

İnhalasyon Anestezik Ajanların Erken Postoperatif Dönemde Kardiyak Ritm Üzerine Etkileri

EFFECTS OF INHALATION ANESTHETICS AGENTS ON CARDIAC RHYTHM AT EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Haydar ŞAHİNOĞLU*, Özcan YILMAZ", Ayşegül GÜNAYDIN"*, Levent ALTINTOP****, Nihat TEKTEN*—

- * Doç.Dr.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ABD,
** Yrd.Doç.Dr.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
*** Uzm.Dr.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ABD,
**** Öğr.Gör.Dr.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD,
***** Araş.Gör.Dr.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, SAMSUN

ÖZET

Farklı anestezik maddelerin erken postoperatif dönemde kardiyak ritm üzerine etkilerini araştırmak amacı ile 30 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalara premedikasyon ajanı olarak 40 mg famodin ve 10 mg diazem, induksiyon ajanı olarak pentotal ve kas gevşetici olarak norcuran verildikten sonra O₂ (2 lt/dk)+N₂O (4 lt/dk)+(0.8-1 volüm) halotan (grup I), izofloran (grup II) ve enfloran (grup III) ile anestezie devam edildi. Holter monitör kullanılarak postoperatif dönemde ilk altı saat süre ile kardiyak ritm kayıtları yapıldı. Bu süre içinde oluşan ventriküler prematüre sistol (VPS)'ler, supraventriküler aritmiler, ST segment değişiklikleri, kalp hızının en düşük ve en yüksek değerleri ve QT intervali belirlendi. Bunlar üzerine halotan, izofloran ve enfloranın etki/eri araştırıldı. En sık VPS izofloran anestezisi alanlarda görüldü (%50), daha az olarak enfloran alanlarda (%40), en az ise halotan alanlarda (%10) rastlandı. İstatistik olarak anlamlı fark sadece izofloran ile halotan verilen grub arasında mevcuttu (P<0.05). QTc intervali halotana göre izofloran (P<0.01) ve enfloran verilenlerde (P<0.05) anlamlı olarak daha uzun bulundu. QTc intervali v ile VPS görülme sıklığı arasında korrelasyon mevcuttu (r=0.9). Üç grup arasında diğer bulgular arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak postoperatif ilk saatlerde halotan anestezisi verilenlerde kardiyak ritm bozuklukları enfloran ve izofloran verilenlere göre daha seyrek oluşmakta ve halotan bu dönem için daha güvenilir bir anestezik olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Volatil anestezikler, Halotan, İzofloran, Enfloran, Kardiyak Aritmiler

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:133-137

Anestezi esnasında ortaya çıkan kalp ritm bozuklukları ile ilgili olarak daha önce yapılmış bir çok ça-

Geliş Tarihi: 07.01.1995

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Haydar ŞAHİNOĞLU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ABD, SAMSUN

T Klin J Cardiol 1995, 8

SUMMARY

The effects of halotan, isofluran and enfluran on cardiac rhythm and rate were compared in 30 patients during postoperative 6-hour period. At premedication and induction, famodin, diazepam and pentotal were administered before norcuran then were breathed (0.8-1% volume) halothan (group-1), izofluran (group-2) and enfluran (group-3), in a mixture of N₂O (4 L/min) in O₂ (2 L/min). Cardiac rhythm of patients was recorded with holter monitoring system during postoperative 6-hour period. The incidence of ventricular arrhythmia and supraventricular arrhythmia, in addition to cardiac rate and QT interval were determined. Both ventricular premature contraction (VPC) and supraventricular contraction most commonly occurred in group-2. VPC occurred in group-2 50%, in group-3 40%, in group-1 10%, SVPC in group-2 50%, in group-1 20%, in group-3 10%. There was significant difference between group-2 and group-1 (p<0.05). QTc interval significantly prolonged with izofluran (p<0.01) and enfloran (p<0.05) than with halothan. There was a correlation between QTc interval prolongation and increasing VPC(r=0.9).

In conclusion: Cardiac rhythm disorders were occurred with halotan less than izofluran and enfloran during postoperative period.

Key Words: Anesthetic's, Volatile, Halothan, Enfluran, İzofluran, Cardiac Arrhythmia

T Klin J Cardiol 1995, 8:133-137

ışma mevcuttur.Yapılan çalışmalarda anestezi esnasında %60 oranında ritm düzensizliğinin görüldüğü bildirilmiştir (1,2). Bu konuya ilgi 1900 lü yılların başlarında başlamış, sonraki yıllarda ise inhalasyon anestezilerinin kardiovasküler sistem üzerinde oluşturdukları kompleks etkiler Holter monitör sistemlerinin de kullanılması ile detaylı bir şekilde anaiize tabii tutulmuştur. Bu çalışmaların sonucunda kalp hızında, kalb debisinde,

133

sağ atrium basıncında ve "preload" da düşme olduğu artık bilinmektedir.

Günümüzde kullanılan anesteziik maddelerle anestezi sonrasında hasta bilinci çabuk yerine gelse de bu maddeler subanesteziik dozlarda saatler, hatta günler boyu kanda kalabilir. Bu durum anesteziyi yavaş bırakan yağ dokusundan anesteziik maddelerin kana yeniden salınması nedeniyle olmaktadır. Bu nedenle erken postoperatif dönemde organizmada hala yüksek yoğunlukta anesteziik maddeye raslanmaktadır (3). Bu bilgilere dayanarak biz bu çalışmada halotan, izofloran ve enfloran anesteziisi sonrası postoperatif ilk altı saatlik dönemde Holter monitör kullanılarak; söz konusu ilaçların kalb ritmi, EKG'de ST segment depresyonu ve kalp hızı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Oluşan kardiyak ritim bozuklukları fizyolojik şartlardaki farklılıklara, majör organ sistemlerine ait hastalıklara ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişebilmektedir. Anesteziye bağlı oluşan htm bozuklukları kompleks veya tehlikeli ritim bozuklukları olmasa bile ihmal edilmemelidir. Çünkü bunlar, fizyolojik veya farmakolojik bir bozukluğun dolayısı ile hemodinamide bir bozulma veya tehlikeli aritmilerin habercisi olabilirler.

MATERYAL METOD

Anamnez, fizik muayene, EKG, telekardiografi, kan elektrolitleri ve biokimyasal olarak normal ASA I ve ASA II grubuna giren 18 tanesi kadın, 12 tanesi erkek 30 hasta çalışmaya alındı. Hastalar onar kişilik üç gruba ayrıldılar. Her üç gruba da planlanan operasyondan 45 dakika önce premedikasyon amacı ile 40 mg p.o. famodin ve 10 mg i.m. diazem uygulandı. Bunlara ilaveten indüksiyon ajanı olarak 5-7 mg/kg i.v. pentotal ve entubasyon için 0.1 mg/kg i.v. norcuron verildi. Anesteziye O₂ (2lt/dk)+N₂O (4 lt/dk) + (%0.8-1 volüm) ilk 10 hastaya halotan, ikinci 10 hastaya halotan, ikinci 10 hastaya izofloran, üçüncü 10 hastaya ise enfloran ile devam edildi. Hastalara postoperatif ilk altı saat boyunca Holter monitörü takılarak kardiyak ritim kaydedildi. Holter sonuçları ventriküler ve supraventriküler

aritmiler, iskemik ST değişiklikleri, kalp hızı ve iletim bozuklukları açısından değerlendirildi. 1 cm'lik ST depresyonu pozitif olarak kabul edildi. Ventriküler ve supraventriküler aritmiler, iskemik ST değişiklikleri, kalp hızı ve iletim bozuklukları açısından değerlendirildi. 1 cm'lik ST depresyonu pozitif olarak kabul edildi. Ventriküler ve supraventriküler erken vuru sayısı saatte 10 ve üzerinde olanlar aritmi yönünden pozitif, onun altında olanlar negatif olarak kabul edildi. QT mesafesi ölçüldü, Bazett formülü ile QTc (Bazett formülü QTc=Ölçülen QT/R-R mesafesi) hesap edildi (4,5). Kullanılan anesteziilerin QTc üzerine etkileri hesaplandı. Anestezi süresinin, yaş ve cinsiyetin oluşan ritim bozuklukları ile ilişkiler araştırıldı. Hesaplanan OTc'deki değişikliklerle ventriküler aritmi sıklığı arasında korrelasyon olup olmadığı araştırıldı.

istatistiksel olarak varyans analizi, korrelasyon katsayıları ve iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi yapılarak sonuçlar değerlendirildi.

BULGULAR

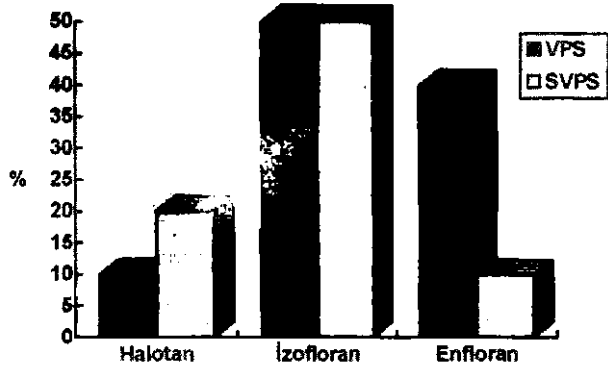
Hastaların yaş ve cins bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Halotan anesteziinin verilme süresi 138±29.078 dk., enfloran anesteziinin verilme süresi 140-37.7 dak., izofloran anesteziinin verilme süresi ise 123+42.23 dak. olup aralarında anlamlı bir fark mevcut değildi (Tablo 1). QTc değerleri halotan verilen grupta 0.41+0.0194 san., enfloran verilen grupta 0.44±0.0244 san. ve izofloran verilen grupta ise 0.44±0.0336 san. olarak bulundu. Halotan alan grup ile enfloran alan grup arasında (P<0.01) ve izofloran alan grup arasında (P<0.05) anlamlı fark varken, enfloran alan grup ile izofloran alan grup arasında anlamlı fark yoktu. Altı saatlik ritim takibi ile belirlenen en düşük kalp hızı halotan verilen hastalarda 61+7.95/dak., enfloran verilenlerde 62.8±11.01/dak. ve izofloran verilenlerde 57.3+5.1/dak. olarak bulundu. Farklar istatistiki açıdan anlamsız olarak bulundu. En yüksek kalp hızı halotan grubunda 126.8+16.86/dak., enfloran grubunda 122.6±23.76/dak. ve izofloran grubunda ise 121.9+20.98/dak. olup, arala-

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların anestezi süresi, yaş ve cinsiyet bakımından dağılımları. (dak.: dakika, K: kadın, E: erkek, AD: anlamlı değil)

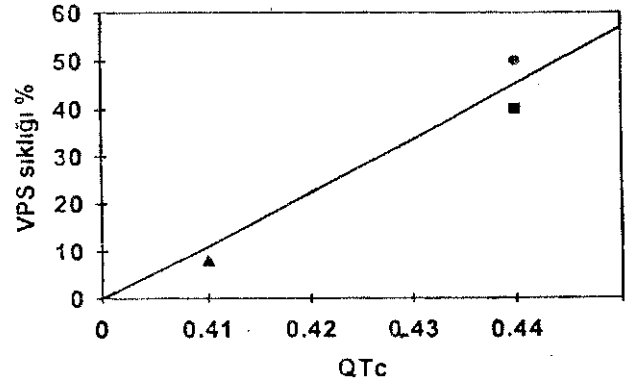
| | HALOTAN GRUP I (N:10) | | İZOFLOLAN GRUP II (N: 10) | | ENFLORAN GRUP II (N: 10) | | |
|------------------------|--------------------------|---|------------------------------|---|-----------------------------|---|--------------------------------------|
| ANESTEZİ SÜRESİ (Dak.) | 138±29.078 | | 123.5±42.23 | | 140.5±37.37 | | I-II: AD I-III AD II-III : AD |
| YAŞ (Yıl) | 35±7.2 | | 38.8±8.2 | | 39.9±6.4 | | I-II : AD I-III AD II-III : AD |
| CİNSİYET | K | E | K | E | K | E | I-II: AD I-III AD II-III : AD |
| | 4 | 6 | 5 | 5 | 4 | 6 | |

Tablo 2. Halotan, Enfloran, İzofloran anestezisi verilen hastalardan postoperatif ilk altı saatte elde edilen Holter sonuçları topluca gösterilmiştir. (VPS: ventriküler erken vuru, SVPS: supraventriküler erken vuru, Dak: dakika, San: saniye, AD: anlamlı değil)

| | HALOTAN GRUP I (N:10) | İZOFLORAN GRUP II (N: 10) | ENFLORAN GRUP III (N: 10) | |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| QTc (San.) | 0.41 ±0.0194 | 0.44±0.0336 | 0.44±0.0244 | I-II : p<0.05 I-III : p<0.01 II-III : p<0.01 |
| VPS | %10 | %50 | %40 | I-II : p<0.05 I-III : AD II-III : AD |
| SVPS | %20 | %50 | %10 | I-II : AD I-III : AD II-III : p<0.05 |
| EN DÜŞÜK KALP HIZI (/Dak.) | 61.2±7.95 | 57.3±5.16 | 62.8±11.01 | I-II : AD I-III : AD II-III : AD |
| EN YÜKSEK KALP HIZI (/Dak.) | 126.8±16.8 | 121.9±20.98 | 122.6±23.76 | I-II : AD I-III : AD II-III : AD |



Şekil 1. Hastalarda görülen VPS ve SVPS oranları (VPS: Ventriküler erken vuru, SVPS: Supraventriküler erken vuru)



Şekil 2. QTc intervali ile ventriküler prematüre vuru (VPS) görüme sıklığı arasındaki ilişki (r=0.9)

rında anlamlı bir fark mevcut değildi. Halotan verilen gruptaki 10 hastanın sadece birinde, izofloran verilen 10 hastanın beşinde, enfloran verilen 10 hastanın dördünde ventriküler erken atım görülmemiştir. Yine halotan verilen grupta iki, izofloran verilen grupta beş ve enfloran verilen grupta sadece bir hastada supraventriküler erken atım görülmüştür. Sayılar küçük olduğu için kantitatif analiz yapılmamıştır. Ventriküler erken vurulara halotan verilen hastaların %10'unda ve 6 saatlik süre içinde 63 adet, enfloran verilenlerin %40'ında ortalama 98 adet ve izofloran verilenlerin ise %50 sinde ortalama 112 adet rastlandı, izofloran ve halotan verilen hastalar ventriküler erken vuruların görüme yüzdeleri bakımından karşılaştırıldığında, istatistiki olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05). Diğer gruplar arasında enfloran alanlarda halotan alanlara göre %30 oranında fazla ventriküler erken vuru tespit edilmesine rağmen istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu. İzofloran ve en-

floran alanlar arasında da anlamlı fark bulunamadı. Hiç bir grup'ta izole ventriküler aritmiler dışında kompleks ventriküler aritmilere rastlanmadı. Üç grupta da ventriküler taşikardi ataklarına rastlanmadı. Supraventriküler erken vurular, halotan verilen gruptaki hastaların %20'sinde ve 6 saatlik takip süresinde ortalama 112 adet, enfloran verilenlerin %10'da ortalama 108 adet ve izofloran verilenlerin %50'sinde ortalama 127 adet bulundu. Bu üç grup arasında sadece enfloran ve izofloran verilen gruplar supraventriküler erken vuruların görüme yüzdeleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu (p<0 05) (Tablo 2, Şekil 1).

Her üç grup içinde anestezi süresi, yaş ve cinsiyet ile QTc, ventriküler erken vuruların sıklığı, supraventriküler erken vuruların sıklığı ve kalp hızı arasında bir ilişki bulunamadı. Sadece QTc ile ventriküler erken vurular arasında korrelasyon mevcuttu (r=0.9) (Şekil 2).

TARTIŞMA

İnhalasyon anesteziyelerinin miyokard üzerine etkileri birçok çalışmada, özellikle hayvanlarla yapılan çalışmalarda halotanın miyokard idaha fazla deprese ettiği bildirilmiştir (7-9). Miyokardın depresyonunda rol oynayan mekanizmalardan biri hücreye Ca girişinin blokajıdır. Ayrıca Ca'nın hücre içine yavaş girişi anormal otomatisitenin oluşum mekanizmalarından biridir. Halotan Ca'nın bu girişini azaltarak otomatisite oluşumunu özellikle Purkinje liflerinde azaltmaktadır (10,11). Bir başka çalışmada ise, köpeklerde halotan, enfloran ve izofloran'ın her üçünü de hücre içine Ca girişini Purkinje hücrelerinde deprese ettiği gösterilmiştir (12). Lynch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise izofloranın halotan'a göre hücre içine Ca girişini daha az deprese ettiği bildirilmiştir (13).

Atlee ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada halotan, izofloran ve enfloran'ın ventriküler iletim zamanını benzer şekilde uzattığı gösterilmiştir (14). Ayrıca enfloran ve izofloran'la daha belirgin ve halotan ile daha az belirgin olmak üzere atrial ve atrioventriküler nodal refrakter periyodları uzattıkları gösterilmiştir (15). Hem ventriküler hem de atrial ve atrioventriküler refrakterlikte ortaya çıkan değişimler "reentry" mekanizmasının oluşumuna ve buna bağlı olarak iritmilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bosnjak ve arkadaşları, bir başka çalışmada halotan, enfloran ve izofloran'ın sinüs düğümü üzerine etkilerini araştırmışlar, aksiyon potansiyelinin 4. ve 0. fazlarında ion akımlarını etkileyerek direkt negatif kronotropik etkiye yol açtıklarını göstermişlerdir (16).

Mevcut bilgiler göstermektedir ki, güçlü inhalasyon anesteziikleri, hem disritmik hem de antidisritmik özelliklere sahiptirler. Turner ve arkadaşları tarafından, deneysel olarak miyokard infarktüsü oluşturulan köpeklerde yapılan çalışmalarda, halotan'ın disritmik ve antidisritmik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (17). Halotan daha önce bahsettiğimiz gibi miyokard iletim zamanını uzatarak "reentry" oluşumunu böylece aritmi oluşumunu kolaylaştırırken, aynı zamanda hücre içine Ca girişini deprese ederek anormal otomatisitenin oluşum mekanizmalarını engellemekte ve bu şekilde antidisritmik özellik göstermektedir. Bu mekanizmalardan biri de triggerid aktivitenin bir şekli olan "delayed afterdepolarization" (DAD)'dır. Enfloran ve izofloranın ise antidisritmik etki gösterdiğini bildiren çalışma ve bilgi yoktur. Halotan, enfloran ve izofloran G_{Tc} yi uzatmaktadır (4). Bu ise anormal otomatisitenin diğer bir şekli olan "early afterdepolarization" un (EAD) oluşumundan sorumlu faktördür. Literatürde üç anestezi ajanla da supraventriküler aritmilerin görülebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Özellikle Atlee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada halotan ve enfloran ile atrial aritmilerin oluştuğu gösterilmiştir (18).

Bizim çalışmamız da kalp hızında yavaşlama açısından her üç anestezi arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamamasına rağmen izofloran verilen hastalarda bradikardi biraz daha fazla görülmüştür. Ha-

lotan verilen sadece bir hastada kalp hızı 50/dk'nın altına düşmüştür. Sinüzal taşikardi ve supraventriküler taşikardi oluşumu bakımından üç ilaç arasında bir fark bulunamamıştır. Ventriküler aritmilerin oluşum sıklığı izofloranla en fazla halotan ile en azdır. Oluşan ventriküler aritmiler genellikle izole ventriküler erken vurulardır. Kompleks ventriküler aritmilere rastlanmamıştır. QTc intervali erken postoperatif dönemde yapılan ölçümlerinde izofloran ve enfloran anestezi verilen hastalarda halotan verilen hastalara göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Bu ise bizim çalışmamızda izofloran ve enfloran verilen hastalarda daha sık ventriküler aritmilerin oluşumunu açıklayabilir. İzofloran ile sık aritmi oluşumu kardiyak iletim hızında oluşturduğu değişiklik ve anormal otomatisitedeki artma ile de ilgili olabilir (19). Halotan ile ventriküler ritm bozukluklarının oranının düşük oluşu daha önce bahsedildiği gibi sahip olduğu antidisritmik özelliklerine bağlanabilir. Ventriküler aritmilere benzer şekilde supraventriküler aritmi en sık izofloran anestezi alanlarda ortaya çıkmıştır. Fakat literatürde bunun sebebini açıklayacak yeterli bilgi yoktur.

Sonuç olarak, hem ventriküler hem de supraventriküler aritmilerin oluşumu izofloran anestezi alanlarda daha sık olarak ortaya çıkmıştır. Enfloran ile daha az olmakla birlikte sık olarak ventriküler aritmiye rastlanmıştır. Postoperatif ilk altı saat içinde bu bulguların elde edilmesi bu ajanların etkilerinin bu dönemde de devam ettiğini göstermektedir. Fakat halotan verilen hastalarda postoperatif dönemde daha az ventriküler aritmi, daha az QTc uzaması ve daha seyrek olarak supraventriküler aritmiler görülmesi, bu anestezi ajanı postoperatif dönem için daha güvenli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Köse Y. Anestezi sırasında ritm bozuklukları. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon 1986; 14. 3-4:89-94.
2. Atlee J.L., Bosnjak Z.J. Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. *ANesthesiology* 1990; 72:347-374.
3. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos yayıncılık, İstanbul 1991; 43-103.
4. Güzeldemir M.E., Bayhan N., Dalkıran S., Pili G. Farklı anestezi ajanlarının anestezi uygulamaları sırasında QT intervali üzerine etkileri. Türk Anesteziyoloji ve reanimasyon. 1990; 18, 4:249-53.
5. Galford R.E. Problems in anesthesiology approach to diagnosis. Little, Brown and Company. Boston. 1992; 107-113
6. Reiz S., Balfors E., Serensen M.B., et al. Isoflurane- a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1983; 59:91-7.
7. Lynch C. Differential depression of myocardial contractility by halothane and Isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 1986; 64:620-31.
8. Rusy B.F., Komai H. anesthetic depression of myocardial contractility a review of possible mechanisms. *Anesthesiology* 1987; 67: 745-«

9. Palmisano B.W, Mehner R.W, Stowe D.F, et all. Direct myocardial effects of halothane and isoflurane. *Anesthesiology* 1994; 81:718-29.
10. Chelly J.E, Rogers K. Hsing E S , et al. Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs, l-verapamil and halothane. *Anesthesiology* 1986 64:560-7.
11. Lynch C, Vogel S, Sperelakis N. Halothane depression of myocardial slow action during anesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72:700-1.
12. Bosnjak Z.J, Rusch N.J. Calcium currents are decreased by halothane, enflurane, and isoflurane in isolated canine ventricular and Purkinje cells. *Anesthesiology* 1988; 69:3 A-452.
13. Lynch C. Effects of halothane and isoflurane on isolated human ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1988; 68:429-32.
14. Atlee J.L, Brownie S.W, Burstrom R.E. Conscious-state comparisons of the effects of inhalasyon anaesthetics on specialized atrioventricular conduction times in dogs. *Anesthesiology* 1986; 64; 703-10.
15. Atlee J.L, Yeager T.S. Electrophysiologic assessment of the effects of entlurane, halothane. and isoflurane on properties affecting supraventricular re-entry in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1989; 71: 941 -95.
16. Bosnjak J.Z, Kampine J.P. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on the SA node. *Anesthesiology* 1983; 58: 314-21.
17. Turner A.L, Bosnjak Z.J, Kampina J.P. Action of halothane on the electrical activity of Purkinje fibers derived from normal and infarcted canine hearts. *Anesthesiology* 1987; 67:619-29.
18. Atlee J.L, Rusy B.F, Kreul J.F, Eby T. Supraventricular excitability in dogs during anesthesia with halothane and enflurane. *Anesthesiology* 1978; 49:407-13.
19. Blitt DC , Raessier K.N, Wightmann MA, et all. Atrioventricular conduction in dogs during anesthesia with isoflurane. *Anesthesiology* 1979; 50: 210-2.