesia* 2007; 104: 8-10.
30. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: Facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 90-100.
31. Doğu H, Doğu D. Nonkardiyak Cerrahi Uygulanacak Kardiyak Hastalardaki Perioperatif Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi Cilt XII* 2001: 120-125.
32. London MJ. Cardiovascular problems in noncardiac surgery. *Current Opinion in Critical Care* 2009; 15: 333-341.
33. Metzler H, Gries M, Rehak P, Lang TH, Fruhwald S, Toller W. Perioperative myocardial cell injury: The role of troponins. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78: 386-390.
34. Schouten O, Hoeks SE, Goei D, Bax JJ, Verhagen JJM, Poldermans D. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of perioperative and long-term outcome after vascular surgery. *Journal of vascular surgery* 2009; 49: 435-442.
35. Maisel AS. B-type natriuretic peptid (BNP) levels: Diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: 13-18.
36. Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 305-311.
37. Akhtar S, Barash PG. Significance of beta-blockers in the perioperative period. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2002; 15: 27-35.

38. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N. Eng J Med* 1996; 335: 1713-1720.
39. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery; European Society of Cardiology (ESC); Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-2812.
40. Lopez-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362.
41. Maisel WH, Friedman PL. Esmolol and other intravenous beta-blockers. *Cardiac Electrophysiology Review* 2000; 4: 240-242.
42. Wiest D. Esmolol: A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 190-202.
43. Wiesbauer F, Schlager O, Domanovits H, Wildner B, Maurer G, Muellner M, Blessberger H, Schillinger M. Perioperative β -Blockers for Preventing Surgery-Related Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth and Analg* 2007; 104: 27-41).
44. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-1494.
45. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603-610.

46. Yu SKH, BHSc, Tait G, Karkouti K, Wijesundera D, McCluskey S, Beattie S, FRCPC. The safety of perioperative esmolol: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Analg* 2011; 112: 267-281.
47. Editorial view. Challenges of β -blockade in surgical patients. *Anaesthesiology* 2010; 113: 767-771.
48. Stone JG, Khambatta HJ, Sear JW, Foëx P, Phil D. Beta-Blockers: Must We Throw the Baby Out with the Bath Water? *Anaesth and Analg* 2009; 108: 1987-1990.
49. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi D, M.B., B.S., Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 349-361.
50. Fleischer LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF. ACC /AHA 2006 Guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy- A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task force on Practice Guidelines (Writing committee to update the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *Anesth Analg* 2007; 104: 15-26.
51. Biccard BM, Sear JW, Foëx² P. Meta-analysis of the effect of heart rate achieved by perioperative beta-adrenergic blockade on cardiovascular outcomes. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 100(1): 23-28.
52. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, Whittemore AD. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anaesth Analg* 1999; 88: 477-482.

53. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-1794.
54. Harwood TN, Butterworth J, Prielipp RC, Royster RL, Hansen K, Pionk G, Dean R. The safety and effectiveness of esmolol in the perioperative period in patients undergoing abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 555-561.
55. Priebe HJ. Perioperative β blocker therapy. IARS Review Course Lectures 2003; 60-66.
56. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Cina C, Jacka MJ, Montori VM, Bhandari M, Avezum A, Cavalcanti AB, Giles JW, Schricker T, Jakobsen CJ. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-1847.
57. Wallace A, Selwyn AU, Brian CA. Association of the pattern of use of Perioperative β -Blockade and Postoperative Mortality. *Anaesthesiology* 2010; 113: 794-805.
58. Apple F, Falahati A, Paulsen P, Elizabeth M, Sharkey S. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997; 43(11): 2047-2051.
59. Feng YJ, Chen C, Fallon JT, Lai T, Chen L, Knibbs DR, Waters DD, Wu AH. *American Journal of Clinical Pathology* 1998; 110(1): 70-77.
60. Lee T, Thomas E, Ludwig LE, Sacks D, Johnson PA, Donaldson MC, Cook F, Peda A, Kuntz KM, Goldman L. Troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1996; 77(12): 1031-1036.

61. Karabayırlı S, Özatamer O, Batislam Y, Korkmaz T. İskemik kalp hastalığı olan ve nonkardiyak elektif cerrahi planlanan hastalarda profilaktik β -adrenerjik bloker ve nitrogliserin uygulamasının iskemi üzerine etkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2006; 59: 168-174.
62. Ellis JE, Lobato E, Fleisher LA, Thomas Z, B.S, RenoK. Randomized trial of esmolol vs. nitroglycerin for myocardial ischemia/infarction prophylaxis during high-risk noncardiac surgery. Anesthesiology 2002; 96: A210.
63. Leibowitz D, Planer D, Rott D, Elitzur Y, Chajek-Shaul T, Weiss AT. Brain natriuretic peptid levels predict perioperative events in cardiac patients undergoing noncardiac surgery: A prospective study. Cardiology 2008; 110: 266-270.
64. Yang J, Choi J, Ki YE, Kim D, Rang J. Plasma N-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide is predictive in patients undergoing vascular surgery. Korean J Intern Med 2012; 27(3): 301-310.