

Damar Cerrahisinde Epidural Anestezinin Genel Anestezi ile Kombinasyonunun İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkinliği

The Effect of Combination of Epidural Anaesthesia and General Anaesthesia on Ischemia-Reperfusion Injury in Vascular Surgery

Müge Koşucu¹, Hülya Ulusoy¹, Murat Topbaş², Zerrin Pulathan³, Ahmet Menteşe⁴, Caner Karahan⁴

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Amaç: Aortiliak tıkaçıcı arter hastalığı nedeniyle cerrahi revaskülarizasyon uygulanan hastalarda; “genel” ve “genel+epidural” anestezi tekniklerinin aortaya klemp konmasına bağlı oluşabilecek iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkilerinin, serum malondialdehit (MDA), iskemik modifiye albümin (IMA) düzeyi, Bacak/kol İndeksi (BKI) ölçümü aracılığıyla karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya, 60 hasta (ASA I-III) alındı. Revaskülarizasyon uygulanacak 40 hasta iki gruba ayrılarak 20’sine “genel anestezi” (Grup G), 20’sine “genel+epidural anestezi” (Grup GE) uygulandı. Varisektomi yapılacak 20 hastadan oluşan kontrol grubuna (Grup K) ise “genel anestezi” uygulandı. Genel anestezi induksiyonu; tiyopental sodyum (3-5 mg kg⁻¹) ve fentanil (1-3 mcg kg⁻¹), kas gevşekliği cisatrakurium (0,15 mg kg⁻¹), anestezi idamesi sevofluran (%2-3), oksijen içinde azot protoksit (%40-60) ile sağlandı. Grup GE’de, anestezi induksiyonu öncesi lomber epidural anestezi (%0,5 levobupivacain, 20 mL) uygulandı. İntraoperatif analjezi, epidural levobupivacain (%0,125, 10 mL saat⁻¹) infüzyonu ile sağlandı. Serum MDA, IMA ölçümleri için; Grup G ve GE’de, induksiyon öncesi (t1), aort klempini kaldırmadan hemen önce (t2), klempini kaldırdıktan 1 (t3), 2 saat sonra (t4), postoperatif 6. (t5), 24. (t6) saatlerde, Grup K’de, induksiyon öncesi (t1), operasyon başladıktan 60 (t2), 120 (t3), 180 dakika sonra (t4), postoperatif 6. (t5), 24. (t6) saatlerde kan alındı. Preoperatif, postoperatif BKİ’leri ölçüldü.

Bulgular: Serum MDA ve IMA düzeyleri, her iki grupta da postoperatif 6. saate kadar kontrol değerlerinden daha yüksekti. Ancak her iki grupta 24. saate başlangıç seviyesine indi. Grup G ve GE kıyaslandığında serum MDA ve IMA düzeyleri sırasıyla t2-t4 ve t2-t5 arasında Grup GE’de anlamlı düzeyde düşüktü. BKİ değerleri Grup G ve GE arasında farklılık göstermezken her iki grup için postoperatif değerler yüksek bulundu.

Sonuç: Epidural anestezinin genel anestezide eklenmesiyle aortofemoral baypas cerrahisinde aortaya klemp konmasına bağlı oluşabilecek iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine olumlu etki sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Tıkaçıcı arter hastalığı, epidural anestezi, iskemi-reperfüzyon hasarı, malondialdehit, iskemik modifiye albümin

Objective: To compare the effects of “general” and “general+epidural” anaesthesia techniques on ischemia-reperfusion-injury in patients undergoing surgical revascularization due to aortiliac occlusive disease, by comparing plasma malondialdehyde (MDA), ischemic modified albumin (IMA) levels, ankle/brachial-index (ABI) measurements.

Methods: Sixty patients (ASA I-III) were enrolled. Forty patients undergoing surgical revascularization were divided into two groups randomly: “general anaesthesia” (Group G, n=20) [induced with tiyopental sodyum (3-5 mg kg⁻¹), fentanyl (1 mcg kg⁻¹), muscle relaxation with with cisatrakurium (0.15 mg kg⁻¹), maintained with sevoflurane (2-3%), nitrous oxide-oxygen mixture (40-60%)] and “general+epidural anaesthesia” (Group GE, n=20) [lomber epidural performed before anaesthesia induction (0.5% levobupivacaine, 20 mL). Peri-operative analgesia established with infusion of epidural levobupivacaine (0.125%, 10 mL h⁻¹). Control group (Group K) was consisted of twenty patients undergoing varicosectomy. For plasma MDA, IMA measurements in groups G and GE, blood was taken pre-induction (t1), immediately before removal of the aortic clamp (t2), 1h (t3), 2h after clamp removal (t4), 6h (t5), 24h (t6) postoperatively. In Group K, blood was taken pre-induction (t1), 60min (t2), 120min (t3), 180min after commencement surgery (t4), at 6h (t5), 24h postoperatively (t6). Preoperative, post-operative ABIs were measured.

Results: Serum levels of MDA and IMA were higher than the control values up to the 6th postoperative measurement, in both groups. But these levels decreased to initial levels within 24h in both groups. Comparing groups G and GE, plasma MDA, IMA levels were significantly lower between t2-t4 and t2-t5 in Group GE. No difference was determined between Group G and GE in terms of ABI values, though postoperative values in both groups were high.

Conclusion: The combination of epidural anaesthesia and general anaesthesia may decrease the ischemia-reperfusion injury in aortiliac occlusive disease patients undergoing aorto-femoral bypass surgery under aortic clamping.

Key Words: Arterial occlusive diseases, epidural anaesthesia, ischemia-reperfusion injury, malondialdehyde, ischemic modified albumin

Giriş

Aortoiliak tıkaçıcı arter hastalığı, özellikle alt ekstremiteleri tutan ve sıklıkla infrarenal aorta olmak üzere değişik damarlarda bir takım fizyopatolojik yapısal değişiklikler ve damar çaplarında daralma ile seyreden kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz, aorto-iliak arterin parsiyel ya da total oklüzyonuna neden olur, progresif daralma semptomlara yol açar. Erken dönemde kolleteral dolaşım yeterli ve egzersiz klidasyonu tek klinik bulgu iken (Evre 2), ilerleyici daralma kan akımını tromboz oluşturacak kadar düşürebilir ve iskemi bulgularında ani bir kötüleşme olabilir, ateroskleroz plaklarının dejenerasyonu ya da ülserasyonu sonucu emboli gelişebilir. Hastalığın

septomları, doğal seyri ve cerrahi rekonstrüksiyon tercihi, tıkanıklığın derecesi ve dağılımı ile ilişkilidir. Aortoiliak girişim adayları hastaların çoğunda yaygın ve kronik hastalık bulunur. Cerrahi girişim genellikle kladikasyonu gidermek ya da ekstremiteyi kurtarmak için, Evre 3 ve 4 hastalara uygulanır. Aortoiliak tıkaçıcı arter hastalığı nedeniyle uygulanan revaskülarizasyon cerrahisi, aorta klemp konması nedeniyle akut doku iskemisinin klinik modellerinden birini oluşturur. Birincil patoloji nedeniyle etkilenmiş ekstremitede kronik iskemik değişikliklerin varlığı kaçınılmazdır ve cerrahinin oluşturacağı geçici kan akımı durmasına bağlı olarak dokularda gelişecek akut iskemisinin ek olumsuz etkileri olacaktır. Bu nedenle seçilecek anestezi yönteminin kan basıncı azalması, sistemik damar direnci artışı gibi etkiler açısından en az etkiye sahip olması, akut doku iskemisine katkıda bulunmaması adına önemli olacaktır.

Aortoiliak tıkaçıcı arter hastalığının cerrahi tedavisi sırasında değişik anestezi yöntemleri kullanılabilir (1). Nöroaksiyal bloklar spinal seviyede sinir köklerinde efferent otonom blok, sempatik ve bir miktar da parasempatik blok oluşturur. Bu sayede oluşan periferik vazodilatasyon sistemik damar direncini azaltır (2). Aortoiliak tıkaçıcı arter hastalığı, damar çaplarında daralma ile seyreden bir durum olduğu için nöroaksiyal blokların mevcut duruma olumlu etkisi olabilir.

Bu çalışmada aortoiliak tıkaçıcı arter hastalığının cerrahi tedavisinde genel anesteziye epidural anestezinin eklenmesinin, iskemik hasar üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu etkinin gösterilmesi için; pek çok akut iskemik durumun ve iskemi-reperfüzyon hasarının göstergesi olarak kabul gören malondialdehit (MDA) ve iskemik modifiye albümin (IMA) serum düzeyleri laboratuvar takip parametreleri olarak, obstrüktif arter hastalıklarına bağlı gelişen alt ekstremitte iskemisinde kabul gören, güvenilir bir tanı ve tedavi takip parametresi olan, Bacak/Kol İndeksi (BKİ) de klinik bir gösterge olarak değerlendirildi.

Yöntemler

Çalışma, yerel etik kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı. Klinik bulgular ve anjiyografiyle aortoiliak tıkaçıcı arter hastalığı tanısı konulmuş, aorto-bifemoral bypass yöntemiyle cerrahi rekonstrüksiyon uygulanması planlanan, Fontaine Evre III, Evre IV (Fontaine Evre I:Asemptomatik, Evre II: Kladikasyon intermittant, Evre III: İstirahat ağrısı, Evre IV: Doku kaybı/ iskemik ülser. Evre III ve IV kritik iskemik) kritik iskemili, 40 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere varis tanısıyla alt ekstremitte varis ameliyatı geçirecek 20 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tümü 25-65 yaş arası ve ASA I-III grubu idi. Bağ dokusu hastalıkları, aktif enfeksiyon hastalıkları, organ yetmezlikleri ve kanser tanısı gibi IMA değerini yükseltebilecek durumlar mevcut olan veya son 3 ay içinde serebral inme ya da miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar, EKG'de iskemik değişiklikler ve anormal serum Troponin T düzeyi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca yaygın periferik arter hastalığı nedeniyle aorto-bifemoral bypass yanında, femoro-popliteal veya tibio-peroneal bypass yapılması gereken veya profundoplasti ve tromboendarterektomi gibi aort krosklemp süresini uzatabilecek damar müdahalesi gerektiren hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Aorto-bifemoral bypass yapılacak hastalar, kapalı zarf seçme yöntemiyle 2 gruba ayrıldı. İlk grup genel anestezi (Grup G, n=20), ikinci grup genel+epidural anestezi altında aorto-bifemoral bypass yöntemiyle cerrahi rekonstrüksiyon uygulanacak grup olarak belirlendi. Kontrol grubuna (Grup K, n=20); genel anestezi altında varis nedeniyle bilateral stripping ve pake eksizyonu yapılacak hastalar alındı. Kontrol grubu, iskemi gelişmesi ve serum MDA ve IMA düzeylerinde değişiklik oluşması beklenmeyen alt ekstremitte varis cerrahisi geçirecek hastalardan oluşturuldu.

Ameliyathaneye alınan tüm hastalara damar yolu açıldıktan sonra, oda sıcaklığında 500 mL %0,9 NaCl infüzyonuna başlandı. Radyal artere 20G kanül yerleştirildi. Kalp atım hızı (KAH), invazif ortalama arter kan basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve soluk sonu karbondioksit basıncı (EtCO₂) monitör (Siemens SC 6002 Monitör, Germany) kullanılarak izlendi, serum MDA ve IMA ölçümleriyle eş zamanlı olarak kaydedildi. Grup GE'de genel anestezi öncesinde L3-4 intervertebral aralıktan, 18 gauge Tuohy epidural iğnesi (Perifix 401, Braun) aracılığıyla medyan yaklaşımla ve steril izotonik salinle direnç kaybı yöntemi kullanılarak epidural aralığa girildi. Levobupivakain (%0,5, 20 mL) ile epidural anestezi uygulandı. Epidural kateter kaudal yönde, 3-4 cm epidural aralıkta olacak şekilde yerleştirildi, analjezi amacıyla 10 mL saat⁻¹ hızla %0,125 levobupivakain infüzyonu operasyon boyunca devam edecek şekilde başlandı ve postoperatif 24. saat sonuna kadar devam edildi.

Üç grupta da anestezi induksiyonu 3-5 mg kg⁻¹ tiyopental sodyum, 1-3 mikrogram kg⁻¹ fentanil ile yapıldı. Kas gevşemesi 0,15 mg kg⁻¹ cisatrakurium ile sağlandı. Anestezi idamesinde Grup G ve Grup K'de %2-3 sevofluran %40-%60 O₂-N₂O, Grup GE'de %40-%60 O₂-hava karışımı kullanıldı (Analjezi epidural anestezi/analjezi ile sağlandığından O₂-hava karışımı tercih edilmiştir). Soluk hacmi 6 mL kg⁻¹, solunum sayısı 10-12 soluk dakika⁻¹ olarak ayarlandı. Soluk sonu CO₂ 34-38 mmHg olacak şekilde bu parametrelerde gerekli değişiklikler yapıldı. Ameliyat süresince kalp atım hızının dakikada 50'nin altında olması bradikardi, başlangıç kalp hızından %20 daha fazla olması taşikardi, başlangıç ortalama arter basıncının %20 fazlası hipertansiyon, %20 altı hipotansiyon olarak kabul edildi. Kan basıncı ve/veya kalp hızındaki artışların %20'nin üzerinde olması durumunda solunan sevofluran yüzdesinin artırılması ve ilave 1 mikrogram kg⁻¹ dozlar halinde i.v. fentanil yapılması planlandı. Bradikardi durumunda 0,01 mg kg⁻¹ atropin, hipotansiyon durumunda 500 mL Ringer laktat 30 dak'da verilmesi, yeterli olmaması durumunda dopamin infüzyonu yapılması planlandı.

Grup G ve GE hastalarda önce kasık bölgesi insizyonuyla femoral arter eksplore edildi. Ardından medyan laparotomiyle batına girildi, retroperiton açılarak aortaya ulaşıldı, aort eksplozasyonundan sonra sistemik heparin (Liquemine flakon, 5000U iv) yapılarak infrarenal bölgeden aort klempini kondu. Aortotomi yapılarak uygun çapta dakron greft (Y şeklinde) kullanılarak proksimal anastomoz uç-yan tekniğiyle yapıldı. Retroperitoneal tünelden geçirilerek femoral bölgelere alınan greft ayakları femoral arterlere uç-yan tekniğiyle anastomoz edildi. Klemp süresi; proksimal aort klempinin koyulmasıyla son femoral arter klempinin açılması arasında geçen süre olarak belirlendi. Grup K'de kasık bölgesi insizyonuyla vena safena magna ve dalları eksplore edildi. Ayak bileği bölgesinde iç malleol önünde safen ven bağlandı. Stripper kullanılarak safen ven çıkarıldı, daha sonra mevcut variköz venlere flebektomi yapılarak girişim sonlandırıldı. Tüm ameliyat boyunca ekstremitelere turnike veya iskemi yaratacak başka bir uygulama yapılmadı. Tüm hastalar ekstübasyon sonrası derlenme odasına alındılar ve Aldrete Skoru 8 ve üzeri olduğunda servise gönderildiler.

Postoperatif ağrı düzeyi, Visual Ağrı Skalası (VAS) ile değerlendirildi ve VAS değerinin 3 ve üstünde olması durumunda Grup GE'de öncelikle epidural infüzyon hızının 6 mL sa⁻¹'e yükseltilmesi, yeterli olmadığında ilave tramadol HCL (50 mg, im) yapılması planlandı. Grup G ve K'de ise postoperatif analjezinin günde dört kez tramadol HCL (50 mg, im) ve VAS>3 olduğunda ilave diklofenak sodyum (75 mg, im) ile sağlanması planlandı.

Hastaların preoperatif induksiyon öncesi ve postoperatif 2. saatte BKİ ölçümleri yapıldı. (BKİ=Ayak bileği sistolik basıncı/Kol sistolik

basıncı) BKİ ölçümü için sırtüstü yatar pozisyonda, 10 dakika istirahat sonrasında, ayak bileğine uygun genişlikte manşon takılarak el Doppler'i ile dorsalis pedis arterindeki sistolik basınç ölçüldü. Brakiyal arter basıncı da eş zamanlı olarak manşon ve el Doppler'i kullanılarak ölçüldü. Ölçümler, aralarında en az üç dakika olacak şekilde iki kez tekrarlandıktan sonra ortalamaları alınarak birbirine oranlandı.

Kalp atım hızı, OAB, SpO₂ ve EtCO₂ değerleri, serum MDA ve IMA ölçümleriyle eş zamanlı olarak kaydedildi. Grup G ve GE'den serum MDA ve IMA ölçümleri için monitörizasyon anında ilk kan örneği alındı (t1). Proksimal aort klempininin açılmasından hemen önce (t2), klemp açıldıktan 1 (t3) ve 2 saat sonra (t4), postoperatif 6. (t5) ve 24. (t6) saatlerde serum MDA ve IMA ölçümü için kan örnekleri alındı. Grup G ve GE'de kan örneklerinin alınma zamanları aort klemp uygulama zamanına göre planlandı. Grup K'de ise herhangi bir arter ya da vene klemp uygulaması yapılmadığı için, Grup G ve GE'de tahmini klemp açma süresi olan 60. dak (t2) Grup K'de de t2 olarak kabul edildi. Çalışma ve kontrol grupları kan alınma zamanları arasında paralellik bu şekilde sağlandı. Grup K'den, anestezi induksiyonu öncesi (t1), operasyon başladıktan 60 (t2), 120 (t3), 180 dakika sonra (t4), postoperatif 6. (t5), 24. (t6) saatlerde kan alındı. Kan örneklerinin tüm inceleme ve kayıtları, hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen bir çalışmacı tarafından yapıldı.

Serum MDA ve IMA analizi için alınan kan örnekleri öncelikle santirifüje edilerek plazma kısmı ayrıldı ve toplu analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde malondialdehit miktarı Yağı tarafından geliştirilen TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) yöntemi kullanılarak tayin edildi (2). Serum İMA seviyelerinin belirlenmesinde ise Bar-Or ve ark. (3) tarafından geliştirilen albümine kobaltın bağlanma kapasitesinin azalmasını hızlı ve kolometrik tayin eden yöntem kullanıldı.

İstatistik inceleme

Ölçümsel verilerin her bir grupta normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uymayan IMA t1, satürasyon t2, t3, t5, MDA t5, t6'daki ölçümler

Tablo 1. Hastaların kişisel özellikleri, ASA sınıfları ve ortalama klemp süreleri (Ort±SD)

	Grup G (n=20)	Grup GE (n=20)	Grup K (n=20)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	5/15	5/15	4/16	0,71*
Yaş (yıl)	50±3	53±7	51±4	0,16**
ASA (1/2/3)	10/7/3	9/8/3	11/6/4	0,291*
Boy (cm)	167±4	171±6	171±8	0,17**
Ağırlık (kg)	72±7	73±8	79±9	0,069**
Aort Klemp süresi (dak)	74,4±4,9	75,5±6,0	-	0,507**
Cinsiyet ve ASA *Ki-kare testi, Yaş, Boy, Ağırlık ve Aort klemp süresi **ANOVA ile karşılaştırılmıştır				

Tablo 2. Hastaların bacak/kol indeksi (BKİ) değerleri

	Grup G (n=20)	Grup GE (n=20)	Grup K (n=20)	P (Grup G, GE)	P (Pre, Postop)
Preoperatif BKİ	0,650±0,105	0,640±0,110	1,120±0,140	0,770*	<0,0005**
Postoperatif BKİ	0,911±0,163	0,990±0,117	1,160±0,110	0,091*	<0,0005**
Gruplar arası BKİ değerlerinin karşılaştırması* Paired t testi, Grup içi karşılaştırmalar ise ** Student t testi ile yapılmıştır. Grup G ve GE kıyaslamasına ait p değerleri verilmiştir					

Kruskal Wallis Analizi ile (Post Hoc olarak Bonferroni Düzeltmeli, Mann-Whitney U Testi) karşılaştırılmıştır. Hastaların ASA değerleri Ki-kare test ile, normal dağılıma uyan diğer veriler ise ANOVA (Post Hoc olarak Bonferroni Test) ile karşılaştırılmıştır.

Hem G, hem de GE grubunda preoperatif ve postoperatif BKİ arasındaki değişim Paired t testi ile, preoperatif ve postoperatif dönemlerin her birinde G ve GE gruplarının karşılaştırması ise Student's t testi ile yapılmıştır.

Normal dağılıma uyan veriler aritmetik ortalama±standart sapma (SD), normal dağılıma uymayan veriler ortanca (minimum - maksimum) olarak sunulmuştur.

Bulgular

Üç grup arasında yaş, boy, ağırlık, cinsiyet, ASA ve başlangıç serum MDA ve IMA düzeyleri açısından, Grup G ve GE arasında ise başlangıç BKİ değerleri ve aort klemp süresi açısından fark bulunmamıştır (Tablo 1-4). Tüm takipler süresince KAH, OAB ve SpO₂ değerleri grup içi ve gruplar arası farklılık göstermedi. Hemodinamik olarak, aort klemp döneminde anlık kan basıncı oynamaları gözlemlendi ancak yapılan müdahalelerle düzeldi, protokolde bahsedilen yöntemler harici uygulamalar gerekmedi.

G ve GE gruplarında; serum MDA ve IMA değerleri, postoperatif 6. saate kadarki ölçüm dönemlerinde kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Her iki grupta da bu serum MDA ve IMA yüksekliği 24. saatte (t6) başlangıç seviyesine indi ve gruplar arasında bu dönemde istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Kontrol grubunda ise, grup içi hiçbir ölçümde anlamlı fark yoktu (Tablo 3, 4). Grup G ve GE kıyaslandığında ise; Grup GE'de serum MDA düzeyleri t2-t4 arasında düşük seyretti (Tablo 3). Grup G ve GE, serum IMA düzeyleri açısından kıyaslandığında ise; Grup GE'de serum IMA düzeyleri t2-t5 arasında Grup G'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük seyretti (Tablo 4).

Ayak bileği sistolik basıncı/Kol sistolik basıncı değerleri preoperatif ve postoperatif dönemde Grup G ve Grup GE arasında benzer bulunmuştur. Ancak grup içi karşılaştırma yapıldığında hem Grup G hem de Grup GE'de postoperatif değerler, preoperatif değerlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Tartışma

Bu prospektif klinik çalışma, aortoiliak tıkaıyıcı arter hastalığı bulunan hastalarda, aorta klemp konarak revaskülarizasyon uygulanan aorto-bifemoral baypas cerrahisi sırasında, genel anesteziye ilave olarak yapılan epidural anestezinin, iskemi reperfüzyon hasar göstergeleri olarak kabul gören, serum IMA ve MDA yükselişini azaltabileceğine işaret etmiştir.

Aortoiliak tıkaıyıcı arter hastalığı cerrahisi aorta klemp konması ve kan akımının geçici olarak kesilmesi nedeniyle iskemi-reperfüzyon hasa-

Tablo 3. Serum malondialdehit (MDA) düzeyi (mmol L⁻¹)

	Grup G (n=20)	Grup GE (n=20)	Grup K (n=20)	P (Grup G, GE, K)	P (G, GE arası)
T1	0,144±0,034	0,181±0,030	0,19±0,043	0,368	0,615*
T2	0,394±0,041	0,339±0,046	0,152±0,058	0,045	0,015*
T3	0,513±0,052	0,340±0,058	0,246±0,073	0,000	0,006*
T4	0,496±0,050	0,375±0,056	0,219±0,071	0,000	0,012*
T5	0,221±0,024	0,208±0,024	0,21±0,018	0,000	0,919**
T6	0,183±0,021	0,150±0,021	0,168±0,021	0,415	0,287**

*ANOVA, **Kruskal Wallis varyans testi, Serum MDA ölçüm zamanları; t1; monitörizasyon anı, t2; proksimal aort klempini açmadan hemen önce, t3; klempni açtıktan 1 saat sonra, t4; klempni açtıktan 2 saat sonra, t5; postoperatif 6. saat ve t6; postoperatif 24. saat

Tablo 4. İskemik modifiye albümin (IMA) düzeyi (ABSU)

	Grup G (n=20)	Grup GE (n=20)	Grup K (n=20)	P (Grup G, GE, K)	P (G, GE arası)
T1	0,549±0,036	0,511±0,040	0,553±0,713	0,957	0,713*
T2	0,975±0,041	0,839±0,036	0,743±0,051	0,018	0,005**
T3	0,983±0,039	0,808±0,032	0,521±0,039	0,000	0,005**
T4	0,931±0,055	0,808±0,049	0,696±0,070	0,027	0,04**
T5	0,936±0,027	0,581±0,039	0,411±0,030	0,028	<0,0005**
T6	0,553±0,713	0,549±0,036	0,51±0,040	0,784	0,712**

*Kruskal Wallis varyans testi, **ANOVA. Serum IMA ölçüm zamanları; t1; monitorizasyon anı, t2; proksimal aort klempini açmadan hemen önce, t3; klempni açtıktan 1 saat sonra, t4; klempni açtıktan 2 saat sonra, t5; postoperatif 6. saat ve t6; postoperatif 24. saat (IMA; ABSU)

rının insan modellerinden birini oluşturur. Aort klempinin açılması ve sistemik dolaşımın yeniden başlamasıyla, klemp sürecinde endotel ve nötrofillerin işlev bozukluğu sonucu açığa çıkan serbest O₂ radikalleri aniden ve büyük miktarlarda sistemik dolaşıma katılarak lipid peroksidasyonu ve oksidasyon hasarını tetikler (4-6). Hücresel düzeyde oluşan bu olaylar, hücrenin lipid, protein ve DNA düzeyinde hasarlanmasına neden olur. Bu, poliansatüre yağ asitleri veya plazma lipoproteinlerinin peroksidasyonu, hücre membranlarındaki makromoleküllerin oksidatif hasarı ve metiyonin sülfoksit, MDA ve IMA gibi toksik metabolitlerin üretimine neden olan otokatalitik bir dizi reaksiyonu oluşturur (5-7). Olay nekroz aşamasına geçtiğinde kanda laktat, kreatinin kinaz, miyogloblin ve troponin seviyeleri yükselmeye başlar (8). Biz bu çalışmada nekrozu değil, sadece iskemi göstergelerini ölçerek epidural anestezinin etkisini değerlendirmeye çalıştık.

Reperfüzyon sonrası dolaşıma katılan serbest oksijen radikallerinin farklı dokularda hasara neden olduğu gösterilmiştir (9, 10). Bu nedenle serum MDA ve IMA düzeyleri reperfüzyon döneminde yükselir (11-13). MDA lipid peroksidasyonunun iyi bir göstergesi olup, olayın şiddetini yansıttığı kabul edilir (14). IMA ise önceleri, kalpte hasarı tespit etmek amaçlı araştırılmaya başlanmış, ardından diğer dokularda meydana gelen iskemilerde de gösterge olup olamayacağı tartışılmıştır (15-18). Son dönem böbrek hastalıkları, siroz, maligniteler, akut enfeksiyonlar, sistemik skleroz, normal gebelik, endometriyozis ve komplike doğum gibi bazı intrauterin anomaliler, prostat hiperplazisi ve kanseri, subaraknoid ve intrakranial kanamalar, serebrovasküler inme, serum IMA düzeyini yükselten durumlar arasında yer alır. Ayrıca mezenter iskemisi, derin ven trombozu ve arter tıkanması gibi periferik damar hastalıklarında da serum IMA yüksekliği gösterilmiştir (18). Her ne kadar araştırılmaya başlandığı ilk yıllarda özellikle miyokard doku iskemisini yansıttığıyla ilgili çalışmalar ağırlıkta olsa

da aslında, IMA dokuya spesifik bir gösterge değildir ve hatta iskeminin yanı sıra, enfeksiyon veya kanser varlığında bile yükseliş gösterir. Ancak immün sistem bozuklukları, gastrointestinal ve kalbin iskemi olmayan hastalıklarıyla ilişkisi gösterilememiştir (18). O nedenle, serum IMA yüksekliğinin sebebinden bahsederken diğer olası sebeplerin ekarte edilmiş olması kesinlikle gereklidir. Biz tüm bu durumları dikkate alarak çalışma dışı bırakılma kriterlerimizi belirledik ve olası serum MDA, IMA düzey değişikliklerini epidural anesteziyle doğru ilişkilendirebilmek adına kontrol grubuna ihtiyaç duyduk. Çalışmamızda, serum MDA ve IMA düzeyleri, sistemik arter dolaşımın kesintiye uğramadığı kontrol grubumuz olan varis ameliyatlarında öngördüğümüz gibi değişmezken, Grup G ve GE'de proksimal aort klempini açmadan önceki iskemi döneminde yükselmeye başladı ve bu yükseklik ancak postoperatif 24. saatte başlangıç düzeyine indi.

Pek çok ilacın serum MDA seviyesinde neden olduğu düşüş, antioksidan etkinlik olarak değerlendirilmiş ve karşılaştırma parametresi olarak kullanılmıştır (11-14). Anestezi pratiğinde kullanılan pek çok ilaç iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkileri açısından araştırılmıştır. Bir anjiotensin II reseptör antagonisti olan losartan ve serbest radikal süpürücü olduğuna ilişkin kanıtlar bulunan N-asetilsistein gibi değişik ilaçlar, anestetik ajanlardan da propofol, ketamin ve sevofluran araştırma konusu olmuş ve olumlu etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir (12, 19-21). Biz bu çalışmada epidural anestezinin iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini araştırdık.

Nöroaksiyal bloklar, spinal seviyede sinir köklerinde efferent otonom blok, sempatik ve bir miktar da parasempatik blok oluşturur. Bu sayede oluşan periferik vazodilatasyon sistemik damar direncini azaltır (2). Demirağ ve ark. (22) yapmış oldukları deneysel çalışmada epidural anestezinin akut pankreatitte mikro dolaşımdaki kan akımında kısmi iyileşme sağlayarak doku nekrozu ve sistemik komp-

likasyon gelişme ihtimalini azaltabileceğine dair veriler elde etmişlerdir. Aortoiliak tıkaçıcı arter hastalığı, özellikle alt ekstremitayı tutan ve değişik damarlarda birtakım fizyopatolojik yapısal değişikliklerle beraber, damar çaplarında daralma ile seyreden bir durum olduğu için, nöroaksiyal blokların mevcut duruma olumlu etkisi olmuş olabilir. Bu etki hem hücre nekrozunun azalması, hem de mikro dolaşımda sağlanan olumlu etki ile iskemi-reperfüzyon hasarının azalmasıyla oluşmuş olabilir düşüncesindeyiz.

Biz, epidural anestezinin etkisini değerlendirirken hastaların kliniklerinde olumlu bir katkısı olup olmadığını tartışabilmek ya da cerrahi yararlanım farkını ekarte edebilmek adına bir klinik takip parametresine de ihtiyaç duyduk ve bu amaçla BKİ'ni kullandık. BKİ, tıkaçıcı arter hastalıklarına bağlı gelişen alt ekstremita iskemisinde kabul gören, güvenilir bir tanı ve tedavi takip parametresidir ve 0,9'un altındaki değerler tanıyı doğrular (23). BKİ'de 0,1 ve üstü artış ise tedavinin anlamlı olduğuna işaret eder, 1 ve üstü değerler ise doğrudan "nabız varlığı" anlamına gelir. Kontrol grubumuz olan varis hastalarının tümünde beklenildiği gibi preoperatif ve postoperatif BKİ değerleri 1'in üzerindeydi, bu yüzden istatistiksel olarak Grup G ve GE ile karşılaştırılmadılar. Preoperatif BKİ değerleri Grup G ve GE'de benzer idi. Postoperatif BKİ değerleri ise klinik bir bulgu/takip parametresi olarak değerlendirildiğinde; hem Grup G, hem de Grup GE'de başarılı aorto-femoral baypas cerrahisinin sonucu olarak postoperatif dönemde alt ekstremitelerde nabızların alınmaya başlamasıyla yükselmisti. Bu yükseklik Grup G ve GE arasında farklılık göstermeyip sadece grup içi karşılaştırmada Grup G ve Grup GE için kendi içinde anlamlı idi. Biz bunu, her iki grup için başarılı cerrahi, nabız varlığı ve benzer klinik prognoz göstergesi olarak değerlendirdik. Bu durumun cerrahi etki, yararlanım farkını ekarte ederek, serum MDA ve IMA düzeylerini yorumlarken iskemi-reperfüzyon mekanizması üzerinden getirdiğimiz yorumlarımızı güçlendirdiğini düşünüyoruz. Serum MDA ve IMA düzeyleri ise Grup GE'de klemp sürecinde daha düşük seyretmiş, operasyonun 6. saatinden itibaren bu farklılık kaybolmaya başlamış, 24. saate geldiğinde de her iki grupta başlangıç düzeyine inmişlerdi. Biz bunu, iskemi-reperfüzyonun bağımsız ele alınması gereken bir konu olduğu, başarılı operasyon ve klinik iyileşmenin sağlandığı durumlarda bile, hücre düzeyinde etkilerinin daha uzun sürebileceği şeklinde yorumladık. Daha uzun klemp ve operasyon süresi, cerrahi yararlanım farklılığı ya da akut komplikasyon gelişmesi gibi durumlarda, epidural anestezinin sağlayabileceği serum MDA ve IMA düşüşünün ne derece klinik anlam taşıyabileceği veya BKİ gibi klinik göstergeler üzerine ne derece etkisinin olabileceği yeni araştırma konuları olabilir.

Sonuç

Bu prospektif çalışma aortoiliak tıkaçıcı arter hastalığı nedeniyle revaskularizasyon cerrahisi uygulanan ve cerrahi sırasında aorta klemp konan hastalarda genel anestezisyeye ilave olarak uygulanan epidural anestezinin iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine olumlu etki yaparak serum MDA ve IMA yükselişini azaltabileceğine işaret etmiştir.

Teşekkür

Yayınımıza; hasta kan örneklerinin bizzat toplanması ve güvenle biyokimya ünitesine nakli konusunda vermiş olduğu önemli katkı için Sn. Dr. Levent Çetin'e teşekkürü borç biliriz.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Drolet P, Girard M. Locoregional neuraxial anesthesia and vascular surgery: the benefits. *Can J Anaesth* 2001; 48: 65-71. [\[CrossRef\]](#)

2. Yagi, K. Assay of blood plasma or serum. *Methods of Enzymology* 1984; 109: 328-31. [\[CrossRef\]](#)
3. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-5. [\[CrossRef\]](#)
4. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF. Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 1617-20. [\[CrossRef\]](#)
5. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinic medicine. In: Armstrong D. Editor. *Free radicals in diagnostic medicine*. New York: Plenum Press; 1994. pp.1-15. [\[CrossRef\]](#)
6. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004; 50: 1656-60. [\[CrossRef\]](#)
7. Troxler M, Thompson D, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic skeletal muscle increases serum ischaemia modified albumin. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 164-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Sehri AO, Sener G, Satiroglu H, Ayanoglu-Dülger G. Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Nephrol* 2003; 16: 75-80.
9. Ohshima T, Yabe Y, Ishiguro N, Iwata H. Effect of dibutyl cyclic adenosine monophosphate on skeletal muscle reperfusion injury in the rat. *Eur Surg Res* 1997; 29: 438-46. [\[CrossRef\]](#)
10. Saricaoglu F, Dal D, Salman AE, Atay OA, Doral MN, Salman MA, et al. Effect of low-dose N-acetyl-cysteine infusion on tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury in arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 847-51. [\[CrossRef\]](#)
11. Erturk E, Cekic B, Geze S, Kosucu M, Coskun I, Eroglu A, et al. Comparison of the effect of propofol and N-acetyl cysteine in preventing ischaemia-reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 279-84. [\[CrossRef\]](#)
12. Turan R, Yagmurdu H, Kavutcu M, Dikmen B. Propofol and tourniquet induced ischaemia reperfusion injury in lower extremity operations. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 185-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Aldemir O, Celebi H, Cevik C, Duzgun E. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1221-5. [\[CrossRef\]](#)
14. Keating L, Bengier JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23: 764-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 216-20. [\[CrossRef\]](#)
16. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 264-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 177-84. [\[CrossRef\]](#)
18. Carles M, Dellamonica J, Roux J, Lena D, Levraut J, Pittet JF, et al. Sevoflurane but not propofol increases interstitial glycolysis metabolites availability during tourniquet-induced ischaemia-reperfusion. *Br J Anaesth* 2008; 100: 29-35. [\[CrossRef\]](#)
19. Ostman B, Michaelsson K, Rahme H, Hillered L. Tourniquet-induced ischemia and reperfusion in human skeletal muscle. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 418: 260-5. [\[CrossRef\]](#)
20. Schug SA. The effect of neuroaxial blockade on peri-operative mortality and major morbidity: an updated meta-analysis. *Anaesth Intens Care* 2005; 17: 382-91.
21. Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001; 234: 560-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Demirag A, Pastor CM, Morel P, Jean-Christophe C, Sielenkämper AW, Güvener N, et al. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 915-20.
23. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002; 136: 873-83.