

Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK'te Anestezi ve Perioperatif Bakım

Anesthesia and Perioperative Care in the Cytoreductive Surgery and HIPEC

Uzm.Dr. Dilek Kalaycı, Dr. Abdurrahman Yurtarlan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Uzm.Dr. Özlem Şen, Dr. Abdurrahman Yurtarlan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Doç.Dr. Mustafa Arslan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Yazışma yazarı: Doç. Dr. Mustafa Arslan

mustarslan@gmail.com

ÖZET

Hipertermik intraperitoneyal kemoterapi ve sitoredüktif cerrahi seçilmiş peritoneyal karsinomatozisli olgularda popülaritesi gittikçe artan, etkili multimodal tedavi seçeneklerindedir. Sitoredüktif cerrahi, cerrahi alanın büyük olduğu, kan ve sıvı kaybının fazla olduğu, sıvı sifflerinin görüldüğü, koagülasyon değişikliklerinin meydana geldiği hipertermik intraperitoneyal kemoterapi öncesi uygulanan fazdır ve süre olarak ta uzundur. Hipertermik intraperitoneyal kemoterapi fazı ise önemli hematolojik, hemodinamik ve metabolik değişikliklerin görüldüğü fazdır. Bu cerrahi prosedür anestezi uzmanları için zor bir süreçtir. Anestezistin görevi her fazda meydana gelen patofizyolojik değişiklikleri bilmek ve buna göre perioperatif dönemde önlem almaktır. Bu hastalarda intraoperatif ve postoperatif yakın izlem gerektirir. Primer hastalığın yanı sıra cerrahinin büyüklüğü, anestezik yönetim, verilen sıvı miktarı ve kan transfüzyonu sonuçları etkileyebilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Gittikçe artan sıklıkla yapılmasına rağmen anestezi uygulaması ile ilgili oluşmuş bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu yazıda sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneyal kemoterapide perioperatif anestezik yaklaşım anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Sitoredüktif cerrahi, hipertermik intraperitoneyal kemoterapi, anestezi

ABSTRACT

Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is a major surgical procedure that is being used increasingly frequently in therapeutic option for selected patients with peritoneal surface malignancies. This is more blood and fluid shift and coagulation changes could be seen in cytoreductive surgery phase. It is applied before hyperthermic intraperitoneal chemotherapy phase and process is longer than hyperthermic intraperitoneal chemotherapy phase. Significant hematologic, hemodynamic and metabolic changes have been seen in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy phase. This surgical procedure is quite a difficult process of anesthetists. The task of anesthesiologist is to know during pathophysiological changes occurring in each phase and accordingly take measures in perioperative. These patients require close monitoring of intraoperative and postoperative period. Primary disease as well as the size of the surgical area, anesthetic administration and the amount of fluid and blood transfusion may affect the outcome. There is a need for further work on this issue. There is no consensus gradually formed on anesthesia despite the increasing frequency. In this article, perioperative anesthetic management are described in cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Key words: Cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, anesthesia.

GİRİŞ

Hipertermik intraperitoneyal kemoterapi (HİPEK) ve sitoredüktif cerrahi (SRC) son 20 yılda seçilmiş peritoneyal karsinomatozisli olgularda popülaritesi gittikçe artan, etkili multimodal tedavi seçeneklerindedir. Bu kompleks tedavinin uygulanması sırasında oluşan metabolik ve fizyolojik değişikliklerden dolayı anesteziistlerde perioperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonlar için oldukça dikkatli olmak zorundadırlar. Hastaların seçimi ve tümörün titizlikle çıkarılması en iyi klinik sonuçları elde etmek için zorunludur. Gittikçe artan sıklıkla yapılmasına rağmen anestezi uygulaması ile ilgili oluşmuş bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu yazıda SRC ve HİPEK' te perioperatif anestezi yaklaşım anlatılmaktadır.

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK ilk olarak Sugarbaker tarafından 1995 yılında tanımlanmıştır. Bu teknik ile kolorektal, gastrik, ovaryan ve peritoneyal mezotelyoma gibi farklı kanserlerden kaynaklanan peritoneyal karsinomatozisli olgularda survi ve hayat kalitesi artar. 2008 yılında yapılan 6. Peritoneyal yüzey kanserleri çalıştayında SRC ve HİPEK peritoneyal karsinomatozisli olgularda deneyimli merkezlerde standart tedavi şeklini almıştır. Morbidite % 12 ile % 67.6 arasında değişirken, mortalite % 0 ile % 9 arasındadır. ^(1,2) SRC intraabdominal makroskopik tüm tümörlerin çıkarıldığı pariyetal ve visseral peritonektomi prosedürüdür. Sadece omentektomiden, gastrointestinal trakt, pankreas, dalak, safra kesesi, uterus, overler, karaciğerin bir parçasının ve 2.5 mm'den büyük lenf nodlarının alındığı geniş abdominal rezeksiyonu içerir. SRC cerrahi alanın büyük olduğu, kan ve sıvı kaybının fazla olduğu, sıvı şifitlerinin görüldüğü, koagülasyon değişikliklerinin meydana geldiği HİPEK öncesi uygulanan fazdır ve süre olarak ta uzundur.

Hipertermik intraperitoneyal kemoterapi fazı ise önemli hematolojik, hemodinamik ve metabolik değişikliklerin görüldüğü fazdır. HİPEK tedavisi ile skar dokusu, adezyon ve anastomoz bölgelerinde malign hücrelerin yayılımını önlemek hedeflenir. HİPEK sırasında kullanılan kemoterapötik ajanlar tümör dokusunda maksimum konsantrasyon ile etki ederken normal dokuya etkileri minimaldir; peritoneal sıvıdan plazmaya doğru geçiş ve peritoneal klirensleri yavaştır. HİPEK sırasında 4 adet dren ve ısı probu batın içine yerleştirilir. Bu drenlerden bir tanesi batın içine ısıtılmış perfüzyon ve kemoterapötik ajanı veririrken, diğer üç tanesi ise bu perfüzyon dışarı drene eder. Perfüzyon batın içinde roller pompa aracılığıyla 60-90 dakika döndürülür ve sıcaklık 41-42 dereceye kadar çıkarılır. Ardından kemoterapötik ajan eklenir. HİPEK sırasında taşıyıcı solüsyonların tipi ve miktarı konusunda dikkatli olunmalıdır. Taşıyıcı solüsyon olarak genellikle %5 dekstroza ya da izotonik salin tercih edilir. HİPEK teknik olarak açık ve kapalı olarak uygulanabilir. Çoğu merkez ısı kaybının az olması, dokuya daha iyi penetrasyon sağlanması ve çevre kontaminasyonunun daha az olması nedeniyle kapalı tekniği tercih etmektedir. Açık teknikte ise kemoterapötik ajan daha homojen dağılırken çevre kontaminasyonu daha fazla olmaktadır. HİPEK sırasında sıcaklığının artırılması ile kemoterapötik ajanın tümörosidal etkinliği artırılmakta, hücreler sistemik kemoterapi uygulanmasıyla karşılaştırıldığında 20 kat daha fazla kemoterapötiğe maruz kalmaktadır. Kolon kanserlerinde sistemik kemoterapi ile ortalama 16-24 aylık survi bildirilirken; HİPEK'te 5 yıllık yaşam şansı yaklaşık % 30-45 oranındadır. ^(3,4) Tümörün tipine göre farklı kemoterapötik ajanlar uygulanmaktadır. Yan etkilerine ek olarak uygulama sırasında alerjik reaksiyonlar, bulantı, kusma ya da flushing meydana gelebilir.

Hipertermik intraperitoneyal kemoterapi sırasında kolon kanserlerinde; Oksaliptin+5-Fluorourasil, over kanserlerinde; Sisplatin+Doksorubisin, kolorektal kanserlerde Mitomisin C kullanılmaktadır. Mitomisin C nefrotoksisite, pulmoner toksite yaparken, Sisplatin; Periferik nöropati, miyelotoksisite, nefrotoksisite, Oksaliptin; Nörotoksisite yapabilmektedir. SRC ve HİPEK uygulamasında başarılı sonuçlar için hasta seçimi önemlidir. Kolorektal kaynaklı peritoneyal karsinomatozis tanısı konan hastalardan 3 ve daha az karaciğer metastazı olan, biliyer obstrüksiyonu olmayan ve sistemik kemoterapiye iyi yanıt vermiş olanlar, SRC ve HİPEK tedavisi için en uygun adaylardır. ⁽⁵⁾ SRC ve HİPEK tedavisi aktif kardiyak şikayeti olmayan ya da medikal tedavi ile stabil olan, ekstra-abdominal hastalığı olmayan, yaygın karaciğer metastazı olmayan, retroperitoneal yayılımı olmayan, 70 yaş altı ve peritoneal lezyonu tam ya da tama yakın rezeke edilebilecek hastalara yapılmalıdır. ^(5,6)

PREOPERATİF HAZIRLIK

Hastalar operasyon öncesi ayrıntılı bir fizik muayeneden geçirilmelidir. Rutin preoperatif testlerin yanısıra preoperatif kemoterapötik ajanların özellikle doksorubisinin ve bleomisininin kardiyak ve solunum fonksiyonlarını etkilemelerinden dolayı hastaların kardiyovasküler ve solunum sistemi rezervleri değerlendirilmelidir. Preoperatif renal değerlendirmede üre, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması hastaların intraoperatif ve postoperatif böbrek hasarı açısından önemlidir. İntraoperatif kan kaybının fazla olabileceği ve oluşabilecek koagülasyon değişiklikleri ihtimaline karşın yeterli kan ve kan ürünleri hazırlanmalıdır. Genel anesteziye ilave olarak cerrahiye stres yanıtı azaltılması, intraoperatif opioid tüketimini azaltması, postoperatif ventilasyon gereksinimini azaltması, yoğun bakımda ventilatör gereksinimini azaltması ve postoperatif ağrı tedavisi nedeniyle torakal epidural kateter uygulanabilir. Ancak koagülasyon sisteminde oluşabilecek değişiklikler

nedeniyle epidural hematoma gelişme riski ve hastaların immünsüpresif olmalarından dolayı epidural apse oluşumu gözönünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden bu hastalarda kanama ile ilgili anamnezin yanı sıra kullandığı ilaçlar da gözden geçirilmelidir. Epidural kateter takılması ise deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından uygulanmalıdır. Tüm hastalar major laparotomilerde rutin uygulanan şekilde entübe edilip ventile edilir. Postoperatif dönemde bu hastaların mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyabileceği unutulmamalıdır. İntraoperatif sıvı yönetiminde kullanılmak üzere geniş damar yolu açılmalıdır. Santral venöz kateterizasyon sıvı idamesinin sağlanmasında önem arz eder. Arteriyel kateterizasyon hemodinamik monitorizasyonda kullanılabilir. Kardiyak outputu ölçmek ve sıvı yönetiminde kullanmak için ise *pulse kontur analiz*, transözofageyal ekokardiyografi, özofageyal dopler ya da pulmoner arter kateteri tercih edilebilir.

İNTRAOPERATİF DÖNEM

Volüm durumu (sıvı, protein, kan), koagülasyon değişiklikleri, ısı (hipotermi, hipertermi), kemoterapinin etkileri ve kardiyovasküler stabilite intraoperatif olarak dikkatle izlenmelidir.

SIVI YÖNETİMİ

İntraoperatif dönemde SRC fazında çok ciddi kan ve sıvı kayıpları olmaktadır. Bu kayıplara bağlı olarak hipovolemi, uzamış cerrahiye bağlı hipotermi ve ciddi kanamaya bağlı koagülopatiler bu fazda major problemlerdir. Bu dönemde amaç HİPEK fazında meydana gelen önemli patofizyolojik değişiklikler öncesi normovolemik durumu kristaloid, kolloid ya da kan ve kan ürünleri kullanarak sağlanması ve idame ettirilmesidir. Operasyon sırasında normovolemiyi sağlamak için 6-12 ml/kg/s sıvı replasmanı gerekebilir. Bazı hastalarda ise masif kan transfüzyonu gerekebilir. SRC fazında normovolemiyi sağlamak, HİPEK öncesi kardiyovasküler stabiliteyi ve elektrolit imbalansını düzeltmek, HİPEK fazında ise ortalama arteriyel basıncın bazale göre ± 20 mmHg sinin sağlanması ve yeterli idrar çıkışını sağlamak esas olmalıdır. Saatlik 0.5-1 ml/kg idrar çıkışı, santral venöz basınç (CVP) 'nin 6-8 cm/H₂O civarında tutulması yeterlidir. İdrar çıkışı kontrol edilerek furosemid (ortalama 25 mg) ya da böbrek fonksiyonlarını korumak için düşük doz dopamin kullanılması tavsiye edilmez.⁽⁷⁾ Son on yılda çeşitli çalışmalar göstermiştir ki düşük doz dopamin başlanması böbrek fonksiyonlarını iyileştirmesi üzerine etkisi yoktur.^(8,9) Renal fonksiyonların idame ettirilmesi ve renal zedelenmenin önlenmesi perioperatif sonuçları olumlu etkiler. HİPEK sırasında nefrotoksik kemoterapötiklerin kullanımı, abdominal hipertansiyon ve abdominal sıvı geçişine bağlı intravasküler volüm açığı nedeniyle %1.3- %5.7 hastada akut böbrek hasarı görülmektedir.⁽¹⁰⁾ Böbrek hasarı genellikle multi-faktöriyeldir. Böbrek yetmezliği için majör risk faktörleri; hipovolemi, hipotansiyon, majör cerrahi, nefrotoksik ilaçlar, kan transfüzyonu, sisplatin kullanımı ve sistemik inflamasyondur. Abdominal cerrahilerde sıvı yönetiminde kristaloid ya da kolloid sıvı seçimi tartışmalıdır.⁽¹¹⁾ Kolloidler damariçi onkotik basıncı sağlamak için iyi bir alternatif olabilir. 3.jenerasyon hidroksietil starch solüsyonları (% 6 HES 130/0.4) bu amaçla kullanılabilir. Daha önceki çalışmaların aksine yeni jenerasyon kolloidlerin şiddetli sepsiste bile böbrek fonksiyonları üzerine negatif etkileri gösterilememiştir.(CRYTSMAS çalışması). Aşırı kristaloid kullanımı intestinal ödeme ve mortalitede artışa neden olmaktadır.^(12,13) Kajdi ve arkadaşları kristaloid kullanımının renal fonksiyonlar üzerine negatif etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Buna karşılık HES kullanımının ise renal fonksiyonları önemli ölçüde negatif etkilediğini bildirmişlerdir.⁽¹⁴⁾ Ayrıca *debulking* aşamasında ve asit drenajı esnasında ciddi protein kayıpları olabilmektedir. Bu protein kaybını karşılayabilmek için human albümin ya da taze donmuş plazma replasmanı gerekebilir. Sıvı tedavisi sırasında aşırı sıvı yüklenmesi endotelial glikokaliksin zarar görmesine neden olabilmektedir.⁽¹⁵⁾ Bu yüzden anestezi uzmanı dengeli bir sıvı tedavisi ile hipovolemi ve hipervoleminin etkilerinden hastalarını koruyup, bölgesel ve sistemik perfüzyonun sağlanması ve idame ettirilmesine özen göstermelidirler. Bu hastalarda liberal ya da *restriktif* sıvı rejimi uygulamalarının sonucu nasıl etkilediği bilinmemektedir ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

HEMODİNAMİK ve METABOLİK DURUM

Hipertermik intraperitoneyal kemoterapi fazı hipermetabolik bir süreçtir. Kardiyovasküler ve metabolik çok sayıda parametrede önemli değişiklikler meydana gelir. Bu fazda kalp hızı ve kardiyak output artarken, sıcaklığın artması ile birlikte sistemik vasküler rezistans düşme meydana gelir. Kardiyak outputtaki artış pulmoner arter kateteri ya da transözofageyal ekokardiyografi ile gösterilebilir.^(16,17) Vücudun sıcaklığa ilk tepkisi periferik vazodilatasyondur. Azalan periferik vasküler rezistansa karşılık kardiyak outputu sürdürülebilmek için kalp hızı artar.^(7,16) Swan Ganz kateteri, transözofageyal eko ya da *pulse kontur analiz* gibi invaziv monitorizasyonlar rutin olarak bu hastalarda önerilmemektedir. Ancak kalbin her atımında kardiyak outputu ölçülebilen ,nabız şekli analiz yöntemleriyle ekstravasküler akciğer volümü ya da nonkardiyojenik akciğer ödemi hakkında bilgi sahibi olunabilir. Arteriyel line, CVP ve idrar sondası gibi standart monitorizasyon tekniklerinin yanı sıra, sıvı durumu hakkında bilgi edinmek için kalibrasyon gerektirmeyen arteriyel dalga şekline göre kardiyak output ölçülebilen yeni teknolojiler ile özofageyal eko ya da dopler gibi daha az invaziv yöntemlerden

yararlanılabilir. (7,17) CVP kardiyak önyükün ve volüm durumunun zayıf bir göstergesidir. İntraabdominal olarak uygulanan solüsyon batin içindeki basıncı artırır. Artan intraabdominal basınç diyaframı yukarı doğru iter, fonksiyonel rezidüel kapasite azalır, havayolu basıncı ve CVP artar. (17) HİPEK sırasında ortalama CVP yaklaşık 3-4 mmHg artar. (18) Batin içindeki basınç değişiklikleri kardiyak outputu etkiler. Splenik damar direncinin artması, abdominal kan miktarının azalması venöz dönüşü azaltır. (19,20) Sistemik ve bölgesel perfüzyonun idame ettirilmesinde kan volümü önemli rol oynar. (7) Anestezist için böbrek yetmezliğinin önlenmesi ve sıvı dengesinin sağlanması için kardiyak outputtaki değişiklikleri bilmek önemlidir. Hipotansiyon gelişirse vazoaaktif ilaçlar intraoperatif ve postoperatif dönemde kullanılabilir. Tüm hastalarda kombine metabolik ve respiratuar asidoz gelişebilir. Metabolik asidoz çoğu kez HİPEK fazı öncesi başlar ve HİPEK boyunca devam eder. Bikarbonat seviyesinde düşme, laktat miktarında artma gözlemlenir. Karbondioksit üretimi artarken, sistemik oksijen tüketimi artar. Schmidt ve arkadaşlarının çalışmalarında ortalama oksijen ekstraksiyon oranı (PaO_2/FiO_2) SRC sırasında 60.7 iken, HİPEK 'le birlikte bu oranın 50.9'a düştüğü ve HİPEK sonlandırıldıktan sonra ise en düşük 41.6 olduğu tespit edilmiştir. (18) HİPEK sırasında SRC dönemi ile karşılaştırıldığında intraabdominal basınç artışına bağlı olarak hava yolu basıncı artarken, paralel olarak end-tidal karbondioksit (ETCO₂)'de artmıştır. İntraoperatif dönemde kemoterapi ve sıcaklığın etkisiyle birlikte çeşitli elektrolit bozuklukları gelişebilir. Taşıyıcı solüsyon olarak %5 dekstroz kullanıldığı zaman insülin tedavisi gerektirecek kadar hiperglisemi gelişebilir. Dilüsyonel hiponatreminin serebral ödeme neden olarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir. (21) Ayrıca hemodinamik durumda kemoterapötik ajanların indüklediği kardiyak yan etkiler de göz ardı edilmemelidir. Literatürde sisplatinin intraperitoneyal uygulanması sonrası amiodorona dirençli ventriküler taşikardi gelişen bir olgu sunumu da bulunmaktadır. (22)

ISI DENGESİNİN SAĞLANMASI

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK sırasında vücut sıcaklığında önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Bu yüzden tüm hastalara rutin ısı monitorizasyonu uygulanmalıdır. Özofagiya, rektal, vezikal ya da timpanik ısı probu tercih edilebilir ve sürekli ısı monitorizasyonu sağlanmış olur. SRC sırasında önemli miktarda kan kaybı olmaktadır. Hemodinamik olarak stabilize sağlamak amacıyla sıvı ve kan transfüzyonu uygulanmaktadır. Ancak cerrahi alanın oldukça büyük olması, verilen sıvıların ısıtılmaması ve ısı kaybı nedeniyle SRC fazı sırasında hipotermi beklenebilmektedir. Bu aşamada sıvıların ısıtılarak verilmesi, hastanın blanketler yardımı ile ısıtılması ile ısı kaybı azaltılabilir. ısı dengesinin sağlanması ile hipotermi koagülasyon ve hemostaz mekanizmalarına etkileri de önlenmiş olur. (23) Ayrıca antiinflamatuvar süreç, metabolik denge ve nörolojik durum da hipotermi zararlı etkilerinden korunmuş olur.

Hipertermik intraperitoneyal kemoterapi süresince intraperitoneyal uygun sıcaklığı elde etmek için uygulanan hipertermi süresi ve sıcaklık tartışmalıdır. Optimal sıcaklıkta farklı uygulamalar mevcuttur. Literatürde 40 derece ile 45 derece arasında değişen protokoller bulunmaktadır. HİPEK sırasında sıklıkla kullanılan ilaçlar 50 dereceye kadar kimyasal stabilitelerini korumaktadır. Sitotoksik ajanların hipertermi ile birlikte tümörosidal aktiviteleri 39 derece ve üstünde artmaktadır. HİPEK sırasında ısıtılmış perfüzyonun intrabdominal kaviteye verilmesiyle birlikte ortalama vücut ısısında da artış olmaktadır. Uygulamayla birlikte hastalarda vücut ısısı 40.5 dereceye kadar çıkmaktadır. (17,18) Ancak; ısı klinik olarak kabul edilebilir sınırlarda kalmaktadır. (24) Kamal ve arkadaşlarının çalışmalarında ise HİPEK fazında aktif soğutma uygulanmasına rağmen hastalarının %18 'inde vücut sıcaklığı 39 derece ve üstüne çıkmıştır. (25) Hipertermi aşamasında oksijen tüketiminde artma, kalp hızında ve ETCO₂ miktarında artma, metabolik asidoz ve arteriyel laktat miktarında artma gibi metabolik değişiklikler görülür. Bu yüzden uzun süreli hipertermi uygulamalarında vücudun ısısını azaltmak için soğutma sistemleri kullanmak gerekir. Ayrıca anestezistin HİPEK boyunca ventilasyon parametrelerinde değişiklik yaparak metabolik dengeye etki etmesi de gerekebilir. Ne yazık ki hayvanlarda veya insanlarda hipertermi süresinin artması konusunda sistematik bir çalışma yoktur. Uzun süreli hipertermi ve anestezik ajanlarla etkileşimleriyle ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilindiği üzere ısı nöromusküler ilaçların etki sürelerini etkiler. Karaciğerdeki aktif transport işlemi ısı bağımlıdır ve hipotermi ile bu işlem inhibe olur. Veküronyumun etki süresi bu yüzden hipotermide uzar. (26) Atrakuryumunda 30 derecede kardiyopulmoner bypass sırasında kas gevşemesini sağlamak için gerekli olan dozun %35 oranında azaldığı tespit edilmiştir. (27) Bu azalmanın nedeni multifaktoriyeldir. Hofmann eliminasyonu ısı ve pH bağımlı bir süreçtir. Ayrıca ısı ile birlikte karaciğer ve böbrekten ekstraksiyonu da etkilenmektedir. (27) Hipertermi sırasında ise veküronyumun etki süresi ile ısı arasında *lineer* bir ilişki bulunmazken; atrakuryumda *lineer* bir ilişki bulunmuştur. Atrakuryumun hipertermi ile birlikte etki süresinde kısalma meydana gelmiştir. (28) Adachi ve ark. yaptığı çalışmada ise hipertermik dönemde veküronyum potensinde azalma tespit edilmiştir. HİPEK sırasında kas gevşeticilerin efektif kullanımı açısından nöromusküler monitorizasyonun uygulanması önerilmektedir. (29). Kas gevşeticiler ve hipertermi ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KOAGÜLASYON

Sitoredüktif cerrahi gibi major cerrahilerde önemli miktarda kan kaybı olmaktadır. Bu hastaların yaklaşık yarısına intraoperatif dönemde, hastaların üçte birine ise postoperatif dönemde kan ve taze donmuş plazma replasmanı gerekmektedir.⁽¹⁸⁾ Literatürde operasyon süresinin 9 saatten uzun olması, preoperatif INR değerinin 1.2 den yüksek olması ve preoperatif hemoglobin değerinin 12.5 gr/dl den daha az olması, intraoperatif kan transfüzyonu için önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir.⁽³⁰⁾

Kanser cerrahisinde kan transfüzyonu artmış morbidite ve mortalite ile birlikte. Bu yüzden cerrahi kanamanın kontrolü ve koagülasyon bozukluklarının erken tanınması ve tedavisi önemlidir.⁽³¹⁾ Banka kanı ile karşılaştırıldığında daha fizyolojik pH da, daha fazla 2,3 difosfogliserat içeren, potasyum miktarının daha az olduğu, eritrosit morfolojisinin daha düzgün ve yaşam süresinin daha uzun olduğu, ışınlanarak kanser hücrelerinden uzaklaştırılarak yapılan olog kan transfüzyonu kan kaybının replasmanında alternatif olabilir.^(32,33) Kan kaybı sadece cerrahi nedenlerle değildir. Kanamaya da yatkınlık artmıştır. Bu yatkınlığın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bu yatkınlık ta geniş sıvı şiftlerinin ve döngüsünün olması, protein kaybının olması, tümör yükü ve hipertermik kemoterapi uygulaması sorumlu olabilir. Artmış olan koagülasyon bozukluğunu saptamada laboratuvar testleri yardımcı olabilir. INR de uzama, antitrombin III ve fibrinojen seviyelerinde azalma, aktive parsiyel tromboplastin seviyelerinde artma ve trombosit sayısında azalma tespit edilebilir.⁽¹⁸⁾ Ek olarak bazı koagülasyon faktörlerinin azalması örneğin faktör 13, standart laboratuvar testleri ile tespit edilemeyebilir.⁽¹⁸⁾ Bu yüzden tromboelastometri kullanımı yararlı olabilir.

POSTOPERATİF YÖNETİM

Postoperatif dönemde tüm hastalar hemodinamik ve solunum parametreleri, asit-baz dengesi, ve organ fonksiyonları stabilize edilinceye dek postoperatif yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Hastaların yoğun bakımda kalma süreleri değişkendir. Bu sürede hastanın yaşı, komorbid hastalık varlığı, verilen sıvı ve kan miktarı, cerrahinin büyüklüğü etkilidir. Hasta genç ve *komorbid* bir hastalığı yoksa bu süre kısadır. Çeşitli çalışmalarda ortalama kalış süresi 4.4 (2-10) gün olarak belirtilmiştir.⁽²⁵⁾ Hastaların çoğu diyafragmatik yaralanma, unstabil hemodinami ya da ventilasyon problemlerinden dolayı operasyon bitiminde ekstübe edilemez ve postoperatif mekanik ventiasyon takibi gerekebilir. Bu hastalarda genel durum stabilize edildikten sonra erken dönemde ekstübasyon düşünülmelidir. Arakelian ve arkadaşları ekstübasyon sonrası CPAP uygulanmasının yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.⁽³⁴⁾ Solunum sistemi komplikasyonlarını önlemek için antibiyotik profilaksisi, erken dönemde fizyoterapi, yeterli ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Atektazi, plevral efüzyon, pulmoner ödem, pnömoni ve pnömotoraks gibi torasik komplikasyonlar bazı literatürlerde %86 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir.⁽²⁵⁾

Postoperatif ilk 72 saat içinde yüksek sıvı kaybı halen devam etmektedir ve yakın takip gerektirir. ^(3,35,36) Sıvı kaybı çoğunlukla nazogastrik ve drenlerden olmaktadır. Literatürde postoperatif 6. Güne kadar nazogastrikten günlük yaklaşık 1000 cc gelen vaka serileri bulunmaktadır.⁽²⁵⁾ Hemodinamik değişiklikler, CVP, serum elektrolitleri, idrar çıkışı ile sıvı tedavisi düzenlenmelidir. Kan ve kan ürünleri transfüzyonuna ise hemoglobin düzeyi, hemotokrit miktarı ve koagülasyon parametreleri takip edilerek karar verilmelidir. Onkolojik cerrahide kan transfüzyonu artmış morbidite ve mortalite ile birlikte.^(31,37) Kajdi ve arkadaşlarının çalışmaları ise artmış transfüzyon ihtiyacı ile majör komplikasyon riskinin arttığını destekler niteliktedir.⁽¹⁴⁾ Kanama miktarının ve sıvı şiftinin fazla olmasından ötürü kristaloid, kolloid ya da kan ürünleri ile efektif dolaşım volümü sağlanmaya çalışılır. Gerekli ise inotropik ajanlar, vazopressörler de kullanılabilir.⁽¹⁴⁾ Protein kaybından dolayı albumin seviyelerinde düşme beklenebilir ve replasman gerekebilir.⁽³⁸⁾ Hastaların büyük çoğunluğunda postoperatif 1. ve 2. günlerde vücut sıcaklığının 37.7 ile 37.9 arasında seyrettiği ve sonrasında normalize olduğu gözlemlenmiştir.⁽²⁵⁾ Baratti ve arkadaşları ise sepsis bulguları olmamasına rağmen hastaların bazılarında postoperatif 10 gün boyunca sıcaklığın 38 dereceye kadar yükseldiğini rapor etmişlerdir. ⁽³⁹⁾

Hipertermik intraperitoneyal kemoterapi sırasında farklı kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır. Kullanılan ajanlara göre postoperatif dönemde kemik iliği depresyonu, kalp, karaciğer ve böbrekte toksisite gözlemlenebilir. ^(40,41) Doksorubisine bağlı miyokardiyal depresyon, bleomisine bağlı pulmoner fibrozis, sisplatinine bağlı ise böbrek yetmezliği gözlemlenebilir. İntraoperatif koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu ve eksilmesi ile birlikte INR 'de postoperatif dönemde uzama ve taze donmuş plazma verilmesi gerekebilir. Ayrıca karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ta postoperatif dönemde görülebilir. Hastanemizde alınan 36 hastanın kayıtları incelendiğinde hastaların preoperatif ve postoperatif Htc,Hb ve platelet değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı . Postoperatif tüm hastalarda beyaz küre değerlerinde ise yine preoperatif ve postoperatif 1.günde fark gözlemledik. Hastalarımızın tümünde kreatin değerlerinde farklılık gözlemlenmedi.Bunu kullanılan sisplatin dozunun uygun aralıkta olmasına ve yeterli sıvı dengesi sağlanmasına bağlamaktayız. Bu hastalarda intraoperatif dönemden başlayarak yeterli hidrasyonun ve idrar çıkışının sağlanması, kaybedilen kan ürünlerinin yerine

konulması ve düzenli laboratuvar takibinin yapılmasının gelişebilecek komplikasyonları önlemede etkili olabileceğini düşünmekteyiz

Bu hastalarda postoperatif ağrı ve yönetimi de önem arz eder. Torakal epidural kateter takılması ile lokal anestetik ve opioid infüzyonu ile etkin analjezi sağlanabilir. Ayrıca, erken ekstübasyon, mobilizasyon, postoperatif pulmoner komplikasyonların azaltılması ve kronik ağrı sendromu gelişimi de azaltılmış olur. İntravenöz opioid kullanımının azalması ile barsak atonisi ve solunum depresyonu riski gelişmesi önlenir.^(42,43) Ancak gelişebilecek olan trombositopeni ve koagülasyon faktörlerinin eksikliğine bağlı spinal hematoma riski akılda tutulmalıdır.⁽⁴⁴⁾ Kajdi ve arkadaşlarının bir hastasında ise dekompresyon cerrahisi gerektirecek epidural kitle tespit edilmiştir.⁽¹⁴⁾ Biz de hastalarımızın sadece 9 tanesine torakal epidural kateter taktık ve herhangi bir komplikasyon gözlemedik.

SONUÇ

Hipertermik intraperitoneyal kemoterapi ile SRC seçilmiş hastalarda standart tedavi haline gelen majör hemodinamik ve metabolik değişikliklerin olduğu yüksek riskli bir cerrahi prosedürdür. Bu genişletilmiş cerrahi anestezi uzmanları içinde oldukça zor bir süreçtir. Hastalarda ciddi sıvı şifleri, kan ve protein kaybı, hipermetabolik durum ve artmış intraabdominal basınç mevcuttur. Anestezistin görevi her fazda meydana gelen patofizyolojik değişiklikleri bilmek ve buna göre önlem almaktır. SRC fazında geniş sıvı şifleri olduğundan dolayı normovolemi sağlamak ve idame ettirmek, HİPEK fazında ise artmış metabolik aktiviteyle ve gelişen koagülasyon değişiklikleri ile ilgili önlem almak esastır. Sürekli intraoperatif ve postoperatif yakın izlem gerektirir. Primer hastalığın yanı sıra cerrahinin büyüklüğü, anestezi yönetimi, verilen sıvı miktarı, kan transfüzyonu sonuçları etkileyebilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Elias D, Honore C, Ciuchendea R, Elias D, Honoré C, Ciuchendea R,, et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2008;95:1164–71.
2. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, van Slooten GW, van Coevorden F, et al. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2001;88:458–63.
3. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27:681–85.
4. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63–8.
5. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al; Society of Surgical Oncology Annual Meeting. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol* 2007;14:128-33.
6. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Anesth Analg* 2008;106:685-12.
7. Cafiero T, Di Iorio C, Di Minno RM, Sivoletta G, Confuorto G. Noninvasive cardiac monitoring by aortic blood flow determination in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy. *Minerva Anestesiologica* 2006; 72:207–15.
8. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–31.
9. Karthik S, Lisbon A. Low-dose dopamine in the intensive care unit. *Semin Dialysis* 2006; 19:465–71.
10. Kusamura S, Baratti D, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Costanzo P, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2550-58
11. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109:723–40.
12. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistran BR. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med* 1990; 18:728–33.
13. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL . A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.

14. Kajdi ME, Beck-Schimmer B, Held U, Kofmehl R, Lehmann K, Ganter MT. Anaesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of a single centre three-year experience. *World J Surg Oncol* 2014 May 1;12:136
15. Rehm M, Zahler S, Lötsch M, Welsch U, Conzen P, Jacob M, et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 2004; 100:1211–23.
16. Shime N, Lee M, Hatanaka T. Cardiovascular changes during continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *Anesth Analg* 1994; 78:938–42.
17. Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open 'coliseum technique'. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:296–300.
18. Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008;63:389-95.
19. Bickel A, Arzomanov T, Ivry S, Zveibl F, Eitan A. Reversal of adverse hemodynamic effects of pneumoperitoneum by pressure equilibration. *Arch Surg* 2004; 139:1320–25.
20. Mertens zur Borg IR, Lim A, Verbrugge SJ, IJzermans JN, Klein J. Effect of intraabdominal pressure elevation and positioning on hemodynamic responses during carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic donor nephrectomy: a prospective controlled clinical study. *Surg Endosc* 2004; 18:919–23.
21. Rueth NM, Murray SE, Huddleston SJ, Abbott AM, Greeno EW, Kristein MN, et al. Severe electrolyte disturbances after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: oxaliplatin versus mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 2011;18:174-80.
22. Thix CA, Königsrainer I, Kind R, Wied P, Schroeder TH. Ventricular tachycardia during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2009; 64:1134–36.
23. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost* 1994; 71:633–40.
24. Kanakoudis F, Petrou A, Michaloudis D, Chortaria G, Konstantinidou A. Anaesthesia for intra peritoneal perfusion of hyperthermic chemotherapy. Haemodynamic changes, oxygen consumption and delivery. *Anaesthesia* 1996;51:1033-6.
25. Kamal JM, Elshaikh S M, Nabil D, Mohamad MA. The perioperative course and anesthetic challenge for cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Egyptian J Anaesthesia* 2013;29:311-18.
26. Caldwell JE, Heier T, Wright PMC, Lin S, McCarthy G, Szenohradszky J, et al. Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology* 2000;92:84–93.
27. Flynn PJ, Hughes R, Walton B, Jothilingam S. Use of atracurium infusions for general surgical procedures including cardiac surgery with induced hypothermia. *Br J Anaesth* 1983;55:135–8S.
28. Jonker G, Hoogenboom LJ, van Ramshorst B, Bruins P. Atracurium during induced hyperthermia. *J Anesth* 2009;23(3):442-4.
29. Adachi T, Shinomura T, Nomura R. Duration of vecuronium induced neuromuscular blockade is shortened during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Br. J. Anaesth* 2003;91:160-1
30. Saxena A, Yan TD, Chua TC, Fransi Sal, Almohaimeed K, Ahmed S, et al. Factors for massive blood transfusion in cytoreductive surgery: a multivariate analysis of 243 procedures. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2195–203.
31. Theusinger OM, Spahn DR, Ganter MT. Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:305–12.
32. Hansen E, Knuechel R, Altmeppen J, Taeger K. Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. *Transfusion* 1999; 39:608–15.
33. Hansen E, Bechmann V, Altmeppen J. Intraoperative blood salvage with irradiation of blood in cancer surgery: answers to current queries. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37:740–44.
34. Arakelian E, Gunningberg L, Larsson J, Norlén K, Mahteme H. Factors influencing early postoperative recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:897–03.
35. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multiinstitutional experience. *J Clin Oncol* 2009; 27:6237–42.
36. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2426–32.
37. Dixon E, Datta I, Sutherland FR, Vauthey JN. Blood loss in surgical oncology: neglected quality indicator? *J Surg Oncol* 2009, 99:508–12.
38. Cooksley TJ, Haji-Michael P. Postoperative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and Heated Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 2011; 9:169.

39. Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra M, Deraco M. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2(1):36–3.
40. Miao N, Pingpank JF, Alexander HR, Royal R, Steinberg SM, Quezado MM, et al. Cytoreductive surgery and continuous hyperthermic peritoneal perfusion in patients with mesothelioma and peritoneal carcinomatosis: hemodynamic, metabolic, and anesthetic considerations. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):334–44.
41. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003;10:863–9.
42. Zielmann S, Grote R. The effects of long-term sedation on intestinal function. *Anaesthetist* 1995; 44 (Suppl 3):549–58.
43. Blumenthal S, Min K, Nadig M, Borgeat A. Double epidural catheter with ropivacaine versus intravenous morphine: a comparison for postoperative analgesia after scoliosis correction surgery. *Anesthesiology* 2005; 102:175–80.
44. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996;43:1260–71.