

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME CERRAHİSİ SIRASINDA  
DEKSMEDETOMİDİN KULLANIMININ  
SEREBRAL ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet Sargın SULEMANJİ

Ankara/2005

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME CERRAHİSİ SIRASINDA  
DEKSMEDETOMİDİN KULLANIMININ  
SEREBRAL ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet Sargın SULEMANJİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Aslı DÖNMEZ

Ankara/2005

## ÖZET

Kardiyopulmoner bypass'ın (KPB) olumsuz serebral etkilerine karşı tam koruma sağlayacak bir farmakolojik ajan konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamadığından bu konudaki arayışlar devam etmektedir. Çalışmamızın amacı hemodinamik stabilite sağlamadaki üstünlüğü bilinen ve hayvan çalışmalarında da nöroprotektif özelliği olduğu gösterilen deksmedetomidinin koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahisi sırasında ortaya çıkan serebral iskemik hasara karşı koruyucu etkisi olup olmadığını belirlemektir.

Etik Kurulu onayı ve hastaların izinleri alındıktan sonra KABG yapılacak 50-70 yaşları arası 24 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak deksmedetomidin alan (Grup D, n = 12) ve almayanlar (Grup K, n = 12) şeklinde iki gruba ayrıldı. Standart anestezi indüksiyonu sonrası tüm hastalara juguler bulb kateteri takılıp bazal kan örnekleri alındı. Grup D'ye 10 dk içinde 1 µg/kg bolus ve ardından 0.7 µg/kg/sa dozunda deksmedetomidin infüzyonu verildi. Hastalardan indüksiyon sonrası, KPB'nin 10.dakikasında, kros-klemp kalkışından 1 dk. sonra, KPB çıkışından 1 dk. sonra, ameliyat sonunda ve postoperatif 24. saatte arteriyel ve juguler venöz kan örnekleri alınarak kan gazı analizleri ile S-100B proteini, nöron spesifik enolaz (NSE) ve laktat değerlerinin ölçümleri yapıldı. Elde edilen değerler gruplar arasında Mann-Whitney U testi ile grup içinde Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.

Grup D ve Grup K arasında arteriyel ve juguler venöz pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> değerleri ve O<sub>2</sub> saturasyonları açısından herhangi bir fark bulunmadı. S-100B, NSE ve arteriyel-juguler venöz laktat farkı değerleri açısından da iki grup bulguları benzerdi. Postoperatif dönemde hiç bir hastada klinik olarak nörolojik bir komplikasyon izlenmedi.

Sonuç olarak, KPB sırasında ve sonrasında gerek S-100B ve NSE gerekse laktat farkları açısından literatürle uyumlu değişiklikler izlediğimiz hastalarımızda deksmedetomidin grubunda kontrol grubundan farklı sonuçlar olmaması, deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin bulunmadığını düşündürmektedir. Daha yüksek ilaç dozları kullanılarak yapılacak çalışmalarla farklı sonuçlar elde edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Deksmetomidin, KABG, KPB, nöroproteksiyon, NSE, S-100B, jugular venöz oksijen saturasyonu.

## ABSTRACT

The search for a pharmacologic agent which has the potential for full neuroprotection from the adverse cerebral effects of extracorporeal circulation is still going on due to lack of a consensus on this subject. The aim of our study was to determine whether dexmedetomidine, an alpha-2 agonist which provides hemodynamic stability and is reported to be neuroprotective in animal studies, has a protective effect against cerebral ischemic injury during coronary artery bypass grafting (CABG) surgery.

After Ethics Committee approval and informed consent, 24 patients aged between 50-70 undergoing CABG surgery were included in the study. Patients were randomized into two groups as receiving dexmedetomidine (Group D, n = 12) or not (Group K, n = 12). After standard anesthesia induction jugular bulb catheter was inserted to all patients and as basal blood samples were drawn, dexmedetomidine 1 µg/kg in 10 min. and then infusion was started at a rate of 0.7 µg/kg/h in Group D. Blood samples for arterial and jugular venous blood gas analysis, S-100B, NSE and lactate level measurements were taken after induction, 10 min. after the initiation of cardiopulmonary bypass (CPB), 1 min. after declamping, at the end of CPB, at the end of operation, at the postoperative 24<sup>th</sup> h. Statistical analysis was performed with Mann Whitney U and Wilcoxon tests between and within the groups respectively.

There were no significant differences between the groups regarding arterial and jugular venous pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> saturations. S-100B, NSE and arterial-jugular venous lactate differences were also similar between Group D and Group K. There were no clinically overt neurological complications in any patient in the postoperative period.

In conclusion, cerebral ischemia marker (S-100B, NSE and lactate) patterns were as expected during CPB, however, there were no differences between the groups; leading us to think that dexmedetomidine does not have neuroprotective effects in CABG surgery. Studies with higher doses of dexmedetomidine parameters may lead to different results.

**Keywords:** Dexmedetomidine, CABG, CPB, neuroprotection, NSE, S-100B, jugular venous oxygen saturation.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
TABLO DİZİNİ	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
A. Kardiyopulmoner <i>Bypass</i> 'ın Serebral Etkileri	2
I.Kardiyopulmoner <i>bypass</i> sırasında serebral fizyoloji	2
II.Serebral hasarın mekanizmaları	3
III.Serebral hasar tipleri	3
IV.Serebral hasar için risk faktörleri	3
V.Serebral hasarın önlenmesi	3
a. Cerrahi ve teknik önlemler	4
b. Fizyolojik önlemler	5
c. Farmakolojik önlemler	6
B. İntraoperatif İzlem	9
I. Elektroensefalografi	9
II. Transkraniyal Doppler ultrasonografisi	10
III. Juguler bulb oksijenasyonunun izlenmesi	10
a. Süperior juguler bulbus	10
b. Juguler venöz bulb kateterinin yerleştirilmesi	11
c. Juguler venöz oksijen saturasyonu	11
IV. Kalp cerrahisinde serebral iskemi belirleyicileri	12
a. Laktat	13
b. S-100 Proteini	13
c. Nöron spesifik enolaz	14
C. Deksmetomidin	16
I. Alfa-2 adrenoseptörler	16
II. Deksmetomidinin farmakolojik özellikleri	16

III. Deksmetomidinin farmakodinamik etkileri	17
a. Sedatif ve anesteziik etkiler	17
b. Analjezik etkiler	18
c. Kardiyovasküler etkiler	18
d. Solunum sistemi üzerine etkileri	18
e. Sempatolitik etki	18
f. Endokrin etkiler	19
g. Diğer etkiler	19
IV. Deksmetomidinin farmakokinetik profili	19
HASTALAR VE YÖNTEM	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	37
KAYNAKLAR	38

## KISALTMALAR

<b>KPB</b>	Kardiyopulmoner <i>bypass</i>
<b>KABG</b>	Koroner arter <i>bypass</i> greftleme
<b>EEG</b>	Elektroensefalografi
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>TKD</b>	Transkraniyal Doppler
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Parsiyel alveolar oksijen basıncı
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Parsiyel alveolar karbondioksit basıncı
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Oksijen saturasyonu
<b>BOS</b>	Beyin omurilik sıvısı
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>NSE</b>	Nöron spesifik enolaz
<b>S-100B</b>	S-100B proteini
<b>XC</b>	Aortik kros-klemp
<b>OAB</b>	Ortalama arter basıncı

## ŞEKİL DİZİNİ

	sayfa
Şekil 1. Baş bölgesinin venöz dolaşım sistemi	11
Şekil 2. Juguler venöz oksijen saturasyonu değişimleri	25
Şekil 3. S-100B değerleri	26
Şekil 4. NSE değerleri	26
Şekil 5. Arteriyel-juguler venöz laktat farkı değerleri	27
Şekil 6. KPB öncesi ortalama kan basınçları	28
Şekil 7. KPB sonrası ortalama kan basınçları	28
Şekil 8. KPB öncesi sistolik kan basınçları	29
Şekil 9. KPB sonrası sistolik kan basınçları	29
Şekil 10. KPB öncesi diyastolik kan basınçları	30
Şekil 11. KPB sonrası diyastolik kan basınçları	30
Şekil 12. KPB öncesi kalp atım hızları	31
Şekil 13. KPB sonrası kalp atım hızları	31



# TABLO DİZİNİ

	Sayfa
<b>Tablo 1.</b> İnsan dokularında NSE ve S-100 proteininin beyin korteksindeki değerlere göre rölatif konsantrasyon oranları	15
<b>Tablo 2.</b> Alfa-2 adrenoseptörlerin farklı organ ve dokulardaki fizyolojik etkileri	17
<b>Tablo 3.</b> KABG cerrahisi geçiren hastaların demografik özellikleri	23
<b>Tablo 4.</b> Kros-klemp, kardiyopulmoner <i>bypass</i> ve total ameliyat süreleri	23
<b>Tablo 5.</b> Koroner arter greft sayıları	24
<b>Tablo 6.</b> Arteriyel kan gazı ölçümleri	24
<b>Tablo 7.</b> Juguler venöz kan gazı ölçümleri	25
<b>Tablo 8.</b> Arteriyel ve venöz laktat değerleri	27

## GİRİŞ

Nörolojik ve/veya nöropsikolojik komplikasyonlar kardiyopulmoner *bypass*'ın (KPB) en önemli komplikasyonlarından biridir. Postoperatif dönemde ortaya çıkan bu komplikasyonların insidansının %11-75 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ekstrakorporeal dolaşımın bu olumsuz etkilerini minimuma indirmek için bazı farmakolojik ve fiziksel yöntemler kullanılmaktadır.

Alfa-2 adrenoseptör agonist etkili ilaçlar hemodinamik stabiliteyi sağlamak ve analjezik ihtiyacını azaltmak gibi üstünlükleri dolayısıyla KABG cerrahisi sırasında ve sonrasında tercih edilen ilaçlardır. Klonidin ve son yıllarda klinik kullanımda önem kazanan, daha selektif bir  $\alpha$ -2 agonist olan deksmedetomidin bu amaçla KABG cerrahisi anestezi protokollerinde yer almaktadır. Deksmetomidin ile yapılan hayvan deneylerinde ilacın anlamlı derecede nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiş olmakla birlikte bu konuda klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

Kardiyopulmoner *bypass*'ın serebral etkilerini göstermek için kullanılan bir çok yöntem vardır. Bunlardan en spesifik olan serebral venlerin drene olduğu internal juguler venin bulbusundan bir kateter aracılığıyla alınan venöz kan örneğinden çalışılan S-100B proteini ve nöron spesifik enolaz (NSE) enzimi düzeylerindeki artıştır. Bunun dışında; glutatyon, laktat düzeyleri, juguler venöz oksijen saturasyonu ve pH da serebral metabolizmanın değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdir.

Çalışmamızın amacı; hemodinamik stabiliteyi koruması ile ön plana çıkan  $\alpha$ -2 agonist etkili deksmedetomidinin, KABG cerrahisi sırasında ortaya çıkan serebral iskemik hasara karşı koruyucu etkisi olup olmadığını multimodal monitörizasyon yöntemleri ile belirlemektir.

# GENEL BİLGİLER

## A. KARDİYOPULMONER *BYPASS*IN SEREBRAL ETKİLERİ

Kardiyopulmoner *bypass* (KPB) cihazının 1950'lerde kullanıma girmesiyle kalp kapağı değişimi, koroner arter *bypass* greftleme (KABG) cerrahisi, kalp anomalilerinin rekonstrüksiyonu ve kalp transplantasyonu gibi cerrahi girişimler yaygın olarak uygulanmaya başlamıştır. Tüm organ sistemlerine olan bilinen yan etkilerinin dışında KPB kullanımı inme, koma, deliryum ve kognitif fonksiyonda azalma gibi kognitif bozuklukları da beraberinde getirmektedir. Yirminci yüzyılın sonlarında geliştirilen cerrahi, KPB ve anestezi tekniklerindeki değişiklikler kalp ameliyatlarına bağlı mortaliteyi belirgin olarak düşürmüştür (1,2). Bununla beraber ameliyat edilen hastaların yaşları ve altta yatan hastalıklarının artmasıyla KABG cerrahisinin korkutucu komplikasyonları arasında nörokognitif değişikliklerin ön sıralarda yer almasına sebep olmaktadır.

KPB'yi takiben ortaya çıkan nörolojik komplikasyonların oranı %40 civarındadır (3). Bu komplikasyonların çoğunu geçici nöropsikiyatrik disfonksiyon oluşturmaktadır. İnme gibi ciddi nörolojik komplikasyonlara ise daha az rastlanmaktadır(% 2-5) (3).

### I. Kardiyopulmoner *bypass* sırasında serebral fizyoloji

Kardiyopulmoner *bypass* sırasında ani sıcaklık değişimi, hemodilüsyon ve pulsatil akımın ortadan kalkması gibi çeşitli fizyolojik olmayan olaylar gelişir. Bu koşullar altında “normal” serebral fizyolojiyi tanımlamak güçtür.

*Bypass* sırasında serebral oksijen ihtiyacı vücut sıcaklığına bağımlı iken serebral kan akımı oksijen ihtiyacına, parsiyel karbondioksit basıncına, hematokrite ve ortalama arter basıncına bağımlıdır. Dolayısıyla bu değişkenlerin herbiri birlikte veya bağımsız hareket ederek serebral kan akımını artırabilir veya azaltabilir.

Serebral oksijen sunumunun metabolik ihtiyacı karşılayabilecek yeterlilikte olması önemlidir. Serebral oksijen sunumunun optimal olması için gerekli olan ortalama arter basıncı, hematokrit veya pompa akım hızı değerlerinin belirlenmesinde kullanılacak en

iyi yöntem bu değişkenlerin belli vücut sıcaklığında oksijen sunumu üzerine etkilerini incelemektir (4).

## **II. Serebral hasarın mekanizmaları**

Kardiyopulmoner *bypass*'ın kullanıldığı kalp cerrahisi sırasında gelişen beyin hasarı emboli, azalmış serebral kan akımı veya lokal veya sistemik inflamatuvar cevaba bağlı olabilmektedir. Bu mekanizmaların yarattığı etkiler birleşerek cerrahi sırası ve sonrasında beyin fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilir (5). Patofizyolojik açıdan incelendiğinde beyinde hücresel düzeyde gelişen iskemik hasar yetersiz enerji sunumu, artmış intrasellüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu, azalmış pH, hücre zarı bütünlüğünün bozulması ve hasarın şiddetini artıran (eksitotoksisite) ikincil olaylar (eikozanoidler, serbest radikaller, akyuvarlar, apoptozis) ile karakterizedir (6).

## **III. Serebral hasar tipleri**

Kalp cerrahisinde gelişen beyin hasarı Tip I ve Tip II hasar olarak iki grupta incelenir. İnme, stupor, koma veya hipoksik ensefalopatiye bağlı ölüm Tip I hasarlar grubunu oluştururken; entellektüel fonksiyonda bozulma, konfüzyon, ajitasyon, hafıza kayıpları veya fokal hasar olmaksızın nöbet geçirilmesi gibi olaylar Tip II hasarlar grubunu oluşturur (7).

## **IV. Serebral hasar için risk faktörleri**

Serebral hasarın değişik tipleri için bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır. Roach ve ark.'ın yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 2108 hastada ileri yaş ve ciddi hipertansiyon varlığının tüm gruplar için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında; aorta ateroskleroza, nörolojik hastalık hikayesi, intra-aortik balon pompası kullanımı, eşlik eden diyabet veya pulmoner hastalık ile anstabil anjina pektoris hikayesi Tip I hasarlar için, aşırı alkol tüketimi, önceden geçirilmiş KABG cerrahisi, ameliyat gününde disritmi varlığı ile antihipertansif tedavi ise Tip II hasarlar için risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (7).

## **V. Serebral hasarın önlenmesi**

Nörolojik komplikasyonların önlenmesi amacıyla birçok yöntem denenmiştir. Vücut sıcaklığının düşürülmesi, uygun ortalama arter basıncı ve perfüzyon basınçlarının sağlanması, PaCO<sub>2</sub> ve kan şekeri düzeylerinin ayarlanması, EEG'nin yavaşlatılması ve beyin hasarını minime indirecek veya önleyecek ilaçların kullanılması bu konuda ön plana çıkan yöntemlerdir. Bunların dışında, KPB ve cerrahiye bağlı gelişen dönemde inflamatuvar cevabın önlenmesi, oluşan partiküllerin filtrasyon ile temizlenmesi ve ekstrakorporeal dolaşım uygulamalarından mümkün olduğunca kaçınılması da kullanılabilir diğer yöntemlerdir (6).

### **V.a. Cerrahi ve Teknik Önlemler**

Nörolojik morbiditenin cerrahi ile ilgili nedenleri incelendikçe en büyük payın ateroembolizm olduğu gözlenmiş ve bu problemi azaltmak için çeşitli teknikler üzerinde durulmuştur. Aortik kanülasyon sırasında epiaortik ultrasonografi kullanılması, “tek bir kros klemp” veya “hiç dokunma olmayan” (“single cross clamp” “no touch”) tekniklerin kullanılması bu önlemlerden bazılarıdır.

Hava çıkarma sırasında ekokardiyografi kullanımı ventriküler hava kabarcıklarının değerlendirilmesi için önemli olabilir.

Kardiyopulmoner *bypass* devresi modifikasyonları (*hollow fiber* oksijenatörler ve arteriyel filtreler) da nörolojik morbiditeyi azaltmaktadır. Potansiyel olarak iyi sonuçların alınmasını sağlayacak bir başka modifikasyon da KPB devresinin biyoyumluluğudur. Eğer KPB yüzeyi endotel glikokaliksini taklit edebilirse KPB'ye karşı oluşan sistemik inflamatuvar cevap azaltılabilir. Nötrofil, trombosit ve endotelin karşılıklı etkileşiminde glikoproteinlerin düzenleyici rolü göz önüne alındığında yüzey heparinizasyonu biyoyumlulukta ilk basamağı oluşturmaktadır. Önümüzdeki yıllarda daha spesifik glikoprotein yüzeyler kullanımı gündeme gelecektir.

Serebral koruma açısından kullanılabilir bir diğer yöntem de kalp damar cerrahlarının hastanın durumu, lezyon yeri ve sayısı gibi uygun şartlar sağlandığında çalışan kalpte cerrahi yapmayı tercih etmeleridir (4).

## **V.b. Fizyolojik Önlemler**

### ***Ortalama arter basıncı***

Kardiyopulmoner *bypass* uygulamasında farklı sıcaklıklarda yapılan çalışmalardan elde edilen fizyolojik veriler yaklaşık 50 mmHg'lık ortalama arter basıncında oksijen sunumunun azalmaya başladığını göstermektedir. Her ne kadar fizyolojik ölçümler klinik sonuçlara direkt yansımada da ortalama arter basıncı ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki artık bilinmektedir.

Kalp cerrahisi geçirecek popülasyonun da giderek daha yaşlı ve serebral hasar açısından daha riskli bir grup haline geldiği göz önüne alındığında konservatif davranarak ortalama kan basıncı her zamanki otonom sınırların ( $\geq 50$  mmHg) üzerinde tutulmalıdır (4).

### ***Sıcaklık***

Hipotermi ile birlikte serebral oksijen ihtiyacının azalması cerrahi ve perfüzyon pratiğinde esneklik sağlar. Serebral hipotermi, perfüzyon basıncı ve hematokritteki azalmaların istenmeyen etkilerini azaltır ve düşük akımlı KPB ve dolaşım arresti için gereken "güvenli" süreyi uzatır. Hipotermi hem bölgesel hem de global iskemi modellerinde beyin hasarını azalttığı bilinmektedir.

Deneysel inme literatüründe çok küçük sıcaklık değişikliklerinin bile iskeminin nörokimyasal, nöropatolojik ve nörofizyolojik sonuçları üzerine önemli etkileri olduğuna dair yoğun bir kanıt birikimi vardır. 2°C'lik hipotermi dahi beyin hasarını anlamlı oranda azaltır (4).

### ***Glukoz***

Deneysel modellerde kan şekeri yüksekliğinin nörolojik iskemik hasarı artırdığı gösterilmiştir.

Klinikte de glukoz değerlerinin intraoperatif dönemde 200-250 mg/dl'nin altında tutulmasının serebral riskleri en aza indirmede katkı sağladığını gösteren fizyolojik veriler vardır (4).

### *Karbondioksit*

Parsiyel karbondioksit basıncı serebral kan akımının en önemli belirleyicilerinden biridir. Kardiyopulmoner *bypass* sırasında karbondioksit reaktivitesinin korunduğu bilinmektedir. Karbondioksitteki değişikliklere göre serebral kan akımı her iki yönde %50'den fazla olacak şekilde değişebilir. Parsiyel alveolar karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) serebral kan akımını serebral oksijen tkretiminden bağımsız olarak etkiler.

Kardiyopulmoner *bypass* sırasında karbondioksit pH-stat veya alfa stat teknikleri ile ayarlanabilmektedir. Hipotermide uygulanan vücut sıcaklıkları fizyolojik koşullarda insanlarda görülmediğinden hipotermi sırasında hangi karbondioksit değerlerinin daha “fizyolojik” olduğu tartışmaları sonuçsuz kalmaktadır (4).

## **V.c. Farmakolojik nlemler**

Serebral hasarın önlenmesinde  farklı farmakolojik koruma yöntemi üzerinde durulmaktadır. Bunlar; metabolik baskılama, hücrenel iskemik yolağın değişik basamaklarının inhibisyonu ve antiadhezif stratejilerdir.

### ***Metabolik Baskılama***

En basit tanımıyla iskemi, oksijen sunumunun ihtiyaı karşılayacak yeterlilikte olmaması sonucu ortaya çıkan durumdur. Dolayısıyla metabolik baskılama da bir nöroproteksiyon yöntemi olarak düşünülmektedir (4).

### **Barbitüratlar**

Metabolik baskılama yaratmalarına rağmen barbitüratlar kalp cerrahisi anestezi pratiğinde rutin olarak uygulamaya girmemiştir. Literatürde, inkomplet iskemi modellerinde barbitüratların sonucu iyileştirdiği gösterilmiş olmakla birlikte KPB sırasında serebral korumadaki kesin yararlılıklarının gösterilmesi zordur (4).

Slogoff ve ark.'nın (8) 1982'de tiyopental ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı 204 kalp cerrahisi hastasında yaptığı çalışmada tiyopental grubunda serebral koruma olduğu gösterilmiş ancak istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır. Bu çalışmayı takiben Nussmeier ve ark.'nın (9) bir çalışmasında açık kalp cerrahisi geçirecek 182 hasta kontrol veya tiyopental grubuna alınarak tiyopental grubundaki hastalara KPB boyunca tiyopentalin *burst* supresyon dozları uygulanmıştır. Postoperatif 10.günde yapılan nörolojik değerlendirmede kontrol grubunda nörolojik defekt insidansı %7.5 iken tiyopental grubunda hiç defekte rastlanmamıştır. Bu çalışma insanlarda barbitüratların serebral koruyucu etkisinin olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Zaidan ve ark. (10) 1991'de yayınladıkları barbitüratlarla ilgili bir başka büyük çalışmada KABG cerrahisi geçirecek 300 hastaya KPB süresince izoelektrik elektroensefalografi sağlayacak miktarda tiyopental infüzyonu veya plasebo uygulanmış ve serebral koruyuculuk açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Nussmeier ve Zaidan'ın sonuçlarının birbirinden farklı çıkması üzerine birçok spekülasyon yapılmıştır. İki çalışma arasındaki temel farklılıklar; KPB sıcaklığının farklı olması (28<sup>0</sup>C- 34<sup>0</sup>C), ventrikülün açık veya kapalı olması, membran oksijenatörünün kullanılıp kullanılmaması ve arteriyel filtrenin varlığı veya yokluğudur. Bu faktörlerin rölatif önemlerini belirlemek oldukça güçtür. Tartışmalar sonucu editörler, rutin tiyopental kullanımının KABG planlanan hastaların tedavisinde yeri olmadığını belirtmekte ve normotermik, filtersiz ve *bubble* oksijenatörün kullanıldığı *bypass*'ta barbitürat korumasının gösterilmesinin mantıklı bir yaklaşım olmadığını eklemektedirler (11).

### **Propofol**

Propofolün anestezi pratiğine girmesiyle kalp cerrahisinde serebral koruma amaçlı uygulanabilirliği gündeme gelmiş ancak barbitüratlarda olduğu gibi büyük çalışmalar yapılmamıştır. Propofolün *burst* supresyon dozlarında serebral kan akımı ve serebral oksijen tüketimi üzerine etkileri değerlendirilmiş ve propofolün serebral kan akımını azaltarak KPB sırasında serebral emboli insidansını azalttığı yolunda yorumlar yapılmıştır (4).

Souter ve ark. (12) propofolün ısınma sırasında serebral venöz oksijen saturasyonunu iyileştirmede göstermişlerdir.



## ***Hücresel İskemik Yolağın İnhibisyonu***

### **Kalsiyum Antagonistleri**

Hayvan modellerinde etkili olan çeşitli nöral koruyucu ajanlardan sadece kalsiyum antagonistleri kalp cerrahisinin klinik çalışmalarında yerini bulmuştur. Kalsiyumun hücre içinde birikimi serebral iskemide hücre ölümüne yol açan anahtar faktörlerden biridir. *Bypass* yapılmayan modellerde kalsiyum kanal blokörleri iskemik hasarı sınırlandırır. İnsan çalışmalarında da inme vakalarında nörolojik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (4). Kalp cerrahisinde nimodipinin nörolojik sonuçlar üzerine etkisi Forssman ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada değerlendirilmiştir. Kalp cerrahisi geçirecek 39 hasta nimodipin veya plasebo grubu olarak randomize edilmiş ve bu hastaların nörokognitif durumları 6 ay sonra değerlendirilmiştir. Yirmisekiz hastanın 6'sı (% 28) 6. ayda nörolojik defisit göstermiştir. Nimodipin alanların diğerlerinden daha iyi konuşma ve görme özellikleri olduğu tanımlanmıştır. Ancak yazarlar çalışmadaki hasta sayısının az olmasının bu çalışmadan kesin sonuçlar çıkarılmasını önlediğini vurgulamışlardır.

Kalsiyum antagonistlerini konu alan bir başka çalışma da 1996'da yayınlanmıştır (14). Kapak replasmanı yapılacak 400 hastada çift kör randomize bir çalışma yapılarak nimodipinin etkinliğinin araştırılması planlanmış, ancak çalışma nimodipin grubunda artan morbidite ve mortalite nedeniyle 150. hastada bırakılmıştır. Yazarlar nimodipin tedavisi ile gelen morbidite ve mortalitenin kanamaya bağlı olduğunu düşünmüşler, bu etkinin ise ilacın vazodilatasyon ve antiplatelet etkisinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmadan sonra diğer kalsiyum antagonistleri ile yapılmış geniş çaplı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

### ***Lökosit İnhibisyonu ve Endotel Korunması: Anti-adezif Stratejiler***

Aminosteroid bileşikler, eksitatör aminoasit reseptör antagonistleri ve nitrik oksit yolağını hedef alan ajanlar bu gruba girmektedir.

Son yıllardaki araştırmalar iskemik hasarın ilerlemesinde bir çok inflamatuvar mediyatörün rolü olduğunu göstermektedir (4). Özellikle nötrofillerin iskemik dokuların kapiller yataklarında birikerek endotel fonksiyon bozukluğuna ve doku hasarına neden oldukları bilinmektedir.

Nötrofil-endotel bağlanmasında rol oynayan adezyon moleküllerine karşı monoklonal antikolar geçici fokal iskeminin hayvan modellerinde umut vermektedir. Ayrıca endotel bağlanma bölgelerine yapısal olarak benzerlik gösteren oligosakkaridler ve oligopeptidler nötrofillerin endotele bağlanmasını kompetitif olarak inhibe etmektedir. Hayvan modellerinde bu oligosakkaridlerin uygulanması sonucu akciğer hasarının ve miyokard reperfüzyon hasarının azalabileceği ve kalp endoteline lökositlerin yapışmasının engellenebileceği gösterilmiştir (4). Lökositler için selektin bağlanma bölgeleri bulunan daha spesifik glikoproteinlerin de iskemik hasarı azalttığı ve fokal iskemik atak sonrası serebral kan akımını artırdığı gösterilmiştir (15). Bu gözlemler oldukça ilginçtir, çünkü inhibitör oligosakkarid parçacıkları heparinin parçalanmasıyla oluşan kısımlara yapısal olarak benzemektedir ve hatta bu kısımlardan elde edilebilir. Heparinin kendisinin de anti-adezyon molekülü olarak rol oynayıp serebral iskemik hasarı azalttığı yolunda deliller bulunmaktadır (16).

## **B. İNTRAOPERATİF İZLEM**

Kalp cerrahisinde nörolojik izlem çok yönlü bir işlemdir. İntraoperatif dönemde, elektroensefalografi ile beyin aktivitesi, transkraniyal Doppler ultrasonografisi ile serebral kan akımı, serebral venöz oksijen saturasyonu ile beynin oksijenasyonu takip edilebilmektedir (17). Serebral iskemi varlığının tanısında ise çeşitli biyokimyasal belirleyiciler kullanılmaktadır.

### **I. Elektroensefalografi (EEG)**

Elektroensefalografi beynin elektriksel aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Hipoksi ve iskemi sıklıkla beynin elektriksel aktivitesinde değişikliklere neden olur. Bu nedenle EEG kalp cerrahisinde en sık kullanılan nörofizyolojik izlem yöntemidir.

#### **I.a. Kardiyopulmoner *Bypass* Sırasında EEG Değişiklikleri**

Kardiyopulmoner *bypass*'ın başlangıcında oluşan ani hemodilüsyon, hipotermi, perfüzyon ve anestezi durumundaki değişiklikler EEG'de dramatik değişiklikler yaratabilir. Hemodilüsyon ve hipotansiyon gibi farklı etkiler aynı anda ortaya çıkarak EEG'nin yorumlanmasını güçleştirebilir.

Kardiyopulmoner *bypass* sırasında hipoterminin yarattığı EEG değişiklikleri karakteristiktir. Hafif hipotermide EEG dalgaları yavaşlar. Orta dereceli hipotermide *burst* supresyon aktivitesi görülür. Derin hipotermide ise izoelektrik hat görülebilir. Bu noktada hipoksi ile ortaya çıkan değişiklikten ayırt edilemez. Dolayısıyla derin hipotermide, hipotermi ile beynin korunmasının devam mı ettiği yoksa iskeminin mi ortaya çıktığı EEG ile belirlenemeyebilir.

Derin hipoterminin ve anesteziyle indüklenen çok yavaş dalgaların olmadığı durumlarda iskemi başlangıcı EEG’de belirgindir. İskemi yeterince ciddi ise yavaş aktivite ortadan kalkıp izoelektrik hatta dönüşebilir. Ancak iskemi tanısı için düz EEG görüntüsü şart değildir. Elektrokardiyografideki (EKG) ST segment çökmesi gibi EEG’deki bu değişiklikler de serebral iskemiye erken dönemde henüz hasar oluşmadan tanımlar. İskemik değişikliklerin oluşmaya başladığı an ve kalıcı hasarın oluşması arasındaki güvenlik süresi bir monitörizasyon yöntemi olarak EEG’nin değerini artırır (18).

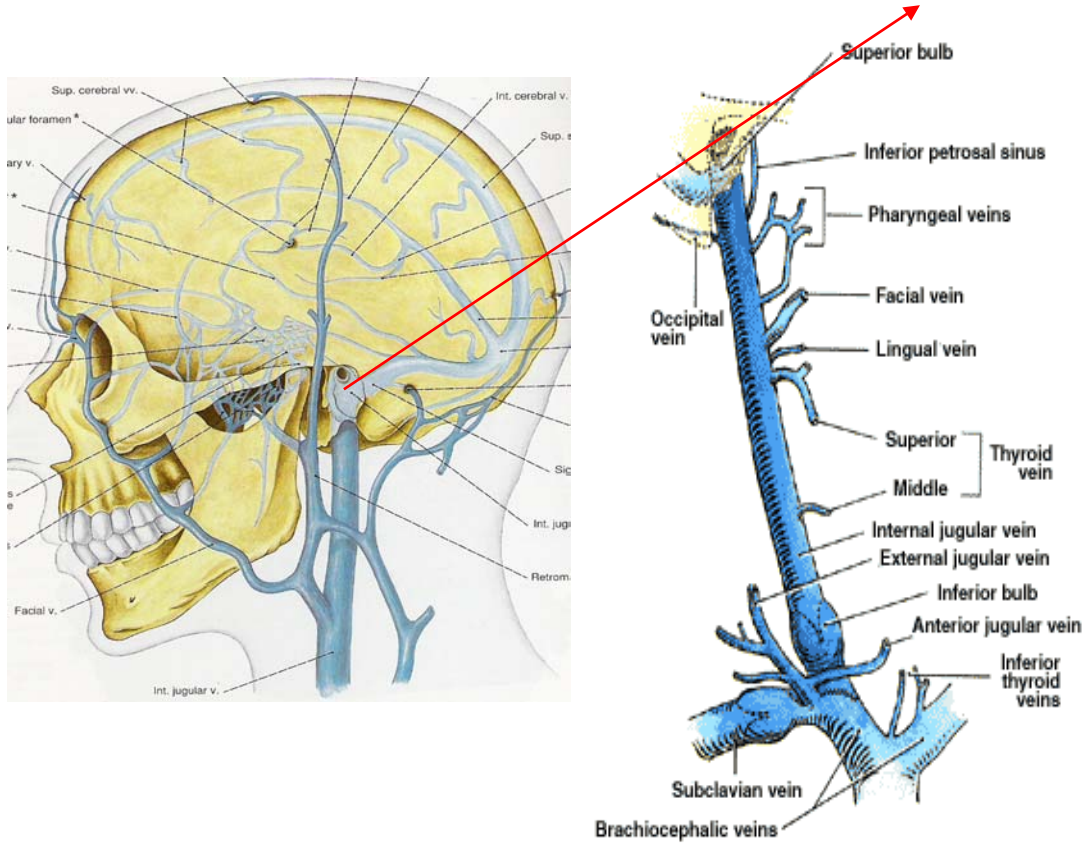
## **II. Transkraniyal Doppler Ultrasonografisi (TKD)**

Transkraniyal Doppler ultrasonografisi serebral kan akımının değerlendirilmesini sağlayan noninvazif bir yöntemdir. TKD’de kan ile solid veya gaz arasındaki sonik iletim farkı embolinin tanınmasını sağlayan bir sinyal üretir (18). Bu özellikleri sayesinde TKD, kardiyopulmoner *bypass* sırasında serebral perfüzyon, anesteziyle veya cerrahi girişimlerin etkileri ile emboli insidansı hakkında devamlı bilgi sağlar. Serebral iskeminin tanınması açısından karotid endarderektomisi sırasındaki yararı kanıtlanmış olmasına rağmen KPB sırasındaki yararı viskozite, hemoglobin konsantrasyonu, sıcaklık, anesteziyle ajan konsantrasyonu, PaCO<sub>2</sub>, kan basıncı, arteriyel pulsatilite, asit-baz yönetimi ve KPB’nin değişken parametrelerindeki dinamik değişiklikler nedeniyle tartışmalıdır (19).

## **III. Juguler Bulb Oksijenasyonunun İzlenmesi**

### **III.a. Süperior Juguler Bulbus**

Serebral venler, serebellar venler ve beyin sapı venlerinin tümü büyük sinüslere (süperior sajital, inferior sajital, düz, sağ ve sol transvers ve oksipital sinüsler) açılır. Bu sinüsler de temporal kemiğin mastoid kısmının üzerindeki derin bir olukta aşağı doğru seyreden sağ ve sol sigmoid sinüslerde sonlanır ve internal juguler venin süperior juguler bulbusunu oluşturur (20). (*Şekil 1*)



Şekil 1. Baş bölgesinin venöz dolaşım sistemi (21).

### III.b Juguler Venöz Bulb Kateterinin Yerleştirilmesi

Kanülasyon için kullanılan giriş yeri, internal juguler ven kanülasyonu için kullanılan giriş yeri ile aynıdır. Ancak iğne, kılavuz tel ve kateter başa doğru ilerletilir. Kılavuz tel iğnenin uzunluğundan biraz daha fazla olacak şekilde yerleştirilmeli ve damar hasarına neden olmaması için fazla ilerletilmemelidir. Kateter, kılavuz tel üzerinden bulbusun tavanına ulaşıldığında oluşan direnç hissedilene kadar yavaşça ilerletilir, daha sonra yaklaşık 1 santimetre geri çekilerek tespit edilir. Böylece, kateterin bulbus tavanına dayanması, kafa hareketiyle daha ileriye gitmesi, damar hasarı oluşturması ve/veya tromboz oluşma riski engellenebilir. İşlem sonunda kateter heparinli sıvı ile yıkanmalıdır (22).

### III.c. Juguler Bulb Venöz Oksijen Saturasyonu

Juguler bulb venöz oksijen saturasyonu serebral oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Oksijen sunumu ve tüketimi şu denklemlerle hesaplanabilir:

$$\text{Oksijen sunumu} = \text{serebral kan akımı} \times \text{arteriyel oksijen içeriği}$$

Oksijen tüketimi = serebral kan akımı x (arteriyel oksijen içeriği-venöz oksijen içeriği)

Juguler bulb venöz oksijen saturasyonunun normal değeri %55-75 arasındadır. Bu değerin %50'nin altında olması beyindeki oksijen sunumunun metabolik ihtiyaçları karşılamak için yetersiz olduğunu düşündürür. Bu durum, oksijen tüketiminde azalma olmaksızın serebral kan akımında veya arteriyel oksijen içeriğinde azalma olduğunda ortaya çıkabilmektedir. Saturasyonun %75'in üzerinde olması beyinde oksijen sunumunun arttığını göstermektedir. Dolayısıyla, juguler bulb venöz oksijen saturasyonunun izlemi serebral iskemi açısından riskli olan hastalarda serebral oksijen dinamiği hakkında fikir verirken cerrahi girişimler, klinik izlem ve ilaç tedavileri sırasında nasıl değişiklikler oluştuğunu da gösterir (23).

#### **IV. Kalp Cerrahisinde Serebral İskemi Belirleyicileri**

Klinikte kalp, pankreas, karaciğer ve böbreğin fonksiyon bozukluğu veya organ hasarı biyokimyasal belirleyicilerin yardımıyla belirlenebilmektedir. Bu belirleyicilerin organa özgü olmaları ve bilinen kinetikleri, onları yorumlanabilir kılmıştır. Salıverildikleri organların homojenitesi ve fonksiyonlarının iyi tanımlanmış olması bu belirleyicilerin spesifisitelerini belirlemede önemli olan faktörlerdir. Bu nedenlerle, biyokimyasal belirleyicilerin normal veya patolojik seviyelerde olmaları anlamlıdır. Ancak beyin söz konusu olduğunda, fonksiyonlarının karmaşıklığı (değişik hücre tiplerinin kompartmantal dağılımı, kan-beyin bariyerinin çözümlenmemiş etkileri ve nöronal ölümün tam olarak anlaşılammış olması) serumdaki veya beyin-omurilik sıvısındaki (BOS) biyokimyasal belirleyicilerin yorumlanmasını büyük ölçüde zorlaştırmaktadır (24).

Ekstrakorporeal dolaşımın uygun örnekleme ve yorumlamada yarattığı zorluklara rağmen travmatik veya iskemik beyin hasarında kullanılan biyokimyasal belirleyiciler kalp cerrahisinde de kullanılmaya başlamıştır. Laktat, nöron spesifik enolaz, S-100 $\beta$  protein, adenilat kinaz, kreatin fosfokinaz izoenzim BB bu amaçla kullanılan belirleyicilerdir.

##### **IV.a. Laktat**

Oksijenin yetersiz kaldığı durumlarda (örn. iskemi) yani anaerobik koşullar altında glikolizin devamını sağlayarak ATP üretimini korumak amacıyla pirüvat indirgenerek laktat oluşur. Hem beyinde hem de vücudun geri kalanında büyük miktarlarda üretilen laktat ekstrasellüler alana diffüze olur. Ortama oksijen sağlandığında ise laktat yeniden pirüvata dönüşür (25).

Kardiyopulmoner *bypass* sırasında ölçülen laktat değerleri ekstrakorporeal dolaşım sırasında birçok nedenle ortaya çıkan anaerobik metabolizmayı gösterir. Kan-beyin bariyerinin laktata geçirgen olmadığı yönündeki bilgiler akıl karıştırmakla birlikte, BOS ve serum laktat düzeyleri arasında neden tam bir korelasyon olmadığını açıklayabilir. Kan beyin bariyerinin laktata olan geçirgenliğindeki bu tereddüt nedeniyle, biyokimyasal belirleyici olarak laktat kullanılacağına arteriyovenöz laktat farkına bakılması daha anlamlıdır. Arteriyovenöz laktat farkını hesaplamak için internal juguler venden kan alınırken eş zamanlı olarak sistemik bir arterden veya BOS'tan örnek alınması gerekmektedir (24).

#### **IV.b. S-100 Proteini**

İsmi nötral pH'da %100 doymuş amonyum sülfattaki çözünürlüğünden alan S-100 proteini, 22 KD molekül ağırlığında küçük dimerik sitozolik bir proteindir. Zincir yapısına göre  $\alpha$  veya  $\beta$  olmak üzere değişik formlarda bulunmaktadır.  $\beta\beta$ -formu daha çok astroglial hücrelerde ve Schwann hücrelerinde,  $\alpha\beta$ -formu ise astroglial hücrelerde izlenmektedir. Diğer vücut hücrelerindeki konsantrasyonu göz ardı edilebilmektedir. S-100 böbrekte metabolize olmakta ve idrarla atılmaktadır. Biyolojik yarı ömrü 113 dakikadır. Hem BOS hem de serum S-100 değerleri inme, subaraknoid kanama veya travma sonrası beyin hasarını belirlemek için kullanılmaktadır (24).

S-100 proteininin KPB kullanılan kardiyak cerrahilerde salıverildiği gösterilmiştir. S-100 proteinin düzeyi kardiyopulmoner *bypass* süresi, derin hipotermi, dolaşım arresti, aortik kros klemp süresi, hastanın yaşı ve özellikle aort kanülasyonu sırasındaki mikroemboliler ile ilişkilidir. Aynı zamanda inme, geç uyanma, konfüzyon ve nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu gibi perioperatif komplikasyonların gelişmiş olması da S100 düzeylerinin artışına yol açmaktadır (26). S-100 proteininin KPB sonrası erken ve geç salıverilme paternleri mevcuttur. Erken patern subklinik beyin hasarı nedeniyle ortaya çıkabilirken, geç patern perioperatif serebral komplikasyonlar nedeniyle oluşabilmektedir (27,28).

Koroner arter *bypass* greftleme ile kombine intrakardiyak cerrahi geçiren hastalar KPB sonrası beyin hasarı gelişmesine daha duyarlıdır, bu hastaların S-100 değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir (26).

#### **IV.c. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)**

Enolaz enziminin  $\gamma\gamma$ -izoformu olan NSE nöronlarda bulunan sitoplazmik bir glikolitik enzimdir. Enzim sitoplazmik olduğundan intakt nöronlar tarafından ekstrasellüler sıvıya salıverilmemekte, ancak hücre zarar gördüğünde ortaya çıkmaktadır (29). Bu nedenle, NSE'nin beyin hasarında spesifik olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber NSE'nin çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom ve nöroendokrin kökenli diğer malignansiler için bir tümör markırı olarak kullanılıyor olması NSE'nin sadece beyne spesifik olmadığını akla getirmektedir (24). NSE'nin kardiyak arrest sonrası serebral fonksiyon bozukluğu için prognostik markır olarak anlamlı olduğu köpeklerde ve insanlarda yapılan BOS analizleri ile gösterilmiştir (30, 31). Önceleri, enzimin serum düzeylerinin BOS düzeylerine göre markır olarak daha az anlamlı olduğu savunulurken daha sonra yapılan çalışmalar serum düzeylerinin de kardiyak arrest sonrası yaşam beklentisi veya uzun dönem nörolojik prognoz için anlamlı olduğunu savunmaktadır (24). NSE düzeylerinin kalp cerrahisi sonrasındaki nörokognitif değişikliklerle ilişkisinin incelendiği çok fazla çalışma yoktur. Bununla beraber, Herrmann ve ark. (32) kapak replasmanı ve KABG cerrahisinde NSE salıverilme paternini incelemişler ve enzimin kalp cerrahisinde beyin hasarı ve nörodavranışsal sonuçlar ile ilişkili olduğunu ve nörobiyokimyasal belirleyici olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

**Tablo 1.** İnsan dokularında NSE ve S-100 proteininin beyin korteksindeki değerlere göre rölatif konsantrasyon oranları (24).

<b>Organ</b>	<b>NSE</b>	<b>S-100</b>
<b>Beyin korteksi</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

<b>Rektum</b>	<b>1.9</b>	<b>2.5</b>
<b>Mide</b>	<b>2.6</b>	<b>0.7</b>
<b>Mesane</b>	<b>2.6</b>	<b>0.7</b>
<b>Prostat</b>	<b>2.0</b>	<b>0.1</b>
<b>İnce barsak</b>	<b>1.9</b>	<b>2.1</b>
<b>Uterus</b>	<b>1.1</b>	<b>0.2</b>
<b>Ven</b>	<b>1.4</b>	<b>0.2</b>
<b>Tiroid bezi</b>	<b>2.6</b>	<b>0.2</b>
<b>Safra kesesi</b>	<b>0.9</b>	<b>1.7</b>
<b>Böbrek</b>	<b>0.1</b>	<b>0.3</b>
<b>Akciğer</b>	<b>1.5</b>	<b>0.2</b>
<b>Meme</b>	<b>0.1</b>	<b>1.8</b>
<b>Dalak</b>	<b>2.5</b>	<b>1.8</b>
<b>Aorta</b>	<b>0.5</b>	<b>0.1</b>
<b>Karaciğer</b>	<b>0.2</b>	<b>0.1</b>
<b>İskelet kası</b>	<b>0.2</b>	<b>0.7</b>
<b>Kalp</b>	<b>bilinmiyor</b>	<b>0.2</b>

---

### **C. Deksmetomidin**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonistlerinin ( $\alpha_2$ -agonistlerinin) anestezi ajanlarla birlikte kullanıldıklarında, cerrahi sırasındaki kardiyovasküler ve adrenerjik stabiliteyi sağladıkları ve anestezi ilaç ihtiyacını azalttıkları gösterilmiştir (33). Deksmetomidin, daha uzun süredir klinik kullanımda olan klonidine göre daha potent,  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlere daha spesifik ve selektif olan bir alfa 2 agonisttir.



## I. $\alpha_2$ - adrenoseptörler

Adrenerjik reseptörler (adrenoseptörler), norepinefrinin (NE), adrenalın hormonunun ve farklı kimyasal gruplara ait çeşitli sentetik adrenerjik agonistlerinin etkilerine aracılık yapmaktadır.  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  ve  $\beta$  olmak üzere üç tip adrenoseptör bulunmaktadır (34). Alfa 2 adrenoseptör aktivasyonu çeşitli organ ve dokularda farklı fizyolojik etkiler yaratır (Tablo 2). Alfa 2 adrenoseptörlerin en belirgin etkisi nörotransmitter salıverilmesini inhibe etmeleridir. Ayrıca kan basıncının ve kalp hızının düşmesi, sedasyon ve salgıların azalması ile karakterize sempatolizis tablosu oluştururlar (33).

## II. Deksmetomidinin farmakolojik özellikleri

Kimyasal olarak (+)-4(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoklorid olan deksetomidinin molekül ağırlığı 236.7 KD olup ampirik formülü  $C_{13}H_{16}N_2.HCL$  şeklindedir (35). Bir imidazol bileşiği olan deksetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir. Oldukça selektif ve potent bir  $\alpha_2$ -adrenerjik agonisttir. Klonidine oranla  $\alpha_2$ -reseptörlere 8 kat daha spesifiktir (36). Farelerde yapılan çalışmalar deksetomidinin sedatif ve analjezik etkilerinden  $\alpha_{2A}$  adrenoseptör alt tipinin sorumlu olduğunu göstermiştir (37).

**Tablo 2.**  $\alpha_2$ -adrenoseptör aktivasyonunun farklı organ ve dokulardaki fizyolojik etkileri (33).

Organ veya Doku	Fizyolojik Cevap
Sinir sistemi <i>Presinaptik</i>	Norepinefrin, asetilkolin, serotonin, dopamin, <i>substance</i> P salıverilmesinin inhibisyonu
<i>Beyin ve spinal kordda pre- ve/veya postsinaptik</i>	Nöronal ateşlemenin inhibisyonu, hipotansiyon, bradikardi, sedasyon, analjezi, midriyazis

---

Vasküler ve diğer düz kaslar	Kontraksiyon
Trombositler	Agregasyon
Gastrointestinal sistem	Salivasyonun azalması, barsak hareketlerinin artması
Endokrin sistem	
<i>Pankreatik β hücreleri</i>	İnsülin salıverilmesinin azalması
<i>Hipotalamik</i>	Ön hipofizden büyüme hormonu salıverilmesinin artması
Yağ dokusu	Lipolizin inhibisyonu
Böbrek	Renin salıverilmesinin inhibisyonu, glomerüler filtrasyonun artması, Na <sup>+</sup> ve H <sub>2</sub> O salıverilmesinin artması
Göz	İntraoküler basıncın düşmesi

---

### **III. Deksmetomidinin farmakodinamik etkileri**

#### **III.a. Sedatif ve anestezik etkiler**

Deksmetomidinin hipnotik ve sedatif özelliklerinin postsinaptik  $\alpha_2$ -reseptörler aracılığıyla ortaya çıktığı, bu reseptörlerin etkisini pertussis toksinine duyarlı G proteinlerini aktive ederek ve potasyum iyon kanallarındaki iletkenliği artırarak gösterdiği bilinmektedir (34). İlacın hipnotik ve sedatif etkilerinin hedef bölgesi olarak santral sinir sisteminin uyanıklığından sorumlu olan *Locus Coeruleus* gösterilmektedir (33).

#### **III.b. Analjezik etkiler**

Klasik hayvan modellerinde deksmetomidinin doza bağımlı analjezik özelliği olduğu gösterilmiştir. Ratlarda intratekal deksmetomidinin subsedatif dozları davranışsal antinosisepsiyon ile sonuçlanmıştır. Bu da ilacın spinal kordda etkili olduğunu göstermektedir. Deksmetomidinin hem sistemik hem de intratekal yolla uygulanmasının spinotalamik arka boynuz nöronlarında nosiseptif cevapları inhibe ettiği çeşitli elektrofizyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (33).

#### **III.c. Kardiyovasküler etkiler**

Deksmedetomidin uygulaması sonrası bir bifazik kardiyovasküler cevap tanımlanmıştır (38, 39). Özellikle genç ve sağlıklı bireylerde 1 µg/kg deksmedetomidinin bolus olarak verilmesi geçici bir kan basıncı artışı ve refleks cevap olarak kalp hızının azalması ile sonuçlanır (38). İlk reaksiyon vasküler düz kaslardaki periferik alfa 2B-adrenoseptörlerin uyarılması ile açıklanabilir ve ilacın bolus olarak değil de 10 dakika veya daha fazla bir sürede infüzyon şeklinde verilmesi ile ortadan kaldırılabilir. İlk cevap yaklaşık 5-10 dakika sürer ve bu cevabı takiben kan basıncında bazal değerlerin %10-20'si olacak şekilde bir azalma görülür, kalp hızı da yine bazal değerlerinin altında stabilize olur. Bu etkiler de santral sempatik olayların inhibisyonu veya adrenoseptör uyarımı sonrası NE salıverilmesindeki azalma ile açıklanabilir (40).

### **III.d. Solunum sistemi üzerine etkileri**

Deksmedetomidinin solunum sayısı, ekspirasyon volümü ve PaCO<sub>2</sub> üzerine minimal etkileri vardır. Bronkodilatasyon sağlar. Üst havayolu obstrüksiyonuna yol açmaz (41).

### **III.e. Sempatolitik etki**

Deksmedetomidinin sempatolitik etkisi periferik sempatik sinir uçlarından transmitter salıverilmesini gösteren plazma norepinefrin konsantrasyonlarının belirlenmesiyle değerlendirilmiştir. Deksmedetomidin plazma norepinefrin düzeyinde doza bağımlı olarak azalmaya neden olmaktadır. Sempatolitik etki, selektif α<sub>2</sub>-adrenoseptör antagonisti atipamezolün uygulanmasından sonra tamamen ortadan kalkmakta, plazma norepinefrin seviyeleri bazal veya daha yüksek değerlere dönmektedir (33).

### **III.f. Endokrin etkiler**

Deksmedetomidinin en belirgin endokrin özelliği büyüme hormonu salgılanmasındaki artıştır. Bununla beraber tek doz deksmedetomidin uygulaması sonrası plazma kortizol düzeyi, plazma renin aktivitesi veya atrial natriüretik peptid veya arjinin vazopressin düzeylerinde bir değişiklik gözlenmemiştir (42).

### **III.g. Diğer etkiler**

Randomize, çift kör, çapraz bir çalışmada deksmedetomidinin hem vazokonstriksiyonu hem de titreme eşiklerini azalttığı gösterilmiştir (43).

Deksmedetomidinin (10-100 µg/kg) ratlarda tek taraflı karotid arter ligasyonu sonucu oluşan inkomplet iskeminin neden olduğu nörolojik ve histopatolojik durumu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu etkinin atipamezol ile önlenmesi olaya  $\alpha_2$ - adrenoseptörlerin karıştığını düşündürmektedir (44).

Deksmedetomidinin ratlarda kasların gevşemesine neden olduğu ve santral  $\alpha_2$ -adrenerejik bir mekanizma aracılığıyla alfentanilin yol açtığı kas rijiditesini önlediği gösterilmiştir(45). Ağız kuruluğu hem gönüllü hem klinik çalışmalarda sık rastlanan bir etki olmuştur (33).

### **IV. Deksmedetomidinin farmakokinetik profili**

Deksmedetomidinin %94'ü albumin ve  $\alpha_1$  glikoproteinler başta olmak üzere serum proteinlerine bağlıdır (46). İlacın neredeyse tamamı direkt glukuronidasyon ve sitokrom p450 metabolizması ile karaciğerde hidroksilasyona uğrar. Metabolitleri idrar (%95) ve gaita yoluyla (%4) atılmaktadır. Metabolitlerin intrinsik aktiviteye sahip olup olmadıkları bilinmemektedir. İlacın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir (40). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç metabolizması yavaşlayacağından ilaç dozunun azaltılması gerekmektedir. Renal yetmezliği olan hastalarda ise metabolit birikimine bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir, ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur (40).

## **HASTALAR VE YÖNTEM**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra elektif KABG cerrahisi uygulanacak 50-75 yaşları arasında ASA III 24 hasta prospektif randomize kontrollü düzende 2 eşit grup oluşturacak şekilde çalışmaya alındı. Diyabeti, serebrovasküler hastalığı, karotis arterinde darlığı, atriyal fibrilasyonu, karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Ameliyattan bir gece önce yapılan preoperatif değerlendirmede hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek izinleri alındı.

Tüm hastalar ameliyat öncesi en az 8 saat aç bırakıldı. Premedikasyonda ameliyat öncesi gece saat 23.00'te oral diazepam (Diazem®) 5-10 mg ve famotidin (Famodin®) 40 mg ile ameliyattan 30 dakika önce oral midazolam (Dormicum®) 5 mg kullanıldı.

Ameliyat odasına alınan hastalar rutin beş derivasyonlu EKG, invazif olmayan kan basıncı ölçümü ve nabız oksimetresi ile monitörize edildi. Sağ el dorsal yüzüne 20 G'lik intraket ile periferik venöz damaryolu açıldı. Preoksijenasyon sonrası midazolam (Dormicum®) 0,02-0,05 mg/kg iv., etomidat (Hypnomidate®) 0,2-0,3 mg/kg iv., fentanil (Fentanyl®) 500 µg iv., veküronyum (Norcuron®) 0.1 mg/kg iv. ile yapılan anestezi induksiyonundan sonra idamede izofluran (Forane®) %0.8-1 konsantrasyonda ve %50 O<sub>2</sub> %50 hava karışımı içerisinde kullanıldı. Tüm hastalara fentanil infüzyonu 10 µg/kg/sa ile böbrek koruyucu dozda dopamin infüzyonu 2 µg/kg/sa verildi. Gerektiğinde kan basıncını düzenlemek amacıyla uygun dozlarda nitrogliserin (Perlingalit®) infüzyonu kullanıldı.

Uygun saha temizliği sonrası sağ radiyal artere 20 G'lik intraket yerleştirildi ve invazif arter basıncı takibine başlandı. Steril koşullar altında sağ subklaviyen vene 8.5 F, 16 cm, dört lümenli santral venöz kateter (Plastimed®) ve sağ juguler vene, ucu juguler bulbusa gelecek şekilde 5F, 10 cm, tek lümenli kateter (Biometrix®) yerleştirildi. Juguler bulb kateterinin yerleşimi direkt grafi (servikal yan grafi) ile doğrulandı. Kateterin istenen noktaya yerleştirilemediği hastalar çalışma dışı bırakıldı. Önceden hazırlanan heparinli enjektörlere radiyal arterden 2 ml ve juguler bulbtan 8 ml kan örnekleri alındı. Örnekler alındıktan sonra ilaç grubuna (n=12) 10 dakika süre ile 1 µg/kg daha sonra 0.7 µg/kg/sa hızda deksmedetomidin (Precedex®, Abbott Laboratories, IL, USA) infüzyonu yapıldı.

Tüm hastalarda standart cerrahi ve KPB teknikleri kullanıldı. Kardiyopulmoner *bypass* başlangıcında tüm hastalara midazolam (Dormicum®) 3 mg, tiyopental (Pentotal®) 250 mg., metilprednisolon (Prednol®) 500 mg, veküronyum (Norcuron®) 0.1 mg/kg verildi. Isınma aşamasında tiyopental (Pentotal®) 250 mg tekrarlandı.

Kardiyopulmoner *bypass* sırasında membran oksijenatör (Cobe Optima® XP™ Hollow Fiber Membrane Oxygenator) kullanıldı. *Prime* solüsyonu 1500 ml Ringer Laktat ve 500 ml Gelofusin® ile hazırlandı. Tüm hastalara pulsatil olmayan akım uygulandı. Total akım miktarı (l/dk) = 2.4/m<sup>2</sup> olacak şekilde ayarlandı. Pompa sırasında ihtiyaca göre 1 veya 2 ünite tam kan kullanıldı. Aortik kros klemp aşamasında kristaloid kardiyopleji solüsyonu

(1000 ml NaCl, 25 ml K<sup>+</sup>, 5 ml NaHCO<sub>3</sub>, 25 mg Ca<sup>++</sup>, 20 ml %10 Dekstroz) kullanıldı. Kardiyopulmoner *bypass* sırasında tüm hastalara orta derecede hipotermi (28<sup>0</sup>C) uygulandı.

Aşağıda belirtilen dönemlerde arteriyel (2 ml) ve juguler venöz (8 ml) kan örnekleri alındı.

1. anestezi indüksiyonundan sonra
2. KPB'nin 10.dakikasında
3. aort klempinin kaldırılmasından 1 dakika sonra
4. KPB'nin sonlanmasıdan 1 dakika sonra
5. ameliyat sonunda
6. ameliyat sonrası 24.saatte

Alınan arteriyel ve venöz kan örneklerinden Gem Premier<sup>®</sup> kan gazı cihazı ile kan gazı analizleri yapıldı. pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> saturasyonu değerleri kaydedildi. Postoperatif 24.saat dışında tüm aşamalarda hem arteriyel hem de venöz laktat değerleri Roche PP moduler<sup>®</sup> (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany) kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

Juguler venöz kan örneklerinin 6 ml'si alınarak 2000 devirde 10 dakika santrifüj uygulandı. Santrifüj sonrası ayrılan serum pipetlere çekilerek eppendorf tüplere yerleştirildi ve S-100B ve NSE ölçümleri yapılana kadar saklanmak için -70<sup>0</sup>C'de donduruldu. Analizden bir gün önce tüm donmuş serumlar çözülmeye bırakıldı. Serum S-100B ve NSE ölçümleri enzim *immunoassay* (EIA) tekniği ile uygun ticari kitler (CanAg Diagnostics AB, Gotenburg, Sweden) kullanılarak yapıldı.

Ameliyat sonunda deksmedetomidin infüzyonu kesildi. Hastalar entübe olarak Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi'ne çıkarıldı. Tüm hastalara aynı cerrahi ve yoğun bakım ekibi tarafından standart postoperatif bakım uygulandı.

## **İstatistiksel yöntem**

İstatistiksel değerlendirme Windows için SPSS 11.0 programı (SPSS, Inc., Chicago, IL) ile yapıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, grup içindeki karşılaştırmalarda Wilcoxon testi ve korelasyon ölçümleri için Pearson korelasyon testi

kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi ve  $p<0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Kardiyopulmoner *bypass* greftleme cerrahisi geçiren hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında iki grubun yaş, cinsiyet ve ağırlık açısından benzer olduğu görüldü (Tablo 3).

**Tablo 3.** Koroner arter *bypass* greftleme cerrahisi geçiren hastaların demografik özellikleri (ort.  $\pm$  SD).

	Yaş	Cinsiyet (K/E)	Ağırlık(kg)
<b>Grup D</b> (n=12)	60 $\pm$ 6.3	1/11	83.2 $\pm$ 13.9
<b>Grup K</b>	63 $\pm$ 5.4	2/10	75.2 $\pm$ 9.8

(n=12)

Gruplar yandaş hastalıklar açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında bir fark bulunmadı. Grup D ve Grup K'deki hipertansif hasta sayıları birbirine eşitti (Grup D: 6/12, Grup K: 6/12). Grup D'de 2 hastada Grup K'de 4 hastada hiperlipidemi mevcuttu. Grup K'da 1 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı vardı.

Aortik kros-klemp, KPB ve total ameliyat süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu (Tablo 4).

**Tablo 4.** Kros-klemp (XC), Kardiyopulmoner *bypass* (KPB) ve total ameliyat süreleri (ort.  $\pm$  SD).

	XC süresi (dk)	KPB süresi (dk)	Total süre (sa)
<b>Grup D</b> (n=12)	34 $\pm$ 13.4	71 $\pm$ 18.8	3.9 $\pm$ 0.6
<b>Grup K</b> (n=12)	39.8 $\pm$ 18.2	77.7 $\pm$ 20.7	4.0 $\pm$ 0.5

Koroner arter greft sayıları bakımından gruplar benzer bulundu (Tablo 5).

**Tablo 5.** Koroner arter greft sayıları

	2 greft	3 greft	4 greft	5 greft
<b>Grup D</b> (n=12)	2	6	4	0
<b>Grup K</b> (n=12)	2	4	4	2

Farklı zamanlarda yapılan arteriyel kan gazı analizleri sonucunda elde edilen pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> değerleri her iki grupta da benzer bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Arteriyel kan gazı ölçümleri (ort.  $\pm$  SD).

	İndüksiyon	KPB 10.dk	XC kalkışı	KPB çıkışı	Ameliyat sonu	24.saat
--	------------	--------------	---------------	---------------	------------------	---------



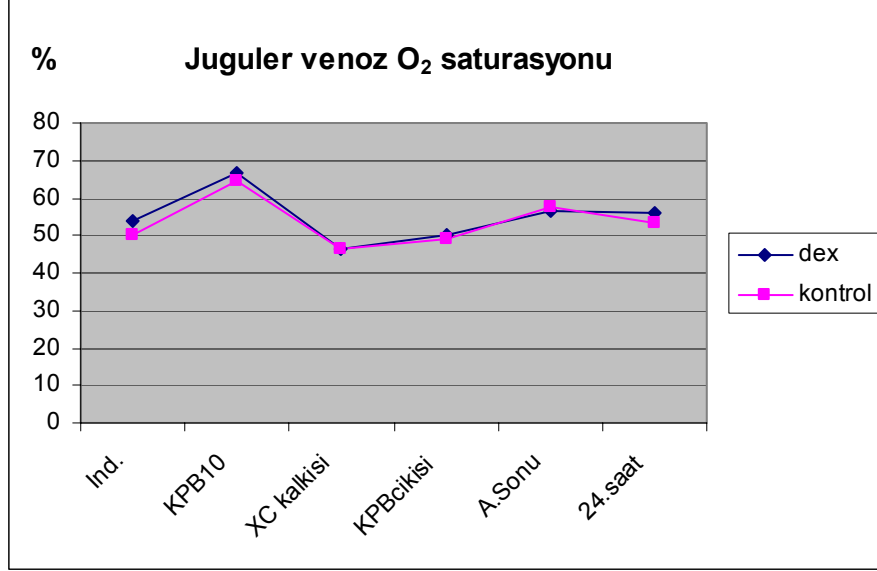
<b>Deksmetomidin</b>	<b>pH</b>	7.46 ± 0.04	7.54 ± 0.05	7.56 ± 0.04	7.50 ± 0.03	7.47 ± 0.04	7.43 ± 0.03
	<b>pO<sub>2</sub></b> (mmHg)	143.6 ± 49.8	306.1 ± 91.7	285.8 ± 37.1	133.3 ± 70.5	97.1 ± 53.7	81.5 ± 14.0
	<b>pCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	34.3 ± 5.4	25.9 ± 4.9	25.4 ± 1.4	32.1 ± 3.5	35.5 ± 4.7	41.4 ± 4.4
	<b>SaO<sub>2</sub></b> (%)	99.0 ± 1.2	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	97.6 ± 3.2	96.2 ± 2.4	95.8 ± 2.7
<b>Kontrol</b>	<b>pH</b>	7.43 ± 0.05	7.53 ± 0.05	7.57 ± 0.06	7.49 ± 0.05	7.44 ± 0.05	7.42 ± 0.04
	<b>pO<sub>2</sub></b> (mmHg)	173.2 ± 59.8	330.1 ± 83.9	261.8 ± 58.8	113.2 ± 52.5	131.2 ± 111.3	89.9 ± 23.4
	<b>pCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	35.7 ± 4.4	27.1 ± 5.0	25.9 ± 1.2	31.2 ± 4.6	37.3 ± 3.3	40.7 ± 3.4
	<b>SaO<sub>2</sub></b> (%)	99.1 ± 1.2	100.0 ± 0.0	99.9 ± 0.3	96.9 ± 3.2	96.3 ± 2.8	96.0 ± 2.7

Juguler venöz kan gazı değerleri karşılaştırıldığında da iki grup arasında herhangi bir fark bulunmadı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Juguler venöz kan gazı ölçümleri.

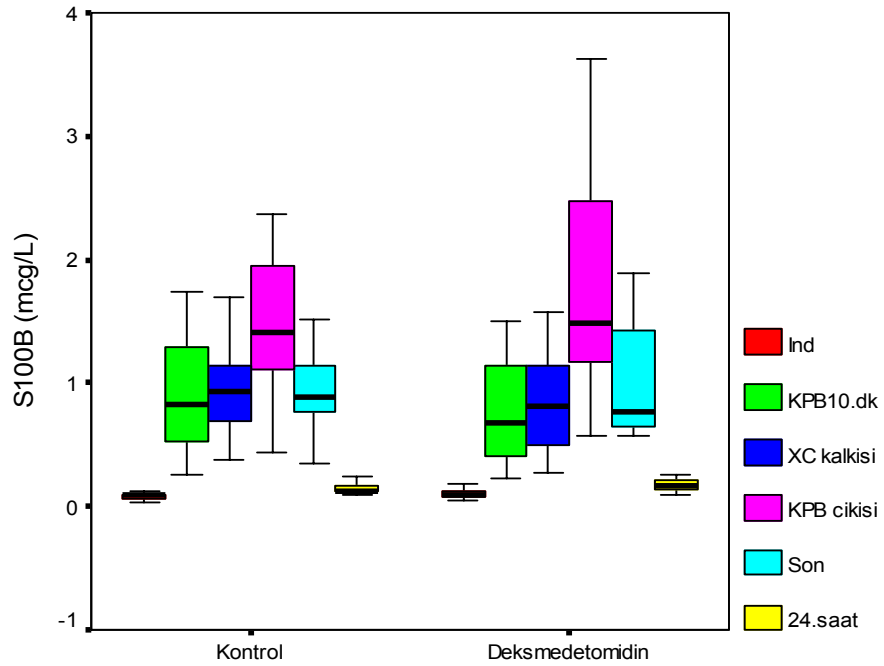
		<b>İndüksiyon</b>	<b>KPB 10.dk</b>	<b>XC kalkışı</b>	<b>KPB çıkışı</b>	<b>Ameliyat sonu</b>	<b>24.saat</b>
<b>Deksmetomidin</b>	<b>pH</b>	7.37 ± 0.03	7.47 ± 0.05	7.46 ± 0.03	7.43 ± 0.03	7.41 ± 0.03	7.36 ± 0.02
	<b>pO<sub>2</sub></b> (mmHg)	29.9 ± 4.5	20.4 ± 4.1	18.0 ± 3.1	26.3 ± 2.5	29.5 ± 4.1	31.0 ± 2.6
	<b>pCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	48.6 ± 6.4	32.7 ± 5.5	35.3 ± 2.6	41.4 ± 7.0	46.7 ± 3.7	54.4 ± 3.7
	<b>SaO<sub>2</sub></b> (%)	53.8 ± 9.8	66.8 ± 10.2	46.6 ± 11.6	50.3 ± 6.9	56.4 ± 7.9	56.0 ± 5.4
<b>Kontrol</b>	<b>pH</b>	7.35 ± 0.04	7.46 ± 0.04	7.47 ± 0.06	7.42 ± 0.04	7.38 ± 0.05	7.34 ± 0.03
	<b>pO<sub>2</sub></b> (mmHg)	28.8 ± 4.5	20.6 ± 4.7	17.6 ± 1.8	26.2 ± 3.9	31.3 ± 3.7	30.2 ± 2.6

<b>pCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	50.6 ± 3.8	31.3 ± 5.1	34.6 ± 2.6	42.0 ± 4.8	48.0 ± 4.7	54.6 ± 2.9
<b>SaO<sub>2</sub></b> (%)	50.2 ± 8.6	64.7 ± 10.1	46.5 ± 6.2	49.0 ± 9.3	57.8 ± 8.0	53.2 ± 4.9

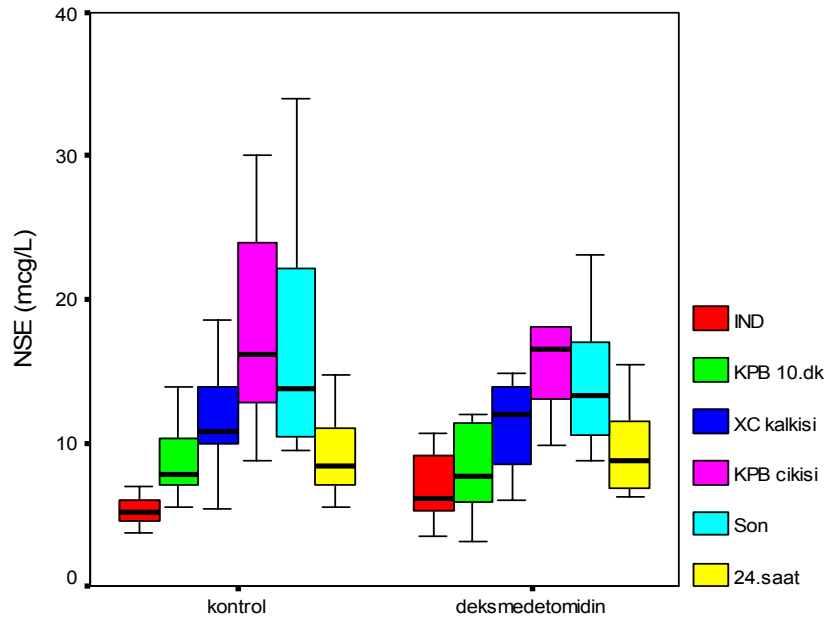


**Şekil 2.** Juguler venöz saturasyon değerleri.

Koroner arter *bypass* greftleme cerrahisi sırasında KPB öncesi, sırası ve sonrasında altı farklı zamanda alınan juguler venöz kan örneklerinde NSE ve S100-B değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunmadı (Şekil 3 ve Şekil 4).



**Sekil 3.** S100-B değerleri.

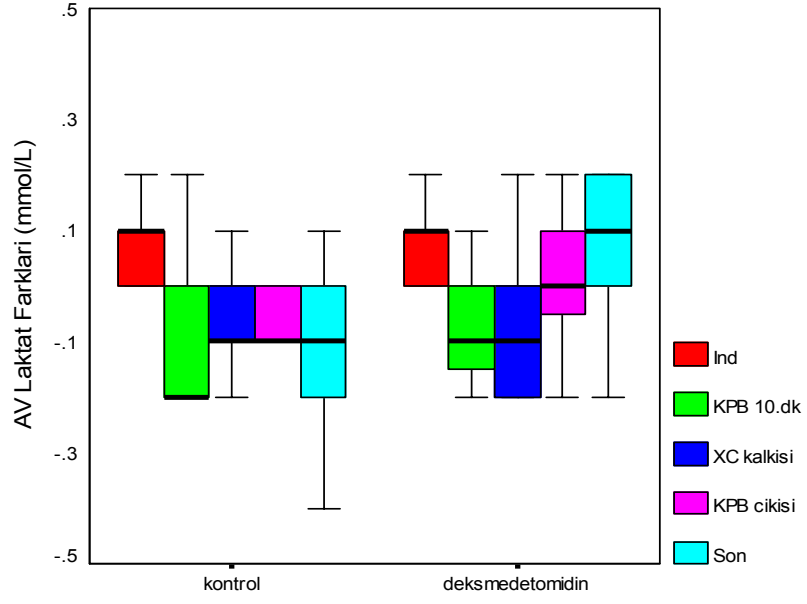


**Sekil 4.** NSE değerleri.

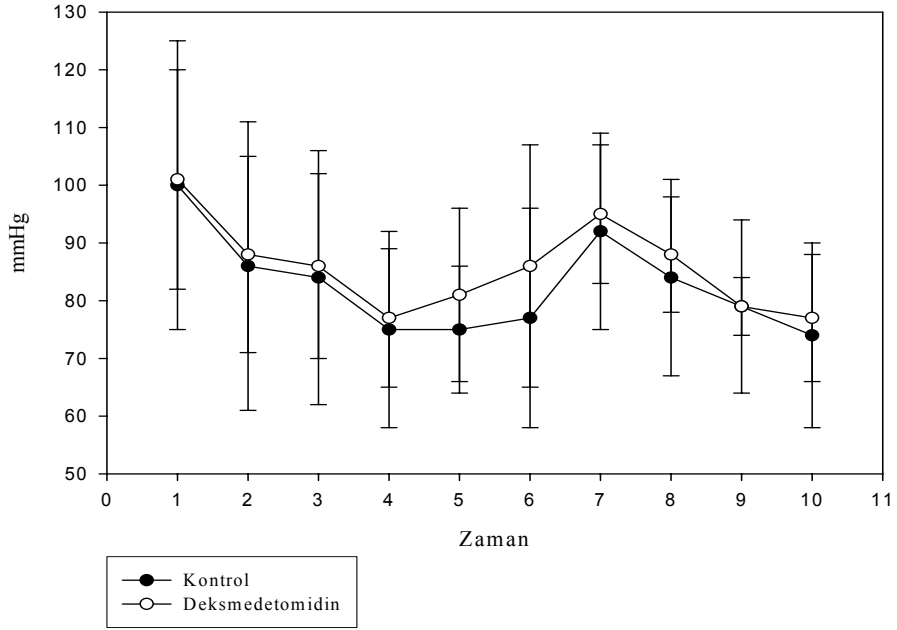
**Tablo 8.** Arteriyel ve venöz laktat değerleri

		İndüksiyon	KPB 10.dk	XC kalkışı	KPB çıkışı	Ameliyat sonu
Deksmedetomidin	Art. Laktat (mmol/l)	1.27 ± 0.20	2.83 ± 0.46	2.49 ± 0.53	2.32 ± 0.40	2.48 ± 0.66
	Ven. Laktat (mmol/l)	1.32 ± 0.15	2.75 ± 0.41	2.43 ± 0.48	2.25 ± 0.50	2.56 ± 0.65
Kontrol	Art. Laktat (mmol/l)	1.16 ± 0.23	2.75 ± 0.84	2.78 ± 1.02	3.06 ± 1.24	2.91 ± 1.01
	Ven. Laktat (mmol/l)	1.22 ± 0.24	2.63 ± 0.77	2.72 ± 0.91	3.02 ± 1.25	2.60 ± 1.21

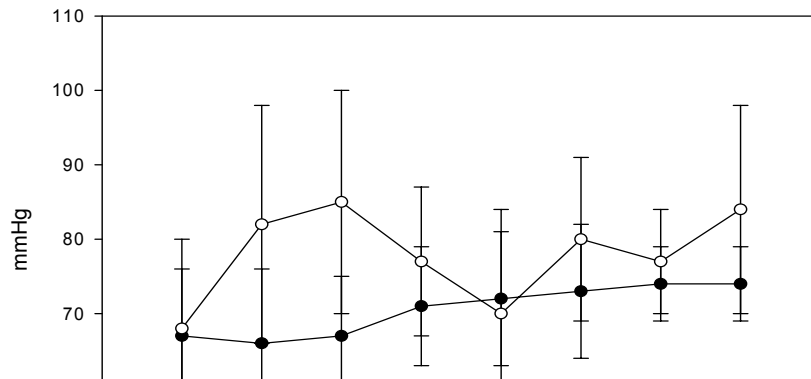
Arteriyel ve venöz laktat değerlerinin belirli zamanlardaki farkları karşılaştırıldığında ilaç ve kontrol grupları arasında bir fark bulunmadı (Şekil 5)



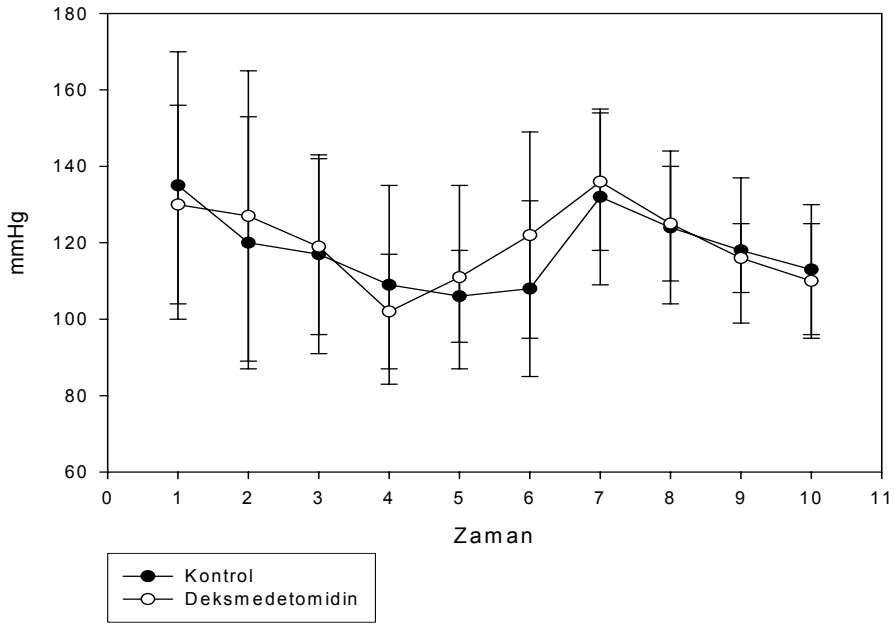
**Şekil 5.**Arteriyel-juguler venöz laktat farkları.



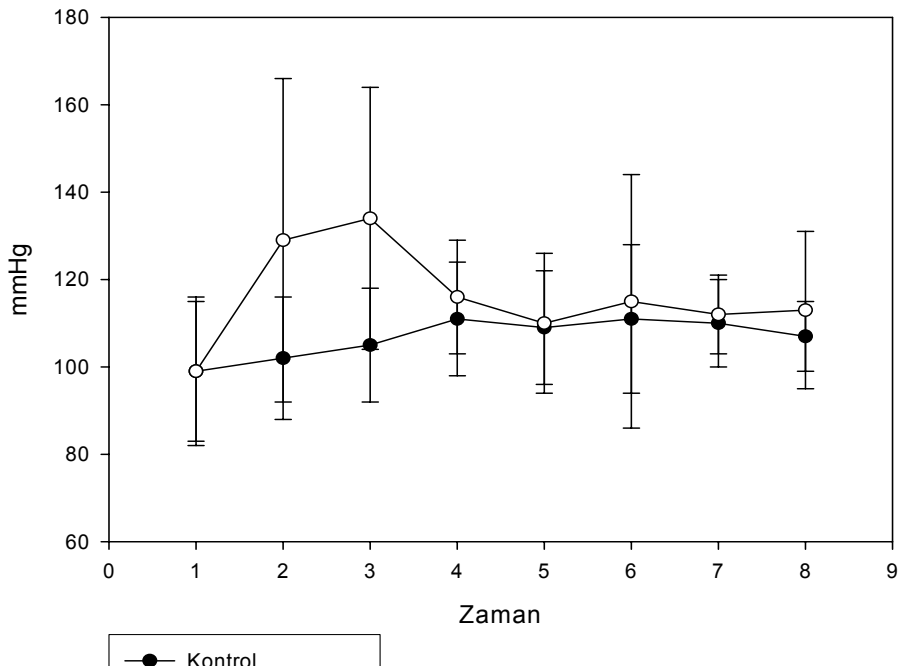
**Şekil 6.** KPB öncesi ortalama arter basınçları.



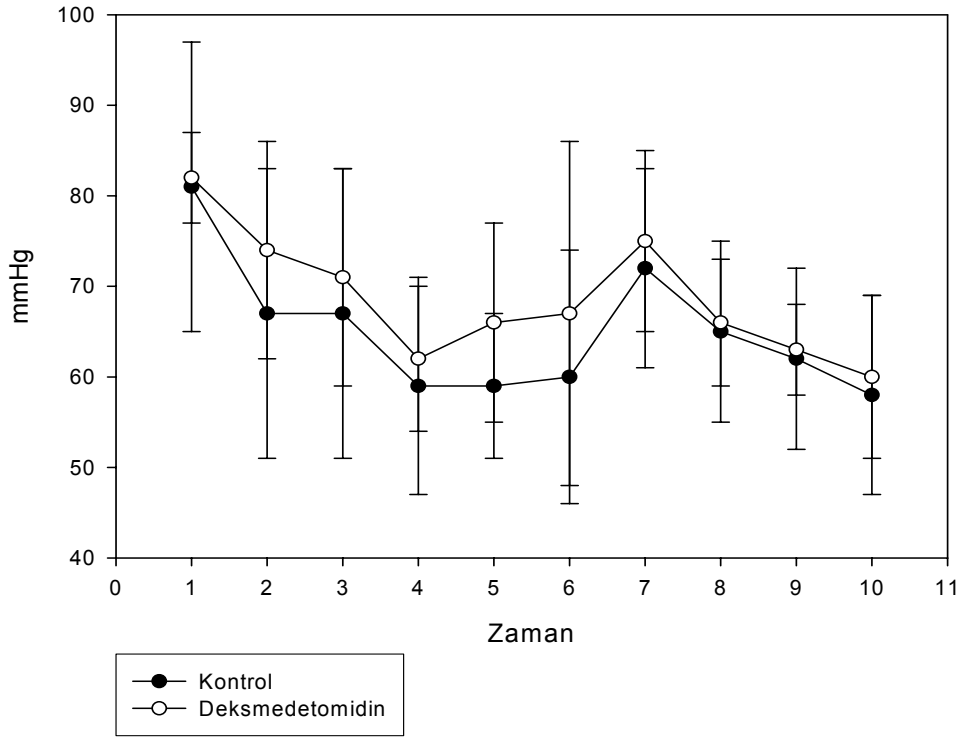
**Sekil 7.** KPB sonrası ortalama arter basınçları.



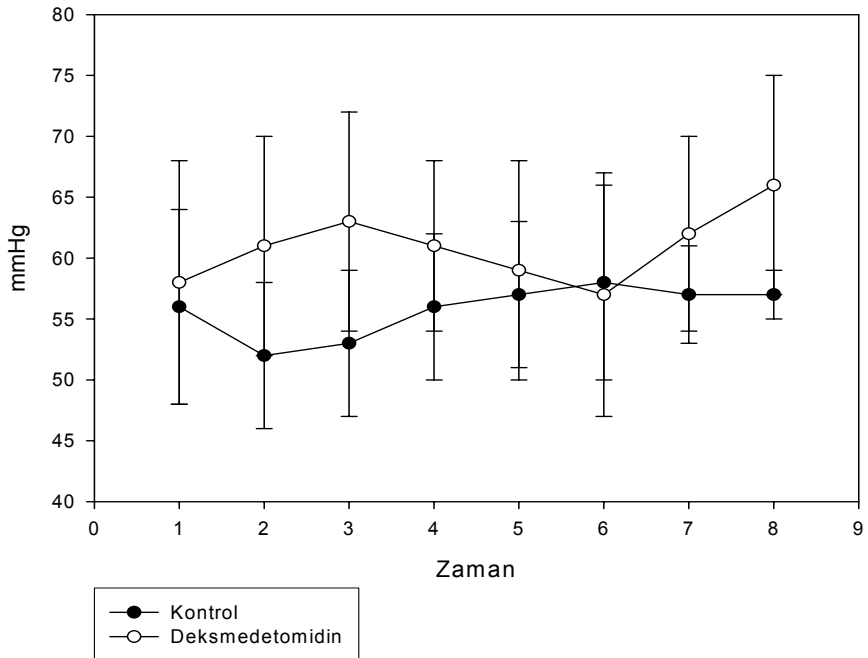
**Sekil 8.** KPB öncesi sistolik kan basınçları.



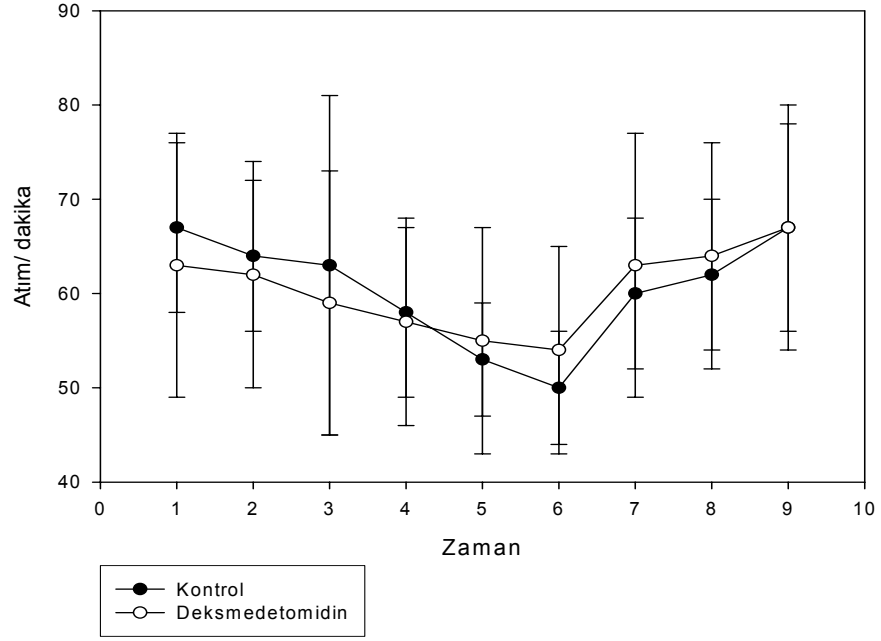
**Sekil 9.** KPB sonrası sistolik kan basınçları.



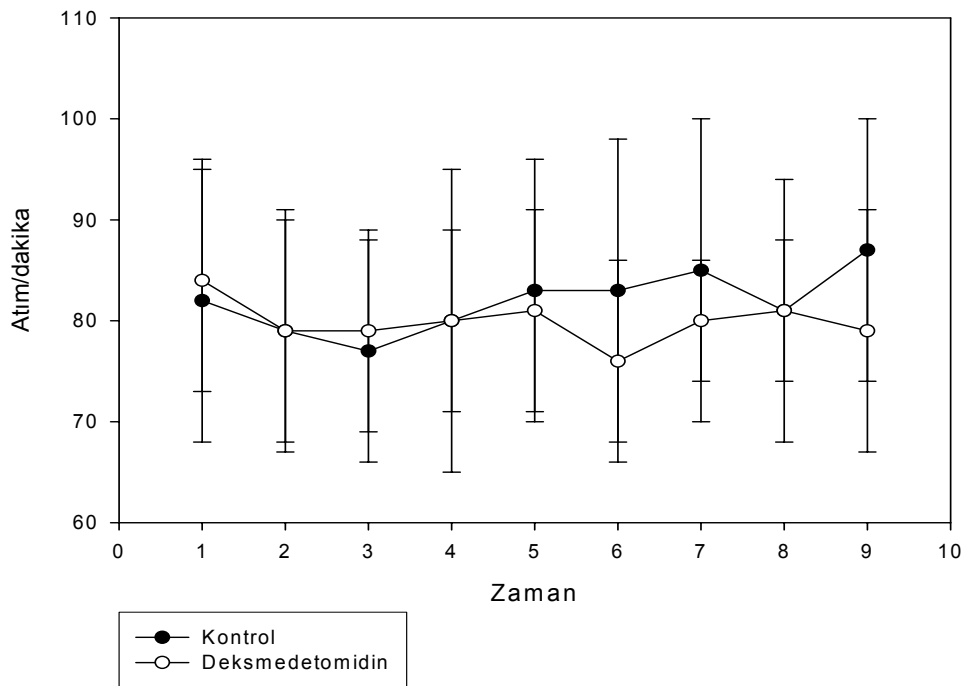
**Sekil 10.** KPB öncesi diyastolik kan basınçları.



Şekil 11. KPB sonrası diyastolik kan basınçları.



Şekil 12. KPB öncesi kalp atım hızları.



### Şekil 13. KPB sonrası kalp atım hızları.

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları, KABG cerrahisi geçiren hastalarda intraoperatif deksmedetomidin infüzyonunun serebral iskemi belirleyicileri üzerine farklı bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir. Her iki grubun juguler venöz kan gazı değerleri ile OAB ölçümlerinin benzer olduğu görülmüştür.

Kardiyopulmoner *bypass*'a bağlı birçok fizyolojik olmayan mekanizmanın neden olduğu serebral hasarın önlenmesinde sodyum kanal blokörleri, lidokain, kalsiyum kanal blokörleri, antioksidanlar,  $\beta$ -blokörler gibi farklı farmakolojik koruma yöntemleri denenmiş olmakla beraber (47-50) halen hangi farmakolojik ajanın tam koruma sağladığı konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Bu nedenle serebral koruyucu ajan arayışı devam etmektedir.

Alfa-2 agonistlerin enerji yokluğunda aşırı noradrenalin ve glutamatin salıverilmesini önleyerek iskemik hasarı azalttıkları gösterilmiştir (51, 52). Selektif bir alfa-2 agonist olan deksmedetomidinin de bazı beyin iskemi modellerinde nöronal hasarı parsiyel olarak önlediği gösterilmiş, tavşanlarda (53) ve sıçanlarda (44, 54) fokal serebral iskemiye karşı etkili olduğu belirtilmiştir. Yine gerbillerde, global iskemide oklüzyon öncesi ve reperfüzyon sırasında deksmedetomidin verilmesinin gecikmiş nöronal hasarı azalttığı gösterilmiştir (55). Deksmetomidinin nöroprotektif etkisinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bu etkide bir şekilde katekolaminerjik iletimin rol oynadığı düşünülmekte ve deksmedetomidinin presinaptik alfa-2 reseptörleri uyararak iskeminin neden olduğu adrenalin aşırı salıverilmesini azaltabileceği belirtilmektedir (51, 56). Adrenalin salıverilmesinin azalması ile fazla adrenalinin metabolize olmasıyla ortaya çıkan serbest radikallerin azaldığı, dolayısıyla radikallerin yıkıcı etkilerinin ortadan kalktığı öne sürülmektedir (51).

Deksmetomidinin nöroprotektif etkisinin mekanizması için bir başka açıklama ise nöronal eksitabilitede postsinaptik ve/veya glutamat salıverilmesinde presinaptik bir



azalma olabileceğidir (52, 57). Huang ve ark. (58) da deksmedetomidinin astrositlerde oksidatif metabolizma yolu ile glutamin atılımını kolaylaştırdığını göstermiştir.

Koroner arter *bypass* cerrahisinde deksmedetomidini ilk kez Jalonen ve ark. (59) kullanmışlar ve bu ilacın hemodinamik stabilite sağlamada önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Hemodinamik stabilite sağlamada birçok ajana göre üstün olduğu kabul edilen deksmedetomidinin nöroprotektif etkileri üzerine yapılan çalışmaların çoğu hayvan (44, 53- 55, 60, 61) ve in vitro (52, 57, 58) çalışmalara dayanmakta KABG cerrahisindeki serebral etkilerini araştıran klinik çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

Koroner arter *bypass* greftleme cerrahisi geçirecek hastalarda yaptığımız bu çalışmaya özellikle yaşlı hastaları (yaş ort  $\pm$  SD = 61.6  $\pm$  5.9) dahil etmemizin nedeni ileri yaşın kalp cerrahisi sonrası artmış nörolojik hasar için bilinen bir risk faktörü (62-64) ve KABG sonrası inme için en önemli belirleyici faktör (65) olmasıydı.

Çalışmamızda deksmedetomidinin nöroprotektif etkisini değerlendirebilmek amacıyla S100-B, NSE ve laktat düzeylerini inceledik. S100-B proteini KPB sonrası serebral hasarın erken belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca serebral hasarın belirleyicisi olarak da farklı perfüzyon stratejilerinin (sıcaklık, pulsatilite, pH) ve cerrahi tekniklerin olumlu ve olumsuz etkilerini birbirinden ayırma potansiyeline sahiptir. Tecrübelerin artmasıyla zaten varolan bir nörolojik hasarda prognostik bir araç olarak da kullanılabileceği bildirilmektedir (26). Ameliyat sonrası görünür nörolojik hasarı olmayan hastalarda KPB sonrası erken dönemde S100-B değerlerinin yüksek ölçüldüğü fakat değerlerin 24-48 saat içinde normale döndüğü kaydedilmiştir (27, 28, 66, 67). Yüksek NSE değerlerinin de S100-B ile birlikte kalp cerrahisi sonrası nörolojik komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28, 68). Çalışmamızda değişik zamanlarda alınan juguler venöz kan örneklerinde ölçülen S100-B ve NSE değerlerinin KPB sırası ve sonrasındaki seyirleri literatürde belirtilen patern ile uyumluydu. Tüm hastalarda S100-B ve NSE değerlerinin KPB'nin 10.dakikasında ve kros-klemp kalkışında bazal değerlere göre giderek yükseldi, KPB'nin sonlanmasından 1 dakika sonra alınan örneklerde ölçülen değerler en yüksek düzeye ulaştı, ameliyat sonunda değerler düşmeye başlayarak postoperatif 24. saatte bazal değerlere yaklaştı.

Anaerobik glikolizin son ürünü olması nedeniyle tüm vücut dokularındaki iskeminin iyi bir göstergesi olan laktat ve beraberindeki asidoz, serebral iskemide birçok alternatif ve

mantıklı neden ortaya konmasına rağmen halen selektif nöronal hasarın ana belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (69). Kalp cerrahisinde, arter-internal juguler venöz laktat farkı KPB sırasındaki serebral iskemi dönemleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Çalışmamızda arteriyel ve venöz laktat değerlerinin farkları çalışma boyunca hem gruplar içinde hem de gruplar arasında benzer bulundu.

Kardiyopulmoner *bypass* sırasında ve sonrasında gerek S100-B ve NSE gerekse laktat farkları açısından literatürle uyumlu değişiklikler izlediğimiz hastalarımızda deksmedetomidin grubunda kontrol grubundan farklı sonuçlar olmaması, deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin bulunmadığını akla getirmektedir.

Hayvan çalışmalarında, düşük dozda deksmedetomidin kullanımıyla nöroprotektif etkinin ortaya çıkmadığı ancak 100 µg/kg gibi yüksek dozlarda nöroprotektif etki görüldüğü bildirilmektedir (44, 53, 60, 61). Bununla birlikte, nispeten daha yeni olan bir çalışmada ratlarda 9 µg/kg deksmedetomidin ile de serebral koruyucu etki olduğu gösterilmiştir (54). Bu çalışmaların hiçbiri KABG cerrahisi gibi nörokognitif bozuklukların daha sık görüldüğü cerrahilerde yapılmamıştır. Kullandığımız deksmedetomidin dozunun (1 µg/kg bolus, 0.7 µg/kg/sa infüzyon) diğer çalışmalara (44, 53, 54, 60, 61) kıyasla daha düşük olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ancak hem diğer çalışmaların hayvanlarda yapılmış olması ve hayvanlar için kullanılan dozların insanlar için baz alınmasının doğru olmayışı, hem de ilacın yüksek dozlarında KABG cerrahisinde çok önemli olan hemodinamik stabilitenin sağlanmasının güç olabileceği düşüncesi nedeniyle yüksek dozlardan uzak durulmuş; deksmedetomidinin sedasyon için önerilen dozlarında kullanılmasına neden olmuştur.

Juguler venöz oksijen saturasyonu ölçümü serebral iskemi açısından riskli hastalarda serebral oksijen dinamiklerini ve klinik müdahalelere cevapları izlemede önemli bir göstergedir (23). Normal juguler venöz O<sub>2</sub> saturasyonu değerleri (%55-75) beyne sunulan oksijen miktarının beynin oksijen ihtiyacını karşıladığını, sunum ve ihtiyaç arasındaki dengeyi gösterir (23). Juguler venöz O<sub>2</sub> saturasyonunun %50'nin altına düşmesi desaturasyon olarak nitelendirilip beyne gelen oksijen miktarının metabolik ihtiyacı karşılayamadığını işaret eder. Bu durum, oksijen tüketiminde bir azalma olmaksızın serebral kan akımında bir düşüşten veya arteriyel oksijen kontentinde bir azalmadan kaynaklanabilir (70, 71). Çalışmamızda juguler venöz oksijen saturasyonları ölçümü sırasında dikkatimizi çeken, indüksiyon sonrası ve KPB çıkışı venöz oksijen saturasyonu

değerlerinin normalin alt sınırında, kros-klemp kalkışının 1.dakikasında (ısınma döneminde) ölçülen venöz oksijen saturasyonu değerlerinin de normalin altında olmasıydı. Hastalarımızda induksiyon sonrası bu duruma yol açabilecek herhangi bir neden olmadığını düşünüyoruz. Premedikasyonda sağlanan yeterli sedasyon ve induksiyonda kullanılan anestezi ajanlarının beyinin metabolik ihtiyacını azalttığı, invazif kan basıncı monitörizasyonu ve arteriyel kan gazı analizlerinde hemodinami veya oksijenasyon açısından herhangi bir problem yaşanmadığı düşünüldüğünde induksiyon sonrası dönemde juguler venöz oksijen saturasyonlarının neden düşük olduğu konusunda bir yorum yapamadık.

Hastalarımızda aortik kros-klemp kalkışının 1.dakikasında, yani ısınma döneminde her iki grupta da juguler venöz oksijen saturasyonları ortalaması %46.5 idi. Andrews ve ark. (72) KPB sırasında vücut sıcaklığı arttıkça serebral perfüzyon basıncının azaldığını dolayısıyla juguler venöz oksijen saturasyonunun düştüğünü göstermişlerdir. Bu saturasyon düşüklüğünün rölatif veya kesin serebral hipoperfüzyona işaret ettiğini vurgulayarak ısınma periyodunun global serebral hipoperfüzyon için en riskli dönem olduğunu belirtmişlerdir.

Sapire ve ark. (73) bu dönemdeki saturasyon düşüklüğünü ortalama arter basıncındaki azalmalara bağlamışlardır. Çalışmalarında, derin hipotermi döneminde 20 mmHg ortalama arter basıncına kadar normal juguler venöz oksijen saturasyonu korunurken ısınma döneminde 60 mmHg ortalama arter basıncının altında juguler venöz oksijen saturasyonunda düşüş gözlemlendiğini belirtmişlerdir (73). Çalışmamızda bu dönemde kan basıncının uygun düzeyde tutulmasına, PO<sub>2</sub> ve PCO<sub>2</sub> düzeylerinin optimal olmasına özen gösterildi. Isınma döneminde diğer araştırmalara benzer şekilde her iki grupta da bir miktar desaturasyon gözlemlendi. Deksmetomidin grubundaki juguler venöz oksijen saturasyon değişikliği kontrol grubu ile benzerdi. Her iki gruptaki juguler venöz oksijen saturasyonlarının benzer olması ve postoperatif 1. hafta içinde hastalarımızın hiçbirinde klinik semptom veren nörolojik bir komplikasyon gözlenmemesi deksmedetomidinin intraoperatif ve erken postoperatif dönemde nöroprotektif açıdan herhangi bir üstünlüğünün olmadığını düşündürmektedir.

Deksmetomidinin en sık yan etkileri hipotansiyon ve bradikardidir (41). Jalonen ve ark. (59) KABG cerrahisinde yaptıkları çalışmalarında anestezi induksiyonu öncesi 30 dakika boyunca 3 µg/kg/sa ve ameliyat süresince 0.42 µg/kg/sa dozlarında verilen

deksmedetomidin infüzyonunun intraoperatif sempatik tonusu azalttığını, anestezi ve cerrahiye karşı hiperdinamik yanıtları önlediğini ancak hipotansiyona eğilimi artırdığını göstermişlerdir. Biz juguler bulb kateterini anestezi indüksiyonu sonrası yerleştirip serebral belirleyicilerin bazal değerleri için juguler kan örneğini aldıktan sonra deksmedetomidin infüzyonuna başladığımızdan entübasyona karşı hiperdinamik yanıtı değerlendirmedik. Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile kalp hızları açısından iki grup arasında bir fark bulmadık. Sempatik sinir uçlarında bulunan presinaptik  $\alpha_2$  reseptörlerinin aktivasyonu, sempatik stimülasyonla uyarılan nörotransmitter salıverilmesini azaltır. Alfa-2 reseptör agonistleri bu yolla, sempatik sinir uçlarından salıverilen norepinefrin miktarını azaltarak hipotansiyona neden olabilir ve genel anestezikler, sempatik sinir aktivasyonunu belirgin olarak azalttığında,  $\alpha_2$  agonistlerin presinaptik  $\alpha_2$  reseptörleri uyararak oluşturdukları hipotansif etki kaybolabilir (74). Biz de hastalarımızda yüksek doz fentanil ve izofluran kullanarak sempatik sinir aktivasyonunu baskılamış olabiliriz. Bu durum deksmedetomidin grubunun hemodinamik değişikliklerinin diğer grupla benzerliğini açıklayabilir.

## SONUÇLAR

Koroner arter *bypass* greftleme cerrahisi yapılan 50-70 yaş grubu hastalarda deksmedetomidinin serebral etkilerini araştırdığımız bu çalışmada;

1. İki grup arasında serebral iskemi belirleyicilerinin (S100-B, NSE, laktat) seyri açısından herhangi bir fark bulunmamıştır.
2. Juguler venöz oksijen saturasyonu ve kan gazı değerleri açısından iki grup arasında bir fark gösterilmemiştir.
3. Deksmetomidinin hemodinamik açıdan olumsuz etkileri olmadığı belirlenmiştir.

Hemodinamik stabiliteyi sağlamak açısından yararları gösterilmiş olan deksmedetomidinin nöroprotektif özelliğinin de KPB'nin olumsuz etkilerini ortadan kaldırabileceği varsayılarak kalp cerrahisinde ideal bir adjuvan anestezi olacağı düşüncesiyle planlanan bu çalışmanın sonuçları hipotezimizi destekler nitelikte değildir. Daha yüksek ilaç dozları kullanılarak yapılacak veya daha uzun dönemde nörokognitif değişikliklerin izleneceği çalışmalarla farklı sonuçlar elde edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Lillehei CW. Historical Development of Cardiopulmonary Bypass. In: Gravlee GB, Davis RF, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; p.1-26
2. Taylor KM. Cardiac Surgery and the Brain: An Introduction. In: Smith PL, Taylor KM, eds. *Cardiac Surgery and the Brain*. London: Edward Arnold, 1993; p.1-14
3. Anesthesia for Cardiac Surgery. In: G. Edward Morgan, Jr., Maged S. Mikhail, Michael J. Murray, C. Philip Larson Jr. eds. *Clinical Anesthesiology*. USA: McGraw Hill, 2002, 3<sup>rd</sup> ed. p.454
4. Cook DJ. Neurologic Effects. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley J. eds *Cardiopulmonary Bypass Principles and Practice* 2<sup>nd</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 403-431.
5. Taylor KM. Brain damage during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: S20-26
6. Ahonen J, Salmenperä M. Brain injury after adult cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 4-19
7. Roach GW, Kanchuger M, Mora Mangano C, et al. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1857-63
8. Slogoff S, Girgis KZ, Keats AS. Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1982; 61: 903-911
9. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986; 64: 165-70
10. Zaidan JR, Klochany A, Martin W. Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1991; 74: 406-14
11. Todd MM, Hindman BJ, Warner DS. Barbiturate protection and cardiac surgery: a different result. *Anesthesiology* 1991; 74: 402-405
12. Souter MJ, Andrews PJ, Alston RP. Propofol does not ameliorate cerebral venous oxyhemoglobin desaturation during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998; 86: 926-931

13. Forsmann M, Olsnes BT, Semb G, et al. Effects of nimodipine on cerebral blood flow and neuropsychological outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 514-520
14. Legault C, Furberg CD, Wagenknecht LE, et al. Nimodipine neuroprotection in cardiac valve replacement: report of an early terminated trial. *Stroke* 1996; 27: 593-598
15. Morikawa E, Zhang SM, Seko Y, et al. Treatment of focal cerebral ischemia with synthetic oligopeptide corresponding to lectin domain of selectin. *Stroke* 1996; 27: 951-955
16. Ryu KH, Hindman BJ, Reasoner DK, et al. Heparin reduces neurological impairment after cerebral arterial embolism in the rabbit. *Stroke* 1996; 27: 303-309
17. Edmonds H, Rodriguez R, Audenaert S, et al. The role of neuromonitoring in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 15-23
18. Levy WJ. Central Nervous System Monitoring. In: Kaplan J, Konstadt S, Reich D. *Cardiac Anesthesia*, 4th ed. Philadelphia; W.B. Saunders; 1999: 485-506
19. Doblar DD. Cerebrovascular Assessment of the High risk Patient: The Role of Transcranial Doppler Ultrasound. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1996; 10: 3-14
20. Moore KL. Venous Sinuses of Dura Mater. In: Moore KL. Eds, *Clinically Oriented Anatomy*, Baltimore: Williams & Wilkins, 3rd ed, 1992: 689-690
21. Head and Neck. In: Staubesand J, eds. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*, Munich: Urban & Schwarzenberg, 1990, Vol (1): 348
22. <http://analgesic.anest.ufl.edu> *Catheter Insertion Techniques*
23. Shaaban Ali M, Harmer M, Latto IP. Jugular bulb oxymetry during cardiac surgery. *Anaesthesia* 2001; 56: 24-37
24. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 120-126
25. Guyton A. Metabolism of Carbohydrates and formation of Adenosine Triphosphate. In: Guyton A, eds, *Textbook of medical physiology*, Philadelphia: W.B. Saunders, 1991: 751
26. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S-100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *BJA* 2000; 85: 287-298
27. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, et al. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1639-44

28. Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, et al. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anest* Vol: 9 1995; 9: 694-9
29. Marangos PJ. Neuron specific enolase: a clinically useful marker of neurons and neuroendocrine cells. *Ann Rev Neurosci* 1987; 10: 269-295
30. Usui A, Kato K, Murase M, et al. Neural tissue related proteins ( NSE, G0 alpha, 28 kDa calbindin-D, S100B and CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. *J Neurol Sci* 1994; 123: 134-139
31. Karkela J, Bock E, Kaukinen S. CSF and brain specific creatine isoenzyme (CK-BB). Neuron specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. *J Neurol Sci* 1993; 116: 100-109
32. Herrmann M, Ebert A, Tober D, et al. A contrastive analysis of release patterns of biochemical markers of brain damage after coronary artery bypass grafting and valve replacement and their association with the neurobehavioral outcome after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, 16: 513-518
33. Aanta R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel  $\alpha_2$ -adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs Future*, 1993; 18: 49-56
34. Hayashi Y, Maze M. Alfa 2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anesth* 1993; 71: 108-118
35. Precedex Klinik Monograf ABBOTT
36. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-268
37. Guo TZ, MacMillan LB, Limbird LE, et al. The  $\alpha_{2A}$  adrenoceptor mediates anesthesia and analgesia in mice receiving dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 87 Suppl. A702
38. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134-1142.
39. Hall JE, Ulrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90:699-705.
40. Gertler R, Brown CH, Mitchell DH, et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proc*, 2001; 14: 13-21.
41. <http://www.dexmedetomidine.com>
42. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 71: 581-605



43. Talke P, Tayafeh F, Sessler DI, et al. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997; 87: 835-41
44. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, et al. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-32
45. Weinger MB, Segal IS, Maze M. Dexmedetomidine acting through central alpha-2 receptors, prevents opioid induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 1989; 71: 242-9
46. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today* 1999; 35: 151-7
47. Wang D, Wu X, Li J et al. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2002; 95: 1134-41
48. Anttila V, Rimpilainen J, Pokela M, et al. Lamotrigine improves cerebral outcome after hypothermic circulatory arrest: a study in chronic porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 247-55
49. Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, et al. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol Rev* 2002; 54:271-84.
50. Amory DW, Grigore A, Amory JK et al. Neuroprotection is associated with  $\beta$ -adrenergic antagonists during cardiac surgery: evidence from 2575 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 270-277
51. Matsumoto M, Zornow MH, Rabin BC et al. The alpha-2 adrenergic agonist, dexmedetomidine, selectively attenuates ischemia-induced increases in striatal norepinephrine concentrations. *Brain Res* 1993; 627: 325-329
52. Talke P, Bickler PE. Effects of dexmedetomidine on hypoxia-evoked glutamate release and glutamate receptor activity in hippocampal slices. *Anesthesiology* 1996; 85:551-557
53. Maier C, Steinberg GK, Sun GH et al. Neuroprotection by the alpha-2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1993; 79:1-7
54. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, et al. Neuroprotection by the alpha-2 adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 372-31-36
55. Kuhmonen J, Pokorny J, Miettinen R, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus following transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87: 371-377

56. Globus MY, Gusto R, Dietrich WD et al. Direct evidence for acute and massive norepineprine release in the hippocampus during transient ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 892-896
57. Bickler PE, Hansen BM. Alpha-2 adrenergic agonists reduce glutamate release and glutamate receptor-mediated calcium changes in hippocampal slices during hypoxia. *Neuropharmacology* 1996; 35:679-687
58. Huang R, Chen Y, Yu AC et al. Dexmedetomidine-induced stimulation of glutamine oxidation in astrocytes: a possible mechanism for its neuroprotective activity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000; 20: 895-898
59. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331-345
60. Hoffman WE, Baughman VL, Albrecht RF. Interaction of catecholamines and nitrous oxide ventilation during incomplete brain ischemia in rats. *Anesth Analg* 1993; 77: 908-912
61. Karlsson BR, Löberg EM, Steen PA. Dexmedetomidine, a potent alpha-2 agonist does not affect neuronal damage following severe forebrain ischemia in the rat. *Eur J Anesth* 1995; 12:281-285
62. Heyer H, Delphinn E, Adams D. Cerebral dysfunction after cardiac operations in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1716-1722
63. Stump DA, Newman SP, Coker LH et al. The effect of age on neurologic outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1992; 74: S310
64. Tuman K, McCarthy RJ, Najafi H et al. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1510-1517
65. Newman M, Wolman R, Kanchuger M et al. Multicenter preoperative stroke index for patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1996; 94: 74-80
66. Astudillo R, Van der Linden J, Radergan K et al. Elevated serum levels of S100 protein after deep hypothermic arrest correlate with the duration of circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 1107-1113
67. Gazzolo D, Vinessi P, Geloso MC et al. S100B protein in children subjected to cardiopulmonary bypass. *Clin Chem* 1998; 44: 1058-1060
68. Gao F, Harris DNF, Sapsed-Byrne S. Time course neurone-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999; 82: 266-267

69. Schurr A. Lactate, glucose and energy metabolism in the ischemic brain (Review). *Int J Mol Med*. 2002; 10: 131-6
70. De Deyne C, Decruyenaere J, Colardyn F. How to interpret jugular bulb oxymetry? In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 1996; 731-741
71. Dearden NM. Jugular bulb venous saturation in the management of severe head injury. *Curr Opin Anesth* 1991; 4: 279-289
72. Andrews PJD, Colquhoun AD. Detection of hypoperfusion during cardiopulmonary bypass: continuous measurement of cerebral venous oxyhemoglobin saturation during myocardial revascularization. *Anesthesia* 1994; 49: 949-953
73. Sapire KJ, Gopinath SP, Farhat G et al. Cerebral oxygenation during warming after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997; 25: 1655-1662
74. Bloor BC, Schmeling WT. Cardiovascular effects of alpha-2 adrenoceptors. *Anaesth Pharmacol Rev* 1993; 1: 246-262