

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KORONER ARTER CERRAHİSİ PLANLANAN
TİP 2 DİYABETES MELLİTUS OLGULARINDA
ESMOLOL VE MAGNEZYUMUN
KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU VE HEMODİNAMİ
ÜZERİNE ETKİLERİ
UZMANLIK TEZİ
Dr. M. Engin YAPICI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç. Dr. A.Kadir BUT

MALATYA – 2006

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KORONER ARTER CERRAHİSİ PLANLANAN
TİP 2 DİYABETES MELLİTUS OLGULARINDA
ESMOLOL VE MAGNEZYUMUN
KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU VE HEMODİNAMİ
ÜZERİNE ETKİLERİ
UZMANLIK TEZİ
Dr. M. Engin YAPICI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç. Dr. A.Kadir BUT
İÇİNDEKİLER

- 1-Giriş ve Amaç 1**
- 2-Genel Bilgiler 2**
 - 2.1. Diyabetes Mellitus (DM) 2
 - 2.1.1. Cerrahi Stres ve DM 3
 - 2.1.2. Diyabetik Hastaların Preoperatif Değerlendirilmesi 4
 - 2.1.3. DM’de Anestezi Uygulaması 8
 - 2.2. Magnezyum 10
 - 2.2.1. Fizyolojik Etkiler 10
 - 2.2.2. Metabolizma 11
 - 2.2.3. Klinik Kullanım 11
 - 2.2.4. Kardiyovasküler Sistemdeki Etkisi ve Kullanımı 12
 - 2.2.5. Kalp Cerrahisinde Kullanımı 13
 - 2.3. Esmolol 14

- 2.3.1. Metabolizma 14
- 2.3.2. Klinik Farmakoloji 15
- 2.3.3. Supraventriküler Taşikardilerde Kullanım 15
- 2.3.4. İntraoperatif Taşikardi ve Hipertansiyonda Kullanım 16
- 2.3.5. Miyokardiyal İskemide Kullanım 16
- 2.3.6. Kalp Cerrahisinde Kullanım 17

3-Gereç ve Yöntem 18

4-Bulgular 23

5-Tartışma 30

6-Sonuç 34

7-Özet 35

8-Summary 37

9-Kaynaklar 39

ŞEKİL-TABLO DİZİNİ

Genel Bilgiler

Şekil 1. Esmololun kimyasal yapısı 14

Gereç ve Yöntem

Tablo 1. Çalışmada kullanılan ilaçlar 19

Tablo 2. GİK protokolü 20

Bulgular

Tablo 1. Demografik ve cerrahi veriler 25

Tablo 2. Hemodinamik değişiklikler (KH, OAB, SVB, Kİ) 26

Tablo 3. Hemodinamik değişiklikler (OPAB, PKKB, SVRİ, PVRİ) 27

Tablo 4. Kan şekeri ve kullanılan GİK solüsyon miktarları 28

Tablo 5. İntraoperatif komplikasyonlar 29

Tablo 6. Postoperatif veriler 29

1

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter cerrahisi sırasında perioperatif dönemde birçok komplikasyonla karşılaşmakta ve bunlarla mücadele edilmektedir. Tip 2 diyabet mellituslu (DM) olgularda karşılaşılan komplikasyon sıklığı ve şiddeti daha fazla olmaktadır. Tip 2 DM'li olguların perioperatif dönemde kan şekeri regülasyonunun sağlanması gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde veya tedavisinde önemli bir etkidir (1).

Kan şekeri regülasyonunda en sık tercih edilen yöntemler insülin, glukoz-insülinpotasyum (GİK) solüsyonu veya insülin + GİK solüsyonu infüzyonudur (2).

Son zamanlarda esmolol ve magnezyum sülfat bilinen olumlu kardiyak etkilerinden dolayı koroner arter cerrahisinde sıklıkla kullanılmaya başlanan ajanlardır (3, 4). Ancak bu ajanların DM'li olguların kardiyak cerrahisindeki etkileri net değildir. Bu çalışmanın amacı tip 2 DM'li olguların kardiyak cerrahisinde GİK'le birlikte esmolol veya magnezyum sülfat kullanımının; kan şekeri regülasyonuna ve hemodinamik parametrelere etkilerini araştırmaktır.

2

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

DM en yaygın metabolik hastalıktır ve insidansı her geçen yıl artmaktadır.

Birçok yeni sınıflandırma; insülin rezistansı ve glukoz transport mekanizmalarını, perioperatif periyottaki klinik bakışları ve son terapotik yaklaşımları (özellikle yeni oral hipoglisemik ajanları) dikkate almaktadır.(5) Amerikan Diyabet Kurulu ve Dünya Sağlık Örgütü'nün yeni sınıflandırması (6):

1. Tip 1 (İnsülin bağımlı DM, IDDM): İmmun mediatörlerin beta-hücrelerinin fonksiyonlarını bozmasıyla insülin yetersizliğine yol açması olarak tanımlanır. Tip 1 DM insidansı, erkekleri ve kadınları eşit şekilde ve çoğunlukla gençleri etkiler, prevalansı % 0.4'tür.

2. Tip 2 (İnsülin bağımlı olmayan DM, NIDDM): Erişkin dönemde başlar ve insülin rezistansı patogenezindeki major faktördür (7). Tip 2 DM insidansı % 6.6 olup 65 yaş üstü populasyonda % 8'e ulaşır. Tip 2 DM'li olguların dünyadaki sayısının 2000'de 150 milyon olduğunu bildirmekte ve 2010'da 213 milyona çıkacağını tahmin edilmektedir. Tip 2 DM'li hastalarda sıkı bir glikoz kontrolü ile son organ hasarları azalmaktadır (8, 9).

3. Tip 3: Beta-hücre fonksiyonunun değişik genetik bozukluklarını ve ekzokrin pankreas hastalıklarına yol açan ilaç, kimyasal nedenler ve enfeksiyonları içeren geniş spesifik diyabet tiplerini kapsar.

4. Tip 4: Çoğunlukla 24-30. haftada görülen, gebeliklerin % 4'ünde rastlanan (% 30-50'sinde 10 yıl içinde Tip 2 DM gelişir) diyabet tipidir. Bu konuda sorumlu

3 faktörler; genetik defektler, insulün rezistansı, glukoz transport ve hücre kullanımını ile ilgili patolojilerdir (10).

2.1.1. Cerrahi Stres ve DM

İnsulün kullanımı ile ilgili gelişmeler (insan insulünleri, yeni modifiye edilmiş insulünler), glukoz monitorizasyonu ve sabit infüzyon teknikleri, perioperatif periyotta kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinde yeni ufuklar açmıştır (11). Cerrahi planlanan DM'li olgularda kan glukoz seviyesinin kontrolü ve son organ hasarlarının araştırılması preoperatif dönemde en önemli hedefleri oluşturur (12-15). Cerrahi stresin neden olduğu hiperglisemide; kan-glukoz seviyesini düşüren tek hormon olan insülünün sentezinin bir defekti ile bütün karşıt düzenleyici hormonların (glikojen, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) eşzamanlı bir artışı sorumludur (5). Epinefrin glikojen salınımını uyarır ve beta hücrelerin aktivitesini inhibe ederek insülün sentezinde azalmaya yol açar. Glikojen, hipoinsülünizmin sebep olduğu ve kortizol tarafından devam ettirilmiş ve arttırılmış hiperglisemiyi güçlendirir (16). Postoperatif periyot süresince hipergliseminin devamlılığı ve dirençliliği; insüline karşı bir duyarsızlık veya yanıt vermede bir eksikliği gösterir ve bu durum tip 2 DM'de daha önemlidir (17). İnsülün rezistansı bütün dokuları ve metabolik sistemleri yakından ilgilendirir. Bununla birlikte insüline olan duyarlılık farklı dokularda değişiklik gösterir. Örneğin karaciğerde insülün duyarlılığı bir miktar azalırken periferel dokularda bu duyarlılık neredeyse hiç yoktur (5). İnsüline olan duyarsızlığın mekanizması, glukoz taşınmasının defektine bağlıdır. Cerrahiden sonra, kasta insülün-uyarımlı glukoz taşınması; GLUT-4 reseptör translokasyonunun baskılanması veya azalmasından dolayı yarıya inmiştir (18). İnsülün rezistansında görev alan mediyatörlerin etkileri net değildir. Cerrahi sonrası insülün rezistansı; katekolaminler, glikojen veya kortizolün eşzamanlı bir artışından bağımsız

olarak da oluşabilir (19, 20). Hipokalorik beslenme ve yatak istirahati gibi diğer faktörler de cerrahi sonrası insülin rezistansına katkıda bulunabilirler (21). Cerrahi sonrası, glukoz metabolizması aynı zamanda lipidlerin ve proteinlerin metabolizmaları ile düzenlenir. Trigliseritlerin lipolizi, plazmadaki gliserolün ve nonesterifiye yağ asitlerinin (NEFA) serbest kalmasına sebep olarak artar. Gliserol, hepatik fosforilasyondan sonra neoglukogenez döngüsüne katılır. NEFA, postoperatif periyot süresinde, mevcut kalorinin %75-90'na denk gelen enerji substratlarınının major bölümünü temsil eder. İnsülin lipolizi inhibe eder, aksine lipojenezi uyarır (5). Postoperatif periyotta, akut faz proteinlerinin hepatik sentezi artmasına rağmen katabolizma bu artıştan daha fazla olmaktadır (22). Nitrojen dengesi; cerrahinin önemi,

4

komplikasyonları ve aynı zamanda preoperatif beslenme durumu, yaş ve cinsiyet ile ilişkili olarak, enerji ve protein artışına rağmen negatif kalır. Protein katabolizması yara iyileşmesi ve immun sistem üzerinde önemli sonuçlara sahiptir. Artmış enerji üretimi ve protein katabolizması hormonal stres yanıtına bağlıdır. DM'li olgularda, metabolik bozulmalar artar ve bunların hepsi postoperatif morbiditeden sorumludur (5).

2.1.2. Diyabetik Hastaların Preoperatif Değerlendirilmesi

Risk Değerlendirilmesi

Klasik olarak, diyabetik komplikasyonların patogenezinde rol oynayan faktörler şu şekilde sıralanabilir (23);

- Spesifik olmayan bir makroanjyopati
- Böbrek, kalp ve retinayı etkileyen, daha spesifik mikrovasküler lezyonlar
- Kalp, gastrointestinal ve üriner sistemle bağlantılı otonomik bir nöropati
- Bağ dokusundaki defektlerden sorumlu kollajen anomaliler.

Preoperatif değerlendirme, cerrahi öncesi diyabetik hastaların idaresindeki en önemli basamaktır. Diyabetik komplikasyonların araştırılması hedef organlara yöneliktir (5).

A) Kardiyovasküler risk değerlendirilmesi

Diyabetik hastalarda gözlemlenen ana kardiyovasküler problemler; koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon, ventriküler fonksiyon bozukluğu, kardiyak disotonomi ve bazı ani ölüm vakalarını içermektedir (24). Geniş populasyonlu (100000) hastadan oluşan bir meta-regresyon analizi, kan-glukoz konsantrasyonu ve kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki göstermiştir (25).

a) Diyabetik koroner arter hastalığı

Operasyon süresince, diyabetik hastalar kardiyak iskemi açısından yüksek riskli hasta grubu olarak düşünülmelidir. MI iki kat daha sık görülür ve yaşlı diyabetik hastalardaki ölümün ana nedenini oluşturmaktadır (5). Miyokardiyal iskemi ve infarktüs, kardiyak otonom nöropatiyle (KON) karakterize olan kalbin denervasyonundan dolayı fark edilemeyebilir (26). Bu durum kalbin strese olan adaptasyonunu bozabilir. Diyabetik hastalarda KAH tanısını saptamak zordur (27). Standart EKG zayıf tahminsel değere sahiptir, çünkü anomaliler tutarsızdır. Çalışmalar, yetişkin diyabetiklerin % 15-60'ının, KAH semptomu olmaksızın, anormal eforlu EKG'ye ve KAH ile orantılı olarak sintigrafideki miyokardiyal perfüzyon değişikliklerine sahip olduklarını göstermiştir. Bu durumlarda, koroner anjiyografi sadece hastanın tedavisinde bir değişikliğe neden olabiliyorsa yapılır (28).

5

b) Hipertansiyon

Tip1 veya Tip 2 DM'li hastaların % 29-54'ünde hipertansiyon olduğu bildirilmiştir (29). Başlangıçta, mekanizma esansiyel hipertansiyona benzerdir. Plazma renin aktivitesi diyabetik hastalarda klasik olarak düşük olmasına rağmen angiotensin II'ye bağlı olarak gelişir. İkinci aşamada, kollajen proteinlerinin glikozilasyonunun bozulması damar duvarının esnekliğinde bir azalma ile sistolik bir hipertansiyona sebep olabilir. Glomerüloskleroz ve diyabetik nefropati geliştiği zaman, hipertansiyon kalıcı hale gelir. Tedavi, diüretikler ve beta-bloker ajanların yerine, alfa blokeri, kalsiyumkanal blokeri ve anjiotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörleri üzerine temellenmiştir (30).

c) Diyabetik kardiyomiyopati

Spesifik bir kardiyomiyopatidir, herhangi bir hipertansiyon veya iskemik kardiyopati olmaksızın gelişebilir (31, 32). Doppler ekokardiyografiyi kullanan birkaç çalışma diyabetik hastada sessiz kardiyomiyopatinin varlığını göstermiştir (33). Sol ventriküler fonksiyonunun doppler ekokardiyografi kullanılarak yapılan bir değerlendirmesinde, diyabetik hastada gözlemlenen bozulmanın, azalmış bir kontraktilite veya artmış bir afterloaddan daha ziyade sol ventriküler doluşun yetersizliğinden kaynaklandığını göstermiştir (34). Diyastolik anormalitelerin şiddeti mikroanjyopati, özellikle retinopati ve nefropati ile koreledir (35).

d) Kardiyak otonomik nöropati

Otonomik nöropati DM'nin major bir komplikasyonudur. KON, hipertansiyonu olan diyabetiklerin % 20-40'ında görülür. Periferel damarlar, afferent ve efferent kalp liflerinin dejenerasyonu; ağrısız miyokardiyal iskemi ve infarktüsün, egzersiz ve strese bağlı bozulmuş bir kardiyovaskuler cevabın oluşmasına neden olur. KON; yaş, DM'nin süresi veya mikrovaskuler komplikasyonların şiddetinden bağımsızdır. KON'un intraoperatif kardiyovaskuler morbiditeyi arttırdığı düşünülmektedir (36).

Barorefllekslerin bozulmasından dolayı hemodinamik istikrarsızlık; özellikle kardiyopati veya KAH varlığında diyabetik hastalar tarafından iyi bir şekilde tolere edilemez. Anestezi indüksiyonu ve trakeal entubasyon, diyabetik hastada, taşikardiye veya hipertansiyona sebep olmayabilir, fakat kardiyak output değişikliklerine (37) ve hipotansiyona (38) neden olabilir. Bunun ötesinde hemodinamik istikrarsızlık sabit değildir (39). İstirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon ve kardiyovasküler refllekslerin kaybı KON için önemli işaretlerdir ve preoperatif inceleme ile kolaylıkla gösterilebilir. KON için tarama testleri yatak başı kardiyovasküler otonomik fonksiyonu

6

değerlendirmek için rutin bir şekilde kullanılabilir (40, 41). Kalbin parasempatik innervasyonu (pnomogastrik veya vagus siniri), valsalva manevrası ve solunumsal sinusal disritminin varlığı ile değerlendirilebilir. Sempatik kardiyak fonksiyonundaki değişimler ortostatik hipotansiyon ile gösterilebilir. Hipotansiyonun şiddeti, "baş yukarı" pozisyonunda oluşan diyastolik basınçta bir azalma ile değerlendirilebilir (40).

B) Nörolojik risk değerlendirilmesi

Diyabetik nöropati, otonomik fonksiyonun yanı sıra, periferel duyu ve motor sinirlerini etkileyebilir (40). Mide ve mesane parezisi gibi diğer visseral fonksiyonlardaki değişimleri de anestetik idare için önemlidir. Diyabetik nöropatinin patogenezi kısmen net değildir, fakat myoinositol geri alımının sinirsel inhibisyonunun; sodyum-potasyum ATPaz aktivitesinin bir eksikliğine, bozulmuş hücresel sodyum permeabilitesine ve nöral disfonksiyona sebep olarak patogeneizde rol oynadığı bildirilmektedir (5). Sinir iskemisi endonöral ödeme bağlı olarak vasa nervorum'un

kronik kompresyonunun sonucu oluşabilir. Sinir ödemine ve sonrasında sinir iskemisine, sorbitolun birikimi neden olur, bu durum diyabetik nöropatinin patogenezinde hem metabolik hem de vasküler mekanizmalar olduğu kabul edilen hipotezi destekler (42).

a) Periferik nöropati

Mono veya polinöritli periferik nörolojik tutulumlar siktir (43). Tip 2 DM tanısı konulduğunda, hastaların % 7.5'i zaten klinik semptomlara sahiptirler ve % 15'i elektromiyografik bozulmalar gösterirler. 25 yıllık süreçten sonra, klinik semptomlar diyabetik hastaların % 50'sinde mevcuttur ve mortalite bir periferik nöropati varlığında, 10 yılda % 10'dan % 27'ye yükselir (43). Anestezi süresince, hastanın pozisyonu ile ilişkili sinir kompresyon riski artmıştır (44).

b) Otonomik nöropati

Kardiyak disfonksiyonun yanı sıra, otonomik nöropati, özefagial motilite ve alt sfinkter tonusundaki azalma ile ilişkilendirilmiş ve böylece indüksiyon süresince ve postoperatif periyot boyunca regurjitasyon ve kusma riskinin artmış olması ve diyabetik gastroparezisten dolayı anestezik kazalara neden olabilmektedir (5). Gastroparezis, vagal denervasyonla ilişkilendirilmiş ve geç gastrik boşaltmayı (esasen katı parçacıklar için), azalmış peristaltizm ve gastrik stazi içermektedir (45). Gastroparezisde, preoperatif açlık süresini uzatma veya dolu mideli hasta için kullanılan bir metoda benzer indüksiyon uygulamayı gerektirir. Postoperatif periyotta, gastrik boşalma motilin benzeri faktör gibi davranan eritromisin ile hızlandırılabilir (46).

7

C) Respiratör risk değerlendirilmesi

Hastalığın erken bir aşamasında, solunum fonksiyonunun bozulması hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'lilerde görülür. Diyabet öncesi durumda bile mevcuttur (47). Diyabet kötü bir şekilde kontrol edilirse, yüksek bir glikozile HbA1c plazma düzeyi gözlenmekte ve pulmoner fonksiyon bozukluğu, normal değerlere yakın bir glikozile hemoglobin düzeyi olan doğru tedavi edilmiş bir kontrol grubundan daha fazla gözlenmektedir (48). Hipoksi ve hiperkapniye olan tepkinin yanı sıra öksürüğe olan reaktivitede azalma gözlenir. Solunum fonksiyon testlerinde; azalmış tidal volüm ve zorlu ekspiratuvar ventilasyon (FEV), karbon monoksit diffüzyonunun bozulması, akciğer elastisitesinin kaybı ve taşıma kapasitelerinin değişimleri gözlenmektedir (49).

D) Renal risk değerlendirilmesi

Diyabetik hastada, intrensek renal hastalık, glomeruloskleroz ve renal papiller nekrozu gözlenir ve perioperatif periyotta akut renal yetmezlik riski artmıştır (5). Renal bozukluğa katkıda bulunan major faktörler; hemodinamik bozukluk, azalmış böbrek perfüzyonu, ürosepsis ve idrar stazıdır (5). Üriner enfeksiyon ameliyat olan diyabetik hastada görülen en yaygın postoperatif komplikasyondur (50). Renal yetmezlik, % 7 insidans ile en sık olan major komplikasyondur (51). Mikroalbuminüri, Tip 2 DM'li bir hastada, proteinürinin erken bir göstergesidir (52).

E) Metabolik risk değerlendirilmesi

Bugün daha erken tanı, hipoglisemik ajanlarla daha iyi kan şekeri kontrolü ve standardize edilmiş protokoller, Tip 2 diyabet için azalmış bir morbidite ve mortaliteye yön verebilir (53). Perioperatif olarak, çok nadir durumda gerekli olan, kan glukozunun sıkı kontrolü ile normal değerlere yakın tutulmasının, sonucu iyileştireceğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (54). Buna karşın, kan şekerinin sıkı bir kontrolü hipoglisemiye sebep olabilir ki bu durum da, devam eden ve önemsenmemiş

hipoglisemi olaylarındaki major serebral komplikasyonların riskinden ve uyaran semptomların (terleme, halsizlik, mide ağrısı) eksikliğinden dolayı, anestezi altındaki hastada özellikle tehlikelidir (5). Hiperglisemi sadece hiperosmolarite, poliüri ve dehidratasyona sebep olduğunda zarar verebilir. İstisna olarak, cerrahi müdahale diyabetik ketoasidoza neden olabilir. Cerrahiye olan endokrin yanıt, yara iyileşmesinde bir bozulmaya ve diyabetik hastalardaki artmış enfeksiyon riskine sebep olan protein katabolizmasına neden olur (5).

8

F) İmmun ve enfeksiyöz risk değerlendirilmesi

Diyabetik hastaların enfeksiyona karşı duyarlılıkları iyi bilinmektedir (13). Major hiperglisemi, kısa bir periyot bile olsa, mikroorganizmaların (bakteri ve mantar) üremesini kolaylaştırır. Diyabetik dengesizlik bağışıklık sistemini baskılar. Diyabetik hastada immün fonksiyonun postoperatif dönemde bozulmasının mekanizması henüz tamamıyla açıklanmamıştır, fakat polinükleer lökosit (PNL)'lerin kemotaksisi ve lökosit fonksiyonunda değişmeler oluşmasıyla ilgili olabilir, muhtemelen multifatoriyeldir (55, 56). Nötrofil bakterisit fonksiyonun bozulması ile kan şekeri kontrolü arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (57). Buna karşın, insülin infüzyonunun, kardiyak cerrahisi planlanan diyabetik hastada nötrofil fonksiyonu iyileştirdiği gözlenmiştir (58, 59).

2.1.3. DM'de Anestezi Uygulaması

Perioperatif periyot boyunca metabolik durumun sıkı kontrolü, diyabetik olguların anestezi idaresine pozitif katkı yapar ve anestezi ile hormonal stres tepkisi kontrol edilir.

2.1.3.1. Rejyonel anestezi

Epidural anestezi, segmental düzeye bakmaksızın, katekolamin salgısını bloke eder (60). Epidural blok sadece splanknik sinirleri, adrenal medulla ve karaciğeri içine alarak, T8-T10'a varırsa, keton cisimleri ve kan glukozunun artışı önler (61). Diyabetik KAH olan olgularda epidural anestezinin, periferal vasküler cerrahisi öncesinde oksijen tüketimini azalttığını görmek ilginçtir (62). Postoperatif periyot boyunca, epidural analjezinin devam ettirilmesi protein katabolizmasını azaltmaktadır (63).

2.1.3.2. Genel anestezi

Cerrahiye olan metabolik ve endokrin stres tepkisi, yüksek opioid dozları ile de inhibe edilebilmektedir (64). Ancak bu inhibisyon intraoperatif periyot ile sınırlıdır (65). Serbest yağ asitleri ve laktattaki perioperatif artış küçüktür ve modifiye edilmemiştir. Genel anestezinin metabolik yararları, analjezi devam ettirilmedikçe, postoperatif periyotta hızlıca kaybolur. Günümüzde, genel anestezinin yerine rejyonel anestezi kullanılmasının tercih edilmesine dair ikna edici bir çalışma bulunmamaktadır. Anesteziyi, etkin premedikasyon ve yeterli analjeziyi içererek, mümkün olduğunca stabil bir şekilde sağlamak en önemli hedeflerdendir.

9

Anestezinin kalitesi, disotonomi varlığında hemodinamik stabilite açısından oldukça önemlidir. Anestezinin seçimi ve tipi, endokrin ve metabolik kontrolden daha çok var olan son organ patolojisine bağlıdır (5).

2.1.3.3. DM'li hastaların kardiyak cerrahisinde anestezi

DM'li hastalarda kardiyak cerrahi için anestezi bazı özel noktaları içerir;

- Koroner baypas cerrahisine gereksinim duyan hastaların geçmişindeki yüksek diyabet ihtimalinin (% 12) varlığı (5).

- Beyin iskemisinden kaçınmak için operasyon süresi boyunca sıkı kan-glukoz kontrolü gereklidir ve bu kontrol açık kalp cerrahisinden sonra yara enfeksiyonu riskini azaltır (66).

- Ekstrakorporeal sirkülasyon boyunca artan hiperglisemi, yüksek insülin dozları verilmesini gerektirir (5).

- Kardiyak fonksiyonu preoperatif olarak iyi bir şekilde değerlendirmek gereklidir. Çünkü koroner arter hastalığına ek olarak, bu hastalar disotonomiye, azalmış ventriküler kompliyansa ve artmış bir ventrikül diyastolik basıncına sahip olabilirler (39).

- Kalp cerrahisi geçirecek diyabetik hastalarda protamin duyarlılığından dolayı, anaflaksi riski artabilmektedir (67).

- KABG cerrahisi yapılacak olan diyabetik hastaların sıkı glukoz kontrolü sonuçları iyileştirir. Sürekli insülin infüzyonunun kullanımı ile azalmış perioperatif mortalite gözlenmiştir (68). Yapılan bir çalışmada (69) serum glukoz düzeyinin 125'den 200 mg/dL'e kadar olan hedefi başarmak için yapılan sürekli GİK infüzyonu, standart uygulama ile (serum glikoz < 250 mg/dL) karşılaştırılmış, GİK infüzyonu ile tedavi edilen hastalarda daha az perioperatif enfeksiyon ve atriyal fibrilasyon gelişimi olduğu ve hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Ayrıca iki yıllık postoperatif takiplerinde GİK infüzyonu ile tedavi edilen hastalarda, daha yüksek sağ kalma oranı ve daha az tekrarlayan iskemik ataklar gözlenmiştir (70).

Sonuç olarak; perioperatif periyot boyunca kan glukozu konsantrasyonlarının kontrolü teknoloji ile çözülebilecek bir problemdir ve anestezi dikkatini son organ patolojisi üzerine vermelidir (71). Tip 2 diyabet Tip 1'e göre daha sıkı kan-glukoz kontrolü gerektirir. Son organ patolojisi, cerrahiden önce araştırılır, görüntülemenin ve anestetik tekniklerin riskini ve seçimini belirler. Son yıllardaki ilerlemeler problemlerin daha iyi araştırılmasıyla ve esasen protokollerin ve ana hatların daha sıkı uygulanması

10
sonucunda gözlenmiştir (72). Gelecekteki ilerlemeler, insülin analogları, yeni oral antidiyabetik ajanlar, bekleyen genetik terapi veya adacık transplantasyonunun bir sonucu olarak daha iyi yapılan uzun dönemli kan glukoz kontrolüne bağlı görülebilir.

2.2. MAGNEZYUM

Magnezyum yüzlerce hücrede bulunan ve yaşam için esas olan bir elektrolittir. Magnezyum insan vücudunda en fazla bulunan dördüncü katyon, intraselüler sıvıda potasyumdan sonraki en çok ikinci katyondur (4, 73, 74).

2.2.1. Fizyolojik Etkiler

Magnezyumun enerji metabolizması ve nükleik asit sentezinde rol alan 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak rol aldığı gösterilmiştir (4, 73, 75). Bunun yanında, kas kontraksiyonu, nöronal aktivite, hormon reseptör bağlanması, transmembran iyon akımı ve adenilat siklaz regülasyonu, vazomotor tonus kontrolü, kardiyak uyarılabilirlik, nörotransmitter salınımı, glukoz kullanımı, hücre ve organellerin stabilizasyonu gibi sayısız görevi vardır (4, 73, 76). Bu görevlerin çoğunda, magnezyum fizyolojik bir kalsiyum antagonistine benzetilmektedir (4). Magnezyum özellikle ATP metabolizması gibi birçok enzimatik reaksiyonda hücre membranlarından sodyum ve potasyum akışını etkilemek suretiyle kofaktör olarak görev alır.

Magnezyumun bu iyon transport sistemleriyle olan ilişkisi özellikle potasyumun dahil olduğu Na-K-ATPaz sistemi ile (73).

Magnezyum-ATP, glikolizin en önemli enzimlerinden olan heksokinaz, fosfofruktokinaz, aldolaz, fosfogliserat kinaz ve pirüvat kinazı aktive eder (4). Oksidatif fosforilasyonun birçok reaksiyonunda magnezyum gereklidir. Magnezyum, tiamin pirofosfat kofaktör aktivitesi için de gereklidir ve DNA, RNA gibi makromoleküler yapıların stabilizasyonunda rol oynar görünmektedir (75).

Magnezyum protein kinazlara bağlanmak için kalsiyum ile yarışır ve kalsiyumun uyardığı nörotransmitter salınımı kontrol eder (4). Magnezyum hücre içine kalsiyum girişini sağlayan membran kanallarında kalsiyum ile yarışarak ve kalsiyumun hücre dışına çıkışını sağlayan membran pompalarını aktive ederek hücre içi kalsiyum düzeyinin kontrolünü sağlayan önemli bir katyondur (75).

Magnezyum vasküler ve kardiyak düz kaslardaki hücre içi bölgelerde ve membran kanallarında bir kalsiyum antagonisti olarak hareket ettiği gösterilmiştir (77, 78).

11

Magnezyum sodyum ve potasyumun membranlar arasındaki gradientinin devamlılığının sağlanmasına yardımcı olarak membranın elektriksel potansiyelini belirler. Magnezyum düzey değişiklikleri sodyum-potasyum gradientini ve transmembran potansiyellerini değiştirerek nöromusküler eksitabilite veya irritabiliteye neden olabilir (73).

Magnezyum ölçüm birimi olarak genellikle mg, mmol veya mEq kullanılır. 1 g magnezyum sülfat = 98 mg = 4.06 mmol = 8.12 elemental magnezyum (4, 73). Tüm vücut yaklaşık olarak 2000 mEq magnezyum depolar ve normal serum sınırları 1.4 – 2.1 mEq/L (1.7 – 2.5 mg/dL) arasındadır (73).

2.2.2. Metabolizma

İnsanlarda total vücut magnezyumunun % 1'den daha azı serum ve kırmızı kan hücrelerinde bulunmaktadır (4). Vücuttaki başlıca dağılım yerleri: kemikler % 53, kaslar % 27, yumuşak dokular % 19, kırmızı kan hücreleri % 0.5, serum % 0.3'tür (4, 73).

Magnezyum % 55-62 iyonize şekilde, % 33 serum proteinlerine (özellikle albümin) bağlı, % 5-12 sitrat ve fosfat gibi anyonlar ile kompleks yapmış halde bulunur (4, 73). Günlük magnezyum ihtiyacı kadınlar için 200 mg, erkekler için 250 mg dolaylarındadır. Magnezyumun emilimi atılımı ile ters orantılı olup temel emilim bölgeleri bağırsakların ileum ve kolon segmentleridir (4, 73). Atılım ve serum magnezyum düzeyinin kontrolü böbrekler yolu ile olur. Diğer katyonlar gibi magnezyum da glomerüllerden filtre edilir fakat diğer katyonlardan farklı olarak proksimal tübülden değil de asıl olarak henle kulpunun çıkan kolundan geri emilir (4).

2.2.3. Klinik Kullanım

Yirminci yüzyılın başında genel anestezi olarak kullanılmış olan magnezyumun bu etkisinin kardiyak ve solunum depresyonuna bağlı olarak geliştiği 1987 yılında Aldrete tarafından gösterilmiştir (79). Santral sinir sisteminde magnezyum sinapslar üzerinde depresan etkiye sahiptir ve bir antikonvülzan olarak kullanılmaktadır. Sinapslardaki etki mekanizması, transmitter salınım prosesindeki uyarı-sekresyon ikilisi için yarışan kalsiyum ile ilişkilidir. Antikonvülzan etkinliği magnezyumun N-metil Daspartat (NMDA) reseptörleri üzerindeki antagonist etkisine sekonderdir (80).

En önemli kullanım alanlarının başında obstetri gelir. Preeklampsi ve eklampsi de iskemi sonucu oluşan serebral vazospazmı azaltarak etki gösterir (4).

12

Magnezyumun analjezik etkisi yine NMDA reseptör blokajıyla ilgilidir. Nosiseptif uyarılar sonrası NMDA reseptörlerinden nörotransmitter salınmaz ve santral analjezik ve nöroprotektif analjezik etki görülür (81).

Magnezyum nöromüsküler kavşakta kalsiyum ile yarışarak presinaptik membrandan asetilkolin salınımını inhibe eder. Postsinaptik etkisi minimaldir. Sonuçta magnezyum nöromüsküler blokaj yaparak, nöromüsküler maddelerin etkisini potansiyalize eder (81), anestezide nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini arttırmak ve etki süresini uzatmak için kullanılmaktadır (75, 81, 82).

Magnezyum otonom sinir sisteminde (otonom gangliyon ve vagal sinir uçlarında) periferik sinir sistemindekine benzer etki gösterir. Serum magnezyum düzeyi 2.5 mmol/L'nin üzerine çıktığında progresif olarak adrenal sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolamin salınımını inhibe eder. Belirgin antiadrenerjik etkiye sahiptir (4, 75).

2.2.4. Kardiyovasküler Sistemdeki Etkisi ve Kullanımı

Magnezyumun miyokardı iskemiye karşı koruyucu etkisi yine kalsiyum antagonistliği sayesinde olmaktadır. İskemik kalp hastalıklarında magnezyum kullanımının koruyucu ve infarkt alanını daraltıcı etkisi olduğu ve özellikle miyokard infarktüsü (MI) sonrasında kullanımının infarkt alanını sınırladığı gözlenmiştir (74, 83-85). Özellikle reperfüzyon öncesi magnezyum kullanımına dikkat çekilmektedir (74, 86). Uzun dönem oral magnezyum kullanımının vazospastik anjinası olan hastalarda koroner spazm gelişimini önlediği veya azattığı gözlenmiştir (85).

Magnezyumun iskemik kalp hastalıklarında kullanımı spekülatif olmasına rağmen antiaritmik etkisi kabul edilmiştir (4, 75). Magnezyum Na-K-ATPaz enziminin kofaktörüdür. Dijitaller ise Na-K-ATPaz enzimini bloke ederek etki gösterir. Bu yüzden magnezyum dijitalerin sebep olduğu aritmilerde antiaritmik olarak kullanılabilir.

Magnezyum öncelikle kendi eksikliğine bağlı aritmilerde, yine kendi eksikliği ile etkileri derinleşen hipokalemiye bağlı aritmilerde, katekolaminlere bağlı gelişen aritmilerde ve miyokard infarktüsü sonrası gelişen aritmilerde kullanılabilir (74, 87).

Uzamış QT sendromu olarak da adlandırılan 'torsade de pointes' li hastalarda standart ve ilk tedavi olarak kullanılmaktadır (75).

Magnezyum vasküler düz kaslarda direkt etkiyle vazodilatasyon yapar (87).

Katekolamin salınımını inhibe ederek ve sempatik blokaj yaparak periferik vasküler tonusu azaltır (75). Diyet ile yetersiz magnezyum alınınının esansiyel

13

hipertansiyondaki rolü göz önüne alındığında diyete eklenen magnezyumun antihipertansif etkili olduğu bilinmektedir (87).

Kardiyak cerrahide magnezyumun kardiyoplejikler grubunda kullanımı _____ ve kalbi koruyucu etkisiyle ilgili yayınlar henüz yaygın kabul görmemiştir (74).

Magnezyumun nöromüsküler blokaj yaparak solunum depresyonuna sebep olur. Bronkodilatatör etki multifaktöriyeldir; vasküler düz kaslarda olduğu gibi kalsiyum antagonistliği sayesinde, kolinerjik sinir uçlarında asetil kolin salınımını ve mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe etmek suretiyle olabilir (4), özellikle akut astım ataklarının tedavisinde magnezyum kullanımı başarılıdır (4, 73, 75).

Tip 2 DM'li hastalarda hipomagnezemi, kısmen glukozüri ve üriner magnezyum atılımı sonucu olsa gerek sık görülür. Magnezyum eksikliği, insülin reseptörlerindeki tirozin kinazı inhibe ederek, insülin etkisinde azalma ve insülin rezistansına neden olabilir (4).

2.2.5. Kalp Cerrahisinde Kullanımı

Hipomagnezemi KABG cerrahisi geçiren olgularda yaygın olarak görülmekte olup postoperatif aritmi riskini de arttırmaktadır (88). Satur ve arkadaşları (89) KABG cerrahisi sonrasında görülen hipomagnezemi; hemodilüsyon, intraoperatif ve postoperatif hücresel azalmaya bağlamışlar. Prime solüsyonundaki düşük magnezyum içeriği, perioperatif oluşan iskemi ve katekolaminler tarafından indüklenen beta reseptör stimülasyonunun sonucunda hücre içi magnezyumun serbest kalmasına bağlı olarak hipomagnezemi oluştuğunu önermişlerdir (89).

Perioperatif periyot boyunca profilaktik olarak magnezyum verilmesi hakkında tartışmalar devam etmektedir. Colquhoun ve arkadaşları (90) KABG cerrahisi geçiren olgulara 50 mmol magnezyum verip plasebo grup ile karşılaştırmışlardır. Plasebo verilen grupta magnezyum verilen gruba göre 2 kat daha fazla SVT görülmüştür. Buna karşın KABG geçirecek olgulara magnezyum verilmesinin SVT'yi arttırdığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (91).

Liebscher ve arkadaşları (92) kardiyak cerrahi sonrasında hastalara verilen magnezyumun kardiyoprotektif etkili olduğunu göstermişlerdir.

Magnezyumun diğer bir kullanım şekli de kardiyoplejik solüsyonlarda kullanımıdır. Efektif miyokardiyal koruma, başarılı bir kardiyopulmoner baypas tekniğinin esas parçasıdır. Magnezyum içeren kardiyoplejik solüsyonların, kardiyoprotektif ajanlar olarak etkinlikleri deneysel ve klinik olarak çalışılmıştır (93).

14

Perioperatif aritmilerde magnezyumun rolü halen tartışmalı iken, KABG cerrahisi boyunca miyokardiyal korumanın bir parçası olarak görünmektedir. Fakat, magnezyum içeren kardiyopleji solüsyonu ile iyileşmiş miyokardiyal koruma raporlarına rağmen (94), magnezyumun kardiyopleji solüsyonlarına eklenmesi evrensel olarak kabul görmemiştir(4).

2.3. ESMOLOL

Esmolol hidroklorid, kısa etkili bir β_1 selektif (kardiyoselektif) ajandır (95, 96).

Etkisinin başlaması çok hızlıdır ve etki süresi kısadır. Eliminasyon yarı ömrü 9 dakika kadardır (95). Esmolol'un kimyasal yapısı metoprolola benzemektedir (şekil 1(95)).

Aromatik halkadaki para pozisyonu metoprololda olduğu gibi esmololda da kardiyoselektiviteyi belirler, para pozisyonundaki ester grubunun varlığı esmololun metabolik labilitesini belirler ve kısa etki süresinden sorumludur (95).

OH

CH₃

OCH₂CHCH₂NHCH

CH₃

Şekil 1. Esmololun kimyasal yapısı (95)

2.3.1. Metabolizma

Esmolol hidroklorid yapısındaki ester bağlarının esas olarak eritrositlerin sitozollerinde bulunan esterazlar tarafından hidrolize edilerek metabolize edilir (95).

Plazma kolinesterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetilkolin esterazlarından etkilenmez. Asit yapıdaki metaboliti (ASL-8123) esmololden 1500 kat daha düşük etkili olduğu ve beta-adrenoreseptör blokajının minimal olduğu gösterilmiştir (95). Esmolol metabolizması sonucu oluşan metanol, tedavi edilmemiş popülasyondaki gibi normal sınırlardadır (97). Esmololun farmakokinetik parametreleri renal bozukluk ya da hepatik disfonksiyondan etkilenmemektedir (95).

2.3.2. Klinik Farmakoloji

Esmololun beta blokaj etki sağlayacak infüzyon dozu 100, 200 ve 300 µg/kg/dk'dır. Bunlar 500 µg/kg/dk'lık bir dakika süren yükleme dozuyla başlar (95). Taşikardi, sistemik hipertansiyon ve aritmiler beta adrenerjik stimülasyon sonucu oluşan ve sıkça karşılaşılan durumlardır. Beta blokerler bu durumların tedavisinde genellikle tercih edilen ilaçlardır (98, 99). Beta blokerler intraoperatif periyotta da cerrahi uyarıya bağlı olarak gelişen taşikardi ve hipertansiyon gibi adrenerjik yanıtların düzeltilmesinde de sıkça kullanılmıştır (100, 101). Böylece hastada miyokardiyal iskemi, infarktüs ve aritmi gelişme riskini azaltmıştır. Ancak kullanılan uzun etkili İV beta blokerlerin, akut miyokardiyal iskemi veya infarktüs hastalarda kullanımı sınırlıdır, çünkü bu kritik hastalarda ilacın yan etkileri hızlıca düzeltilemez. Ek olarak uzamış beta blokaj etkisi hızlı değişen endojen tonusa sahip anstabil kardiyak iskemili hastalarda istenen bir şey değildir, çünkü konjestif kalp yetersizliği ve bradikardi semptomları ortaya çıkarılabilir (95, 100, 101). Bu gibi akut durumlarda kısa etkili, titre edilebilir beta blokerlerin kullanılması daha uygundur. Kısa etkili ilaçların kontrol edilmesi daha kolaydır (95).

Esmololun hemodinamik değerlendirilmesi, KAH araştırılması için rutin kardiyak kateterizasyon uygulanan hastalarda; başlangıçta 500 µg/kg/dk dozunda 4 dakika yükleme yapılmış ve en az 10 dakika süreyle 300 µg/kg/dk dozunda esmolol infüzyonu uygulanmıştır (102). Esmolol infüzyonu sırasında kalp hızında, aortik basınçta, kardiyak indekste, sol ventrikül strok çalışma indeksinde azalma ve sistemik vasküler rezistans (SVR) değerinde artış gözlenmiştir. Diğer beta blokerlerin aksine esmolol uygulaması sonlandırıldıktan 30 dakika sonra hemodinamik değişiklikler hızlıca infüzyon öncesi değerlerine dönmüştür (102).

Esmololun rölatif kardiyoselektif özelliği bir çalışmada plasebo ve propranolol ile karşılaştırılarak gösterilmiştir (103). Bu çalışmada esmolol plasebo ve propranololün etkileri spesifik hava yolu rezistansına sahip 10 astımlı hastada yapılan değerlendirmede, spesifik hava yolu rezistansı esmololun artan dozlarının (100, 200 ve 300 µg/kg/dk) infüzyonu sırasında ölçülmüş olup tüm hastalar esmololun maksimum dozunu tolere etmiş ve plasebo ile esmolol tedavisi arasında fark bulunmamıştır.

2.3.3. Supraventriküler Taşikardilerde Kullanım

SVT tedavisinde beta adrenerjik bloker ajanlar kullanılmaktadır (104, 105).

Atriyo-ventriküler(A-V) noddan iletim periyodunu uzatırlar, ilişkili olarak ventriküler hızı azaltıp ventriküler fonksiyonları düzeltirler. KAH zemininde gelişen SVT'ler çok

16 ciddi sonuçlar doğurabilir. Artmış kalp hızı ve azalmış diyastol süresi sonucu oluşan subendokardiyal perfüzyon düşüklüğü sebebiyle miyokardiyal oksijen ihtiyacında artış, miyokard iskemisine sebep olabilir ve anjina semptomlarını bloke edebilir (95). Bu gibi hastalarda kalp hızının kontrolü çabucak sağlanmalıdır. Esmololun etkinliği ve güvenliği SVT'li (özellikle atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve sinüs taşikardisinde) olgularda plasebo kontrollü (106, 107) ve propranolol kontrollü (108, 109) çalışmalarda gösterilmiştir.

2.3.4. İntraoperatif Taşikardi ve Hipertansiyonda Kullanım

Endotrakeal entübasyon, laringoskopi, cerrahi insizyon, organ manuplasyonu ve anestezi aciller gibi perioperatif ve intraoperatif stresli stimuluslar esnasında kalp hızı ve kan basıncında geçici olarak ancak yoğun artışlara sebep olan adrenerjik yanıtlar

olmaktadır (110). Bu durumda KAH'na sahip hastalarda bu yoğun artışlar esnasında ani gelişen miyokard oksijen ihtiyacı artışı, miyokard iskemisi ve infarktüsü riskini belirgin olarak arttırmaktadır (111). Esmololun bu durumlarda etkisi değişik cerrahi prosedürlerde plasebo ile karşılaştırılarak (95) esmolol kullanımında kalp hızı, sistolik kan basıncı ve hız-basınç ürünündeki artışlar belirgin olarak azaldığı saptanmıştır.

2.3.5. Miyokardiyal İskemide Kullanım

Birçok klinik ve deneysel çalışmada beta adrenerjik blokerlerin faydalı etkileri gösterilmiştir (3,95,96). Beta blokerlerin kullanımı; KKY, sık bradikardi, A-V bloklar veya bronkospazmın başlangıcı veya alevlenmesine neden olabilmektedir. Bu tür akut durumlarda kısa etkili bir beta bloker olan esmolol kullanımı, etkileri kolayca geri dönülebildiği de düşünülürse oldukça avantajlıdır (95, 96).

Esmolol hızla etkiye başlama ve sonlandırılma özelliği olan titre edilebilir, kardiyoselektif bir beta blokerdir (95). Esmololun beta blokaj etkisi infüzyon devam ettiği sürece korunabilir. Sıkça kullanılan diğer ilaçlarla (süksinil kolin, morfin, digoksin ve varfarin gibi) etkileşimleri klinik açıdan kayda değer gösterilmemiştir (95). Esmololun kısa yarılanma ömrü sayesinde kan düzeyinde hızlı değişikliklere elvermesi ve istenen düzeyin sağlanmasına olanak tanınması sadece bu beta blokere has bir niteliklerdir. Hemodinamik ve elektrofizyolojik etkileri ise diğer beta blokerlerle aynıdır (95). Diğer beta blokerlerden farklı olarak yan etki reaksiyonları gelişirse sadece infüzyon sonlandırılarak esmololun etkileri geri döndürülebilir (95).

Birçok değişik klinik çalışmalarda elde edilen veriler esmololun, SVT'li, Akut MI'lı, anstabil anjinalı yada hepsinin birarada olduğu hastalarda kalp hızını azaltmada etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (95, 96, 106-108). Esmololun intraoperatif

17
dönemde stresli cerrahi uyarılara hemodinamik yanıtı azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir. Esmolol hiperadrenerjik durumla ilgili olan postoperatif hipertansiyon tedavisi için ideal bir ajandır (95).

2.3.6. Kalp Cerrahisinde Kullanım

Kalp cerrahisi uygulanmış hastaların operasyon sırasında ve sonrasında bir takım özel gereksinimleri vardır. Miyokardın yükünü azaltmak ve postoperatif supraventriküler taşikardileri kontrol etmek gerekir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların % 30'una varan kısmında atrial fibrilasyon gelişmektedir (96). Yeni greftlerin zarar görmesini engellemek için kan basıncının dikkatlice kontrolü gerekmektedir. Esmolol hem kan basıncının hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltmaktadır (96).

18

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma etik kurul ve hasta onay belgesi alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, KABG cerrahisi yapılacak, tip 2 DM'li 45 olguda gerçekleştirildi. Tip 1 DM, ejeksiyon fraksiyonu < % 40, böbrek ve karaciğer yetmezliği, kanama diyatezi ve belirgin kalp kapak hastalığı bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan olgular, randomize olarak kontrol (Grup I, n=15), esmolol (Brevibloc, Baxter) (Grup II, n=15) ve magnezyum (Magnezyum Sülfat %15, Biosel) (Grup III, n=15) gruplarına ayrıldı. Çalışmaya alınan tüm olguların operasyonları standart cerrahi teknik ile tek bir cerrah tarafından gerçekleştirildi. Tüm hastalar kullandıkları kardiyak ilaçlara operasyon sabahı da dahil olmak

üzere devam ettiler. Premedikasyon amacıyla, anestezi indüksiyonundan iki saat önce oral 10 mg diazepam verildi.

3.1. Monitorizasyon

Olgular operasyon odasına alındıktan sonra, maske ile 5 L/dk oksijen verilmeye başlandı ve yaş, cins, ağırlık, boy, vücut yüzey alanı gibi demografik verileri kaydedildi. Anestezi indüksiyonuna başlamadan önce; EKG ve pulsoksimetre monitorizasyonunu (Drager PM 8040-CATO Lübeck, Almanya) takiben 16 G kataterle her iki koldan ven kanülasyonu sağlandı, %1'lik lidokain ile lokal anestezi yapılarak sol radyal arterden 20 G kateterle arteriyel kanülasyon ve sağ internal juguler venden pulmoner arter kateterizasyonu (Termodilasyonlu 7.5 F, 4 lümenli, 110 cm'lik Abbott lab., Zwolle, Hollanda) yapıldı ve monitorizasyon gerçekleştirildi. Tüm olgulara anestezi

19

indüksiyonuna kadar 5 mL/kg % 0.9 NaCl solusyonu ve geri kalan çalışma periyodu boyunca sıvı ihtiyacına göre 1-5 mL/kg % 0.9 NaCl solusyonu infüze edildi.

3.2. Anestezi

Anestezi indüksiyonu; 1 mg/kg % 2 lidokain (Aritmal, Biosel), 0.2-0.3 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche), 5 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) ve 0.1 mg/kg vekuronyum (Norcuron, Organon) ile sağlandı. Tüm olgular manuel olarak (% 100 O₂) solutuldu, sinir-kas kavşağı monitorizasyonuna (TOF-Watch®SX, Organon) göre tam kas gevşemesi takip edilerek entübe edildi ve end-tidal CO₂ basıncı 35-40 mmHg (FiO₂: % 45, tidal volüm: 6-10 mL/kg, frekans:10-12/dk) olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı (Drager, Cato edition, Lübeck, Almanya).

Anestezi idamesi hemodinamik duruma göre 10-30 µg/kg fentanil ve 0.1-0.3 mg/kg/saat midazolam ile sağlandı, N₂O kullanılmadı. Operasyon süresince standart olarak; insizyon öncesi, sternotomi öncesi ve KPB başlangıcında fentanil 3 µg/kg uygulandı. Ayrıca kanülasyona kadar OAB > 100 mmHg, kanülasyon sırasında OAB > 80 mmHg, KPB sonrası OAB > 100 mmHg olduğunda 1-5 µg/kg ek fentanil uygulandı. Aynı kriterler altında midazolam infüzyon dozu da 0.1-0.3 mg/kg/saat olacak şekilde düzenlendi.

3.3. Çalışma Grupları

Anestezi indüksiyonundan önce gruplara göre çalışma ilaçları aşağıdaki tabloya göre başlandı ve postoperatif 6. saate kadar devam edildi.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan ilaçlar

Bolus İdame

Grup I 20 mL/5 dk % 0.9 NaCl 20 mL/saat % 0.9 NaCl

Grup II 500 µg/kg/dk Esmolol 100 µg/kg/dk Esmolol

Grup III 30 mg/kg Mg Sülfat (20

dk)

10 mg/kg/saat Mg Sülfat

3.4. Kan Şekeri Regülasyonu

Çalışma öncesi aynı anestezi doktoru tarafından GİK (100 mL % 5 Dekstroz solusyonu içerisinde 16 Ü kristalize insülin + 8 mEq KCl) solusyonu hazırlandı (2).

Olgular operasyon odasına alındıktan hemen sonra giriş kan şekeri düzeyleri tespit edildi ve anestezi indüksiyonundan hemen önce 30 mL/saat hızında GİK infüzyonu 20

başlandı. Çalışma süresince kan şekeri düzeyleri belirlenen aralıklarla (t₀, giriş; t₁, kanülasyondan hemen önce; t₂, KPB'de 5.dk; t₃, KPB sonu; t₄, KPB çıkışı-protamin

sonrası; t5, operasyon sonu; t6, postoperatif 6. saat; t7, postoperatif 12. saat; t8, postoperatif 18. saat) takip edilerek aşağıdaki tabloya göre GİK infüzyonu ayarlandı (2).

Tablo 2. GİK protokolü

Kan Şekeri (mg/dL) Uygulama

> 270 mg/dL İV 8 Ü kristalize İnsülin, GİK 6 mL/saat arttırıldı.

201 – 270 mg/dL GİK 3 mL/saat arttırıldı.

126 – 200 mg/dL Değişiklik yapılmadı.

75 – 125 mg/dL GİK 6 mL/saat azaltıldı.

< 75 mg/dL GİK durduruldu, 10 dakikalık aralıklarla KŞ takibi yapılırak

>125 mg/dL olduğunda GİK infüzyonu bir önceki dozdan 6 mL/saat azaltılarak başlandı.

3.5. Kardiyopulmoner Baypas (KPB)

KPB için roller pompa (Cobe Cardiovascular Inc., Avrada, USA), hollow-fiber membran oksijenatör (Dideco D 708 Simplex, Mirandola, Italy), polivinilklorit tubing set, iki aşamalı venöz kanül, venöz rezervuar (Dideco D 740, Mirandola, Italy) ve arteriyel filtre (Dideco D 734 Micro 40, Mirandola, Italy) kullanıldı. Prime volüm 1600 mL ringer laktat, 150 ml mannitol, 1 g seftizoksim ve 2500 IU heparin ile sağlandı. Hafif sistemik hipotermi (33°C) ve 2.0-2.4 L/dk/m² non-pulsatil pompa akımı kullanıldı. KPB boyunca, hematokrit % 22-25 arasında tutuldu ve OAB 50-70 mmHg arasında (gerekirse sodyum nitroprussit kullanıldı) sabitlenmeye çalışıldı. Antikoagülasyon, KPB'nin başlamasından hemen önce ve ACT > 480 sn olacak şekilde sığır akciğerinden elde edilen heparin (300 IU/kg) ile sağlandı.

Miyokard aortik kros-klempi takiben, 4:1 kan-kristaloid oranı ile kombine edilmiş anterograd ve retrograd soğuk kan kardiyoplejisi aracılığı ile korundu. Sıcak kan kardiyoplejisi, aortik klempin kaldırılmasından birkaç dakika önce verildi. Bütün distal anastomozlar kros-klemp boyunca ve bütün proksimal anastomozlar ısınma periyodunda kros-klemp kaldırılmasını takiben yapıldı. Rektal ısı 36°C'ye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. KPB'nin sonlandırılmasında her bir 100 IU heparin dozu için 1.3 mg protamin kullanılarak ACT 21

değeri giriş değerine döndürüldü. Hematokrit düzeyi KPB boyunca % 20 ve postoperatif periyotta % 25'ten az olması durumunda kan transfüzyonu uygulandı. KPB boyunca anestezik gereksinim 0.1 mg/kg midazolam + 200 µg fentanil (100 µg KPB başlangıcında ve 100 µg ısınma periyodu sırasında) + 6 mg vekuronyum ile sağlandı.

3.6. Hemodinamik Ölçümler

Kalp hızı (KH), ortalama arter basıncı (OAB), santral venöz basınç (SVB), ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) ve pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB); çalışma ilaçlarını başlamadan hemen önce (giriş, t₀), indüksiyon sonu (t₁), entübasyondan 30 sn sonra (t₂), insizyon sonrası (t₃), sternotomi sonrası (t₄), kardiyopulmoner baypas (KPB) çıkışı (t₅), operasyon sonu (t₆), postoperatif 6. saat (t₇), postoperatif 12. saat (t₈) ve postoperatif 18. saat (t₉) dönemlerinde kaydedildi. Aynı zaman periyotlarında kardiyak indeks (Kİ), sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRİ) ve pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI) termodilüsyon yöntemi ile kardiyak output ölçümü yapılarak hesaplandı (Marquette Solar 8000, D6015TM, Beaverton, OR). Ölçümler ekspiryum sonunda, 24 °C 10 mL fizyolojik salinle ve üç ölçümün ortalaması alınarak gerçekleştirildi.

3.7. İntraoperatif Komplikasyonlar ve Tedavi

İntraoperatif dönemde; bradikardi, KH < 40 atım/dk; taşikardi giriş KH değerinde % 25 artış; hipertansiyon sistolik kan basıncı (SKB) > 160 mmHg; hipotansiyon SKB < 80 mmHg ve hiperglisemi KŞ > 200 mg/dL olarak kabul edildi. Bradikardi 0.5 mg atropinle, hipertansiyon ek 5 µg.kg-1 fentanil ve midazolam dozunun artırılmasıyla, hipotansiyon midazolam dozunun azaltılması ve dirençliyse efedrin ile tedavi edildi.

3.8. Postoperatif Dönem

Operasyon sonunda yoğun bakım ünitesine götürülen hastalara burada İV 2-3 mg morfin sülfat verildi. Bu doz ekstübasyondan hemen sonra tekrarlandı. Olgular; uyanık, koopere, oryante, göğüs tüpü drenajı < 100 mL/saat, aritmi bulunmaması, idrar çıkışı > 0.5 mL/kg/saat, rezidüel kas paralizisinin bulunmaması, yeterli solunumsal parametreler (vital kapasite > 12 mL/kg, solunum sayısı <25/dk, dakika ventilasyonu > 90 mL/kg/dk, FiO₂ <0.6, PEEP < 7.5 cmH₂O, PO₂ >90 mmHg) olması durumunda ekstübe edildiler. Olguların yoğun bakım ünitesinden ayrılma kriterleri ise, uyanık, koopere, oryante, İV inotropik ajan desteği olmaması, stabil hemodinami, FiO₂ < 0.6 olduğunda oksijen saturasyonu > % 90, karbondioksit retansiyonu bulunmaması, idrar

22 çıkışı > 0.5 mL/kg/saat ve göğüs tüpü drenajının < 50 mL/saat olması olarak kabul edildi. Postoperatif dönemde, ekstübasyon zamanı, yoğun bakımda kalış süresi, hastaneden ayrılma süresi, inotropik ajan gereksinimi, aritmi, miyokard iskemisi ve hiperglisemi gelişme durumları kaydedildi.

3.9. İstatistik

Kolmogorov-Simirnov Z testi ile normalite dağılımı çalışıldı, normal dağılıma uygun olmadığı görülünce nonparametrik testler uygulandı. Grup içi karşılaştırma Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirildi. Gruplar arası değerlendirmede önce Kruskal Wallis testi ile anlamlı sonuçlar tespit edildi ve anlamlı olan sonuçlara Mann-Whitney U testi uygulandı. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, uygulanan greft sayısı ve preoperatif kardiyak öykü karşılaştırılmasında ki kare veya gerektiğinde Fisher'in kesin ki kare testleri kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

23

4. BULGULAR

Olguların demografik, cerrahi ve intraoperatif midazolam ve fentanil kullanım miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir. Anestezi idamesinde kullanılan fentanil miktarı grup II'de grup I'e göre, anestezi idamesinde kullanılan midazolam miktarı ise grup II ve III'te grup I'e göre daha düşük saptandı (p<0.05). Diğer veriler değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Grupların hemodinamik değişiklikleri Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir. Grup içi değerlendirmede; KH; grup I'de t₀'a göre t₁, t₂, t₃, t₄'de düşük t₉'da ise yüksek (p<0.05); grup II'de t₀'a göre t₁, t₂, t₃, t₄, t₅'de düşük (p<0.05), grup III'te t₀'a göre t₁, t₂, t₃, t₄'de düşük t₇ ve t₉'de yüksek saptandı (p<0.05). OAB; her üç grupta da t₀'a göre tüm periyotlarda düşük saptandı (p<0.05). SVB; grup I'de t₀'a göre, t₂, t₃, t₄, t₅, t₆'da yüksek saptandı (p<0.05), grup II'de t₀'a göre t₃, t₅, t₆'da yüksek saptandı (p<0.05), grup III'te t₀'a göre t₁'de düşük t₆'da yüksek saptandı (p<0.05). Kİ; grup I'de t₀'a göre t₁, t₂, t₃, t₄, t₅'te düşük saptandı (p<0.05), grup II'de t₀'a göre t₁, t₂, t₃, t₄, t₅, t₆, t₇, t₉'da düşük saptandı (p<0.05), grup III'te t₀'a göre t₁, t₂, t₃, t₄, t₅, t₆'da düşük saptandı (p<0.05). OPAB; grup I'de t₀'a göre t₁, t₂, t₃, t₇, t₈, t₉'da düşük saptandı (p<0.05), grup II ve III'te

t₀'a göre tüm periyotlarda düşük saptandı (p<0.05). PKKB; grup I'de t₀'a göre t₁, t₈, t₉'da düşük saptandı (p<0.05), grup II'de t₀'a göre t₁, t₂, t₃, t₄, t₅, t₈, t₉'da düşük saptandı (p<0.05), grup III'te t₀'a göre t₁, t₂, t₃, t₄, t₆, t₈, t₉'da düşük saptandı (p<0.05). SVRİ; grup I'de t₀'a göre t₁, t₂, t₅, t₆, t₇, t₈, t₉'da düşük saptandı (p<0.05), grup II'de t₀'a göre t₁, t₂, t₅, t₆, t₈, t₉'da düşük saptandı (p<0.05), grup III'te t₀'a göre t₁'de düşük saptandı

24 (p<0.05). PVRİ; grup I'de t₀'a göre, t₇, t₈'de düşük saptandı (p<0.05), grup II'de t₀'a göre t₂, t₃, t₅, t₆, t₇, t₈, t₉'da düşük saptandı (p<0.05), grup III'te anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arası değerlendirmede; KH; t₂, t₃, t₄, t₅'de grup II'de grup I'e göre, t₅'de grup II'de grup III'e göre daha düşük saptandı (p<0.05). OAB; t₁'de grup II'de grup I'e göre, t₂'de grup II ve III'te grup I'e göre ve grup II'de grup III'e göre daha düşük saptandı (p<0.05). SVB; t₁, t₃'te grup III'te grup I'e göre, t₁, t₃, t₅'te grup III'te grup II'ye göre daha düşük saptandı (p<0.05). Kİ; gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. OPAB; t₂, t₃, t₅, t₆'da grup II ve grup III'te grup I'e göre, t₁'de grup II'de grup I'e göre, t₈, t₉'da grup III'te grup I'e göre, t₉'da grup III'te grup II'ye göre daha düşük saptandı (p<0.05). PKKB; t₅, t₆'da grup II ve grup III'te grup I'e göre, t₇, t₈'de grup III'te grup I'e göre, t₇, t₈, t₉'da grup III'te grup II'ye göre daha düşük saptandı (p<0.05). SVRİ; gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. PVRİ; t₆'da grup II ve grup III'te grup I'e göre, t₀, t₅'te grup III'te grup I'e göre, t₅'te grup III'te grup II'ye göre daha düşük saptandı (p<0.05).

Kan şekeri düzeyleri ve kullanılan GİK solusyon miktarları Tablo 4'de gösterilmiştir. Kan şekeri düzeyi grup içi değerlendirildiğinde t₀'a göre t₁'de her üç grupta da düşüş gözlenirken gruplar arası değerlendirmede fark saptanmadı. Kullanılan GİK solusyon miktarları gruplar arası değerlendirildiğinde; t₂'de grup II'de grup I'e göre, t₄, t₅, t₆, t₇, t₈'de grup II ve III'de grup I'e göre ve t₆, t₇, t₈'de grup II'de grup III'e göre daha düşük saptandı.

İntraoperatif ve postoperatif karşılaşılan komplikasyonlar Tablo 5 ve 6'da gösterilmiş olup gruplar arası değerlendirmede istatistiksel farklılık saptanmadı.

Grupların ekstübasyon, YBÜ'de ve hastanede kalış süreleri değerlendirildiğinde fark bulunamadı (Tablo 6).

25

Tablo 1. Demografik ve cerrahi veriler (Ort. ± SS)

Grup I (n=15) Grup II (n=15) Grup III (n=15)

Yaş (yıl) 56.8 ± 4.7 57.7 ± 6.2 55.7 ± 10.1

Cinsiyet (K/E) 6 / 9 8 / 7 7 / 8

VYA (m₂) 1.79 ± 0.17 1.76 ± 0.18 1.75 ± 0.17

EF (%) 51.7 ± 5.2 49.3 ± 4.6 50.7 ± 4.6

Sigara (E/H) 5 / 10 6 / 9 6 / 9

Uygulanan greft sayısı (n)

2 4 3 3

3 6 9 7

4 5 3 5

Preoperatif kardiyak öykü

Hipertansiyon (n, %) 6 (%40) 5 (%33) 7 (%46)

Geçirilmiş MI (n, %) 5 (%33) 7 (%46) 7 (%46)

Beta bloker (n, %) 3 (%20) 4 (%26) 3 (%20)

Ca⁺⁺ antagonisti (n, %) 5 (%33) 6 (%40) 5 (%33)

Nitratlar (n, %) 13 (%87) 12 (%80) 14 (%93)
ACE inhibitörü (n, %) 8 (%53) 9 (%60) 7 (%46)
Cerrahi süre (dk) 235 ± 62 242 ± 60 244 ± 39
KPB süresi (dk) 96.4 ± 17.8 99.5 ± 22.3 98.6 ± 23.1
Aortik kros-klemp süresi (dk) 67.3 ± 15.3 69.7 ± 22.6 71.5 ± 20.5
Total kardiyopleji miktarı (mL) 2173 ± 289 2247 ± 253 2207 ± 237
Fentanil, indüksiyon (µg) 377 ± 59 363 ± 106 360 ± 63
Fentanil, idame (µg) 1613 ± 265 a 1323 ± 226 1487 ± 259
Midazolam, indüksiyon (mg) 16.7 ± 1.7 16.3 ± 1.4 16.2 ± 1.3
Midazolam, idame (mg) 49.3 ± 14.2 a, b 37.4 ± 11.5 40.5 ± 11.4

a: Grup I ile Grup II arası değerlendirme, p<0.05

b: Grup I ile Grup III arası değerlendirme, p<0.05

VYA: vücut yüzey alanı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MI: miyokardiyal infarktüs, ACE: anjiyotensin konverting enzim,
KPB: kardiyopulmoner baypas

26

Tablo 2. Hemodinamik değişiklikler (KH, OAB, SVB, Kİ) (Ort. ± SS)

t0 t1 t2 t3 t4 t5 t6 t7 t8 t9

KH

(atm/dk)

Grup I 89.2 ± 14.1 69.7 ± 8.4 * 82.1 ± 12.4 *a 75.1 ± 11.3 *a 72.7 ± 9.0 *a 87.4 ± 14.1 a 84.4 ± 15.5 94.1 ± 12.2 96.6 ± 14.4
97.1 ± 12.3 *

Grup II 87.5 ± 16.2 65.1 ± 11.8 * 69.5 ± 10.3 * 63.7 ± 7.3 * 63.9 ± 8.4 * 75.1 ± 10.9 *c 79.2 ± 10.4 89.3 ± 14.5 92.5 ± 12.3 94.2
± 12.6

Grup III 82.1 ± 12.0 68.6 ± 7.6 * 74.7 ± 7.1 * 67.4 ± 13.0 * 68.9 ± 12.0 * 86.0 ± 12.9 84.5 ± 13.9 95.4 ± 14.7 * 92.1 ± 12.5*
98.1 ± 10.7 *

OAB

(mmHg)

Grup I 117.1 ± 10.4 71.1 ± 9.4 *a 89.1 ± 14 *ab 81.8 ± 9.1 * 77.3 ± 11.7 * 65.2 ± 9.7 * 70.5 ± 11.3 * 79.2 ± 7.8 * 86.7 ± 9.5 *
82.3 ± 9.5 *

Grup II 116.5 ± 19.4 61.5 ± 8.3 * 73.3 ± 8.5 *c 75.9 ± 7.1 * 76.9 ± 9.9 * 62.5 ± 5.9 * 66.4 ± 7.8 * 82.7 ± 12.7 * 79.5 ± 12.1*
80.6 ± 12.3 *

Grup III 114.1 ± 10.5 64.9 ± 6.8 * 79.3 ± 7.7 * 76.6 ± 9.2 * 80.4 ± 10.5 * 67.8 ± 9.7 * 71.3 ± 10.5 * 81.6 ± 8.8 * 81.5 ± 10.1 *
86.6 ± 18.6 *

SVB

(mmHg)

Grup I 8.7 ± 1.7 9.1 ± 1.3 b 9.8 ± 1.5 * 10.3 ± 1.5 *b 10.2 ± 1.4 * 10.4 ± 1.8 * 11.1 ± 2.0 * 9.1 ± 1.6 8.2 ± 1.7 8.5 ± 1.9

Grup II 9.5 ± 1.2 8.9 ± 1.3 c 9.9 ± 1.1 10.3 ± 1.4 *c 10.3 ± 1.8 10.7 ± 0.8 *c 10.8 ± 1.3 * 9.9 ± 2.2 9.3 ± 1.3 8.8 ± 1.0

Grup III 8.6 ± 2.6 7.9 ± 2.5 * 9.1 ± 2.4 8.6 ± 1.4 9.5 ± 1.7 8.9 ± 1.8 9.8 ± 1.9 * 8.8 ± 1.5 8.1 ± 1.9 8.8 ± 0.8

Kİ

(L/dk/m²)

Grup I 2.99 ± 0.6 2.37 ± 0.4 * 2.55 ± 0.5 * 1.96 ± 0.5 * 2.01 ± 0.5 * 2.27 ± 0.7 * 2.60 ± 0.6 2.72 ± 0.6 2.84 ± 0.6 2.99 ± 0.6

Grup II 3.12 ± 0.7 2.27 ± 0.6 * 2.32 ± 0.6 * 2.14 ± 0.6 * 2.17 ± 0.8 * 2.49 ± 0.6 * 2.30 ± 0.6 * 2.60 ± 0.8 * 2.86 ± 0.8 2.71 ± 0.7
*

Grup III 3.32 ± 0.7 2.24 ± 0.5 * 2.52 ± 0.6 * 2.21 ± 0.9 * 2.16 ± 0.7 * 2.62 ± 0.7 * 2.41 ± 0.5 * 2.76 ± 0.8 2.87 ± 0.9 2.86 ± 0.7

*: Grup içi değerlendirmede, t0'a göre p<0.05

a: Grup I ile Grup II arası değerlendirme, p<0.05

b: Grup I ile Grup III arası değerlendirme, p<0.05

c: Grup II ile Grup III arası değerlendirme, p<0.05

KH, kalp hızı; OAB, ortalama arter basıncı; SVB, santral venöz basınç; Kİ, kardiyak indeks

Zaman: t0, giriş; t1, indüksiyon sonu; t2, entübasyon sonu 30. sn; t3, insizyon sonu; t4, sternotomi sonu; t5, pompa çıkışı; t6,
operasyon sonu; t7, postoperatif 6. saat; t8, postoperatif 12. saat; t9,
postoperatif 18. saat.

27

Tablo 3. Hemodinamik değişiklikler (OPAB, PKKB, SVRİ, PVRİ) (Ort. ± SS)

t₀ t₁ t₂ t₃ t₄ t₅ t₆ t₇ t₈ t₉

OPAB

(mmHg)

Grup I 28.7 ± 8.7 22.3 ± 6.7 *a 24.9 ± 6.3 *ab 23.1 ± 6.7 *ab 24.1 ± 6.8 25.9 ± 6.0 ab 26.7 ± 6.1 ab 18.1 ± 3.2 * 20.5 ± 4.5 *b 19.7 ± 2.6 *b

Grup II 26.8 ± 5.1 17.9 ± 2.0 * 19.4 ± 2.6 * 18.8 ± 3.4 * 21.4 ± 2.7 * 19.3 ± 2.7 * 20.3 ± 2.6 * 17.9 ± 3.3 * 18.4 ± 3.1 * 18.9 ± 2.4 *c

Grup III 24.1 5.0 19.1 ± 2.9 * 20.1 ± 2.4 * 17.9 ± 2.1 * 20.4 ± 3.1 * 18.6 ± 2.9 * 18.9 ± 3.5 * 16.1 ± 2.0 * 17.1 ± 2.9 * 16.2 ± 2.5 *

PKKB

(mmHg)

Grup I 17.3 ± 6.3 14.5 ± 5.3 * 16.5 ± 5.2 16.8 ± 5.4 17.1 ± 5.1 19.1 ± 5.7 ab 17.2 ± 4.0 ab 14.5 ± 2.6 b 13.7 ± 2.6 *b 11.8 ± 2.1 *

Grup II 16.7 ± 2.6 12.6 ± 2.5 * 13.8 ± 2.8 * 13.9 ± 2.5 * 14.3 ± 2.9 * 14.6 ± 2.2 * 14.7 ± 2.2 14.9 ± 3.4 c 13.3 ± 2.2 *c 13.2 ± 2.0 *c

Grup III 18.1 ± 4.6 14.1 ± 2.8 * 15.1 ± 2.5 * 14.1 ± 2.7 * 14.2 ± 2.2 * 14.4 ± 3.6 13.2 ± 3.0 * 12.4 ± 2.8 * 11.5 ± 2.0 * 10.5 ± 2.0 *

SVRİ

(dyne s cm⁻⁵ m⁻²)

Grup I 3042 ± 739 2169 ± 470 * 2547 ± 580 * 2967 ± 762 2876 ± 1282 2038 ± 678 * 1859 ± 561 * 2165 ± 496 * 2283 ± 482 * 2062 ± 409 *

Grup II 2956 ± 1306 2032 ± 644 * 2362 ± 689 * 2586 ± 924 2872 ± 1308 1910 ± 601 * 2060 ± 508 * 2460 ± 749 2087 ± 605 * 2153 ± 454 *

Grup III 2655 ± 687 2139 ± 591 * 2235 ± 675 2823 ± 1220 2801 ± 1260 1906 ± 542 2165 ± 483 2375 ± 650 2223 ± 784 2166 ± 792

PVRİ

(dyne s cm⁻⁵ m⁻²)

Grup I 317 ± 195 b 268 ± 119 264 ± 121 273 ± 147 280 ± 89 248 ± 106 b 296 ± 96 ab 148 ± 70 * 188 ± 89 * 213 ± 87

Grup II 279 ± 124 231 ± 105 209 ± 86 * 202 ± 106 * 261 ± 143 223 ± 110 *c 213 ± 67 * 144 ± 75 * 139 ± 65 * 164 ± 84 *

Grup III 193 ± 65 219 ± 87 189 ± 58 179 ± 125 229 ± 95 150 ± 91 194 ± 98 154 ± 98 167 ± 69 162 ± 57

*: Grup içi değerlendirmede, t₀'a göre p<0.05

a: Grup I ile Grup II arası değerlendirme, p<0.05

b: Grup I ile Grup III arası değerlendirme, p<0.05

c: Grup II ile Grup III arası değerlendirme, p<0.05

OPAB, ortalama pulmoner arter basıncı; PKKB, pulmoner kapiller kama basıncı; SVRİ, sistemik vasküler rezistans indeksi;

PVRİ, plmoner kapiller rezistans indeksi

Zaman: t₀, giriş; t₁, indüksiyon sonu; t₂, entübasyon sonu 30. sn; t₃, insizyon sonu; t₄, sternotomi sonu; t₅, pompa çıkışı; t₆,

operasyon sonu; t₇, postoperatif 6. saat; t₈, postoperatif 12. saat; t₉,

postoperatif 18. saat.

28

Tablo 4. Kan şekeri ve kullanılan GİK solusyon miktarları (Ort. ± SS)

t₀ t₁ t₂ t₃ t₄ t₅ t₆ t₇ t₈

Kan Şekeri

(mg/dL)

Grup I 155.5 ± 41.6 137.5 ± 35.8 * 145.3 ± 41.8 155.6 ± 18.3 158.9 ± 18.4 154.5 ± 13.1 171.9 ± 33.9 a 159.6 ± 29.0 141.6 ± 33.0

Grup II 159.0 ± 37.6 140.6 ± 32.9 * 150.7 ± 32.5 158.7 ± 25.3 154.6 ± 24.0 146.0 ± 18.2 c 143.7 ± 14.7 139.1 ± 30.3 140.5 ± 14.9

Grup III 166.2 ± 44.7 144.4 ± 39.1 * 164.9 ± 42.1 167.9 ± 47.9 163.0 ± 37.5 160.3 ± 19.7 155.0 ± 19.1 148.8 ± 23.9 147.1 ± 21.8

GİK

(mL)

Grup I - 44.3 ± 6.6 58.6 ± 7.6 a 80.9 ± 10.6 103.7 ± 10.8 ab 138.2 ± 14.9 ab 339.5 ± 38.4 ab 535.0 ± 55.9 ab 715.3 ± 80.9 ab

Grup II - 36.7 ± 9.2 48.9 ± 12.6 68.7 ± 16.2 82.8 ± 20.4 107.3 ± 28.0 256.7 ± 49.5 c 383.1 ± 85.9 c 516.2 ± 121.2 c

Grup III - 39.9 ± 6.5 52.9 ± 7.9 76.4 ± 11.5 96.1 ± 23.4 120.6 ± 28.6 292.7 ± 53.0 464.6 ± 66.9 613.8 ± 75.4

*: KŞ için Grup içi değerlendirilmede, t0'a göre $p < 0.05$

a: Grup I ile Grup II arası değerlendirilme, $p < 0.05$

b: Grup I ile Grup III arası değerlendirilme, $p < 0.05$

c: Grup II ile Grup III arası değerlendirilme, $p < 0.05$

GİK: Glukoz-insülin-potasyum

Zaman: t0, giriş; t1, kanülasyondan hemen önce; t2, KPB'de 5.dk; t3, KPB sonu; t4, KPB çıkışı-protamin sonrası;

t5, operasyon sonu; t6, postoperatif 6. saat; t7, postoperatif

12. saat; t8, postoperatif 18. saat.

29

Tablo 5. İntraoperatif komplikasyonlar

Grup I (n=15) Grup II (n=15) Grup III (n=15)

Taşikardi (n) 2 0 2

Bradikardi (n) 0 1 1

Hipertansiyon (n) 1 0 1

Hipotansiyon (n) 1 3 1

Hiperglisemi (KŞ > 200 mg/dL)

(n)

4 2 3

KPB sonrası inotropik ajan

Dopamin (n) 3 2 3

Dopamin + Dobutamin (n) 1 1 0

KPB: kardiyopulmoner baypas, KŞ: kan şekeri

Tablo 6. Postoperatif veriler

Grup I (n=15) Grup II

(n=15)

Grup III

(n=15)

Ekstübasyon süresi (saat) 8.3 ± 2.7 8.1 ± 1.7 8.4 ± 3.8

YBÜ'de kalış süresi (saat) 79.3 ± 38.0 72.7 ± 31.7 75.4 ± 50.6

Hastanede kalış süresi (gün) 8.1 ± 1.9 7.5 ± 2.1 7.7 ± 2.3

Komplikasyonlar

İnotropik ajan (n) 2 2 1

Aritmi (n) 0 1 1

Hiperglisemi (KŞ > 200 mg/dL) (n) 4 2 2

YBÜ: yoğun bakım ünitesi, KŞ: kan şekeri

30

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM'li olgularda koroner arter cerrahisinde esmolol ve magnezyum sülfatın kan şekeri regülasyonu ve hemodinami üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmamızda başlıca bulgularımız şunlardır:

1. Her üç grupta da bazal değerlere göre KH, OAB, OPAB'da belirgin düşüşler gözlenmekle birlikte esmolol kullanımında bu düşüşler daha belirgindi.

Ancak bu düşüşler klinik olarak kabul edilebilir düzeydeydi.

2. Kİ ve PKKKB her üç grupta da bazal değerlere göre anlamlı olarak azaldı.

3. PVRİ esmolol grubunda bazal değerlere göre anlamlı olarak düşük gözlendi.

4. SVRİ'de esmolol ve magnezyum grubunda bazal değerlere göre düşüşler gözlendi.

5. Her üç grupta da KŞ düzeyleri çalışma periyodu boyunca 125-200 mg/dL arasında kalması sağlandı.

6. İntraoperatif ve toplam tüketilen GİK miktarlarında esmolol ve magnezyum grubunda azalma saptandı. Bu azalmaların esmolol kullanımında daha belirgin olduğu gözlemlendi.

7. İdamede kullanılan fentanil miktarında esmolol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma saptandı.

8. İdamede kullanılan midazolam miktarında esmolol ve magnezyum kullanımında kontrol grubuna göre azalma gözlemlendi.

31

KABG cerrahisi planlanan DM'li olgularda, morbidite ve mortaliteyi oranlarını iyileştirmek için DM'ye bağlı oluşan iskemik miyokarddaki zayıflamış fonksiyonlardan sorumlu mekanizmayı anlamak önemlidir (2). Koroner iskemiye sahip olguların, anestezi ve cerrahisinde stres artışına hemodinamik yanıt sonucunda miyokardın oksijen sunum/tüketim dengesinde bozulmalar olmakta ve böylece miyokardiyal iskemi riski artmaktadır (2, 112). Bu risk DM gibi birçok sistemi ilgilendiren metabolik bir hastalığın varlığında daha da artar (112, 113). Bu grup olguların hem kardiyak hem de nonkardiyak cerrahilerinde kan şekeri regülasyonunun ve hemodinamik kontrolün sağlanması miyokardiyal iskeminin gelişimini önlemek açısından gereklidir (2, 96). İskemi periyotları boyunca glukoz miyokard için tercih edilen substrattır (2). Bununla birlikte diyabetik kalpte glukoz oksidasyonu ileri derecede zayıflamıştır. Bu zayıflama kalp hücresine bozulmuş glukoz taşınmasıyla birlikte hücre içerisindeki glukoz fosforilasyonunun azalmasından kaynaklanmaktadır (2). Hiperglisemi varlığında serbest yağ asitleri artar. Bu durum oksijen tüketiminin artışı, glukoz kullanımı ve kontraktilitenin azalması ve aritmilere yatkınlık oluşturması nedeniyle iskemik miyokarda zararlı olmaktadır (2).

Kardiyopulmoner baypas sırasında gelişen insülin rezistansı da serbest yağ asidinde artma ve glukoz alımında azalmaya neden olur (2). KABG operasyonunda kullanılan sürekli insülin infüzyonunun serbest yağ asidini azalttığı ve glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir (114).

DM'li olguların koroner cerrahisinde özellikle peroperatif dönemde kan şekerinin 125-200 mg/dL arasında tutulması önerilmektedir (2). Wahab ve arkadaşları (115) tarafından yapılan bir çalışmada, akut MI'lı 1664 hastada hipergliseminin etkileri incelenmiş ve kan şekeri düzeyi 198 mg/dL'den yüksek hastalarda hastanede kalış ve 1 yıllık ölüm oranlarında artış saptanmıştır. DM'li hastalarda kan şekeri regülasyonunun mortalite ve morbidite üzerine etkilerini araştıran ve bu çalışmaya paralel sonuçlar çıkaran bir çok çalışma mevcuttur (2, 116-119).

Norhammar ve arkadaşları (116) tarafından yapılan çalışmada, akut MI'lı hastalarda yükselmiş serum glukoz değerlerini yeni bir MI ve konjestif kalp yetmezliği gelişmesi için risk faktörü olarak saptamışlardır.

İwakura ve arkadaşları (117) akut koroner sendromlu hastalarda kan glukoz değeri yüksekliğinin daha fazla infarktüs, azalmış kontraktilite ve daha az reperfüzyonla paralel seyrettiğini bildirdiler.

32

Furnary ve arkadaşları (118) 14 yıllık periyotta KABG olan DM'li hastaları incelemiş olup perioperatif periyotta sürekli insülin infüzyonu alan hastalarda aralıklı subkutan insülin kullanan hastalara göre daha az ölüm olaylarıyla karşılaştığını saptamışlardır.

Lazar ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada KABG geçirecek DM'li olgularda

modifiye GİK kullanımı ile subkutan insülin kullanımı karşılaştırılmıştır. GİK kullanılan grupta; artmış endotelial fonksiyon, azalmış vasküler enflamasyon ve tromboz gözlenmiştir. Kullanılan bu GİK solüsyonu ile reperfüzyon hasarındaki değişme; iskemik miyokardın revaskülarizasyonunda etkili olma nedenini açıklamaktadır. Operasyondan sonraki 2 yıl içinde GİK kullanılan olgularda azalan ölüm oranları gözlenmiştir. Benzer bir hayatta kalma oranı akut MI boyunca insülin infüzyonu kullanılan DIGAMI çalışmasında da gözlenmiştir (119).

Çalışmamızda modifiye edilmiş GİK solüsyonu (2) kullanarak kan şekeri düzeyini çalışma periyodu boyunca 125-200 mg/dL arasında tutmaya çalışılmıştır ve esmolol ve magnezyum kullanarak GİK tüketiminde ve hemodinamik parametrelerdeki değişiklikler incelenmiştir. GİK infüzyonu ile koroner cerrahi sırasında kan şekeri regülasyonunun sağlanması literatürde birçok çalışmada bildirilmiş olup çalışmamızda kontrol grubumuzda bu çalışmalara benzer sonuçlar gözlenmiştir.

Beta blokerler (özellikle propranolol) genel olarak diyabetik hastalarda sıklıkla kullanılması önerilen bir ajan değildir. Orta ve uzun etkili beta bloker ilaçların DM'li hastalarda kullanımı, oluşan yan etkilerin çabuk sonlanamamasından ve hipoglisemiye yatkınlık oluşturmalarından dolayı pek önerilmemektedir (120). Esmololun β_1 -kardiyoselektif bir ilaç olması, etkisinin hızlı başlayıp (2 dk.) eliminasyon yarı ömrünün kısa (9 dk.) olması ve ilacın sonlandırılmasından sonra etkisinin 30 dakikaya kadar sona ermesi kardiyak problemi olan hastalarda esmolol kullanımını daha uygun hale getirmiştir (95,96). Bu özelliklerle cerrahi ve anestezi stresi azaltmasına bağlı olarak çalışmamızdaki esmolol grubunda GİK, fentanil ve midazolam tüketiminin daha az olması açıklanabilir. Ayrıca esmololun kan şekeri regülasyonunda bilinen etkisi olmamasına rağmen bu anlamlı azalmayı miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda esmolol ile görülen hemodinamik parametrelerde diğer çalışmalara benzer sonuçlar gözlemledik (95, 96, 102). KH, OAB ve KI'de düşüş beklenen sınırlardaydı. Fakat SVRI ve PVRI'de diğer çalışmalara zıt olarak azalma

33 saptandı (102). Ölçümlerin genel anestezi altında olmasının bunda etkin olabileceği kanısındayız.

Tip 2 DM'li hastalarda hipomagnezemi, kısmen glukozüri ve üriner magnezyum atılımı sonucu sık görülebilir (4). Magnezyum eksikliği, insülin reseptörlerindeki tirozin kinazı inhibe ederek, insülin etkisinde azalma ve insülin rezistansına neden olabilir (4). Hipomagnezemi KABG cerrahisi geçiren olgularda yaygın olarak görülmekte olup postoperatif aritmi riskini de arttırmaktadır (88). Tüm bu nedenler; DM'li olguların kardiyak cerrahisinde hipomagnezemi görülme insidansını artırır ve buna bağlı olarak perioperatif dönemde kan şekeri regülasyonunu zorlaştırır. Çalışmamızda magnezyum kullanılan gruptaki GİK tüketimindeki düşüş plasebo grubuna göre belirgindi ancak bu düşüş esmolol kullanılan grupta daha yüksekti.

Sonuç olarak; tip 2 DM'li olguların koroner arter cerrahisinde esmolol ve magnezyum kullanımı kan şekeri regülasyonu için kullanılan GİK miktarını, hemodinamik stabilitenin ve anestezi ihtiyacının karşılanması amacıyla kullanılan fentanil ve midazolam miktarını azaltmıştır. Özellikle esmolol kullanımında bu azalmalar daha belirgin saptandı.

34

6. SONUÇ

Tip 2 DM'li olguların koroner arter cerrahisinde esmolol ve magnezyum kullanımı ile kan şekeri regülasyonu için kullanılan GİK miktarı, hemodinamik stabilitenin ve anestezi ihtiyacının karşılanması amacıyla kullanılan fentanil ve midazolam miktarı azalmış olup esmolol kullanımında bu etkinin daha belirgin olduğu kanısına varıldı.

35

7. ÖZET

Koroner Arter Cerrahisi Planlanan Tip 2 Diyabetes Mellitus Olgularında Esmolol ve Magnezyumun Kan Şekeri Regülasyonu ve Hemodinami Üzerine Etkileri

Amaç: Bu çalışmada tip 2 DM'li olguların kardiyak cerrahisinde GİK'le birlikte esmolol veya magnezyum sülfat kullanımının; kan şekeri regülasyonuna ve hemodinamik parametrelere etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: KABG cerrahisi yapılacak, tip II DM'li 45 olgu çalışmaya alındı. da gerçekleştirildi. Olgular, randomize olarak kontrol (Grup I, n=15), esmolol (Brevibloc, Baxter) (Grup II, n=15) ve magnezyum (Magnezyum Sülfat %15, Biosel) (Grup III, n=15) gruplarına ayrıldı. Olgular operasyon odasına alındıktan hemen sonra giriş kan şekeri düzeyleri tespit edildi ve anestezi indüksiyonundan hemen önce 30 mL/saat hızında GİK infüzyonu başlandı. Çalışma süresince kan şekeri düzeyleri belirlenen aralıklarla (t0, giriş; t1, kanülasyondan hemen önce; t2, KPB'de 5.dk; t3, KPB sonu; t4, KPB çıkışı-protamin sonrası; t5, operasyon sonu; t6, postoperatif 6. saat; t7, postoperatif 12. saat; t8, postoperatif 18. saat) takip edilerek protokole göre GİK infüzyonu ayarlandı. Tüm olgularda; anestezi indüksiyonuna başlamadan önce; EKG ve pulsoksimetre monitörizasyonunu (Drager PM 8040-CATO Lübeck, Almanya) takiben 16 G kateterle her iki koldan ven kanülasyonu sağlandı, %1'lik lidokain ile lokal anestezi yapılarak sol radial arterden 20 G kateterle arteriyel kanülasyon ve sağ internal juguler venden pulmoner arter kateterizasyonu (Termodilasyonlu 7.5 F, 4 lümenli, 110 cm'lik Abbott lab., Zwolle, Hollanda) yapıldı ve monitörizasyon gerçekleştirildi. KH, OAB, SVB, OPAB, PKKB, KI, SVRI, PVRI, değerleri çalışma ilaçlarını başlamadan hemen önce (giriş, t0), indüksiyon sonu (t1), entübasyondan 30 sn sonra (t2), insizyon sonrası (t3), sternotomi sonrası (t4), KPB çıkışı (t5), operasyon sonu (t6), postoperatif 6. saat (t7), postoperatif 12. saat (t8) ve postoperatif 18. saat (t9) dönemlerinde kaydedildi

Bulgular: Demografik özellikler ve ekokardiyografi bulguları açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Hemodinamik değişiklikler açısından KH, OAB ve OPAB'da ki azalmalar esmolol kullanımında daha belirgin olmakla birlikte her üç grupta da azaldı. İntraoperatif ve toplam tüketilen GİK miktarlarında esmolol ve magnezyum grubunda azalma saptandı. Bu azalmaların esmolol kullanımında daha belirgin olduğu gözlemlendi. Aynı zamanda intraoperatif idamede kullanılan fentanil ve midazolam miktarlarında esmolol ve magnezyum grubunda azalma saptandı.

36

Sonuç: Sonuç olarak; tip 2 DM'li olguların koroner arter cerrahisinde esmolol ve magnezyum kullanımı kan şekeri regülasyonu için kullanılan GİK miktarını, hemodinamik stabilitenin ve anestezi ihtiyacının karşılanması amacıyla kullanılan fentanil ve midazolam miktarını azaltmıştır. Özellikle esmolol kullanımında bu azalmalar daha belirgin saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Diyabetes Mellitus, KABG, Esmolol, Magnezyum*

37

8. SUMMARY

The Effects of Esmolol and Magnesium on Blood Glucose Regulation and Hemodynamic Parameters in the Cases with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing CABG Surgery

Aim: In this study, it was aimed to search the effects of the usage of esmolol or magnesium sulphate with GIK on the hemodynamic parameters and blood glucose regulation in the cardiac surgery of the cases with type 2 DM.

Materials and methods: The study includes 45 type 2 DM patients who underwent CABG surgery were included. These cases were randomly divided into three groups as control (Group I, n=15), esmolol (Brevibloc, Baxter) (Group II, n=15) and magnesium (magnesium sulphate % 15, Biosel) (Group III, n=15). Just after the cases entered to the operation room their blood glucose levels were established pre-operatively and GIK infusion was applied at the velocity of 30 ml/h prior to the induction. During the whole operation blood glucose levels were controlled on the determined periods (baseline (t₀), pre-cannulation (t₁), 5. minute in CPB (t₂), end of CPB (t₃), the exit of CPB-after protamine infusion (t₄), the end of operation (t₅), postoperative 6. hour (t₆), postoperative 12. hour (t₇), postoperative 18. hour (t₈) and GIK infusion was regulated according to the protocol.

In all cases, before beginning to induction, following EKG and pulse-oxymeter monitorization (Drager PM 8040 –CATO Lübeck, Holland), vena basilica cannulation was accomplished over both arms with 16 G catheter after. Applying local anesthesia with %1 lidocaine, left radial artery cannulation, with 20 G catheter and pulmonary artery monitorization from right internal jugular vein were achieved and monitorized. HR, MAP, CVP, MPAP, PCWP, CI, SVRI, PVRI, values were determined before induction (t₀), after induction (t₁), 30 sec. after intubation (t₂), after incision (t₃), after opening the thorax (t₄), after off pump protamine (t₅), at the end of the operation (t₆), postoperative 6. hour (t₇), postoperative 12. hour (t₈), postoperative 18. hour (t₉).

Results: The groups were no different in terms of demographic characteristics and echocardiographic results. Regarding hemodynamic changes, decreases in HR, MAP and MPAP were observed more significant by using esmolol although this reduction is observed in the other two group, too. There was no reduction in the consumption of GIK solution both intra-operatively and totally in esmolol and magnesium groups.

38

These reductions were observed more significant when esmolol is used. At the same time, the decrease in the amounts of fentanyl and midazolam that was used intraoperatively was determined, in esmolol and magnesium groups.

Conclusion: As a result, the usage of esmolol and magnesium in coronary artery surgery of the patients with type 2 DM; decreased the amount of GIK that is used to regulate blood glucose levels. It also decreased the amount of fentanyl and midazolam that are used to achieve hemodynamic stability and for the need of anesthesia. These reductions were determined more significantly by the usage of esmolol.

Keywords: *Diabetes Mellitus, CABG, Esmolol, Magnesium*

39

9. KAYNAKLAR

1. F.A McAlister, J Man, L Bistriz, H Amad et al. Diabetes and Coronary Artery Bypass Surgery. *Diabetes Care* 2003; 26: 1518–24.
2. H.L Lazar, S.L Chipkin, et al. Tight glycemic control in diabetic CABG

improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004; 109:1497-502.

3. J Pirk, F Kolar, et al. The effect of the ultrashort beta-blocker esmolol on cardiac function recovery: an experimental study. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1999; 15: 199-203.

4. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302-20.

5. Scherpereel P.A and Tavernier B. Perioperative care of diabetic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 277-94.

6. Committee report. Report the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22(suppl. 1).

7. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999; 341: 240-6.

8. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS Group). Intensive bloodglucose control with sulphonyl ureas or insulin compared with conventional treatment and risks of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.

9. The Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9.

10. Sheperd PR, Kahn BB. Mechanisms of disease: glucose transporters and insulin action. Implication for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-57.

11. Scherpereel P. Le diabetique en periode perioperatoire. *Traite D'endocrinologie-Nutrition. Encycl Med-Chir. Paris: Elsevier, 10-366-GSO,2000.*

40

12. Ralley FE. The diabetic patient: a challenge or just a routine. *Can J Anaesth* 1996; 43: R14-8.

13. Scherpereel P. Endocrine problems in anaesthetic practice. *Curr Opin Anaesthesiol* 1990; 3: 439-43.

14. Brogard JM, Diemunsch P, Grimaud D, et al. Recommandations de l'ALFEDIAM Diabete et anesthesie: prise en charge du diabetique en periode operatoire. *Diabet Metab* 1995; 21: 197-206.

15. American Diabetes Association (ADA). Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl. 1): S1-114.

16. De Fronzo RA, Sherwin RS, Felig P. Synergistic interactions of counter regulatory hormones: a mechanism for stres hyperglycaemia. *Acta Chir Scand* 1980; 498: 33-48.

17. Heise T, Heinemann L, Starke AA. Simulated post-aggression metabolism in healthy subjects: metabolic changes and insulin resistance. *Metabolism* 1998; 47: 1263-8.

18. Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, et al. Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *Am J Physiol* 1999; 276: E754-61.

19. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stres.

- Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2: 69-78.
20. Blumberg D, Hochwald S, Burt M, et al. Tumor Necrosis Factor alpha stimulates gluconeogenesis from alanine in vivo. *J Surg Oncol* 1995; 59: 220-4.
 21. Nygren J, Thorell A, Efendic S, et al. Site of insulin resistance after surgery: the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest. *Clin Sci* 1997; 93: 137-46.
 22. Chambrier C, Aouifi A, Bon C, et al. Effects of intraoperative glucose administration on circulating metabolites and nitrogen balance during prolonged surgery. *J Clin Anesth* 1999; 11: 646-51.
 23. Milaskiewicz RM, Hall GM. Diabetes and anesthesia: the past decade. *Br J Anaesth* 1992; 68: 198-206.
 24. Schwartz L, Kip KE, Frye RL et al. Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; 106: 2652-8.
 25. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 41
20 studies of 95,783 individuals followed 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
 26. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD) group. Prevalance of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in nonisulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 79: 134-9.
 27. Paillole C, Ruiz J, Juillard JM, et al. Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia* 1995; 38: 726-31.
 28. Passa P, Drouin P, Issa Sayen M, et al. Coronaires et diabetes, recommandations de l'ALFEDIAM. *Diabet Metab* 1995; 21: 446-51.
 29. Ramos OL. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 14-8.
 30. Christlieb AR. Treatment selection considerations for the hypertensive diabetic patient. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1167-74.
 31. Gagliero E, Barrieux A, Lehman C, et al. Diabetes-induced changes of proteins synthesized by adult cardiac myocytes are partially reversed by insulin. *J Moll Cell Cardiol* 1988; 20: 427-34.
 32. Spector KS. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998; 21: 885-7.
 33. Thuessen L, Christiansen JS, Mogensen CE, et al. Echocardiographic determined left ventricular wall characteristics in insulin-dependent diabetic patients. *Acta Med Scand* 1988; 224: 343-8.
 34. Paillole C, Dahan M, Cayaha F, et al. Prevalance and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type 1 (insulin dependent) diabetic patient. *Am J Cardiol* 1989;64:1010-6.
 35. Zoneraich S. Small-vessel disease, coronary artery vasodilator reserve and diabetic cardiomyopathy. *Chest* 1988; 94: 5-8.
 36. Burgos LG, Ebert TJ, Assidao C, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591-7.
 37. Vohra A, Kumar S, Charlton AJ, et al. Effect of diabetes mellitus anaesthesia and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1993; 71: 258-61.
 38. Latson TW, Ashmore TN, Reinhart DJ, et al. Autonomic reflex dysfunction in

patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994; 80: 326-37.

42

39. Keyl C, Lemberger P, Palitzsch KD, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and hemodynamic response to anesthetic induction in patient with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Anesth Analg* 1999; 88: 989-91.

40. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 5: 491-8.

41. Raucoules-Aime M, Grimaud D. Prise en charge perioperatoire des sujets a risque. *Les diabetiques. Presse Med* 1998; 27: 444-51.

42. Hopfner RL, Gopalakrisnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia* 1999; 42: 1383-94.

43. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.

44. Stoelting RK. Considerations in anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *Curr Opin Anaesthesiol* 1996; 9: 245-6.

45. Ishihara H, Singh H, Giesecke AH. Relationship between autonomic neuropathy and gastric contents. *Anesth Analg* 1994; 79: 943-7.

46. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl Med* 1990; 322: 1028-31.

47. Lange P, Groth S, Mortensen J, et al. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow-up study. *Eur Respir J* 1990; 3: 288-92.

48. Ramirez LC, Dal Nogare DA, Hsia C, et al. Relationship between diabetes control and pulmonary in insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991; 91: 371-6.

49. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 223-9.

50. Hjortrup A, Sorensen C, Dyremose E, et al. Influence of diabetes mellitus on operative risk. *Br J Surg* 1985; 72: 783-5.

51. MacKenzie CR, Charlson MR. Assessment of perioperative risk in the patient with diabetes mellitus. *Surg Gynecol Obst* 1988; 167: 293-9.

52. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-8.

43

53. Recommandations de l'ANAES. Suivi du patient diabetique de type 2 a l'exclusion du suivi des complications. *Diabetes Metab* 1999; 25: 1-64.

54. Roizen MF. Is tight perioperative control of diabetes warranted? *Anesthesiology* 1982; 56: 242.

55. Mowat AG, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 621-7.

56. Bagdade JD, Rodt RK, Bulger RJ. Impaired leucocyte function in patients poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9-15.

57. Gallagher SJ, Thomson C, Frazer WD, et al. Neutrophil bactericidal function in

diabetes mellitus.: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995; 12: 916-20.

58. Rassias AJ, Marrin CAS, Arruda J, et al. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetes cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999; 88: 1011-6.

59. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, et al. Impaired leucocyte function in diabetics patients. *Diabet Med* 1997; 14: 29-34.

60. Pflug EA, Halter JB. Effects of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neurocrine responses. *Anesthesiology* 1981; 55: 120-6.

61. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, et al. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21: 330-5.

62. Stanley GD, Pierce ET, Moore WS, et al. Spinal anesthesia reduces oxygen consumption in diabetic patients prior to peripheral vascular surgery. *Reg Anesth* 1997; 22: 53-8.

63. Kehlet H, Brandt MR, Hanssen, et al. Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery. *Br J Surg* 1979; 66: 543-6.

64. Hall GM. Fentanyl and metabolic response to surgery. *Br J Anaesth* 1980; 52: 561-2.

65. Walsh ES, Paterson JL, O'Riordan JBA, et al. Effects of high-dose fentanyl anaesthesia on the metabolic and endocrine response to cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1155-65.

66. Zerr NJ, Furnary AP, Grunkeiermaier GR, et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart surgery operation. *Ann Thor Surg* 1997; 63: 356-61.

44

67. Takenoshita M, Sugiyama M, Okuno Y, et al. Anaphylactoid reaction to protamine confirmed by plasma tryptase in a diabetic patient during open heart surgery. *Anesthesiology* 1996; 84: 233-5.

68. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, et al. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1273-7.

69. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437-46.

70. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293: 12; 1501-8.

71. Ralley FE. The diabetic patient: a challenge or just a routine? *Can J Anaesth* 1996; 43: R14-8.

72. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after trial of intensive therapy. *N Engl Med* 2000; 342: 381-9.

73. McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: A review. *Am J Medicine* 1994; 96: 63-76.

74. Gomez MN. Magnesium and Cardiovascular Disease. *Anesthesiology* 1998;

89(1): 222-40.

75. James MFM. Clinical use of magnesium infusion in anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 74: 129-36.

76. Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 1569-76.

77. Iseri LT, French JH. Magnesium; nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984; 108: 188-93.

78. Reinhart RA. Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* 1991; 121: 1513-21.

79. Aldrete JA. Magnesium physiology and pharmacology in anesthesia. *Anesthesiol Rev* 1987; 14: 33-9.

45

80. Mason BA, Stanley CA, Irtenkauf SM. Magnesium is more efficacious than phenytoin in reducing N-methyl-D-aspartate seizures in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:999-1002.

81. Schulz-stübne S, Wettman G, Reyle-Hahn SM. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl, and mivacurium; a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesth* 2001; 18:723-9.

82. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74(4):405-9.

83. Teragawa H, Kato M, Yamagato T. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest* 2000; 118:1690-5.

84. Herzog WR, Schlossberg ML, MacMurdy KS. Timing of magnesium therapy affects experimental infarct size. *Circulation* 1995; 92:2622-6.

85. Christensen CW, Reider MA, Silverstein EL. Magnesium sulfate reduces myocardial infarct size when administered before but not after coronary reperfusion in a canine model. *Circulation* 1995; 92:2617-21.

86. Ravn HB, Kristensen SD, Hjortdal VE. Early administration of intravenous magnesium inhibits arterial thrombus formation. *Arterio Thromb Vasc Biol* 1997; 17(12):3620-5.

87. Miller EJr. Techniques to induce deliberate hypotension. Miller: Anesthesia, 5th ed. Churchill Livingstone Inc. 2000, pp.1472-87.

88. Vyvyan H, Mayne P, Cutfield G. Magnesium flux and cardiac surgery. *Anaesthesia* 1994; 49: 245-9.

89. Satur C, Anderson J, Jennings A, et al. Magnesium flux caused by coronary artery bypass operation: three patterns of deficiency. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1674-8.

90. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109: 1114-20.

91. Parikka H, Toivonen L, Pellinene T, et al. The influence of intravenous magnesium sulphate on the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass operation. *Eur Heart J* 1993; 14: 251-8.

46

92. Leibscher G, Shapiro MJ, Barner H. Adenosine triphosphate magnesium chloride (ATP MGCL2) as an afterload reducing agent. *Crit Care Med* 1992; 20:

510-5.

93. Hearse D, Sterwart D, Braimbridge M. Cellular protection during myocardial ischaemia: the development and characterisation of a procedure for the induction of reversible arrest. *Circulation* 1976; 54: 193-202.
 94. Brown P, Holland F, Parenteau G, et al. Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 359-67.
 95. Turlapaty P, Laddu A, Murthy S, et al. Esmolol: A titratable short-acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. *Am Heart J* 1987; 114: 866-85.
 96. Gray RJ, Bateman TM, Czer LSC, et al. Esmolol: a new ultrashort-acting betaadrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1451-6.
 97. Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, et al. Kinetics of esmolol, an ultra-short acting beta-blocker, and of its major metabolite. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 427.
 98. Braunwald E, Muller JE, Kloner RA, et al. Role of beta-adrenergic blockade in therapy of patients with myocardial infarction. *Am J Med* 1983; 74: 113.
 99. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707.
 100. Safwat AM, Rertan JA, Misle GR, et al. Use of propranolol to control ratepressure product during cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 1981; 60: 732.
 101. Kaplan JA, Dunbar RW. Propranolol and surgical anesthesia. *Anesth Analg* 1976; 55: 1.
 102. Askenazi J, MacCosbe P, Hoff JV, et al. Hemodynamic effects of esmolol, a short acting beta blocker. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 567-73.
 103. Sheppard D, Distefano S, Byrd RC, et al. Effects of esmolol on airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 169.
 104. White HD, Antman EM, Glynn MA, et al. Efficacy and safety of timolol for prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1984; 70: 479.
 105. Moller B, Ringquist C. Metoprolol in treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Ann Clin Res* 1979; 11: 34.
- 47
106. Anderson S, Blanski L, Byrd RC, et al. Comparison of the efficacy and safety of esmolol, a short-acting beta blocker with placebo, in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1986; 111: 42.
 107. Byrd RC, Sung RJ, Marks J, et al. Safety and efficacy of esmolol for control of ventricular rate in supraventricular tachycardias. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 394.
 108. Abrams J, Allen J, Allin Deksmetomidin, et al. Efficacy and safety of esmolol vs propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias: a multicenter double-blind clinical trial. *Am Heart J* 1985; 110: 913.
 109. Morganroth J, Horowitz LN, Anderson J, et al. Comparative efficacy and tolerance of esmolol to propranolol for control of supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1985; 56: 33.
 110. Russell WJ, Morris RG, Frewin DB, et al. Changes in plasma catecholamine concentrations during endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1981; 53: 837.

111. Stoelting RK. Circulatory changes in patients with coronary artery disease following thiamylal-succinylcholine and tracheal intubation. *Anesth Analg* 1976; 55: 232.
112. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-I: incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 843-50.
113. McCann RL, Clements FM. Silent myocardial ischemia in patients undergoing peripheral vascular surgery: incidence and association with perioperative cardiac morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1989; 9: 583-7.
114. Svensson S, Svedjeholm R, Ekroth R. Trauma metabolism of the heart: uptake of substrates and effects of insulin early after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 1063-73.
115. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1748-54.
116. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non-diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 11: 1827-31.
- 48
117. Iwakura K, Ito H, Ikoshima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1-7.
118. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1007-21.
119. DIGAMI Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J* 1997; 314: 1512-5.
120. Mycek JM, Harvey RA. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. Lippincott-Raven 1997, pp 74.