

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POMPASIZ KORONER ARTER BY-PASS GREFTLEME
CERRAHİSİNDEN SONRA LEVOBUPİVAKAİN İLE
PARASTERNAL BLOK VE LOKAL ANESTEZİK
İNFİLTRASYONU UYGULAMASININ;
POSTOPERATİF AĞRI, PULMONER FONKSİYON
VE EKSTÜBASYON ZAMANINA ETKİLERİ

Dr.Orhan TOKGÖZ

Anestezi ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POMPASIZ KORONER ARTER BY-PASS GREFTLEME
CERRAHİSİNDEN SONRA LEVOBUPİVAKAİN İLE
PARASTERNAL BLOK VE LOKAL ANESTEZİK
İNFİLTRASYONU UYGULAMASININ;
POSTOPERATİF AĞRI, PULMONER FONKSİYON
VE EKSTÜBASYON ZAMANINA ETKİLERİ.

Dr.Orhan TOKGÖZ

Anestezi ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr.Belkıs TANRIVERDİ

ESKİŞEHİR

2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Orhan Tokgöz'e ait "Pompasız koroner arter by-pass greftleme cerrahisinden sonra levobupivakain ile parasternal blok ve lokal anesteziik infiltrasyonu uygulamasının; postoperatif ağrı, pulmoner fonksiyon ve ekstübasyon zamanına etkileri." adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr.Belkıs TANRIVERDİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Yılmaz ŐENTÜRK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Sacit Güleç
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun tarih ve / Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Özcan BÖR
Dekan vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince kişiliği, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof.Dr.Belkıs TANRIVERDİ, Prof.Dr.Cemil SABUNCU, Prof.Dr.Yılmaz ŐENTÜRK, Prof.Dr.Sacit GÜLEÇ, Prof.Dr.Birgöl YELKEN, Yard.Doç.Dr.Serdar EKEMEN, Yard.Doç.Dr.Ayten BİLİR'e ; kliniğimizde birlikte çalıştđım tüm asistan arkadaşlarıma ve tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim görevlisi Ertuğrul ÇOLAK'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Tokgöz,O. Pompasız koroner arter by-pass greftleme cerrahisinden sonra levobupivakain ile parasternal blok ve lokal anesteziik infiltrasyonu uygulamasının; postoperatif ağrı, pulmoner fonksiyon ve ekstübasyon zamanına etkilerinin araştırılması. Eskişehir Osmangazi üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007.

Koroner arter cerrahisinden sonra analjeziyi sağlamak için kullanılan çeşitli klasik yöntemler mevcuttur. Heparin kullanılan bu hasta grubunda rejyonel yöntemler riskleri nedeni ile tartışmalıdır. Parasternal blok ve lokal infiltrasyon uygulaması yeni bir yöntemdir. Bu tekniğin; postoperatif ağrı, analjezik kullanım miktarı, solunum fonksiyonları ve ekstübasyon zamanına etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya ASA III-IV risk grubu 20 hasta dahil edildi. Operasyondan 12 saat önce portabl Spirometri cihazı kullanılarak ZEV-1 ve ZVK ölçümleri yapılarak “ilk ölçüm” olarak kaydedildi, aynı işlem postoperatif 6. 12. ve 24. saatlerde de tekrarlandı. Cerrahi işlem bitiminde sternum kapanmadan önce cerrahi ekip tarafından görerek; Grup P (plasebo)’ye 50 ml SF, grup LB’ye % 0.25 lik levobupivakain’den; bilateral interkostal 5 seviyeye, sternumun her iki tarafına periost üzerine ve göğüs tüplerinin giriş yerlerine derin infiltrasyon şeklinde toplam 50 ml volüm ve 1.35 mg/kg dozu aşmayacak şekilde hesaplanarak enjekte edildi. Postoperatif ağrıları VAS skoru ile değerlendirilerek kaydedildi. Hastalara postoperatif analjezi amaçlı morfin, hasta kontrollü analjezi yöntemi (HKA) ile i.v uygulanarak, tüketilen ilaç miktarı mg cinsinden kaydedildi. Hastaların yoğun bakıma alınmasından itibaren entübasyon ve ekstübasyon zamanlarında kaydedildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Ortalama VAS değeri grup LB’de grup P’ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Her iki grubun karşılaştırılmasında ZEV-1 ve ZVK’de meydana gelen azalmalar arasında fark bulunmadı ($P >0,05$). 24 saatlik morfin tüketim miktarı; grup LB’de (32.8 ± 0.29 mg) grup P’ye göre (45.4 ± 0.33 mg) belirgin olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Grup LB’ nin ortalama entübasyon süresi ve ortalama ekstübasyon süresi grup P ‘ye göre daha kısa olduğu tespit edildi ($p<0.01$). Sonuç olarak, pompasız koroner arter by-pass greftleme cerrahisinden sonra, levobupivakain ile parasternal blok ve lokal infiltrasyon uygulaması etkin postoperatif analjezi sağlayarak, hastaların ortalama VAS değerini azalttığı, toplam morfin tüketim miktarında azalmaya neden olduğu ve ekstübasyon zamanını kısalttığı, ancak solunum fonksiyonlarında meydana gelen azalmayı engelleyemediği saptandı.

Anahtar kelimeler: Pompasız KABG, Levobupivakain, Parasternal blok ve lokal infiltrasyon, Postoperatif analjezi.

ABSTRACT

Tokgöz,O. After Off-Pump Coronary Artery Bypass (OPCAB) surgery, parasternal block and local anesthetic infiltration with levobupivacaine; research of the effects on postoperative pain, pulmonary function and the timing of extubation. Eskişehir

Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Thesis of medical specialization, Eskişehir 2007.

There are several classical methods of analgesia after coronary artery surgery. In the patient group where heparin is administered, regional methods are discussed because of their risks. Parasternal block and local infiltration technique is a new method. We aimed to research the effect of this method on postoperative pain, amount of analgesic consumption, respiratory functions and the timing of extubation. 20 patients of ASA III-IV are included in this study. 12 hours before the operation, using portable Spirometer device we measured the Forced Expiratory Volume in 1th seconds (FEV-1) and Forced Vital Capacity (FVC) as the 'first measurement'; the same procedure was repeated at the postoperative 6th, 12th and 24th hours. At the end of surgery, before sternum is closed, under the vision of the surgeon; 50 ml of SF is administered to group P (placebo), 50 ml of % 0,25 levobupivacaine to group LB; at the level of the fifth intercostal level bilaterally to the both sides of sternum over the periosteum and at the entrance of the chest tubes in a way of deep infiltration, below the dose of 1,35 mg/kg. Postoperative pain was evaluated with VAS score and recorded. For the postoperative analgesia, I.V morphin with PCA was administered and the consumed drug amount was recorded as mg. Intubation and extubation times, staying time in intensive care unit are also recorded. The collected data are evaluated statistically. Average VAS level in group LB was found significantly lower than group P ($P < 0,05$). The comparison of the decrease of FEV-1 and FVC was not found to be significant ($P > 0,05$). The 24-hour consumption of morphin amount was found to be significantly lower in group LB ($32,8 \pm 0,22$ mg) than group P ($45,4 \pm 0,33$ mg) ($P < 0,001$). Average intubation time and average extubation time of group LB was found to be shorter in group LB than group P ($P < 0,01$). As a result after OPCABG surgery, parasternal block and local infiltration with levobupivacaine, was found to be effective in postoperative analgesia, decreasing the average VAS levels, decreasing the total morphin consumption amount and reducing the extubation time ; but couldnot prevent the decreasing of the respiratory functions.

Key Words: Off pump CABG, Levobupivacaine, Parasternal block and local infiltration, postoperative analgesia.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABÜL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Pompasız Koroner Arter By-pass Greftleme	3
2.2 Levobupivakain	6
2.3 Parasternal Blok ve Lokal infiltrasyon Anestezisi	9
2.4 Solunum Fonksiyon Testleri	10
2.5 Ağrının Değerlendirilmesi	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1 Verbal Analog Skalası (VAS)	15
3.2 İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	27
KAYNAKLAR	28

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anesteziistler Birliği)
ACT	Aktive Koagulasyon Zamanı
ark.	Arkadaşları
DKB	Diastolik kan basıncı
dk	Dakika
HKA	Hasta Kontrollü Analjezi
İ.V	İntravenöz
KAH	Kalp atım hızı
KPB	Kardiyopulmoner By-pass
MSS	Merkezi sinir sistemi
OKB	Ortalama kan basıncı
SKB	Sistolik kan basıncı
spO2	Periferik oksijen saturasyonu
TEE	Transözofajiyal Ekokardiyografi
VAS	Verbal Analog Skalası
VK	Vital Kapasite
ZVK	Zorlu Vital Kapasite
ZEV-1	1.saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1 Levobupivakain'in Kimyasal Yapısı.	6
2.2 Parasternal blok ve lokal infiltrasyon uygulama bölgeleri.	9
3.1 Verbal analog skalası.	15
4.1 Gruplara Göre Ortalama VAS Değerleri.	20
4.2 Cerrahi sonrası ilk 24 saatteki kümülatif morfin tüketimi.	21

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1 Obstrüksiyonunun Tiffeneau oranı ile değerlendirilmesi	11
4.1 Kişisel demografik veri tablosu	19
4.2 Gruplara göre Ortalama VAS değerleri	19
4.3 Gruplara göre morfin tüketiminin karşılaştırılması	20
4.4 Solunum Fonksiyon Testi Değişiklikleri	22
4.5 Grupların Ortalama Entübasyon ve Ekstübasyon Süreleri	22

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisi geçiren hastalarda; kardiyak, pulmoner, renal, nöropsikiyatrik ve infeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle morbidite ve mortalite artar. Bu komplikasyonların merkezinde yer alan metabolik, cerrahi nöroendokrin stres yanıt azaltılarak, hastanın iyileşmesini hızlandırma yolları aranmaktadır (1).

Vücut dışı dolaşıma bağlı olarak geliştiği düşünülen sistemik inflamatuvar cevap sendromu, trombosit fonksiyon bozukluğu, pıhtılaşma faktörlerinin tüketiminde artış, nörolojik hasar, bilinç değişiklikleri, renal yetmezlik nedeniyle kardiyopulmoner by-pass'tan ve zararlı etkilerinden kaçınmak için, atan kalpte koroner by-pass cerrahisi son yıllarda yaygın olarak yapılmaya başlanmıştır. Pompasız koroner arter by-pass greftleme (pompasız KABG) operasyonu; kardiyopulmoner by-pass kullanılmadan, atan kalpte tıkalı koroner arter stabilize edildikten sonra görerek cerrahinin yapılması girişimidir. Cerrahi tekniklerin iyileşmesi ve gelişen miyokard sabitleyicileriyle hedef damarlar başarılı bir şekilde ulaşılabilir hale gelmiştir (2). Bu yaklaşımın avantajları arasında; azalmış serebral mikroemboli ve inme oranı, operasyon sırasında kanama ve kan kullanımında azalma, ekstübasyon zamanında kısılma sonucunda hastanede kalış süresi ve toplam maliyetin azalması sayılabilir (3).

Koroner arter by-pass cerrahisi geçiren hastalarda mediyan sternotomi ve göğüs tüpü giriş yerlerindeki kesiye bağlı olarak; ağrı, hareketsizlik, yetersiz solunum, öksürememe nedeni ile mekanik ventilatörden ayrılmaları gecikmekte, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri uzamaktadır. Bu nedenle cerrahi sonrası etkili analjezik yöntemler ve ilaçlarla ekstübasyonun hızlandırılması gerekmektedir (4).

Düşük doz opioidlerle beraber volatil anestezi temelli anestezi teknikleri postoperatif dönemde yeterli analjeziyi sağlamayabilir. İntratekal ve epidural analjezi yöntemi etkili olabilir fakat çoğu anesteziyolog potansiyel epidural hematoma riskini faydalarından daha ön planda tutmaktadırlar. İntravenöz opioid tedavisi bu hastaların postoperatif analjezisi için sıkça kullanılmaktadır, ancak yüksek doz opioid kullanımına bağlı solunum depresyonu ve sedasyon görülebilir (5).

Postoperatif analjezi yöntemi olarak parasternal blok ve sternum çevresine lokal anestezi infiltrasyonu antikoagulan uygulanan hastalarda bile erken postoperatif

analjezi sağlayacak yollardan biridir. Rejyonel bloklar opioid ihtiyacını ve onların indüklediği solunum depresyonu ve sedasyon gibi yan etkileri azaltmak için kullanılabilir alternatif yöntemlerdir (5).

Çalışmamızda; pompasız koroner arter by-pass greftleme cerrahisi sonrasında yeni bir lokal anestetik olan levobupivakainin parasternal blok ve lokal anestezi infiltrasyonu uygulamasının, postoperatif analjezik etkinliğinin araştırılmasını amaçladık. Postoperatif analjezik etkinliğini, solunum fonksiyonları ve ekstübasyon zamanı üzerine etkisini araştırmak amacıyla çalışmayı planladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Pompasız Koroner Arter By-pass Greftleme (Pompasız KABG):

Pompasız KABG; batı dünyasında son yıllarda kardiyopulmoner by-pass (KPB) kullanılmadan atan kalpte koroner arter cerrahisinin yapılması girişimidir ve giderek artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Amaç, kardiyopulmoner by-pass (KPB) ve beraberinde kullanılan vücut soğutma yöntemlerinin fizyolojik sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinden kaçınmaktır (6).

Kardiyopleji ve köpük oksijenetörlerin kullanıldığı kardiyopulmoner by-pasın geliştirilmesinden sonra KPB, koroner arter by-pass greftleme cerrahisi için tercih edilen bir teknik olmuştur. 1980'li yıllarda özellikle kısıtlı imkânları olan merkezlerde pompasız kalp cerrahisi yeniden ilgi kazanmıştır. 1990'ların başında Buffalo (7) ve Benetti (8) pompasız KABG uygulaması sonrası düşük morbidite ve mortalite hızlarını bildirmişlerdir.

Daha yakın dönemlerde ise KPB komplikasyonlarından; sistemik inflamatuvar cevap sendromu, platelet disfonksiyonu ile koagulopati, artmış fibrinoliz, pıhtılaşma faktörlerinin tüketiminde artış, nörolojik hasar, renal yetmezlik nedeniyle KPB' tan kaçınma ve pompasız KABG' e yönelme olmuştur. Cerahi tekniklerin iyileşmesi ve kardiyak stabilizan retraktörlerin gelişimi ile pompasız KABG yaygın bir işlem haline gelmiştir (9).

Pompasız KABG operasyonlarında kısa dönem sonuçlarının, KPB kullanılarak yapılan KABG'den daha iyi olduğu ve orta vadeli sonuçlarının da eşdeğer olduğu bildirilmiştir. BHACAS-1 ve 2 (Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies) çalışmalarında; pompasız KABG grubunda inotropik ilaç ihtiyacı, aritmi sıklığı, postoperatif kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı, entübe kalma süresi, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (10).

Pompasız KABG cerrahisinin avantajları daha ziyade yüksek riskli hastalarda görülmektedir, bütün by-pass gerektiren hastalarda uygulanabilir ancak gerçek endikasyonu tam tarif edilmemiştir. Çıkan aortadaki önemli derecedeki atheromatik hastalık aortun kross klemplenmesinde relatif kontrendikasyon oluşturur, bu durum

pompasız KABG için gerçek pozitif endikasyon oluşturabilir. KABG'nin santral sinir sistemi üzerindeki yıkıcı etkisinden kaçınmakta diğer önemli bir endikasyondur. Kontrendikasyonları ise; İntrakaviter trombüs, malign ventriküler aritmiler, derin intramiyokardiyal damarlar veya ventriküler anevrizmektomi ile kombine işlemlerdir (11).

İki farklı teknik geliştirilmiştir. Birincisi: minimal invaziv direkt yaklaşımlı koroner arter by-pass yöntemidir (MIDKAB). Küçük sol ön torakotomi ile sol internal mamaryan arterin çıkarılarak sol ön inen artere anastomoz yapılmasıdır, genellikle tek damar greftine izin verir. Postoperatif ağrı daha şiddetlidir. İkincisi; median sternotomi ile pompasız KABG yöntemidir ve çoklu damar grefti yapılabilir. Bu teknikle bütün koroner damarlara ulaşılabilir (12).

Pompasız KABG' de 2 ana problem ile karşılaşılır:

- 1- Kardiyak hareketler nedeniyle hemodinamik bozulma yaratmadan anastomoz uygulanma güçlüğü,
- 2- Koroner kan akımı kesildiğinde miyokardın iskemiden korunamama riski.

Bu amaçla anastomoz sırasında koroner perfüzyona izin veren ; miyokardiyal oksijen dengesini düzeltmek, iskemik veya farmakolojik ön koşullanma, farmakolojik profilaksi ve cerrahi şant gibi tekniklerin kullanılması gerekebilir (12).

Anesteziistler, ciddi hemodinamik değişikliklere, geçici kardiak pompa bozukluklarına ve akut intraoperatif miyokard infarktüsüne (MI) hazırlıklı olmalıdırlar, gerekirse transözofajiyal ekokardiyografi (TEE) ile; ventrikül fonksiyonu, efektif ventriküler diyastol sonu volümü ve yeni bölgesel duvar hareket bozuklukları değerlendirilebilir (13).

Hemodinamik takipte amaç; en uygun miyokard oksijen dengesini sürdürmektir. Bunun için miyokardın oksijen tüketimini mümkün olduğu kadar düşük tutmak ve yüksek koroner arter perfüzyon basıncını vazopressör infüzyonuyla muhafaza etmek gerekir. Taşikardiye bağlı olarak miyokard oksijen tüketimi artar ve tedavisinde β -blokerler kullanılır. Hemodinamik değişikliklerin ciddiyeti anastomoz yeri ile bağlantılıdır, sirkumfleks arter anastomozu sırasında en belirgindir. Çünkü yan duvar

kontraksiyonu, atım hacmine arka duvardan daha fazla katkıda bulunur ve kalbin eğilmesi sol ön inen arter anastomozu için gerekenden daha fazladır (13).

Seçilecek anestezi yöntemin amaçları arasında;

1- En iyi kardiyak koruma sağlayan bir anestezi tekniği ile güvenli induksiyon ve idame uygulanmasını (isofluran ve sevofluran anlamlı ön koşullamayı indükleyerek iskemiye karşı koruma sağlayabilir) sağlamak,

2- Uygun monitorizasyon ve farmakolojik destek yardımı ile cerrahi boyunca hemodinamik stabilitenin idamesinin sağlanması,

3- Mükemmel postoperatif analjezi ile ilişkili olarak erken ayılma ve mobilizasyonun sağlanması bulunmaktadır.

İyi planlanmış analjezi, postoperatif derlenmeyi hızlandırır ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltır (14).

Vücut dışı dolaşım; 25 yıl boyunca koroner arter baypas greft cerrahisinin altın standardı olmuştur. Postoperatif komplikasyonlar halen ana sorundur. Cerrahi travma, hipotermi, kan kaybı veya kan transfüzyonu ve vücut dışı dolaşımın kullanılması kalp cerrahisinde inflamatuvar yanıtı aktive eder (15).

KPB en az üç farklı mekanizmayla inflamatuvar cevabı spesifik olarak aktive eder:

1.KPB devresinde kanın yabancı yüzeyle teması sonucu immün sistem aktive olur.

2.Aortun kros klempenmesi sonucu olarak beyin, kalp, böbrekler, akciğer ve karaciğerde iskemi gelişir. Aorttan kros klempin kaldırılmasıyla perfüzyon yeniden sağlanır. Gelişen iskemi - reperfüzyon hasarı, inflamatuvar cevabın aktivasyonunda anahtar rol oynar.

3.Endotoksemi, inflamatuvar kaskadı indirekt olarak uyarabilir. KPB süresince gelişen splanik hipoperfüzyon, endotoksemiye neden olabilir (16).

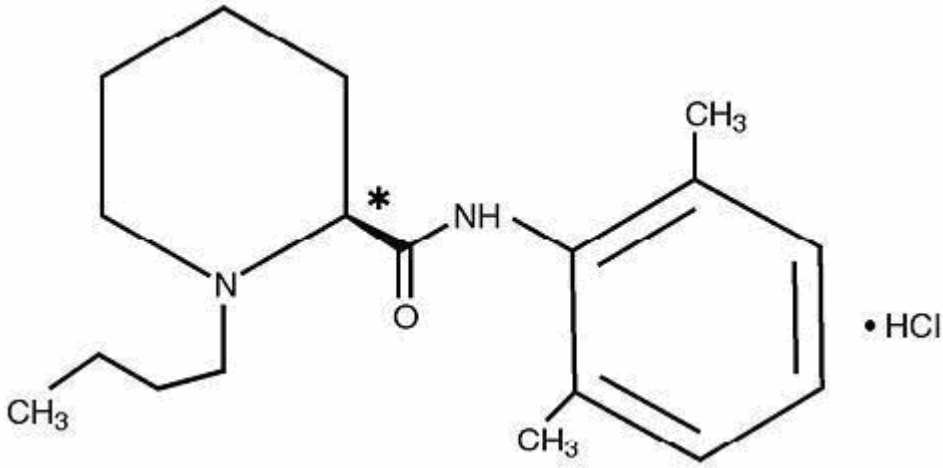
KPB'ın kullanıldığı kardiyak operasyonlara göre, Pompasız KABG operasyonlarında inflamatuvar yanıtın göstergeleri olan IL-2 (interlökin) reseptörü, IL-6 ve TNF- α (tümör nekroz faktör) düzeylerinin daha az olduğu gösterilmiştir (17).

Düşük vücut ısısı veya düşük perfüzyon basınçlarında otoregülasyonun bozulması, mikro ve makro emboliler, sistemik inflamatuvar cevap sonucu kan-beyin bariyerinde oluşan değişiklikler nedeniyle KPB, nörolojik hasara katkıda bulunabilir.

Yapılan çalışmalarda pompasız KABG cerrahisinin nöroprotektif olduğu gösterilmiştir (18).

2.2- Levobupivakain

Bupivakain rasematının S (-) izomeri olan uzun etkili, amid tipinde bir lokal anestetiktir. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir (şekil-1). Etki süresi lidokaine oranla 2-3 kat daha uzundur. Kısa etki süreli lokal anestetik ajanlara oranla daha lipofiliktir. Plazma klirensi 0.60 lt/dk, eliminasyon yarılanma süresi 1.3 saat ve dağılım hacmi 67 litredir. Başta α 1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine % 97 oranında bağlanır. Solüsyonun pH'ı 4.0-6.5 olup, pKa'sı 8.2'dir. İnfiltrasyon ve sinir blokajı için % 0.25, spinal, epidural ve kaudal blok için % 0.5 konsantrasyondaki solüsyonları kullanılır (19).



Şekil.2.1. Levobupivakain'in Kimyasal Yapısı.

2.2-1 Farmakodinamik Özellikler

Bütün lokal anestetik ajanlarda olduğu gibi levobupivakain nöron membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajı ile etki göstererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır. Lokalize ve geri dönüşlü etkisi, sodyum

kanalının açılması sonucunda duyuşal, motor ve sempatik aktivite ile ilgili sinirlerde aksiyon potansiyelinin iletilmesine engel olur (20).

Levobupivakainin sinir bloke edici gücü invitro olarak bupivakaine ve R (+) enantiyomeri olan deksbupivakaine benzemektedir. Genel olarak, duyuşal ve motor bloğun başlaması ve süresi levobupivakain, deksbupivakain, bupivakain için benzerdir ve ajanlar hayvan deneylerinde eş güçlüdür. Levobupivakain bupivakaine göre daha az toksikdir ve letal dozu bupivakaine göre 1.6 kat daha fazladır (20).

2.2-2 Farmakokinetik Özellikler

Lokal anestetikler uygulama yerinde etki gösterirler, sistemik mekanizmalarca alım ve dağılım etki yerine ulaşmada birer faktör değildir. Ancak bunların genel dolaşıma alınması anestetik etkinin sona ermesinde önemlidir. Levobupivakainin uygulama yerinden emilimi dokunun vaskülaritesi tarafından belirlenir. Bu nedenle, plazma konsantrasyonları aynı zamanda uygulama yolundan etkilenmektedir.

Levobupivakain, insan plazmasında invitro olarak 0.1-1 mg/L konsantrasyonlarda yüksek oranda proteine bağlanır (>%97). Böylece nöron membranındaki proteinlere daha uzun bağlı kalarak etki süresini uzatırlar.

Levobupivakain sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilir. Bu nedenle hepatik disfonksiyonun ilacın eliminasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi vardır. Karaciğer transplant alıcılarında interkostal nöral blokaj için bupivakain uygulamasından sonra her iki enantiyomer için beklenenden daha düşük bir klirens hızının bildirilmesi bunu desteklemektedir. Major metaboliti 3-hidroksi-levobupivakaindir, idrarla atılan glukronik asit ve sulfat esteri konjugatlarına dönüşmektedir. İdrarda değişmemiş levobupivakain atılmamaktadır. Bu nedenle renal hastalığı olanlarda değişmemiş levobupivakain birikmezken idrarla atılan metabolitler birikebilir. Radyoaktif işaretli ilacın tek bir dozunun intravenöz uygulamasından sonra 48 saat içinde radyoaktivitenin %71 'i idrarda ve %24 ü feçeste bulunmuştur. Levobupivakain deksbupivakaine göre; yüksek klirens hızına, kısa eliminasyon yarı ömrüne, küçük dağılım hacmine, beyin ve miyokard dokularına daha az afiniteye sahiptir (20).

2.2-3 Kardiyovasküler Etkiler

Lokal anestetiklerle kardiyovasküler toksisite potansiyeli vardır, lokal anestetikler yalnızca sinir hücresi membranlarında değil aynı zamanda kalp gibi uyarılabilir dokularda da iyon kanallarını bloke ederler.

Uzun etkili lokal anestetikler için toksisite riski daha büyüktür. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksisite; hızlı, geri dönüşsüz ve ölümcül olabilen şiddetli kardiyak kollapsla kendini belli eder. Kardiyotoksisite en sık plazma konsantrasyonları aşırı yüksek olduğunda ya da çok hızlı arttığında ortaya çıkmakta ve anlamlı merkezi sinir sistemi uyarı belirtileri olmadan gelişebilmektedir. R izomeri, S izomerine oranla atriyo-ventriküler iletim zamanını belirgin şekilde uzatır. Bupivakainin kardiyak etkilerinin; kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile negatif etkileşmesi sonucu mitokondrilerde ATP sentezini engellemesine bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi de kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur. Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur, toksisite özellikle asidoz ve hipoksi ile artar. Toksikite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest resüsitasyona çok dirençlidir. Resüsitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid çözünürlüğü nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter re-entry aritmilere neden olmasına bağlanmıştır (21).

Levobupivakainin izole kalplerde; şiddetli aritmi ve özellikle ventriküler fibrilasyonu indüklemeye olasılığı, yapılmış tüm hayvan çalışmalarında bupivakaine oranla daha az bulunmuştur. Levobupivakaninin letal dozu bupivakainin 1.3-1.6 katı olarak tespit edilmiştir (22).

2.2-4 Merkezi Sinir Sistemi Toksikitesi

Lokal anesteziğin nükleus solitarusa uygulanması hipotansiyon bradikardi ve aritmilere neden olmaktadır. Levobupivakainle merkezi sinir sistemi (M.S.S) toksisite riski, insan gönüllülerde bupivakainden daha azdır. M.S.S eksitasyon belirtileri

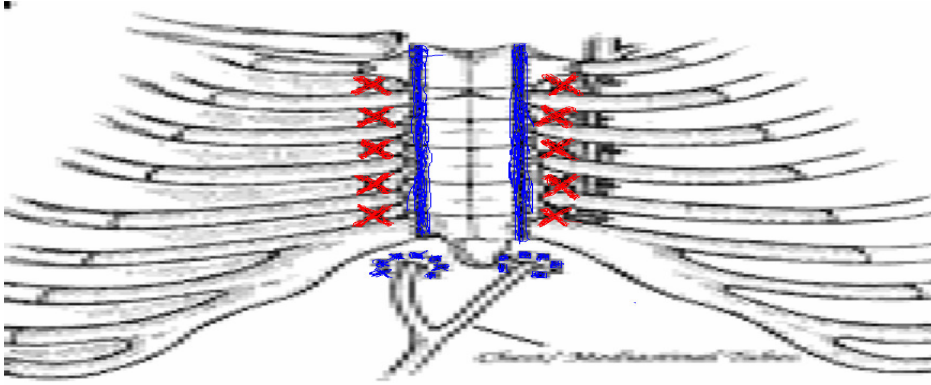
bupivakainle daha çabuk başlamakta ve daha uzun sürmektedir. Geçici hipoestezi veya parestezi formundaki minör nörolojik anormallikler levobupivakainde daha azdır. Levobupivakain ve diğer amid tipi lokal anestetiklerle dil uyuşması, sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme ve kas seyirmesi ile kendini belli eden MSS toksisitesi; konvülsiyon, bilinç kaybı ve solunumun durmasına kadar ilerleyebilir (20).

2.2-5 Doz ve kullanım şekli:

Cerrahi anestezi amacı ile; epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, lokal infiltrasyon, oftalmik cerrahi ve ağrı tedavisinde (sürekli epidural infüzyon, kronik ağrı için tek veya multipl bolus uygulama şeklinde) kullanılabilir. En düşük dozu 1.35 mg/kg iken , levobupivakainin tahmini ölümcül dozu 277 ± 51 mg'dır (32).

2.3- Parasternal Blok ve Lokal infiltrasyon Anestezisi :

Sternumun innervasyonu interkostal sinirlerinin ön ve arka dalları ile sağlanır. Lokal anestetiklerin parasternal bölge ve sternum etrafına infiltrasyonu antikoagülan uygulanan hastalarda bile erken postoperatif analjezi sağlayacak olası yollardan biridir. Parasternal blok ve lokal infiltrasyon tekniği basittir ve göreceli olarak noninvazivdir, geleneksel i.v ajanlara göre daha iyidir ancak bu yöntem hakkında yeterli veri veya çalışma bulunmamaktadır. Parasternal blok yönteminde; sternal kenar komşuluğundaki interkostal sinirlerin anterior kutanöz dallarını bloke etmek amacıyla bilateral 5 seviye ve her seviyeye 2ml olmak üzere toplam 20 ml, sternumun her iki tarafına periost üzerine 20 ml ve göğüs tüplerinin giriş yerlerine derin infiltrasyon şeklinde 10 ml volümde % 0.25'lik levobupivakain veya bupivakain gibi uzun etkili lokal anestetikler kullanılabilir. Rejyonel anestezi bloklar yardımı ile hastanın kullanacağı opioid ihtiyacı ve opioidlerin indüklediği solunum depresyonu, sedasyon gibi yan etkiler azaltılabilir (5).



Şekil.2. 2. Parasternal blok ve lokal infiltrasyon uygulama bölgeleri.

“X” kırmızı ile işaretli noktalar: parasternal blok uygulanan bölgeler.

“=”Mavi ile işaretli noktalar:lokal infiltrasyon uygulanan bölgeler.

2.4- Solunum Fonksiyon Testleri :

Solunum fonksiyon testleri; ventilasyon, diffüzyon ve perfüzyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Testler mevcut fonksiyon bozukluğu ve derecesini saptayarak ayırıcı tanıda, hastalık seyrinin takiplerinde, uygun tedavinin önerilmesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli rol oynar (23).

Solunum Fonksiyon Testi Endikasyonları:

- 1-Nefes darlığı olan bireyin bunun nedeninin pulmoner mi yoksa kardiyak kaynaklı mı olduğunun araştırılması,
- 2-Pulmoner kökenli hastalıkların obstrüktif ya da restriktif kökenli olduğunun saptanması,
- 3-Bronş astması tanısı şüpheli olgularda tanıyı kesinleştirmede,
- 4-Tıkanıklığın merkezi hava yolunda mı yoksa periferik hava yolunda mı olduğunun saptanması,
- 5-Bozulmuş akciğer fonksiyonlarının tedaviye cevabının ölçülmesi,
- 6-Mesleğe bağlı astım ve KOAH' ta malüliyet derecelerinin saptanması,

7-Akciğer rezeksiyon cerrahisi planlanan olgularda preoperatif değerlendirme ve akciğer rezeksiyonu sonrası postoperatif solunum fonksiyonları hakkında fikir edinilmesi amacıyla kullanılır (23).

Solunum fonksiyon testleri 2 ana başlık altında incelenebilir:

1-Statik ventilasyon testleri: statik akciğer volüm ve kapasiteleri, solunum kas gücü ölçümleri ve statik kompliyans.

2-Dinamik ventilasyon testleri: zorlu vital kapasite ve volüm zaman eğrisi, akım volüm eğrisi, maksimum istemli ventilasyon ve direnç ölçümü.

Çalışmamızda, dinamik ventilasyon testleri kullanıldığından sadece bunlardan bahsedilecektir.

2.4.1 Dinamik Ventilasyon Testleri:

1- Zorlu Vital Kapasite (ZVK): Maksimum inspirasyondan sonra zorlu, derin ve hızlı ekspirasyonla dışarı atılan total hava volümüdür. Normal sağlıklı kişilerde ZVK, VK'e (vital kapasite) eşittir. ZVK obstrüktif akciğer hastalıklarında hava akımının sınırlanmasına bağlı ve restriktif akciğer hastalıklarında da parankimal doku azalmasına bağlı olarak azalır.

2- 1.saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (ZEV-1): ZVK manevrası sırasında 1. saniyede çıkarılan hava miktarıdır. Normalde ZVK' nin % 70-80 'i olmalıdır. ZEV-1 'deki azalma orta-büyük hava yollarının obstrüksiyonunu gösterir.

3- ZEV₁ / ZVK (Tiffeneau oranı) : Hava yolu obstrüksiyonunun ortaya konulmasında ve pulmoner patolojinin obstrüktif mi yoksa restriktif mi olduğunun ayırımında kullanılır. Obstrüktif durumlarda ZEV-1 / ZVK oranı azalırken, restriktif durumlarda normal veya artmıştır.

Tablo 2.1 Obstrüksiyonunun Tiffeneau oranı ile değerlendirilmesi.

OBSTRÜKSİYON	ZEV-1/ ZVK (%)
NORMAL	> 70
HAFİF	61-69
ORTA	45-60
İLERİ	< 45

4-ZVK-3.saniye (L): Zorlu ekspirasyonun 3. saniyesinde atılan volümdür. Büyük hava yollarının değerlendirilmesinde önemlidir (24).

Akciğer volüm ve kapasiteleri yaş, boy ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Test sonuçları aynı yaş, boy ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerde önceden hesaplanmış olan beklenen değerler (predikte değerler) ile karşılaştırılır ve bu değerlerin yüzdesi olarak ifade edilir. Beklenen değer \geq %80 olması normal kabul edilir (25).

2.5- Ağrının Değerlendirilmesi :

Ağrılı hastanın tanı ve tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu, hastaların ağrısının doğru değerlendirilmesi ve bu değerlendirmenin multidisipliner bir yaklaşımla yapılmasıdır. Hasta tarafından şikayet olarak sunulan ağrının, karmaşık yapısı ve çok boyutlu olması değerlendirilmesindeki en büyük güçlüğü oluşturmaktadır.

Değerlendirme: Ağrılı hastanın tedavisinde en önemli amaç doğru tanı ve buna uygun tedaviyi yönlendirmektir. Hasta kendine özgü subjektif bir histen bahsetmektedir. Değerlendirmenin, bu hissi bizzat yaşayanadan alınan bilgilere göre yapılması doğru olacaktır. Çok boyutlu, subjektif, kişiye özgü bu hissin değerlendirilmesinin de ayrı ayrı yapılması zorunludur. Hastanın doktora güven duygusunun oluşması, özellikle tedavide ayrı bir önem taşır.

2.5-1- Postoperatif ağrının tedavi yöntemleri:

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, anksiyete veya depresyon gibi ağrıyı arttıran nedenleri tedavi eden teknikleri içermelidir. Akut ağrı; cerrahi geçirmiş bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen ağrı olarak tanımlanır.

. Akut ağrının yetersiz tedavi edilmesi, tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlara, hastaların yoğun bakım ünitelerinde veya hastanede kalış sürelerinin uzamasına, ağrı tedavisi için hastaların taburculuk sonrası hastaneye geri dönmesine, hastaların yaşam kalitelerinin azalmasına neden olabilir (26).

Postoperatif ağrı nedeniyle oluşabilen bu komplikasyonlar 5 ana grupta toplanabilir;

- 1- Solunum sistemi üzerine etkileri: VK'de azalma, ZEV-1'de azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelettazi sıklığında artma,
- 2- Nöroendokrin sistem üzerine etkileri: Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeylerindeki değişimler,
- 3- İmmobilizasyon dolayısı ile gelişen komplikasyonlar: Trombus, pulmoner emboli dekübitus ülserleri sıklığındaki artmalar,
- 4- Psikolojik etkileri: Sıkıntı, anksiyete, depresyon yaratabilir.
- 5 -Otonom Sinir Sistemi üzerine etkileri: Terleme, bulantı görülebilir.

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimölasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuktan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Cerrahi sırasında ağırlı impulsar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonel bloklarla önenebilir ve opioidlerle değiştirilebilir (27).

2.5-2- Sistemik Opioidlerle Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hasta kontrollü analjezi prensibi: Doktorun daha önceden programladığı doz ve miktarda ilacı ağrısı oldukça hastanın kendi kendine uygulayabileceği, ağrı kontrolünde hastanın aktif rol oynadığı bir kapalı devre kontrol sistemidir (28).

HKA ile analjezik verilisinin birçok modeli vardır. En çok kullanılan model bolus doz veya sürekli infüzyonla beraber bolus doz şeklindedir. Bolus doz; hastanın kendisine belirli aralıklar ile verebildiğı ilaç dozudur. HKA aleti bir butona basılarak tetiklenen mikropressör kontrollü bir pompa içerir. Bu pompa tetiklendiğinde hastaya önceden belirlenmiş miktarda opioid, intravenöz yoldan verilir. Verilen bolus dozlardan sonra sistemin kilitli kaldığı bir süre olmalıdır. Bu süre kullanılan ajanın plazma konsantrasyonundaki dalgalanmaları önleyecek şekilde ayarlanır. HKA uygulama yolları

intravenöz yolla sınırlı değildir. İntramusküler, subkutan , rektal, intratekal ve epidural yolla da uygulanabilir (28).

HKA' nin geleneksel yöntemlere göre avantajları şöyle sıralanabilir;

- 1- Plazmadaki ilaç konsantrasyonunda sabit bir düzey sağlanır.
- 2- Daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanır.
- 3- Hasta fiziksel aktivitesini daha kısa sürede kazanır.
- 4- Normal dakika ventilasyonu, vücut ısısına dönüş daha hızlı olur.
- 5- Postoperatif antibiyotik gereksinimi azalır, katı besin alımı daha erken olur.
- 6- Hastaneden çıkış ve evdeki nekahat dönemi daha hızlıdır. Hastanede kalma süresinin kısalması komplikasyon olasılığını azalttığı için maliyet de düşer.

HKA, postoperatif ağrı, posttravmatik ağrı, yanık ağrısı, doğum ağrısı gibi akut ağrılarda kullanılabileceği gibi kanser ağrıları gibi kronik ağrılarda evde ve hastanede kullanılabilir. HKA ile solunum depresyonu görülme oranı düşük bulunmuştur. Solunum depresyonu etkisinin dışında diğer yan etkileri bulantı, kusma, terleme ve kaşıntıdır. Bu etkiler görüldüğünde infüzyon hızı ve bolus dozu %25 -30 oranında azaltılmalıdır (28).

HKA kontrendikasyonları:

- 1- Hastanın kabul etmemesi,
- 2- Hastanın güvenli kullanımına engel düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizlik,
- 3- Aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar,
- 4- Belirgin metabolik bozukluklar (sepsis),
- 5- Şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu,
- 6- Son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalığı,
- 7- Şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığı,
- 8- Uyku apnesi sendromu,

Morfin ve meperidin ucuz olmaları, farmakodinamik ve farmakolojik özelliklerinin iyi bilinmesi nedeniyle günümüzde HKA uygulamalarında yaygın olarak kullanılan opioid analjeziklerdir (29).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde, merkezi ameliyathanede, elektif pompasız KABG planlanan hastalar üzerinde yapıldı.

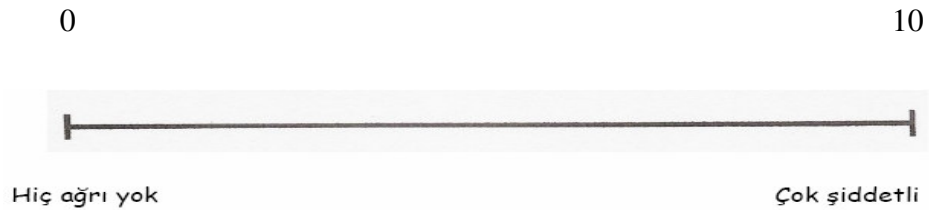
Bu çalışma, hastane etik kurul (onay tarih ve sayısı; 2007/160 / 03-15) onayı ve hasta-hasta yakınlarından izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında yaşları 18-69 arasında değişen ASA III ve ASA IV grubu toplam 20 hastada yapılmıştır. Çalışma, prospektif, randomize, plasebo kontrollü olarak planlandı.

Ejeksiyon fraksiyonları %30'un altında, ciddi kalp yetmezliği, opioidlere karşı duyarlılığı ve ilaç alışkanlığı olanlar, antipsikotik ilaç kullananlar, belirgin valvüler disfonksiyonu, sol ventrikül anevrizması olan, son 6 hafta içinde miyokard infarktüsü geçiren hastalar, nöromusküler hastalığı, 1. saniye zorlu ekspiratuar volümü (ZEV-1) < %50, karotis arter darlığı ve stroke hikayesi, ciddi böbrek, akciğer, karaciğer ve endokrin sistem hastalığı olanlar, intraaortik balon pompa desteği altında olanlar, acil vakalar, tekrar opere edilenler, koagulopatisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyonu planlanan hastalar ile 12 saat öncesinde görüşülerek; Verbal Analog Skalası (VAS), HKA, yatak başı spirometri cihazı hakkında uygulamalı olarak bilgilendirilme yapıldı.

3.1- Verbal Analog Skalası (VAS);

(Sıfır ile on puan arasında ağrının şiddetinin değerlendirildiği yöntem)



Şekil 3.-1 Verbal analog skalası.

İlk ölçüm için portabl Spirometri cihazı “ Respiradyne II “ kullanılarak; yarı oturur pozisyonda, burun bir mandalla sıkıştırıldıktan sonra kişiye normal soluk alıp verdirildi. Birkaç normal inspirasyon ve ekspirasyondan sonra istirahat seviyesinde alabildiği kadar derin bir nefes alması ve sonrasında aldığı havayı yavaşça ve kesintisiz olarak dışarı vermesi istendi. Bu uygulama ile ZEV-1, ZVK ve ZEV-1/ZVK ölçümleri yapılarak ekranda görülen değerler “ilk ölçüm” olarak kaydedildi.

Hastalara premedikasyon olarak operasyondan 45 dakika önce 0.05 mg/kg intramuskuler (i.m.) midazolam yapıldı.

Ameliyathanede induksiyon öncesinde; ritim, kalp atım hızı ve ST segment değişikliklerini değerlendirmek için beş elektrotlu EKG, sistolik arter kan basıncı (SAB), diyastolik arteriyel kan basıncı (DAB), ortalama arteriyel basıncını (OAB) ölçmek için dominant olmayan elden radyal artere 20 gauge’luk invaziv arteriyel kateter, santral venöz basıncı takip etmek için üç lümenli internal juguler kateter yerleştirildi, periferik oksijen saturasyonu (spO2) değerleri pulse oksimetre ile takip edildi. Tüm bu parametreler Dateks Ohmeda S/5 monitörü kullanılarak monitörize edildi.

Anestezi induksiyonu sırasında hastalara % 100 oksijen solutulurken, genel anestetik olarak Etomidat i.v. 0.3 mg/kg dozda verildi, bilinç kaybını takiben, kas gevşetici olarak Rokuronyum i.v. 0.9 mg/kg dozda verildi, oratrakeal entübasyon yapıldıktan sonra mekanik ventilatöre bağlandı. Anestezi idamesi için; Desfluran % 5-8 + % 50 O2 + % 50 kuru hava karışımı kullanıldı.

Tüm hastalarda greftler hazırlandıktan sonra, ACT>200 saniye olacak şekilde 100 IU/kg dozda heparin yapılmasının ardından anastomozlara geçildi. Atan kalpte revaskülarizasyon girişimi sırasında Octopus doku stabilizatörü (Medtronic inc Minneapolis USA®) kullanıldı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı 120 / 80 mm/Hg, kalp hızı 60-90 atım/dk değerleri arasında tutulmaya çalışıldı. Hipotansiyon gelişmesi durumunda hızlı volüm tedavisi yapıldı, volüm yüklenmesiyle düzelmeyen dirençli tansiyon düşüklüğü söz konusuysa efedrin ile müdahale edildi. Gerekliyse inotropik destek (dopamin, dobutamin) başlandı. Hipertansiyon, 1- 3µg/kg/dk dozunda nitrogliserin ve β blokerle tedavi edildi. Anastomozlar tamamlandıktan sonra heparin protamin ile antagonize edildi.

Cerrahi işlem bitiminde sternum kapanmadan önce cerrah tarafından görecik parasternal blok ve lokal infiltrasyon amacıyla Grup LB (levobupivakain) 'ye; % 0.25 lik Levobupivakain'den 1.35 mg/kg dozda toplam 50 ml volümde (bilateral 5 seviye ve her seviyeye 2ml olmak üzere toplam 20 ml, sternumun her iki tarafına periost üzerine 20 ml ve göğüs tüplerinin giriş yerlerine derin infiltrasyon şeklinde 10 ml) verildi. Grup P (Plasebo) 'ye; 50 ml SF bilateral 5 seviye ve her seviyeye 2ml olmak üzere toplam 20 ml, sternumun her iki tarafına periost üzerine 20 ml ve göğüs tüplerinin giriş yerlerine derin infiltrasyon şeklinde 10 ml volümde verildi.

Cerrahi operasyon bitiminde anestetik maddeler kesilerek, entübe şekilde yoğun bakıma çıkarılan hastalar solunum desteği için mekanik ventilatöre bağlandı. Yoğun bakımda; EKG, periferik oksijen saturasyonu, invaziv arteryel basınç, santral venöz basınç monitörizasyonuna devam edildi.

Yoğun bakımda takip edilen hastaların;

1- Bilincinin iyi olması, uyarı ve komutlara uyum sağlıyor olması,

2-Sistolik kan basıncı ≥ 90 mm/hg ve stabil kardiyak ritim,

3-Aktif kanama olmaması,

4-VAS skoru ≤ 5 ,

5- % 50 oksijen alırken spO2 nin ≥ 95 olması,

6-Solunum sayısı 10-30 /dakika olması,

7-Ph ≥ 7.25 , PCO2 ≤ 55 mm/hg, olması halinde ekstübasyonu yapılarak ekstübasyon saatleri kaydedildi. Hastaların yoğun bakıma gelişleriyle ekstübasyonları arasındaki süre, ekstübasyon süresi olarak adlandırıldı

Çalışmaya dâhil edilen hastalara; postoperatif analjezi amaçlı ekstübasyon sonrasında ağrı kontrolü için ihtiyaç halinde hasta tarafından kullanılabilcek şekilde ayarlanan morfin sülfat infüzyonu, HKA (Abbot APM®) cihazı ile uygulandı.

Postoperatif 24 saatlik takipte; istirahat VAS skorları ve 1., 2., 3., 4., 8. ve 24. saatlerdeki morfin tüketimi kaydedildi. Ekstübasyondan sonraki 6., 12. ve 24. saatlerde yatak başı portabl spirometri cihazı ile ZEV-1, ZVK, ZEV-1/ZVK ölçümleri yapılarak kaydedildi.

İndüksiyondan yoğun bakımda ekstübasyon yapılan ana dek geçen süre “entübasyon süresi”; operasyon sonrası yoğun bakıma kabulden yoğun bakımda ekstübasyon yapılanaya kadar geçen süre “ekstübasyon süresi” adı altında kaydedildi.

3.2- İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS (Statistic Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki demografik veriler “belirtici istatistik yöntemi”; peroperatif, postoperatif vital bulgular ve VAS ağrı skorlama değerlendirmesi “bağımsız gruplarda t-testi (simple t-test)” ile yapıldı. Yirmidört saatlik toplam morfin tüketiminin değerlendirilmesinde “tekrarlı ölçümler varyans analizi” kullanıldı. Yatak başı Solunum fonksiyon testlerinin hem kendi arasında hem de gruplar arası kıyaslaması ”iki yönlü varyans analizi“ ile yapıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4-BULGULAR

Hastaların demografik verileri Tablo 4.1' de görülmektedir.

Tablo 4.1. Kişisel demografik veri tablosu.

Demografik özellikler	GRUP LB(n=11)		GRUP P(n=9)		P
	Ort	SD	Ort	SD	
Yaş (yıl)	61,6	7,8	57,1	6,7	0,48
Vücut kitle indeksi(kg/ m ²)	26,8	3,9	26,9	4,2	0,59
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	52,1	9,6	54,0	13,2	0,53
Cinsiyet (K/E)	4/7		4/5		0,53
Diabetes mellitus (var/yok)	3/8		1/8		0,37
Sigara kullanımı (var/yok)	3/8		3/6		0,57
Disritmi (var/yok)	2/9		3/6		0,39

Gruplara göre olguların demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

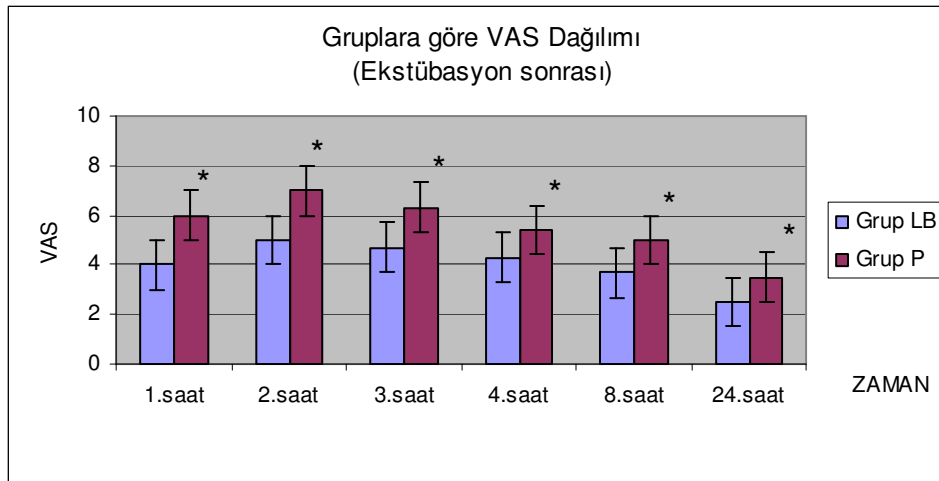
Kullanılan ortalama VAS değerlerinin ekstübasyon sonrası, belirli zaman dilimlerindeki dağılımı, karşılaştırmalı olarak tablo 4.2 ve şekil 4.1 'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Gruplara göre Ortalama VAS değerleri.

Ölçüm dönemi (Ekstübasyon sonrası)	Grup LB ortalama VAS değeri	Grup P ortalama VAS değeri	P
1.saat	4,0000	6,0000	
2.saat	5,0000	7,0000	
3.saat	4,7000	6,3000	
4.saat	4,3000	5,4000	< 0,05
8. saat	3,7000	5,0000	
24. saat	2,5000	3,8000	

Levobupivakain ile parasternal blok ve lokal infiltrasyon yapılan hastaların ilk 24 saatte ağrıdan daha az şikayet ettikleri, işaretledikleri VAS skorunun plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı.

Ortalama VAS'ın ekstübasyondan sonraki 1., 2., 3., 4., 8. ve 24.saat değerlerine göre, Grup LB ile Grup P arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (*p<0,05).



Şekil 4.1. Gruplara Göre Ortalama VAS Değerleri (*P <0,05).

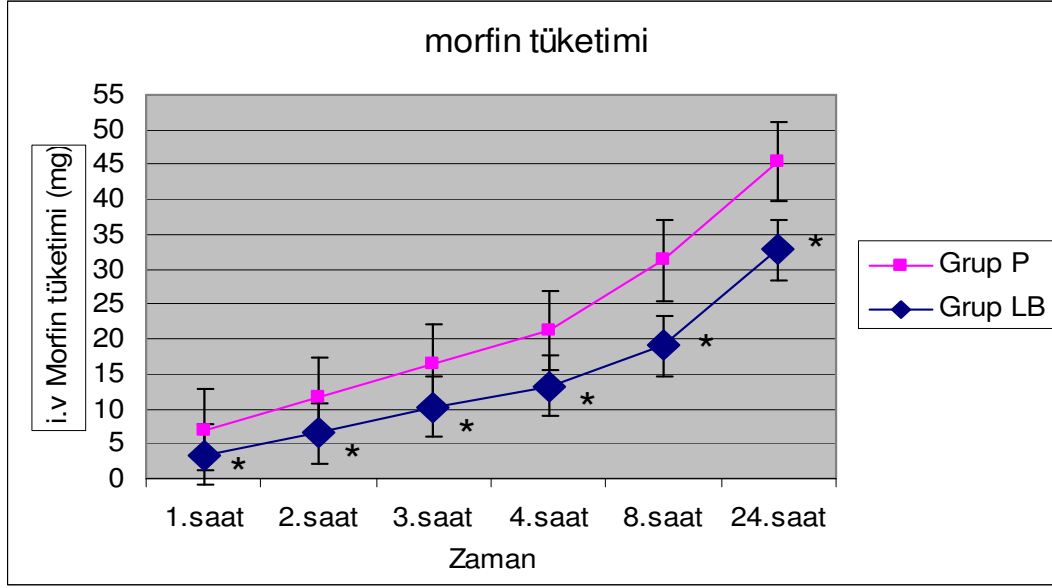
Çalışmaya dâhil edilen hastalara; postoperatif analjezi amaçlı morfin sülfat infüzyonu, hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile uygulandı. 24 saatlik morfin tüketiminin dağılımı tablo 4.3 ve şekil 4.2’ de görülmektedir.

Tablo 4.3. Gruplara göre morfin tüketiminin karşılaştırılması.

Morfin Tüketimi (mg)	Grup LB(n=11)		Grup P(n=9)		P
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
1. saat	3,4	0,29	5,8	0,33	
2. saat	6,5	0,29	10,6	0,33	
3. saat	10,3	0,29	15,5	0,33	< 0,001
4. saat	13,3	0,29	21,2	0,33	
8. saat	19,0	0,29	31,3	0,33	
24. saat	32,8	0,29	45,4	0,33	

24 saatlik toplam morfin tüketim miktarının zamanlar arasında ve grup-zaman etkileşiminde, Grup LB ile Grup P arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklı olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Grup LB’ de bütün zaman aralıklarında (1. saat, 2. saat, 3. saat, 4. saat, 8. saat ve 24. saat) morfin tüketimi açısından Grup P’ ye göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı azalma olduğu saptandı ($p<0,001$).



Şekil 4.2. Cerrahi sonrası ilk 24 saatteki kümülatif morfin tüketimi
(Gruplar arasında anlamlı farklılık * $p < 0,001$)

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde; her iki grupta da Preoperatif “ilk ölçüm” değerine göre postoperatif 6.12. ve 24.saatlerde ölçülen 1.saniye zorlu ekspirasyon volümü (ZEV-1) ve zorlu vital kapasite (ZVK)’ de ciddi sayılabilecek düşüşler meydana gelmiştir. ZEV-1 ve ZVK’ de meydana gelen azalmanın litre (L) ve % olarak değişikliği tablo 4.4’ te gösterildi.

Her iki grubun karşılaştırılmasında ZEV-1 ve ZVK de meydana gelen azalmalar arasında fark bulunmamıştır. Her iki gruba da uygulanan parasternal blok ve lokal infiltrasyonun solunum fonksiyon testindeki bozulmayı engelleyemediği ve ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($P > 0,05$).

Tablo 4.4. Solunum Fonksiyon Testi Değişiklikleri.

Değişkenler	ZEV-1		ZVK		
	Grup LB	Grup P	Grup LB	Grup P	
İLK ÖLÇÜM (L) (PREOPERATİF)	2,64 ± 0,49	2,01 ± 0,53	3,34 ± 0,72	2,81 ± 0,63	
Litre olarak değişiklik	POSTOPERATİF ÖLÇÜMLER	Grup LB	Grup P	Grup LB	Grup P
	6.saat	1,01 ± 0,44	0,95 ± 0,54	1,57 ± 0,70	1,32 ± 0,81
	12.saat	1,10 ± 0,39	0,92 ± 0,67	1,37 ± 0,65	1,22 ± 0,75
	24.saat	1,20 ± 0,42	0,74 ± 0,77	1,54 ± 0,59	1,01 ± 0,59
% olarak değişiklik	6.saat	62,4± 7,8	52,5± 22,5	52,9± 15,8	53,2± 24,8
	12.saat	58,3± 16,6	54,0± 18,8	58,8± 13,6	56,5± 15,9
	24.saat	53,7± 15,9	62,9± 16,6	53,8± 15,7	63,8± 10,2
P Değeri	0,61		0,62		

Her iki grubun ortalama entübasyon ve ekstübasyon süreleri tablo 4.5' te görülmektedir.

Tablo 4.5. Grupların Ortalama Entübasyon ve Ekstübasyon Süreleri.

	GrupLB (n=11)	Grup P (n=9)	P değeri
Ortalama entübasyon süresi (dk)	287,8 ± 17,9	358,8 ± 44,3	<0,01
Ortalama ekstübasyon süresi (dk)	119 ± 19,6	198,3 ± 10,4	<0,01

Levobupivakain ile parasternal blok yapılan Grup LB' nin ortalama entübasyon süresi ve ortalama ekstübasyon süresi plasebo grubu Grup P 'ye göre istatistiksel olarak daha kısa olduğu tespit edildi (p<0,01).

5-TARTIŞMA

Koroner arter by-pass greftleme cerrahisi (KABG) geçiren hastalarda median sternotomi ve göğüs tüpü giriş yerlerindeki kesiye bağlı olarak; ağrı, hareketsizlik, yetersiz solunum, öksürememe nedeni ile mekanik ventilatörden ayrılmaları gecikmekte, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri uzamaktadır. Bu nedenle cerrahi sonrası etkili analjezik yöntemler ve ilaçlarla ekstübasyonun hızlandırılması kardiyak cerrahi geçiren hastalar için istenen bir hedeftir (30).

Postoperatif analjezi hasta konforu ve iyileşmenin hızlanması, ağrıya bağlı oluşacak sempatik yanıtların ve sonuçlarının yok edilmesi için önemli bir konudur. Bu dönemde stabil hemodinami ve yeterli ağrı kontrolü sağlanması kritik önem taşımaktadır. Lokal anestezi ve analjezi teknikleriyle iyi bir postoperatif analjezi; ağrının neden olduğu analjezik kullanımında artma, solunum fonksiyonlarında bozulma ve ekstübasyon zamanında uzama gibi negatif etkilerin birçoğunu önlemektedir, bu nedenle postoperatif ağrının tedavi edilmesi gerektiği tüm otoritelerce kabul edilmektedir.

Pompasız KABG cerrahisi geçiren hastalara klasik analjezik yöntem olarak i.v opioidler, İntratekal morfin ve epidural analjezi yöntemi etkili olabilir fakat çoğu anesteziyolog potansiyel epidural hematoma riskini faydalarından daha ön planda tutmaktadırlar (31).

İntravenöz opioid tedavisi bu hastaların postoperatif analjezisi için sıkça kullanılmaktadır ancak opioidler çok etkin olsalar da solunum depresyonu gibi önemli yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır (32).

Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda alternatif analjezi yöntemlerindeki gelişmeler, diğer yöntemlere göre kanama riskini azaltarak, antikoagulan alan hastalarda bile rahatlıkla kullanılacak teknikler olduğu için daha avantajlıdır.

Lokal anestetiklerin parasternal bölge ve sternum etrafına infiltrasyonu antikoagulan uygulanan hastalarda bile erken postoperatif analjezi sağlayacak olası yollardan biridir. Parasternal blok ve lokal infiltrasyon tekniği basittir ve göreceli olarak noninvazivdir. Sternal kenar komşuluğundaki interkostal sinirlerin anterior kutanöz dalları görerek bloke edildiği için geleneksel intravenöz ajanlara göre daha güvenlidir (5).

Yeni bir lokal anestetik olan levobupivakain; uzun etkili, kardiyotoksik etkisi daha düşük ve merkezi sinir sistemi yan etkileri daha azdır. Parasternal blok ve lokal infiltrasyon yöntemi için kullanılan ilaç dozu (1,35 mg/kg) toksik dozun (277 ± 51mg) çok altındadır. Bu rejyonel bloğun postoperatif sağladığı konfor sayesinde; kullanılan opioid tüketiminde azalma, solunum depresyonu gibi yan etkilerin daha az görülmesi, erken ekstübasyon ve yoğun bakımda kalış süresinde kısalma, solunum fonksiyonlarında iyileşme beklenir (33).

Susan B. McDonald ve ark. (5) Desfluran anestezisi verilen kardiyak cerrahi hastalarında, analjezi amaçlı levobupivakain ile parasternal blok ve lokal infiltrasyon uygulamasından sonra 24 saatlik morfin tüketimini önemli derecede düşük bulmuşlardır (p<0.01). Parasternal blok ve lokal infiltrasyonun hastanın ağrı şikayetini azaltmasına rağmen toraksın açılması ile solunum fonksiyon testlerinde (ZEV-1 ve ZVK) meydana gelen azalmayı engelleyemediğini saptamışlardır. Solunum fonksiyon testlerinden ZEV-1 ve ZVK'de preoperatif 'ilk ölçüm'e göre %50- 55 meydana gelen azalma oranları arasında levobupivakain ile parasternal blok yapılan grup ile kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Susan B. McDonald ve arkadaşlarının saptadığı bu veriler çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda pompasız KABG cerrahisi yapılan hastalardan levobupivakainle parasternal blok ve lokal infiltrasyon uygulanan grubun postoperatif ağrıdan daha az şikayet ettikleri, buna bağlı olarak ekstübasyon sonrası ortalama VAS değerlerindeki azalma anlamlı olarak tespit edildi (p <0,05). 24 saatlik toplam morfin tüketim miktarındaki azalma plasebo grubuna göre anlamlı bulundu (p<0,001). Postoperatif 6. 12. ve 24. saatlerdeki ZEV-1 ve ZVK ölçümlerindeki azalma preoperatif 'ilk ölçüm' değerlerine göre % 55-60 azalma tespit etmemize rağmen gruplar arasında bu azalma oranı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p>0,05). Gruplar arasındaki ekstübasyon zamanı değerlendirmesinde ise; levobupivakainle uygulanan parasternal blok tekniği sayesinde, kontrol grubuna göre postoperatif dönemde erken trakeal ekstübasyon yapılarak; opioid ihtiyacında azalma, sedasyon ve

solunum depresyonu gibi yan etkilerin daha az görülmesini sağlayarak, yoğun bakımda kalış süresinin kısalması sağlandı.

Alexander ve ark. (34), Laparoskopik kolesistektomiye takiben intraperitoneal ve insizyon bölgesi etrafına lokal infiltrasyon tekniği ile levobupivakain + efedrin ile analjezinin yararlarını araştırdıkları çalışmada. Levobupivakain uygulanan grupta plasebo grubuna göre; ortalama VAS değerlerinde anlamlı derecede düşmeye neden olduğunu, morfin tüketiminin plaseboya göre düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda levobupivakain ile elde ettiğimiz VAS skorlarındaki düşme ve morfin tüketimindeki azalma bu çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Papagiannopoulou B ve ark. (35) ise; Laparoskopik kolesistektomiden sonra ağrı kontrolü için cerrahi öncesi insizyon bölgesine levobupivakain ve ropivakain ile yaptıkları infiltrasyonun VAS değerleri ve 24 saatlik morfin tüketimini araştırdıkları çalışmalarında; levobupivakain ile elde edilen VAS değerlerinin daha düşük ve morfin tüketiminin daha az olduğunu bulmuşlardır. Cerrahi bitiminde uyguladığımız parasternal blok ve lokal infiltrasyonun, cerrahi öncesi yapılan lokal anestetik infiltrasyon yöntemi kadar basit, güvenli ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.

Basit, kolay ve güvenilir bir yöntem olarak lokal infiltrasyon yöntemi hakkında benzer bir çalışma da Franso Alessandri ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Franso Alessandri ve ark. (36), Laparoskopik jinekolojik cerrahide postoperatif yara ağrılarında preoperatif lokal levobupivakain infiltrasyonunun etkisini araştırmışlar. Ortalama VAS değerleri ve analjezik tüketimini kontrol grubuna göre levobupivakain grubunda anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Levobupivakain ile uygulanan parasternal blok ve lokal infiltrasyon anestezisi sonrası etkin analjezi sağlansa da solunum fonksiyonlarındaki ciddi bozulma önlenememiştir. Sadece ağrı nedeniyle ZEV-1 ve ZVK'de azalmayı açıklamak yeterli değildir (37). Solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın diğer sebepleri arasında; toraksı açılan hastalarda göğüs duvarı bütünlüğünün bozulması, derin inspirasyonda sternotomi yarası ile birlikte mediastinal tüplerin toraks içindeki serbest uçlarının irritasyonu, hastaların morfin infüzyonuna rağmen ağrısız olsalar da inspirasyonda ağrı olacak korkusu sayılabilir. Bu sebeplerin spirometrik ölçümlerin beklendiği kadar iyi

çıkmasına sebep olduğu bilinmektedir (38). Kardiyak cerrahi gibi toraksın açıldığı cerrahilerden sonra ZEV-1 ve ZVK'de meydana gelen değişikliklerin önlenmesi için yeni cerrahi teknikler ve solunum fonksiyonlarının korunması için yeni anestezi tekniklerine ihtiyaç vardır. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiği kanısındayız.

Kardiyak cerrahiden sonra uyguladığımız levobupivakain ile parasternal blok ve lokal infiltrasyon dışında, toraks cerrahisi amacıyla torakotomi yapılan hastalarda interkostal blok ve torasik epidural analjezinin etkinliği araştırılmış. Elde edilen sonuçlar bizim çalışmamıza benzer bulunmuştur (39).

Mario concha ve ark. (39)'nın yaptıkları araştırmada; posterolateral torakotomi yapılacak 32 hastayı; İ.V morfin PCA ile beraber %0.5' lik levobupivakain kullanılarak interkostal blok yapılanlar ve torasik epidural analjezi yapılanlar olarak 2 gruba ayırmışlardır. Operasyondan 1 gün önce zorlu vital kapasite (ZVK) ve 1. sn zorlu ekspirasyon hacmi (ZEV-1) ölçümü yapılan hastaların, Operasyondan sonra 1, 2, 3, 4, 12. ve 24.saatlerde dinamik ve istirahat VAS skorları kaydedilmiştir. Postoperatif ölçülen ZEV-1 ve ZVK değerleri bazal ilk ölçüm değerlerine göre % 60'a yakın azalma gözlenmesine rağmen, gruplar arasında bu azalma oranı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Ortalama VAS değerlerinde ise; levobupivakain kullanılarak interkostal blok yapılan grupta istirahat VAS skorlarındaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Despoina Kakagia ve ark. (40)'nın mastopeksi ameliyatlarında analjezi için levobupivakain ve ropivakainin lokal infiltrasyonunun karşılaştırılması amacıyla yaptıkları araştırmada; bilateral mastopeksi uygulanan 18 hastaya, bir memeye levobupivakain diğerine ropivakain lokal infiltrasyon ile uygulanmıştır. Postoperatif takiplerde tüm zaman aralıklarında ropivakain için kaydedilen VAS ağrı skorunun levobupivakainden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada; iki anestetik ajanın postoperatif ağrıyı azaltma oranları karşılaştırıldığında levobupivakainin daha etkin olduğu saptanmıştır. Mastopeksi gibi rutin meme operasyonlarında lokal infiltrasyonla uygulanan levobupivakainin, ropivakaine göre daha potent ve uzun etkili bir ajan olarak güvenle kullanılabileceği sonucuna

ulaşmışlardır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

6- SONUÇ VE ÖNERİLER

Pompasız koroner arter by-pass greftleme cerrahisine giden heparin kullanılan hastalara operasyon sonunda analjezi amacı ile, cilt kapanmadan önce cerrahi ekip tarafından %0,25'lik levobupivakain'den 1,35 mg/kg dozda ve 50 ml volüm kullanılarak yapılan, parasternal blok ve lokal infiltrasyon uygulaması ile;

-Postoperatif dönemde etkin bir analjezi konforu sağlanarak, hastaların ağrıdan daha az şikâyet ettikleri ve buna bağlı olarak VAS skorlarında meydana gelen düşme, analjezik olarak kullanılan morfin tüketim miktarında ciddi azalma ile teyit edilmiştir.

- Sağlanan analjezi konforu nedeniyle; daha erken ekstübe edilebilen hastaların, ekstübasyon zamanı ve yoğun bakımda kalış süresinin kısaldığı tespit edildi.

-Heparin kullanan ve kanama riskinden korkulan kardiyak cerrahi hasta grubunda parasternal blok ve lokal infiltrasyon tekniğinin, diğer rejyonel tekniklere göre uygulaması kolay ve daha güvenle kullanılabileceği saptandı.

-Ancak toraksın açılması ile solunum fonksiyon testlerinde (ZEV-1 ve ZVK) meydana gelen azalmanın, ağrının ortadan kaldırılmasına rağmen engellenemediği, Solunum fonksiyonlarında meydana gelen azalmanın iyileştirilebilmesi için yeni cerrahi ve anestezi tekniklerinin araştırılmasına gerek olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Cheng DC, karski J, Peniston C, et al. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery by-pass grafting: a prospective randomized controlled trial. J Thorac Cardiovascular Surgery 1996; 112:755-64.
- 2- David A Hett FRCA. Anesthesia for off-pump coronary artery surgery. The British journal of anesthesia. 2006,Volume 6 Number 2 : 60-62.
- 3- Miller RD ,Anesthesia, sixth edition Anesthesia for Cardiac surgery Procedures,. Edited by Daniel Nyhan and Roger A Johns. 1994-1995,Chapter:50.
- 4- Higgins TL. Early endotracheal extubation is preferable to late extubation in patients following coronary artery surgery. J Cardiothoracic Vascular anesthesia 1992 ; 6 : 488-93.
- 5- Susan B. McDonald, Eric Jacobsohn, Dan J Kopacz. Parasternal block and local anesthetic infiltration with levobupivacaine after cardiac surgery. The effect on postoperative pain, pulmonary function and tracheal extubation times. Anesth Analg 2005; 100:25-32.
- 6- A. R. Raghuram, M. S. , M.Ch., D.N.B., Head . Off-pump CABG : A Review. The internet Journal of Cardiology. 2003. volume 2 number 1.
- 7- Buffalo E, Andrade JCS, Branco JNR et al. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac. Surgery 1996; 61: 63-6
- 8- Benetti FJ, Naselli G, Wood M, Geffner L. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 700 patients. Chest . 1991 Aug; 100 (2) : 298-9.
- 9- P.-G. Chassot, P. Van der Linden , M Zaugg, X. M. Mueller and D.R. Spahn . Off-pump coronary artery bypass surgery : physiology and anaesthetic management. British journal anesthesia. 2004, 92 (3) : 400-13.

- 10- Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC ve ark. Early and midterm outcome after off pump and on pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; 359: 1194-9.
- 11- Martin Abel MD, Off pump Coronary Artery by pass (OPCAB). <http://anesthesia.mayo.edu/divisions/CVT/Procedures/opcab.htm>. [04/0/3 2000]
- 12- Todd M. Dewey, Michael J. Mack. Myocardial Revascularization Without cardiopulmonary by-pass. <http://M:Myocardial Revascularization Without cardiopulmonary By-pass-Dewey and Mack .1-30> .
- 13- Mishra M, Malhotra R, Mishra A, Meharwal ZS, Trehan N. Hemodynamic changes during displacement of the beating heart using epicardial stabilization for off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:685-690.
- 14- Joseph C, Cleveland, Jr, MD, A Laurie W. Shroyer, PhD, Anita Y.Chen, MS, Eric Peterson, MD. Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting Decreases Risk-adjusted Mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1282-9.
- 15- Çelebioğlu B, Özer E: Kardiyopulmoner by-pass ve sistemik inflamatuvar yanıt. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35: 18-26.
- 16- Laffey J, Boylan J: The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:215-52.
- 17- Ascione R, Lloyd CT, Unde Wood MJ, ve ark. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 785-791.
- 18- Taylor KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: S20-4.

- 19- G. A. Mcleod and D. Burke, Review Article Levobupivacaine. *Anaesthesia*. April 2001, volume 56, number 4, pp 331-341.
- 20- Foster, Rachel H, Markham, Anthony. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local Anaesthetic. *Drugs*. March 2000, 59(3): 551-579.
- 21- Sztark F, Malgat M., Dabadie P. et al. Comparison of Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Heart Cell Mitochondrial Bioenergetics. *Anesthesiology*, May 1998, Vol 88, No.5 1340 – 1349.
- 22- Gristwood RW, Graves JL Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Investig Drug*. 1999, Jun; 8 (6): 861-76.
- 23- Tatlıcıoğlu T. Solunum fonksiyon testleri. Editör: özyardımcı N.non spesifik akciğer hastalıkları Uludağ üniversitesi mekez kütüphane Bursa, 1999;159-186.
- 24- Kıyan Esen. Solunum Fonksiyon Testleri .Toraks Derneği, 2006, 5. Kış Okulu Notları.
- 25- M.R Miller, R Crapo, J Hankinson, V. Brusasco, F Burgos, R. Casaburi, A Coates, P Enright. General Consideration for lung function testing. *Eur Respiratory Journal* 2005 Jul; 26:153-161.
- 26- Rawal N. Postoperatif Ağrı Tedavisi. İç: Erdine S,editör. Ağrı. 2.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002; 118-35.
- 27- Collins JV: Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea and Febiger. Pennsylvania.1993, vol 2; 88-105.
- 28- Yücel A. ,Hasta Kontrollü Analjezi.Editör: Erdine S,Ağrı, 2.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002; 144-51.
- 29- Özyalçın N. Süleyman, Akut Ağrı, Editör: Özyalçın N. Süleyman, Ankara: Güneş kitabevi, 2005; 67-8.

- 30- Felix R Montes, MD, Sandra I Sanchez,MD. The lack of benefit of tracheal extubation in the operating room after coronary artery by-pass surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2000; 91:776-780.
- 31- Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı. Logos Yayıncılık.1997; 477-503
- 32- Coriat Pierre, MD; Beaussier, Marc, MD. Fast-tracking after coronary artery by-pass graft surgery. *Anesthesia and Analgesia*. May 2002; 92:1081-1083 .
- 33- Graeme A. McLeod, Brian A Gennery, Nuala E Brennan. Levobupivacaine: Improved Safety for Obstetric Anesthesia. *Advances in Anesthesia*, 2001:Vol 18 ; 65-66.
- 34- Alexander Ng, Swami A., Smith G, Robertson G, Lloyd M. Is intraperitoneal levobupivacaine with epinephrine useful for analgesia following laparoscopic cholecystectomy? A randomized controlled trial. *European Journal of Anesthesiology* 2004; 21:653-657.
- 35- Papagiannopoulou .P, Argiriadou.H, Georgiou M., Papaziogas B., Sfyra E., Kanakoudis F. Preincisional local infiltration on levobupivacaine vs ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*.(2003) 17: 1961-1964.
- 36- Franco Alessandri, Davide Lijoi. Effect of presurgical local infiltration of levobupivacaine in the surgical field on postsurgical wound pain in laparoscopic gynecological surgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2006; 85: 844-849.
- 37- Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN: Pain control after thoracic surgery.A review of current techniques. *Anesthesiology*. 1994, 81: 737-759.
- 38- Miguel R, Hubbell D: Pain management and spirometry following thoracotomy:A prospective, randomized study of four techniques. *J Cardiothoracic Vascular Anesthesia*. 1993, 7:529-534.
- 39- Mario Concha MD, Jorge Dagnino MD, Mario cariaga,MD. Analgesia after Thoracotomy : Epidural Fentanyl/ Bupivacaine compared with intercostal nevre

block plus intravenöz morphine. Journal of cardiothoracic and Vascular Anaesthesia; June 2004, vol 18, No:3, pp: 322-326.

- 40- Despoina Kakagia, Spartakos Fotiadis, gregory Tripsiannis. Levobupivacaine versus Ropivacaine infiltration Analgesia for Mastopexy. Annals of Plastic Surgery. september 2005, Volume 55, number 3.