

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA MARUZ KALAN
TAVŞAN KALBİNDE EPİDURAL UYGULANAN SUFENTANİL'İN
KORUYUCU ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

Dr. Bülent SAY

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2012

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA MARUZ KALAN
TAVŞAN KALBİNDE EPİDURAL UYGULANAN SUFENTANİL'İN
KORUYUCU ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

Dr. Bülent SAY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR

KONYA, 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimizde büyük emekleri olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Doç.Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra SARITAŞ, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN, Yrd. Doç. Dr. Alper KILIÇASLAN, Yrd. Doç. Dr. Funda GÖK'e, asistanlığım esnasında ekip ruhu ile özveri içinde beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez yapım aşamasında desteğini esirgemeyen Dr.Yasin TİRE'ye, ayrıca histopatolojik değerlendirmeler için Yrd. Doç. Dr. H.Hasan ESEN ve biyoistatistiksel incelemeler için Dr. Fatih KARA'ya, Deneysel Tıp Araştırma Merkezi personellerine ve klinik sekreterimiz Fatma SİYAHGÜL'e teşekkür ederim.

Yetişmemde hiçbir zaman desteklerini, özverilerini ve sevgilerini esirgemeyen rahmetli anne-babama ve bana eksikliklerini hissettirmeyen değerli kardeşlerime, hayat arkadaşım, kıymetli eşim Kısmet'e ve ilgiye ihtiyaçları olduğu dönemde yeteri kadar ilgilenemediğim kızım Nehir ve oğlum Osman'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Aralık 2012

Dr. Bülent SAY

ÖZET

İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA MARUZ KALAN TAVŞAN KALBİNDE EPİDURAL UYGULANAN SUFENTANİL'İN KORUYUCU ETKİSİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)

BÜLENT SAY, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2012

Amaç: Opioidlerin iskemik hasara karşı miyokardiyal koruma sağladığını gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur. Sistemik ve intratekal opioid uygulamaları miyokardiyal iskemi reperfüzyon modelinde iskemi boyutunu azaltır. Kalp cerrahisinde, yüksek torakal epidural anestezi uygulamalarında opioid kullanımı mevcuttur. Sufentanil çok yüksek lipid çözünürlüğü ve oldukça yüksek opioid reseptör aktivitesine sahip mü opioid reseptör agonistidir. Çalışmamızda epidural yoldan uygulanan 5 µg sufentanilin miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarına karşı miyokardiyal infarkt boyutunu azaltıp azaltmayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, 40 adet New Zeland cinsi beyaz erkek tavşan kullanıldı. Kontrol grubunda 1 tavşan cerrahi hazırlık sırasında kanama nedeniyle kaybedildi. Çalışma 39 denekle sorunsuz bir şekilde tamamlandı. Kontrol (Grup 1, n=9), iskemi (Grup 2, n=10), epidural 5 µg sufentanil (Grup 3, n=10) ve iskemi+epidural 5 µg sufentanil (Grup 4, n=10) grup olarak rastgele 4 gruba ayrıldı. Sol torakotomi ile sol koroner artere 30 dk. iskemi ve ardından 120 dk. süre ile reperfüzyon uygulandı. Tavşanlar sakrifiye edildikten sonra, kalpler iskemik zonları belirlemek için çıkarıldı. İnfart büyüklüğü, %1'lik 2,3,5-Triphenyl tetrazolium chloride boyası ile risk altındaki alanların yüzdesi olarak belirlendi. İskemi reperfüzyon boyunca hemodinamik veriler kaydedildi.

Bulgular: İskemi öncesi epidural uygulanan sufentanil ile infarkt boyutu azaldı. İnfarkt boyutu, iskemi+epidural sufentanil uygulanan grup (%35,48±7,88) ile iskemi grubu karşılaştırıldığında (%46,07±7,61) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,007). Ortalama arter basınçları gruplar arasında benzerdi. Kalp atım hızı, grup 1 ve 4 arasında farklı idi (p<0,05). Grup içi karşılaştırmalarda kontrol kalp atım hızı değeri; grup 1'de; kontrol-120. dk., grup 2'de; kontrol-30. dk., kontrol-60. dk. ve kontrol-120. dk. değerleri istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0,05), diğer gruplarda anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: Epidural yoldan uygulanan sufentanil, iskemi reperfüzyon sırasında oluşan miyokardiyal hasara karşı koruyucu etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: sufentanil, epidural, iskemi-reperfüzyon hasarı, miyokardiyal koruma.

ABSTRACT

EPIDURAL APPLIED SUFENTANIL'S PROTECTIVE EFFECT ON RABBIT HEART EXPOSED TO ISCHEMIA REPERFUSION INJURY.(EXPERIMENTAL STUDY)

BÜLENT SAY, DISSERTATION, KONYA, 2012

Aim: There are some experimental studies show that opioids provides myocardial protection against ischemic injury. Systemic and intratekal opioid applications decrease ischemia extent on myocardial ischemia reperfusion model. High thoracic epidural opioid applications have been used at cardiovascular surgery anesthesia. Sufentanil is a mü opioid reseptor agonist which has a very high lipid solubility and fairly high opioid receptor activity. In our study we aimed to evaluate 5 µg epidural sufentanil application against myocardial ischemia reperfusion injury, whether decreases the myocardial infarct extent or not.

Material and Methods: İn this study fourty New Zeland type male rabbits have been experienced. In control group one rabbit when surgery preparation died due to bleeding. The study completed seamlessly with 39 rabbits. This experiment randomly divided into 4 groups. The groups are control (Group 1, n=9), ischemia (Group 2, n=10), 5 µg epidural sufentanil (Group 3, n=10) and ischemia+5 µg sufentanil (Group 4, n=10). 30 min ischemia to the left coronary artery via left thoracotomy then 120 min reperfusion applied. After rabbits had been sacrificed, hearts of rabbits excised in order to determine ischemic zones. With 2,3,5-Triphenyl tetrazolium chloride dye infract area determined as percent of areas at risk. Hemodynamic data were recorded during ischemia reperfusion period.

Results: Infarct extent decreased with epidural sulfentanil which applied before ischemia. Application of epidural sufentanil before ischemia, infarct extent (%35,48±7,88) decreased compared to ischemia group (%46,07±7,61) (p=0,007). Mean arterial pressure was similar between groups. There was difference between group 1 and group 4 with regard to heart rate (p<0,05). When groups evaluated according to initial value; in group 1; control-120. min, in group 2; control-30. min, control-60. min, and control-120. min values were statistically significant (p<0,05), but comparison other groups time differences were not sigificant (p>0,05).

Conclusion: Epidural sufentanil has significant protective effect on myocardium during ischemia reperfusion period.

Key words: sufentanil, epidural, ischemia reperfusion injury, myocardial protection

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELEr ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon (İ/R)	2
2.1.1. İ/R hasarı.....	2
2.1.2. İskeminin patofizyolojisi.....	2
2.1.3. Miyokardiyal İ/R sırasında serbest radikal oluşumu.....	4
2.1.4. Miyokardiyal İ/R sırasında süperoksit kaynakları.....	5
2.1.5. Serbest radikal aracılı hasar.....	5
2.1.6. Miyokardiyal İ/R'de inflamasyonun rolü.....	6
2.1.7. Kalp cerrahisi sırasında koruyucu stratejiler.....	7
2.2. Miyokardiyal İskemiye Karşı Korunma Mekanizmaları.....	7
2.2.1. Miyokardiyal önkoşullama	7
2.2.1.a. İskemik önkoşullama.....	7
2.2.1.b. Farmakolojik önkoşullama.....	10
2.2.1.c. Anestezik ajanlar ile önkoşullama.....	11
2.2.2. İskemik postconditioning.....	13
2.3. Nöroaksiyal Bloklar.....	13
2.3.1. Epidural anestezi.....	13
2.3.1.1. Tarihçe.....	14
2.3.1.2. Anatomi.....	14
2.3.1.3. Epidural aralığı tanıma yöntemleri.....	15
2.3.1.4. Epidural anestezi endikasyonları.....	15
2.3.1.5. Epidural anestezi kontrendikasyonları.....	15
2.3.1.6. Epidural anestezi komplikasyonları.....	16
2.3.1.7. Epidural anestezinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	16
2.4. Opioidler.....	17
2.4.1. Etki mekanizmaları.....	18
2.4.2. Opioid reseptörleri.....	18
2.4.3. Opioidlerin sistemler üzerine etkileri.....	19
2.4.4. Epidural opioidler.....	20
2.4.4.1. Epidural opioidlerin yan etkileri.....	20
2.4.5. Opioidlerin İ/R üzerine etkileri.....	21
2.4.6. Sufentanil.....	21
2.4.6.1. Farmakokinetik özellikleri.....	21
2.4.6.2. Farmakodinamik özellikleri	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Opium ve türevleri

Tablo 4.1. Grupların ağırlıkları (Ort±SD)

Tablo 4.2. OAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD)

Tablo 4.3. KAH değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD)

Tablo 4.4 SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD)

Tablo 4.5. Vücut ısı değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD)

Tablo 4.6. İnfarkt alanların yüzdesi (Ort±SD)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İskemik önkoşullama ile kardiyak korunma

Şekil 2.2. Korumanın iki fazını gösteren şema

Şekil 2.3. İskemik postconditioning ile kardiyak korunmanın şematize edilmesi

Şekil 2.4. Sufentanilin kimyasal yapısı.

Resim 3.1. Cerrahi hazırlık.

Resim 3.2. Sağ karotis arter kateterizasyonu, trakeotomi, endotrakeal tüp yerleştirilmesi ve ventilatör bağlantısı.

Resim 3.3. Monitorizasyon sonrası normal EKG

Resim 3.4. İskemi uygulanmasını takiben EKG trasesinde ST elevasyonun gözlenmesi.

Resim 3.5. LAD trasesine plastik damar klempi yerleştirilerek iskeminin uygulanması.

Resim 3.6. Kaudal epidural kateter yerleştirilmesi

Resim 4.7. Normal miyokardiyal kas liflerinin görüntüsü (hematoksilen&eozinx100)

Resim 4.8. İskemik değişiklik sonucu kas hücrelerinde hidropik vakuoller ve dejenerasyon (hematoksilen&eozinx100).

Grafik 4.1. İnfarkt alanların yüzdesi.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

μ	: Mü
μg	: Mikrogram
ATP	: Adenozin Trifosfat
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Ca^{+2}	: Kalsiyum
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
IL	: İnterlökin
I/R	: İskemi-Reperfüzyon
KAH	: Kalp Atım Hızı
LAD	: Sol Anterior İnen Arter
NO	: Nitrik Oksit
O_2	: Oksijen
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
OH^-	: Hidroksil Radikali
PKC	: Protein Kinaz C
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNF- α	: Tümör Nekrotizan Faktör-alfa
TTC	: Triphenyl Tetrazolium Chloride
mPTP	: Mitokondriyal Permabilite Geçiş Poru
H^+	: Hidrojen
O_2^-	: Süperoksit Anyon Radikalleri
TLR	: Toll-like Reseptörler
MI	: Miyokard infarktüsü
GPCRs	: G-Protein-Kenetli Reseptörler
K_{ATP}	: ATP Bağımlı Potasyum
sn	: Saniye
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TEA	: Torakal Epidural Anestezi
TLR	: Toll-like Reseptörler
TNF- α	: Tümör Nekrotizan Faktör-alfa
TTC	: Triphenyl Tetrazolium Chloride
δ	: Delta
ϵ	: Epsilon
κ	: Kappa
σ	: Sigma

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner kalp hastalığının günümüzde hala bir numaralı ölüm sebebi olması biz hekimleri iskemik kalp hastalıkları tedavisinde bilinen stratejilerden farklı stratejiler geliştirmeye zorlamaktadır. Kalp cerrahisi anestezi uygulamalarında kardiyovasküler stabilite sağlama düşüncesi ile başlangıçta yüksek doz narkotik teknik tanımlanmıştır. Sonra; balans anestezi, perioperatif maliyet kapsamında ve 'fask track' erken ekstübasyon için kullanıma girmiştir. Zamanla sadece kardiyovasküler stabilite, erken ekstübasyon veya postoperatif ağrı kontrolüne yönelik olan anestezi protokolleri cerrahiye yanıt ve miyokardiyal koruma üzerine odaklanmıştır. Etik nedenlerden dolayı iskemi/reperfüzyon (I/R) çalışma modelleri sadece laboratuvarında ve deneysel modellerde yapılabilmektedir. Yapılan bu çalışmalar sonucu ortaya çıkan bilimsel veriler yeni hipotezlerin oluşmasına katkıda bulunmakta ve bu hipotezler sayesinde de insanda uygulanabilir yeni tedavi stratejileri geliştirilebilmektedir.

Deneysel hayvan modellerinde miyokardiyal infarkt alanını kısıtlayacak birçok kardiyoprotektif tedavi ortaya koyuldu ancak bunlardan sadece bir kısmı doğrulanabildi ve pek çoğu klinik pratiğe aktarılamadı. Geçen 35 yılda miyokardiyal infarkt alanını azaltmaya yönelik çalışmalar sonrasında iskemik önkoşullama keşfedildi. Kısa zamanda iskemik önkoşullamanın çok kuvvetli bir kardiyoprotektif olduğu anlaşıldı. Birçok deneysel modelde, iskemik önkoşullamanın infarkt boyutunu %80-90 azaltabildiği görüldü. Ancak klinik uygulamada çok da kabul görmedi.

Bu bağlamda iskemik önkoşullamaya alternatif farmakolojik önkoşullama gündeme gelmiştir. Bu uygulamanın farmakolojik kolunda çeşitli anestezi ajanlarının miyokardiyal koruyucu etkileri de gösterilmiştir. Özellikle morfinin intratekal ve intravenöz uygulamalarının kardiyoprotektif özelliği kanıtlanmıştır. Başlıca torasik epidural ve yüksek spinal olmak üzere nöroaksiyal bloklar, kalp cerrahisinde genel anesteziyi destekleyen en yeni uygulamalardır. Bu nedenle; sentetik opioid ailesine mensup diğer opioidlere göre oldukça potent ve lipofilik özelliğe sahip sufentanilin epidural yoldan uygulanmasının miyokardiyal I/R hasarına karşı koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmak için bu deneysel çalışma planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon (İ/R):

2.1.1. İ/R Hasarı

Arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu bu doku veya organların oksijen (O₂)'den yoksun kalması şeklinde tanımlanan iskemi, hücrel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır. İskemik dokuya hücrenin rejenerasyonu ve toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açar. Reperfüzyon döneminde gözlenen hasarda, hücre içine moleküler O₂ girişi ile hızla oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) başta olmak üzere birçok mekanizma rol oynamaktadır. Reperfüzyon hasarına en fazla duyarlı olan hücrel yapılar; zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit (DNA) molekülleridir (1).

2.1.2. İskeminin patofizyolojisi

İskemik kalp hastalığı, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak güncelliğini korumaktadır. Gelişmiş ülkelerde her yıl meydana gelen ölümlerin yaklaşık yarısı kalp-damar sistemi ile ilgili sorunlardan kaynaklanmaktadır. İ/R hasarı; miyokard infarktüsü (MI), serebral iskemi, inme, hemorajik şok ve organ transplantasyonu gibi cerrahi girişimler ve trombolitik tedaviye bağlı oluşan patofizyolojinin temelidir.

Miyokardiyal iskemide dokuya giden kan akımının ani azalması nedeniyle bölgeye substratların gelmesi ve oluşan metabolitlerin temizlenmesinin aksaması, oksidatif metabolit yolakların inhibe olması sonucu miyokardiyal fonksiyon kaybı ve hücre ölümüne (nekroz) neden olan bir dizi olaylar zinciri başlamış olur. İskemi terimi, besleyici ürünlerin azlığı ve metabolik artıkların temizlenmemesi kavramlarını gösterse de, O₂ yetmezliği temel kriter faktördür. Olayın genellikle ölümcül aritmiler ve MI gibi ciddi patolojik durumlarla sonuçlanması konunun önemini bir kat daha artırmaktadır. Miyokardiyal iskemi ve komplikasyonların tedavisinde, gerekli girişimlerin zamanlama ve sırasının ve uygun ajanların belirlenmesinin hayati öneme sahip olabileceği düşünülmektedir. İskemi sonrası kan akımının yeniden sağlanmasına reperfüzyon adı verilir. Reperfüzyon iskemik dokunun canlılığını koruyabilmesi için çok önemlidir. Bununla beraber; reperfüzyon, paradoksik olarak bazı morfolojik değişikliklere, enzim yıkımının ve miyokardın istirahat geriliminin artması gibi hasarlara, ventriküler fibrilasyon gibi ciddi ventriküler aritmilere ve hatta henüz canlı ve kurtarılabilir durumda olan bazı hücrelerin ölümüne yol açabilir. Reperfüzyonda oluşan aritmilerin bir kısmının çok tehlikeli olduğu cerrahi operasyonlar sırasında (örneğin

kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında meydana gelen reperfüzyon aritmeleri) daha iyi anlaşılmalıdır (2).

Koroner damarların oklüzyonundan 15-20 saniye (sn) sonra, anaerobik glikoliz tek yeni yüksek enerjili fosfat kaynağı olarak ortaya çıkar. Bu en azından kardiyomiyositlerin en temel enerji ihtiyacını karşılamaya yeter, ancak iskeminin 60-90. dakika (dk)'larında, kalbin etkilenen alanda rigor tipi kontraktür geliştirir. Şiddetli iskemide adenozin trifosfat (ATP) sağlanmasında anaerobik glikolizin rolü, anaerobik glikolizin inhibe edildiği deneylerde kritik olarak gösterilmiştir. Beş dk'dan daha az bir sürede, enerji fosfat deposu tamamen tükenir ve kalpte rigor tipi kontraktür gelişir. Reperfüzyonda, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sn'ler içinde preiskemik seviyelere döner, ancak kontraktil güç sadece aşamalı olarak preiskemik değerlere döner. Bu fenomene miyokardiyal 'stunning' denir (3). Bu durumda miyokard kasılma işi için kısmen aşırı O_2 tüketir ve bu yüzden mekanik verimi azalır. Metabolik çalışmalara dayanarak, iç mitokondriyal membranın nonselektif kanalı olan mitokondriyal permabilite geçiş poru (mPTP)'nin letal reperfüzyon hasarının kritik bir belirleyicisi olduğu söylenebilir (4). Reperfüzyon sırasında, hücrenin kaderi mitokondriyal permeabilite artışının derecesi ile belirlenir. Eğer minimsel, hücre iyileşebilir; şiddetliyse, hücre yetersiz enerji üretimine bağlı nekrozdan ölebilir. Kanalin açılması mitokondriyal membran potansiyelini ve oksidatif fosforilasyonu bozar, bu da ATP tüketimi ve hücre ölümüyle sonuçlanır. Miyokard iskemisi sırasında, mPTP kapalı kalır, sadece miyokardiyal reperfüzyonun ilk birkaç dk'sı içinde mitokondriyal kalsiyum (Ca^{+2}) aşırı yüklenmesi, oksidatif stres, fizyolojik pH'nın sağlanması ve ATP tükenmesine cevap olarak açılır. Bu nedenle; mPTP, reperfüzyon sırasında kalbin korunmasında önemli bir hedef teşkil eder.

İ/R sırasında meydana gelen hidrojen (H^+) ve Ca^{+2} birikimi gibi intraselüler değişimler ve mitokondriyal membran potansiyelinin bozulması, SOR oluşumuna yol açar. SOR birikmesi ve bunun ardından proinflatuvar yolların aktivasyonu İ/R hasarında önemli bir rol oynar. Bu yüzden İ/R'nin önemli bir mediyatörü O_2 türevi serbest radikallerdir (5). Reaktif O_2 ara ürünleri, strese cevap yollarında aktivasyona ek olarak hücresel DNA, protein ve yağlarda direkt hasara yol açar. Bu nonspesifik hasar sitokin aracılı kaskadı başlatır ve tümör nekrotizan faktör-alfa ($TNF-\alpha$) üretimine yol açar. Aşırı $TNF-\alpha$ ekspresyonu ve sonrasında kardiyomiyosit TNF reseptör tip 1 aktivasyonu kontraktil disfonksiyon, hipertrofi, fibrozis ve hücre ölümünü aktive eder (6). Ayrıca, intraselüler Ca^{+2} artışı, Ca^{+2} -pirofosfat kompleksi ve ürik asit oluşumu ile inflamasyonun potent bir uyarandır. Ca^{+2} -fosfat kompleksleri ve ürik asit tehlike sinyalleri denilen bir grubu oluşturur ve inflamazom denilen intraselüler protein komplekslerine bağlanır (7).

Son aşamada, kemoatraktanların salınımı miyokardiyal reperfüzyonun ilk 6 saatinde nötrofilleri infarkt alanına çeker ve sonraki 24 saat boyunca miyokardiyal dokuya

göçerler. Bu süreç hücre adhezyon molekülleri ile olur, nötrofiller vasküler tıkanmaya yol açar, sonrasında yıkıcı enzimler ve daha fazla SOR salınımına neden olur. Bu metabolik değişiklikler doku inflamasyonu, doku bütünlüğü ve hücrenin hayatta kalması üzerinde direkt etkilidir (8).

2.1.3. Miyokardiyal İ/R sırasında serbest radikal oluşumu

Moleküler O_2 'nin miyokardiyuma tekrar sunumunun değişik tipte bir hasarı indükleyebileceği ve hücrel enzimlerin geniş bir fraksiyonunun hipoksi sırasında değil de ani reoksijenasyonda salındığı fikri ilk olarak 1973 yılında Hearse ve ark. tarafından ortaya atılmıştır (9). Bu konsept ekzojen glukozun anoksik perfüzata kısıtlı endojen miyokardiyal rezervi desteklemek için ortama dahil edilmesinin, reperfüzyonda hücre hasarına sebep olduğunun bulunması ile desteklendi (10). Böylece post İ/R'den sonra miyosit hasarı, paradoksal olarak enerji yoksunu hücrelere O_2 'nin yeniden sağlanmasına bağlandı. 1980'de, Guarnieri ve ark. (11) İ/R'nin süperoksit dismutaz aktivitesini bozduğu ve lipid peroksidasyonunu artırırken hücrel glutatyon:glutatyon disülfid oranını azalttığını ortaya koydu, bu da reperfüzyonda üretilen süperoksit anyon radikallerinin (O_2^-) endojen hücrel antioksidan sistemlerinin kapasitesini aştığına işaret eder. Tüm bunların ve diğer benzer çalışmaların sonuçları, iskemi sırasında metabolizmayı düşüren ekvalanların biriktiği ve bunun reperfüzyonda O_2 merkezli serbest radikal oluşmasına hizmet ettiği fikrini ortaya çıkarmıştır. Süperoksit dismutaz varlığında ve yokluğunda izole kalp modellerini kullanarak yapılan deneylerle O_2 türevi radikaller reperfüzyon hasarının olası mediyatörleri olarak belirlenmiştir (12). Elektron spin rezonans spektroskopisini ilk defa kullanan öncü çalışmalar, İ/R sırasında izole tavşan kalbi modelinde O_2 , nitrojen, karbon merkezli serbest radikal oluşumunu tanımladı (13). Benzer sonuçlar bağımsız olarak izole rat modellerinde alındı. Reaktif O_2 ve nitrojen türlerinin oluşumunun iskemik paterni hipoksik reperfüzyon ile değişmemişti ama bu üç sinyal de O_2 perfüzyonunda pik yapmıştır. Daha sonra 'spin trapping'; O_2^- , hidroksil radikali (OH) ve bir karbon merkezli radikali reperfüzyonda tanımlamak için kullanılmış ve bunların kümülatif oluşumunun süperoksit dismutaz ile bozulduğu bulunmuştur. Buna bağlı olarak O_2^- , hem OH hem de karbon merkezli radikal oluşumu için prekürsör olarak görev yapan ana radikal olarak tanımlandı (14). İzole kalp çalışmaları daha sonra O_2^- 'nin benzer şekilde reperfüzyonda ana radikal olduğunu belirleyen intakt bir köpek modelde serbest radikal oluşumunun açıklanmasıyla doğrulandı (15). 1980'lerin sonlarında O_2 merkezli radikalleri direkt saptayıp tanımlayabilen tekniklerin gelmesi miyokardiyal İ/R sırasında SOR oluşumunun belirlenmesi için kritikti. Reperfüzyon sırasında gözlenenlere yakın düzeyde ekzojen olarak SOR uygulanan sonraki çalışmalarda, benzer Ca^{+2} yüklenmesi, fonksiyonel

depresyon ve metabolik değişimler görüldü, bu da SOR'u bu hasarın santral mediyatörleri olarak belirledi (16).

2.1.4. Miyokardiyal İ/R sırasında süperoksit kaynakları

O₂ farklı orbitallerde iki eşlenmemiş elektron barındıran iki atomdan oluşur. O₂'nin yüksek elektron afinitesi vardır ve kendisi kısmen reaktiftir. O₂ dört elektron ve proton kabul ederek su moleküllerini oluşturmak için tamamen indirgenir. Alternatif olarak, kısmen indirgenmiş O₂ stabil olmayan ara ürünler verir. O₂'ye tek bir elektron eklenmesi O₂⁻, sulu bir ortamda başka bir elektron eklenmesi ile hidrojen peroksiti (H₂O₂) oluşur, bu da sonra yüksek reaktif OH'a indirgenir. Bütün bu indirgenmiş O₂ formlarının her biri İ/R sırasında oluşur ama süperoksit dismutaz kullanan deneyler açık bir şekilde O₂⁻'nin ana radikal olduğuna işaret eder (14). O₂⁻'nin düşük seviyeleri çoğunlukla normal fonksiyon gösteren hücrelerin mitokondriyal transport zincirlerinde üretilir. Buna karşın İ/R'de O₂⁻ oluşumu sitokrom p450 aktivitesi, mitokondriyal elektron transport hasarı ve ayrışma, hücrel ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşmesi, NAD(P)H oksidaz aktivitesi ve ayrılmış nitrik oksit (NO) sentaz aktivitesinde dahil multipl potansiyel hücrel kaynaklar ile çok daha geniş bir ölçekte meydana gelir (16).

2.1.5. Serbest radikal aracılı hasar

Miyokard fonksiyonları sistol-diyastol döngüsü içinde senkronize bir elektriksel devre şeklindedir ve kontraksiyon kardiyomiyositler boyunca kordineli bir iletkenliğe bağlıdır. İ/R'nin ardından bozulmuş kalp fonksiyonu, miyokardiyal iletim ağını bölgesel olarak bozan hücre hasarının bir göstergesidir. Oluşan bu hücre hasarının şiddeti reverzibldan irreverzibla kadar değişebilir ve kardiyomiyositlerde SOR reaksiyonlarının büyüklüğü ile orantılıdır (17). Biyolojik hasar kapsamında serbest radikal propagasyon reaksiyonları primer olarak alken grubundan hidrojen ayrılmasıyla sonuçlanır. Radikal reaksiyonlarının ilk fazı orijinal radikali oluşturan bir başlangıçtır. İ/R hasarı kapsamında, başlangıç reaksiyonları ile O₂⁻, NO, CO₃⁻ ve OH oluşur. İkinci faz bir propagasyon reaksiyonları serisidir. Bunlar sıklıkla alkil radikali üretmek için alken grubundan H⁺ atomu ayrılmasını ve peroksil radikali oluşturmak için alkil radikaliyle moleküler O₂ birleşmesi gibi ek reaksiyonları kapsar.

Radikal reaksiyonlarının ürünleri non enzimatik olarak modifiye olmuş organik moleküllerdir, bunlar oluştukları daha büyük hücrel yapıların fonksiyonlarına genellikle yıkıcı etkilidir. Bu yüzden, lipid peroksidasyonu ürünleri hücre membran bütünlüğünü veya orada gömülü proteinleri riske atabilir; amino asit nitrasyonu normal protein fonksiyonunu bozabilir. DNA oksidasyonu mutajeniktir. Radikal reaksiyonların yarı rastlantısal doğası her zaman irreverzibl hücre hasarına yol açmaz. Eğer kritik olmayan proteinler fraksiyonel

olarak hasarlanmışsa veya membran, protein veya DNA hasarının ölçüsü fonksiyonu olumsuz etkilemezse hücre hayatta kalır. Bu durumda, fosfolipid ve protein 'turnover'ı gibi normal hücre süreçleri değişmiş biyomolekülü yok edebilir. Alternatif olarak, radikal reaksiyonlar kritik biyomolekülleri pro-apoptotik süreçleri başlatacak şekilde denatüre veya aktive edebilir. Daha şiddetli vakalarda, radikal reaksiyonları kritik hücre fonksiyonlarını ve/veya membran bütünlüğünü tehdit ettiğinde, hücre nekrotik hale gelir (16).

2.1.6. Miyokardiyal İ/R'de inflamasyonun rolü

Miyokardiyal İ/R infarkt alanı etrafındaki canlı dokuya hasar veren bir inflamatuvar cevaba neden olur. Miyokard iskemisi tarafından oluşturulan akut ve kronik immün cevapların kalbin fonksiyonunun bozulmasında önemli bir rolü vardır. Başlangıçta, inflamatuvar cevap modülasyonu araştırmaları lökositler gibi efektör mediyatörler üzerine odaklanmıştı. Ancak, çeşitli endojen ligandların tehlike sinyalleri gibi davrandığı konusunda artan kanıtlar vardır, buna aynı zamanda tehlike ile ilişkili moleküler patern denir. Bunlar hasarda salınır ve inflamasyon modülasyonunda rol oynar. Aslında işgalci organizmalara karşı ilk koruma hattının bir parçası olarak tanımlanırlar. Lökositlerin ve parankimal hücrelerin üstündeki birçok Toll-like reseptörlerin (TLR) bu tür sinyallere cevap verdiği ve İ/R hasarı ve kalp yetmezliği gibi noninfeksiyöz patolojik kardiyovasküler durumlarda esas rollerinin olduğu gösterilmiştir. Terapötik perspektiften, tehlike ile ilişkili moleküler paternler hasardan sonra spesifik indüksiyonları nedeniyle cazip hedeflerdir. TLR miyokardiyal İ/R'den sorumlu tutulmaktadır, bu durum TLR 4 antagonisti Eritoran kullanımının farelerde hasarlanma sürecine karşı koruduğu bilgisinden ileri gelir. Bu koruyucu mekanizma kontrollerle karşılaştırıldığında daha küçük infarkt alanına neden olan azalmış miyeloperoksidaz aktivitesi gibi inflamasyonu hafifletebilir (8).

İleri çalışmalara göre, miyokardiyal İ/R sırasında miyokard tarafından salınan ekstraselüler ısı şok proteini 70, TLR-4 sinyalizasyonu aracılığıyla post-iskemik inflamatuvar cevapta anahtar rol oynar. TLR-2'de aynı zamanda miyokardiyal İ/R hasarında rol oynar, muhtemelen koroner endotelial disfonksiyona aracılık yapan lökosit aktivasyonu modülasyonu ile ilişkilidir (18). Ancak, TLR antagonistleri hala klinik geliştirmeye tabi tutulmaktadır ve klinikte miyokardiyal İ/R hasarında test edilmelidir (19). MI'dan sonra inflamatuvar cevabın modülasyonunda rol oynayan ajanları tanımlamak için önemli çalışmalar yapılsa da şu ana kadar umut verici veriler alınmamıştır. Ancak, multipl çalışmalar çok eski bir ilaç olan adenozinin inflamatuvar aracılıklı İ/R hasarına karşı korumada kritik olduğunu belirtmektedir (20-22). Adenozinle koruma mekanizması organ parankimal hücrelerine direkt etki, koroner arter vazodilatasyonu ve lökosit aracılıklı inflamatuvar cevabın inhibisyonunu kapsar. Sistemik adenozin infüzyonunun tüm mortaliteyi düşürmese de, infarkt üzerine bazı etkileri gösterilmiştir (8).

2.1.7. Kalp cerrahisi sırasında koruyucu stratejiler

Kronik iskemiye neden olan stabil aterosklerotik plaklar, sırayla miyokardiyal stunning, hibernasyon ve plak anterograd remodellinge yol açar. Bu değişiklikler kalp yetmezliğine neden olur ve yeterli kardiyak performansı sağlamak için revaskülarizasyon gerekir. Daha acil olarak, unstabil aterosklerotik plaklar koroner arter oklüzyonuna gidecek şekilde rüptüre olabilir ve bu acil revaskülarizasyonla tedavi edilmezse ölümcül akut MI ile sonuçlanabilir.

Revaskülarizasyon, kalbi postoperatif hasta sonuçlarını direkt etkileyecek büyüklükte I/R hasarına maruz bırakır. Miyokardiyal I/R sırasında SOR aracılı hasar oluşumunu azaltmayı hedefleyen stratejiler genelde serbest radikal reaksiyonunun üç fazını hedefler. Bu nedenle, koruma iskemi ve erken reperfüzyon sırasında O_2^- , nitrik oksit (NO) veya OH oluşumu inhibisyonunu kapsayabilir. Alternatif olarak, stabil, daha az reaktif serbest radikal oluşumu olasılığını artırmak zincir reaksiyonunun sonlanmasına yol açabilir. Bu stratejiler doğal olarak O_2^- ve NO'nun sinyal molekülü ve hatta koruma gibi önemli fizyolojik rolleri nedeniyle komplekstir. Aslında, bu tür birçok kardiyoprotektif strateji geliştirilmiştir ama laboratuvardaki başarıyı klinik ortama aktarmak zordur. Bu zorluklara rağmen, bir veya daha fazla serbest radikal reaksiyonu fazını etkileyerek I/R hasarının şiddetini azaltan birçok girişim bulunmaktadır. Bunların arasında en önemlisi iskemik önkoşullamadır. Bu birçok endojen sinyalizasyon basamağını kapsar, en sonunda reperfüzyonda SOR oluşumunu azaltır. Ayrıca antioksidan kapasiteli bileşiklerin, radikal reaksiyonlarının propagasyon fazını inhibe etmek ve sonlanma fazına yol açmak için endojen antioksidan sistemleri desteklemek amacıyla uygulanması fikri uzun süredir düşünülmektedir (16).

2.2. Miyokardiyal İskemiye Karşı Korunma Mekanizmaları

2.2.1. Miyokardiyal önkoşullama

2.2.1.a. İskemik önkoşullama

İlk olarak 1986'da Murry ve ark. kalbin önkoşullamasını ve infarktüse karşı korumayı tanımlamışlardır (Şekil 2.1). Bu çalışmada, bir grup köpeğe arka arkaya 4 kısa iskemik epizod uygulanmış (5 dk'lık koroner oklüzyon ve reperfüzyon periyodu) ve sonra uzamış, daha şiddetli iskemik hasara maruz bırakılmışlardır (40 dk'lık koroner oklüzyonu takiben 4 günlük reperfüzyon). Teorik olarak, kısa koroner oklüzyon geçiren köpeklerin daha büyük infarkt alanı göstermeleri beklenirdi. Çünkü bunlar ek 20 dk'lık iskemiye maruz kalmıştı. Ancak infarkt alanı kısa periyodlu iskemiye maruz kalan köpeklerde kontrol grubuna göre daha küçük ve etki koroner kollateral kan akımından bağımsız bulundu. Kardiyovasküler alanda son 20 yıldır majör konulardan biri haline gelen bu olay için iskemik önkoşullama terimi kullanıldı (23). Dolayısıyla iskemik önkoşullama, kısa epizodlu subletal iskeminin

kalbi bir sonraki uzamış iskemik hasara karşı kalbi daha dayanıklı hale getiren olgu olmuştur. Burada, koruma terapötik girişimden sonra sürer, bu da kardiyak 'hafıza'yı ifade eder. Buna karşılık, direkt kardiyoproteksiyonla, İ/R hasarına direnç yalnız terapötik girişim uygulanırken oluşur ve girişim aniden kesildiğinde koruma kaybolur (23).

Önkoşullama ile kardiyak korunma



Şekil 2.1. İskemik önkoşullama ile kardiyak korunma (24).

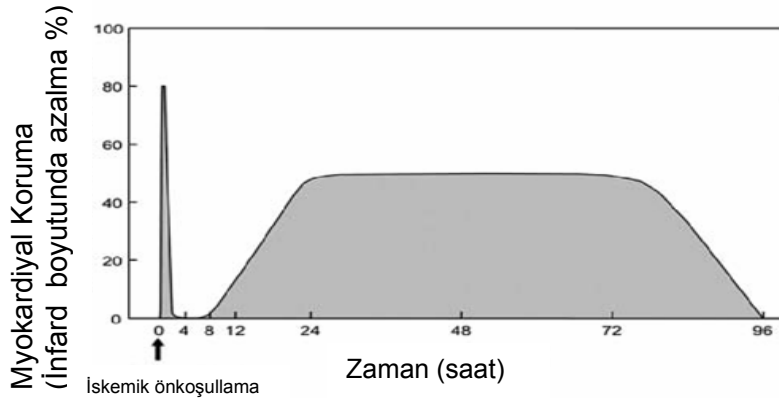
İskemik önkoşullama sadece infarkt alanını küçültmez, aynı zamanda postiskemik kardiyak disfonksiyon ve aritmileri de hafifletir (25). Dahası, iskemik önkoşullama dayanıklı ve tekrarlanabilir koruma sağlamaktadır ve test edilen her canlıda gözlenen hücresel düzeyde yaygın bir endojen mekanizma gibi görünmektedir (26). Güncel veriler diğer organ sistemleri seviyesinde önkoşullama stimuluslarının da iskemik miyokard seviyesinde koruyucu bir etkisi olabileceğini işaret etmektedir (uzak önkoşullama–remote preconditioning) (25).

Uzak iskemik önkoşullama:

Bir organda iskemiye takiben reperfüzyon olursa, bunun koruyucu habercilerin salınımıyla sonuçlanan, ya dolaşıma biyokimyasal haberciler salınarak ya da sinir yollarının aktivasyonu ile uzak organları korumak için kullanıldığına inanılan bir methodur. Bu ilk kez 1993'te McClanahan tarafından miyokarda belirlenmiştir. McClanahan, böbrekte reperfüzyonun takip ettiği iskeminin miyokardiyumu iskemiden koruduğunu ve infarkt alanını küçülttüğünü buldu. Hayvan modellerinde, barsak, mezenterik veya böbrekte kısa İ/R infarkt alanını küçülttü. İnsanlarda, iskelet önkoşullaması miyokard koruması için kullanılmaktadır, bu yararlı etki endotelial koruma regülasyonuna bağlanmaktadır. Uzak iskemik önkoşullama, iskemik önkoşullamadan daha iyi olabileceği için, laboratuvarında tanımlanan en çarpıcı mekanizmalardan biridir ve şu anda yoğun klinik değerlendirme altındadır (8). İskemi tarafından sağlanan infarkt alanındaki azalma iskemik önkoşullama protokolü ve indeks iskemik periyod arasındaki interval 3-4 saatten daha uzunsa kaybolur. Bu etki kaybı bununla ilişkili bir "hafıza etkisi" olduğunu ve korumanın geçici olduğunu akla getirmektedir. (23)

İskemik önkoşullamanın 1986'daki başlangıç tanımlamasından sonra, bir sonraki majör keşif, iskemik önkoşullamanın iki fazının olduğunu bulunmasıyla 1993'te geldi: çok çabuk gelişen ama kısa süren (2-4 saat) bir erken faz (stimulusa maruz kalımdan bir kaç

dk sonra) ve daha yavaş gelişen (12-24 saat) ama daha uzun süre etki gösteren (3-4 gün) bir geç faz. Bu iki fazın mekanizmaları tamamen farklıdır (Şekil 2.2) (26).



Şekil 2.2. Korumanın iki fazını gösteren şema (23).

Erken faz hemen oluşur ve güçlü bir korumayı uyarır ama 1-2 saatlik kısa bir süresi vardır. Geç faz başlangıç stimulusundan sonra 24 saat civarında oluşur, daha az korumayı uyarır ama 3 gün kadar sürer (25). Erken faz önceden var olan proteinlerin hızlı post-translasyonel modifikasyonları nedeniyle oluşurken, geç faz yeni kardiyoprotektif proteinlerin sentezi ile oluşur. Korumanın aralığı da farklıdır. Erken faz letal İ/R hasarını kısıtlamada çok etkilidir ama reverzibl post-iskemik kontraktıl disfonksiyona karşı korumaz. Geç faz infarkt alanını daraltmada erken faza göre daha az güçlü olsa da, hem infarktüse hem de disfonksiyona karşı korur (26).

İskemik önkoşullama mekanizmaları:

İskemik önkoşullamanın kısa iskemik epizodları adenozin, bradikinin, endotelin ve endorfinler gibi bazı maddelerin salınmasına öncülük eder. Bu maddeler miyositlerin yüzeyindeki kendi G-protein-kenetli reseptörlerine (GPCRs) bağlanır ve fosfatidilinositol-3-kinaz–Akt ekstraselüler sinyal-regüle eden kinaz (Erk 1/2) ve hipoksi ile indüklenen faktör-1 ve nükleer faktör κ B gibi transkripsiyon faktörleri gibi birçok sinyal transdüksiyon basamaklarını aktive eder. Bu prosurvival mediyatörlerin aktivasyonu mitokondride bulur, bu durum mitokondriyal ATP bağımlı potasyum (K_{ATP}) kanallarının açılmasıyla sonuçlanır. Reaktif oksijen türleri daha sonra salınır. Protein kinaz C (PKC) gibi ileri sinyal kinazları aktiflenir (23). Bunların arasında en önemli olanı K_{ATP} kanallarıdır (16).

Bununla birlikte antioksidan ve anti inflamatuvar mekanizmalara bağlı olanlar gibi sinyal transdüksiyon yollarından bağımsız alternatif iskemik önkoşullama mekanizmaları varolabilir (23).

Korumanın ikinci penceresinde, sinyal kinazları indüklenebilir NO sentaz, manganaz süperoksit dismutaz, ısı şok proteinleri ve siklooksijenaz 2 gibi efektör ve distal mediatörlerin transkripsiyonuna, infarktüstün 24-72 saat sonra aracılık eder. Bu sinyal transdüksiyon yollarının korumayı nasıl sağladığı ve infarkt alanını nasıl küçülttüğü şu an bilinmemektedir. Ortaya atılan mekanizmalar mitokondriyal ATP oluşumunun sürdürülmesi, azalmış mitokondriyal Ca⁺² birikimi, azalmış oksidatif stres oluşumu, apoptoz inhibisyonu ve mPTP'nin açılmasının önlenmesidir (26).

2.2.1.b. Farmakolojik önkoşullama

İskemik önkoşullama, olayların intraselüler kaskadında belli basamakları uyararak ya da bloke eden farmakolojik ajanların kullanımıyla bozulabilir ya da taklit edilebilir. Bu durum farmakolojik önkoşullama kavramını getirmiştir (25). İskemik önkoşullama başta miyokard iskemisine cevap olarak tanımlanmış olsa da, kısa zamanda bir kısmı klinik olarak bağlantılı çok sayıda stimulusla sağlanan benzer bir fenotip gibi göründü. Örneğin, GPCRs agonistleri (adenozin A₁ veya A₃, bradikinin B₂, α₁-adrenerjik, muskarinik M₂, anjiyotensin AT₁, endotelin, δ₁-opioid), NO donörleri, fosfodiesteraz inhibitörleri ve çeşitli zararlı stimuluslar (endotoksin ve endotoksin deriveleri, çeşitli sitokinler, reaktif oksijen türleri gibi) gibi birçok farmakolojik ajanın hepsinin iskemik önkoşullama benzeri fenotip ortaya çıkardığı bulundu. Bu bulguların önemi, iskeminin kardiyoprotektif fenotipi indükleyebilen tek stimulus olmamasıdır. İskemik önkoşullamaya benzer protektif sinyal transdüksiyonunu aktive etmek için tasarlanmış stratejiler, koroner arter oklüzyonu sonucu oluşabilecek miyokardiyal ve vasküler hasarı engelleyebilir (23). K_{ATP} kanal açıcılar, PKC aktivasyonu için gereken tetik değerini düşürerek önkoşullamayı kolaylaştırıp süresini uzatırlar (27,28). Ancak, önkoşullamayı indüklemek için kullanılan farmakolojik bileşenlerin çoğu klinik kullanımlarını ciddi şekilde kısıtlayan hipotansiyon (adenozin), aritmiler (adenozin, K_{ATP} kanal açıcıları) veya olası kardiyolojik etkiler (PKC) gibi yan etkilerle neden olabilirler (25).

2.2.1.c. Anestezik ajanlar ile önkoşullama

Anestezide kullanılan çeşitli ajanların, kalp yükünün ya da koronerlerdeki kan akımının azalmasından farklı olarak önkoşullamayı uyararak kardiyak koruyucu özelliğe sahip oldukları gösterilmiştir (29,30).

1- İntravenöz anestezikler

Fentanil:

İnflamatuvar mediyatörler ve miyokardiyal koruma ile yakından ilişkili bir opioiddir. KPİ'nin indüklediği inflamatuvar cevabı ve I/R hasarı cerrahi süresince azaltır. Ventriküler

miyozitlerde inflamatuvar mediatörlerin tetiklediği negatif inotropik etkiyi tersine çevirirler (31).

Propofol:

Değişik deneysel modellerde propofolün kardiyak koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu etkisini serbest radikalleri temizleyerek, dokuların antioksidan kapasitelerini güçlendirerek ve plazma membran Ca^{+2} kanallarını inhibe ederek sağlar. Bu etkilerinden bazılarını (örn. antioksidan özelliğini) mPTP açılmasının inhibisyonu ve antiapoptotik süreçle sağlar. Propofolün kardiyak koruyucu etkisi, kardiyomiyositlerdeki PKC artışına bağlıdır (31).

Tiyopental:

Tiyopental sadece pH 7.4'de iken düşük akımlı iskemi ve hipoksi süresince miyokardı korur. Bununla birlikte izole rat kalp-akciğer preparatlarında, kardiyak koruyucu olmayıp, hatta yüksek dozlarda hasarı artırır. Paradoksal olarak, tiyopental anti-inflamatuvar etkiye sahiptir, ki bu domuz kalbinde izole perfüze koroner sistemdeki nötrofillerin postiskemik adezyonlarını azaltmış ve klinik konsantrasyonlarda nötrofillerin indüklediği SOR yapımını bozmuştur (31).

Morfin:

Morfinin önkoşullama ile ilgili kardiyak koruyucu etkisi delta (δ)-1 opioid reseptörler aracılığı ile olmaktadır. Bu reseptörler etkilerini K_{ATP} kanallarını aktive ederek gösterirler. δ -1 reseptör aktivitesi fentanil ve diğer sentetik opioidler ile yeterince oluşturulmadığından, morfin önkoşullamayı daha iyi sağlar (32). Aynı zamanda yakın zamanda yapılan bir çalışma ile morfinin önkoşullamayı Ca^{+2} duyarlı mitokondriyal K^+ kanallarının aktivasyonu ile sağladığı gösterilmiştir (33).

Ketamin:

Önceki deneysel çalışmalar ketaminin kardiyak koruma sağlamadığını ve ketaminin serbest radikal oluşturduğunu söylemektedir. Ketamin rat kalbinde konsantrasyon bağımlı olarak, doz artırılması K_{ATP} kanallarını inhibe eder ve böylece I/R boyunca K^+ kanallarının koruyucu etkilerini azaltabilir. Aslında ketaminin R-izomerinin iskemik önkoşullamada kardiyak koruyucu etkilerini azalttığı gösterilmiştir.

İzole insan atriyumda yapılan çalışmalarla ketaminin iskemik önkoşullama sağlamasının volatil anesteziklerle aynı olduğunu göstermiştir. Ketamin anti inflamatuvar etkiye sahiptir ve nötrofillerde SOR oluşumunu, interlökin (IL)-6 tarafından oluşturulan endotoksin miktarını azaltır. İzole perfüze domuz kalbinde klinik konsantrasyonlarda nötrofil fonksiyonlarını bozmamasına rağmen koroner sistemdeki nötrofillerin post-iskemik adezyonunu azalttığı gösterilmiştir (31).

2- Volatil Anestezikler

Volatil anestezik ajanların çeşitli derecelerde miyokardiyal O₂ ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bu özellikleri ile kardiyak koruma sağlamaktadırlar. Bu koruyucu etkileri iskemik önkoşullama ile benzer mekanizma içerir (31). Desfluran ve sevofluran şimdiye kadar perioperatif mortalite ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmış anestezik ilaçlardır (34).

İzofluran:

Miyokardiyal koruyuculuğu yönünde çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. L-tipi Ca⁺² kanallarını bloke ederek, yüksek enerjili fosfatları koruyarak, koroner vazodilatasyon yaparak ve adezyon moleküllerinin sentezini azaltarak koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte izofluranın in vivo olarak koruyucu olmadığı rapor edilmiştir. İzofluran ve diğer halojen anesteziklerin kardiyak koruyucu etki mekanizmasının önkoşullama benzeri olduğu üzerinde durulmuştur. İzofluran K_{ATP} kanallarını aktive eder. Kardiyak koruyucu etkisi mitokondriyal K_{ATP} kanallarını açması ve SOR üretiminin PKC üretimini aktive etmesine bağlı gibi görünmektedir. İzofluranın kardiyak korumayı tetiklemesi parsiyel mitokondriyal ayrışma ve mitokondriyal Ca⁺²'u azaltmasıyla olur (31).

Sevofluran:

Sevofluran iskemik önkoşullama benzeri kardiyak koruma sağlamadığı rapor edilmesine rağmen, mitokondriyal K_{ATP} kanallarını açarak etki ettiğini belirten yayınlarda vardır. Bu korumanın, SOR/Nitrojen tetiklemesi, iskemik önkoşullama benzeri ve Ca⁺² yüklenmesinin azalması şeklinde olduğu öne sürülmektedir.

Ayrıca miyokardiyal koruma anti inflamatuvar etkiyle de ilişkili olabilir. Kardiyak cerrahi süresince sevofluran IL-6, IL-8 üretimini suprese etmekte, anti-inflamatuvar IL-10 ve IL-1 Ra'yı ise suprese etmemektedir. Bu da göstermiştir ki sevofluran pro ve anti-inflamatuvar sitokin seviyelerini modüle ederek kalp koruyucu etki sağlamaktadır (31).

Desfluran:

Diğer volatil anestezikler gibi kardiyak koruyucudur. Ayrıca izole rat kalbinde İ/R'yi takiben fonksiyonel iyileşmenin başlaması diğer anesteziklerden daha erken olmaktadır. Desfluranın kalp koruyucu iskemik önkoşullama etkisinin olduğu güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. Bu koruma sarkolemmal ve mitokondriyal K_{ATP} kanalları ve NO aracılığı ile olduğu görülmektedir. İskemik önkoşullamaya ek olarak desfluran 'postconditioning' benzeri etkiye sahiptir.

Erken reperfüzyon periyodu boyunca desfluran veya sevofluran eklenmesi izole rat kalbinde reperfüzyon hasarına karşı ek koruma sağlamıştır (31).

Halotan:

Kardiyak koruyucu etkisi vardır ve bu etkisi antiaritmik özelliğine bağlıdır. Diğer anestezik ajanlar gibi halotanın da iskemik önkoşullamayı artırdığı ve koroner sistemdeki post-iskemik nötrofil adezyonunu azalttığı gösterilmiştir (31).

Xenon:

İnert kimyasal bir anestezi gazdır ve iskemik önkoşullamayı artırır. İskemik önkoşullamaya benzer etkisine ek olarak in vivo tavşan kalbinde erken reperfüzyon sırasında uygulandığında koruyucudur (31).

2.2.2. İskemik Postconditioning

Postconditioning, indeks iskemik periyod sonunda kardiyoprotektif farmakolojik ajan ya da değişen epizodlarla miyokardiyal I/R uygulanmasıyla infarkt alanının azalmasını ifade eder. Bu konsept ilk önce 2003'te Zhao ve ark. tarafından ortaya atıldı. İn vivo üç 30 sn'lik sol desenden arter reoklüzyonu ve reperfüzyonu uygulamasının hemen ardından 1 saatlik aralıksız oklüzyon, infarkt alanında belirgin bir azalma sağladı, bu etki iskemik önkoşullama ile karşılaştırılabilir bulundu (35). Bunun tanımlanmasından sonra, iskemik postconditioning farklı türlerde hem in vivo, hem de rat kalbi ve miyositlerinde ex vivo olarak gösterildi (23).

İskemik postconditioning ile kardiyak korunma mekanizmaları:

İskemik 'postconditioning'de hangi mekanizmasının infarkt alanını azalttığı hala belirsizdir (23). Çalışma bulguları korumanın adenosin-reseptör stimülasyonu, survival kinaz aktivasyonu (PI3K–Akt, Erk1/2), mPTP açılmasının inhibisyonuna bağımlı olduğunu göstermiştir.

İskemik 'postconditioning'e aynı zamanda oksidatif stres, apoptotik faktörler ve nötrofil akümüasyonu gibi miyokardiyal reperfüzyon hasarına aracılık ettiği bilinen faktörlerde azalma da eşlik eder. Hem önkoşullama hem de postconditioning kalpte çok benzer koruyucu mekanizmaları aktive eder (Şekil 2.3) (26).

Postconditioning ile kardiyak koruma



Şekil 2.3. İskemik postconditioning ile kardiyak korunmanın şematize edilmesi (24).

2.3. Nöroaksiyal Bloklar

2.3.1. Epidural anestezi

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta bloke edilmesiyle yapılan bir tür anestezi yöntemidir. Başlıca sensoriyal ve semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler.

2.3.1.1. Tarihçe

Epidural anestezi ilk kez 1895'te Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921'de Pages tarafından lumbal bölgede yapılmıştır. Bu yıllarda Dogliotti epidural anesteziyi ayrıntılı bir şekilde anlatmış ve yöntemin yaygınlaşmasını sağlamıştır. İlk epidural katater Curbelo tarafından 1949'da yerleştirilmiştir. Yöntem 1960'lı yıllarda yaygınlaşmış; gerek epidural aralığın anatomisi hakkındaki bilgilerin artması gerekse endikasyonlarının genişlemesi ile günümüzde temel bölgesel anestezi yöntemi haline gelmiştir (36).

2.3.1.2. Anatomi

Vertebral kolon; 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşur. Spinal kanal, medulla spinalis ve onu örten zarları içerir (37).

Spinal kordun terminal ucu olan konus medullaris santral sinir sistemi (SSS) ve kemik dokudan oluşan vertebral kanalın farklı gelişim alanları nedeniyle yetişkinde L₁, bebeklerde L₃ seviyesinde sonlanır. Dorsal kolon (duyusal) daha kalın olmasına rağmen ventral kolondan (motor) daha kolay bloke olur. Dorsal kolon yüzey alanının genişlemesine neden olan bantlardan oluşmaktadır (38). Büyük duyusal sinirler daha küçük motor sinirlere göre daha hızlı bloke olmaktadır (39). Lumbosakral beyin-omirilik sıvısının (BOS) hacmi, vücut ağırlığı ve postürüne bağlı olarak kişiden kişiye değişir (40). BOS hacminin maksimum blok seviyesi ve bloğun gerileme süresi üzerine %80 etkisi olduğu tahmin edilmektedir. Ancak BOS hacmi vücut ağırlığı dışında diğer klinik olarak ölçümü mümkün olan andropolojik parametrelerle korele değildir (41).

Spinal kord 3 membran tarafından sarılıdır. İçten dışa; piamater, araknoidmater, duramater. Piamater vasküler yapıdan zengindir. Spinal kord ve beyne tam olarak yapışıktır. Araknoidmater duyarlı ve nonvaskülerdir, dura ile bitişiktir. Bu iki membran ilaçların BOS'a geçişine %90 engel olarak araknoid fonksiyonu sağlarlar (38).

Epidural alan foramen magnumdan sakral hiatusa kadar uzanır. Sinir kökleri, yağ dokusu, areolar doku, lenfatikler ve kan damarları içerir.

Epidural aralığın yukarıda intrakranial boşlukla devamlılığı yoktur. Önde en dar olup, intervertebral foramen bölgesinde genişler, posterolateralde daralır ve arkada tekrar genişler. En geniş olarak arkada bulunur. Normal kişide cilt-epidural aralık 4-5 cm'dir (36).

Bazen başarılı bir epidural tekniğe rağmen tek taraflı blok oluşabilir. Blomberg epiduroskepi ile epidural alanın ortasındaki dorsomedian bir bandın varlığını ortaya koymuştur. Blomberg fiberoptik teknikle otopsilerin %66'sında kolayca araknoid bölgenin dışına çıkılabileceğini göstermişlerdir. Bu veri epidural anestezinin ender bir komplikasyonu olan subdural bloğu görsel olarak açıklamaktadır (38).

2.3.1.3 Epidural aralığı tanıma yöntemleri

Epidural aralığın tespit edilmesinde ana mekanizma, epidural aralıkta negatif basınç ve ligamentum flavumun geçilmesine dayanmaktadır (36,42-44). Bunun için çeşitli yöntemlerden faydalanılır;

Direnç kaybı yöntemleri: Epidural iğneye interspinöz ligament ve ligamentum flavum içinden geçerken duyulan kuvvetli direncin, ligamentum flavum geçildikten sonra aniden kaybolması esasına dayanan yöntemlerdir.

- 1- Enjektör (Dogliotti, Lund) tekniği
- 2- Yaylı şırınga Y (Bruner ve Ikle) tekniği
- 3- Balon (Macintosh) tekniği
- 4- Brooke tekniği
- 5- Dawkins'in dikey tüp tekniği

Negatif basınç yöntemleri:

- 1- Asılı damla tekniği
- 2- Kapiller tüp (Odom) tekniği
- 3- Manometrik (Dogliotti, Zelenka) tekniği (42).

Bu tekniklerden en çok tercih edileni Dogliotti tarafından geliştirilen enjektörle direnç kaybı tekniğidir (45).

2.3.1.4. Epidural anestezi endikasyonları:

- 1- Üst ve alt batin cerrahisi, ürolojik, pelvik cerrahi, kalça ve alt ekstremitte operasyonları, damar cerrahisi, obez hastalarda cerrahi, toraks cerrahisi, bukkal pemfigus ve malign hipertermi öyküsü olan hastalardaki anestezi uygulaması, özel cerrahi girişimler (feokromasitoma, vertebra cerrahisi) (36,42).
- 2- Postoperatif ve postravmatik ağrının giderilmesi
- 3- Kronik ağrının teşhis ve tedavisi
- 4- Obstetrik girişimler
- 5- Acil cerrahi girişimler veya ağrı kontrolünün gerektiği tok hastalar (36).

2.3.1.5. Epidural anestezi kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar

- 1- Sistemik veya lokal enfeksiyon
- 2- Kanama ve şok
- 3- Kanama diyatezi ve antikoagülan tedavi
- 4- SSS hastalıkları
- 5- Lokal anestetik maddeye duyarlılık
- 6- Hastanın yöntemi istememesi (36,42).

Göreceli Kontrendikasyonlar

- 1- Santral veya periferik nörolojik hastalık
- 2- Mini doz heparin
- 3- Aspirin veya diğer antiplatelet ilaçlar
- 4- Aort stenozu
- 5- Konjestif kalp yetmezliği
- 6- Süresi belirsiz ve acil cerrahi
- 7- Kooperasyon kurulamaması
- 8- Psikoz veya demans
- 9- Vertebral kolon deformiteleri, artrit, osteoporoz
- 10- Ciddi baş ve bel ağrısı olanlar (36,42).

2.3.1.6. Epidural anestezi komplikasyonları

- 1- *Yanlışlıkla dura delinmesi ve total spinal blok*: Mutlaka test dozu verildikten 5 dk. sonra spinal blok gelişmediği takdirde lokal anestezi verilmalıdır
- 2- *Masif subdural yayılım*
- 3- *Epidural venlere girilmesi*: Ven içine lokal anestezi verilmediği takdirde ve kanama bozukluğu yoksa komplikasyon olarak kabul edilmeyebilir.
- 4- *Epidural hematoma*
- 5- *Epidural apse*: Genellikle endojen bir enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar. En çok stafilokok aureus ile olur. Apseler derhal boşaltılır.
- 6- *Anterior spinal arter sendromu (Adamkiewicz sendromu)*: Yüksek doz adrenalinli solüsyonların kullanılması ve ani iskemiye bağlı olarak anterior spinal arterin vazokonstriksiyonu ile spinal kord iskemisi ve paralizisi gelişebilir.
- 7- *Epidural aralıkta kataterin kopması* (42).

2.3.1.7. Epidural anestezinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Nöroaksiyal blokların kardiyovasküler etkileri alfa₁ ve adrenerjik blokerlerin etkilerine benzer. Kalp atım hızı (KAH) ve arteriyel kan basıncı azalabilir. Sempatektomi blok seviyesinin yüksekliğine bağlıdır. Sempatik blok, duyuşal bölgenin 2-6 dermatom üzerindedir. Arteriyel ve venöz dilatasyon oluşur. Ancak venöz sistem, kanın %75'ini içerdiği ve düz kasları az olduğu için daha fazla etkilenir. Arteriyel sistemin ise tonusu daha iyi korunur. Nöroaksiyal bloktan sonra sempatektomi normovolemik sağlıklı bireylerde periferik vasküler dirençte % 15-18 azalmaya neden olurken, kardiyak debi değişmez. Kalp hastalıklı yaşlı hastalarda spinal anestezi sonrası sistemik vasküler direnç %25 ve kardiyak debi %10 azalabilir. T₁₋₄'den köken alan kardiyokselatör liflerin blokajına yol açan yüksek seviyeli nöroaksiyal bloklarda KAH tipik olarak düşer. Kan basıncı yükseldiğinde sağ atriyumun dolumu

azalacağından buradaki kronotropik reseptörlerin uyarılması azalabilir ve KAH da buna bağlı olarak azalabilir (38). Sivarojen ve ark. hayvan çalışmasında; spinal anestezide, T₁₀ seviyesinde serebral ve miyokardiyal kan akımında değişiklik olmadığını, T₁ seviyesinde ise kan basıncında %22 azalma olduğunu, serebral ve miyokardiyal kan akımında ise önemsiz bir düşme olduğunu saptamışlardır. Epidural anestezide kan basıncı düşüşünün daha yavaş ve az olduğu düşüncesi yaygındır. Kan basıncı düşüşünde hastanın yaşı ve intravasküler hacim gibi pek çok faktör etkili olmaktadır (38).

2.4. Opioidler

Opium (afyon), papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir (46).

Opioid terimi ise genel bir terimdir ve doğal, semi-sentetik ve sentetik ilaçları içerir. Opioidler, opioid reseptörler (OR) ile etkileşerek onları aktive ederler ve naloksan ile tamamen antogonize olurlar. Bu bağlamda opioid terimi opioid agonist, opioid antagonist, opioid peptit ve OR'leri kapsar (47).

Opioidler kimyasal özelliklerine göre doğal, yarı-sentetik ve yapay opium alkaloidleri olarak sınıflandırılırlar (Tablo 2.1) (46).

Tablo 2.1. Opium ve türevleri (46).

DOĞAL OPİUM ALKOLOİDLERİ	YARI-SENTETİK OPİUM ALKOLOİDLERİ	YAPAY OPİUM ALKOLOİDLERİ
<p>Fenantrenden Türeyenler Morfin Kodein Tebain</p>	<p>Morfinden Türeyenler Diasetilmorfin Dihidromorfinon Dihidrohidroksimorfinon</p>	<p>Morfinanlar Levorfanol Nalbufin Naloksan Naltrekson</p>
		<p>Fenilheptilamin Metadon Proksifen</p>
<p>Benilisoquinolinden Türeyenler Papaverin Noskapin</p>	<p>Tebainden Türeyenler Buprenorfin Oksikodon</p>	<p>Fenilpiperidin Alfentanil Alfaprodin Fentanil Ketobemidon Meperidin Remifentanil Sufentanil</p>

2.4.1. Etki mekanizmaları

Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Endojen opioid sistemi, merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan OR ve endojen opioid peptidlerden meydana gelir (46).

2.4.2. Opioid reseptörleri (OR)

Endojen opioid peptitler ve ekzojen opioidler, kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Opioidlere özel reseptörlerin varlığı, ilk kez 1954 yılında ileri sürülmüş, ancak 1973 yılında kesinlik kazanmıştır. Martin ve ark. 1976 yılında opioidlere özel bu reseptörlerin farklı tiplerde olduklarını açığa çıkarmışlardır (46).

Yakın zamana kadar 3 tanesi iyi tanımlanmış klasik opioid reseptörü (mü, delta ve kappa) olmak üzere 5 tip opioid reseptörü bilinmekteydi. Son zamanlarda klasik OR'lere yapısal olarak benzeyen ("opioid benzeri reseptör", ORL-1) 6. reseptör tanımlanmıştır.

1- Mü (μ) reseptörü: μ reseptörleri SSS'de (periaquaduktal gri madde, nükleus rafe magnus, medial talamus ve spinal kord arka boynuzunda) ve periferde (sensoryal nöronlarda ve başta gastrointestinal sistem ve immün sistem olmak üzere birçok sistemde) bulunurlar. Yakın zamana kadar μ -OR iki alt gruba (μ_1 ve μ_2) ayrılmaktaydı. Son zamanlarda immün sistemde lokalize μ -OR tanımlanmış ve μ_3 reseptörü olarak adlandırılmıştır. μ_1 analjeziden, μ_2 yan etkilerin çoğundan (bulantı-kusma, solunum depresyonu, gastrointestinal motilitede azalma) ve μ_3 ise immüsupressif etkiden sorumludur.

Morfin ve morfin benzeri ilaçlar μ -OR'ne bağlanarak analjezi meydana getirirler. Seçici μ_1 agonisti olan ilaçların keşfedilmesi solunum depresyonu yapmadan analjezi elde edilmesine olanak sağlaması açısından ilerideki çalışmalar için ümit verici olabilir.

2- Delta (δ) reseptörü: Endojen bağlayıcısı enkefalindir. İki alt tipi (δ_1 ve δ_2) vardır. Spinal kord arka boynuzunda μ -reseptörlerinden sonra en yoğun olarak bulunan reseptördür. Analjeziden sorumludur. Morfin analjezisini güçlendirdiği düşünülmektedir.

3- Kappa (κ) reseptörü: Dinorfin-A reseptörün endojen bağlayıcısıdır. Üç alt tipi (κ_1 , κ_2 ve κ_3) vardır. Spinal ve supraspinal yerleşimli κ_3 ; analjezi, miyozis ve sedasyondan sorumludur. Bu reseptörler öfori yerine psikotomimetik etkiler (disfori, halüsinasyon, solunum stimülasyonu) meydana getirirler.

4- Sigma (σ) reseptörü: Disfori, halüsinasyon, solunum stimülasyonu gibi psikotomimetik etkilerin oluşmasına neden olur. Bu etkilerin naloksan ile döndürülememesi nedeni ile σ reseptörünün opioid reseptörü olmayabileceği ileri sürülmektedir.

5- Epsilon (ϵ) reseptörü: β -endorfini stimüle ederek stres cevabı azalttığı bildirilmiştir.

6- Opioid-benzeri reseptör (ORL-1): Nosisepin endojen bağlayıcısıdır. Tüm vücutta yaygın olarak dağılmıştır. Yapısal olarak klasik OR'ye benzemesine karşılık farmakolojik ve fizyolojik olarak farklıdır. Bu reseptörlerin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Anksiyete

ve hiperaljeziye neden oldukları ileri sürülmektedir. Opioide dirençli ağrıdan da sorumlu tutulmaktadır. ORL-1 antagonistlerinin hiperaljezi ve allodiniyi önlediği gösterilmiştir. OR, glikoprotein yapıda olup akson membranında bulunan G proteini ile bitişik halde bulunurlar (G protein-coupled receptors; GPCRs). Bu reseptörlerin aktivasyonu ile adenil siklaz düzeyinde azalma (presinaptik mekanizma), K⁺ kanalının aktivasyonu (postsinaptik mekanizma), Ca⁺² kanalının inhibisyonu meydana gelir. Böylelikle protein fosforilasyonu ve/veya gen transkripsiyonunu değiştirerek membran eksitabilitesini azaltırlar (46).

2.4.3. Opioidlerin sistemler üzerine etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri:

Pek çok anestezezik maddenin aksine, opioidler kardiyovasküler sistemde depresyona neden olmazlar. Güvenli terapötik alanın genişliği, direkt olarak kardiyovasküler bozukluklardaki azalmayla bağlantılıdır. Opioidlerin etki potansiyeli yükseldikçe ve reseptör selektiviteleri artıkça, kardiyovasküler depresyon azalmaktadır (48).

Potent opioidlerin uygulanmasını takiben hastalarda görülen en önemli kardiyovasküler etki bradikardidir. Bu da nükleus nervi vaginin merkezi stümülasyonuna bağlıdır ve μ reseptörlerinin tipik etkilerinden biridir. Vagal tonus artışı, periferik vazodilatasyon ve sempatik aktivitede azalma ortalama arter basıncında düşme ile sonuçlanır (48).

Bradikardi ve periferik dirençteki azalma ile birlikte kalbin ön yükünün azalması MI'lı hastalarda faydalı olabilir (48).

Baroreseptör reflekslerin azalması ve histamin salınımı sonucu oluşan periferik vazodilatasyon ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Opioidlerin minimal kardiyovasküler etkilerine karşın; uygulanmalarını takiben önemli hipotansiyon, hipertansiyon ve aritmi olabileceği unutulmamalıdır (49).

Santral sinir sistemi üzerine etkileri:

Bu sisteme etkileri daha çok μ reseptörlerine bağlanarak sağlarlar.

- *Öfori, disfori:* Ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırır ve bir öfori hali yaratır. Ağrısı olmayan kişilerde ise huzursuzlukla birlikte bir disforiye neden olur.

- *Sedasyon:* Uyku hali ve mental bulanıklıkla birlikte sedasyon oluştururlar. Tedavi edici dozlarda amneziye neden olmazlar.

- *Analjezi:* Ağrının algılanmasını ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Hastalar sıklıkla ağrılı bir uyarana olduğunu söylerler ama bunu hoş olmayan bir duygu olarak algılamadıklarını belirtirler. Tedavi edici dozlarda kullanıldıklarında bilinç azalmasına neden olmazlar.

- *Solunum depresyonu:* Bütün μ reseptör stimülatörü olan opioidler, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu, primer olarak opioidin

solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler, hipoksiye karşı solunumsal yanıtı da azaltırlar. Yüksek doz opioid kullanımı spontan solunumu total olarak bloke edebilir. Bunu bilinç kaybı oluşturmaksızın yapabilirler (50).

- *Öksürük refleksinin baskılanması:* En güçlü ajan kodeindir. Sekresyonların birikimi sonucu hava yolu tıkanması ve atelettazilere yol açabilir.

- *Miyozis:* Bütün opioid analjezikler pupillalarda konstriksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin iyi bir belirtisidir.

- *Kas rijiditesi:* Opioidler, kas tonüsünü arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Hızlı veya bolus enjeksiyon rijiditenin derecesini arttırır.

- *Bulantı ve kusma:* Beyin sapındaki kemoresptör triger zonu uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Bu etkide vestibüler sisteminin de uyarılması rol alabilir (51).

- *Gastrointestinal sisteme etkileri:* Gastrointestinal motiliteyi azaltırlar. Opioidler alt özefajjal sfinkter aktivitesini değiştirerek sfinkter relaksasyonuna neden olurlar. Epidural ve intratekal uygulandıklarında da gastrointestinal motiliteyi azaltırlar (52).

2.4.4. Epidural opioidler

Epidural analjezi için kullanılan opioidler, epidural yoldan verildiklerinde medulla spinalis arka boynuzunda kendi reseptörlerine bağlanarak sempatik ve motor blokaja neden olmadan ağrılı uyarının geçişine engel olarak derin analjeziye neden olurlar. Sempatik sinir sistemi üzerine etkilerinin olmaması, kardiyovasküler durumu stabil olmayan hastalarda ağrı tedavisinde ideal olmalarını sağlamaktadır. Epidural yoldan verilen opioidler; ekstradural yağ dokusuna bağlanarak (hızlı ve kısa etki), epidural venöz sisteme (sistemik etki), arka kök spinal artere (arka boynuzda direkt etki), durayı geçip araknoid granüllere girerek (BOS ve santral etki) etkilerini gösterirler (53).

2.4.4.1. Epidural opioidlerin yan etkileri

Nöroaksiyal opioid uygulamaları sonrası önemli ciddi yan etkiler nadirdir. Bunların insidansı ve şiddeti intravenöz uygulamalardan daha azdır.

1- Solunum depresyonu: Geç solunum depresyonu yaygın ve en tehlikeli yan etkidir. Sıklıkla morfin kullanımdan sonra görülür. Solunum depresyonu intravenöz uygulamadan 5 dk. ve epidural ya da intratekal uygulamadan 4-12 saat içinde ortaya çıkar.

Sulfentanilin opioid reseptörlere aktivitesinin yüksek olmasından dolayı epidural uygulamalarda hızlı etki başlangıca sahiptir.

2- Üriner retansiyon: Hastaların %14'ünde (epidural ya da intratekal) görülür. Buna; postganglionik efferentlerde asetilkolin salınımını inhibe ederek neden olurlar.

3- Kaşıntı: Diğer sık görülen yan etkilerinden biri olan kaşıntı %5-10 oranında görülür.

4- Bulantı-kusma: Medullada kemoresptör triger zonun uyarılmasına bağlıdır.

5- Diğer: Hipotansiyon, bradikardi, kas gevşemesidir (54).

2.4.5. Opioidlerin İ/R üzerine etkileri

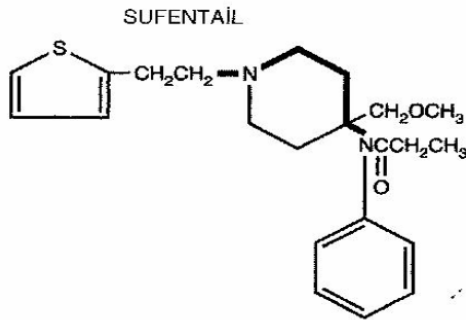
Opioidlerin iskemik önkoşullamayı taklit edebileceği ve OR uyarılmasının iskemik önkoşullamaya benzer şekilde infarkt büyüklüğünü azalttığı gösterilmiştir (55). δ_1 -reseptörünün uyarılması ile kardiyomiyositlerde oksidan stres ve hücre ölümü azalmaktadır (56). İskemik önkoşullamada olduğu gibi κ -OR'nin aktivasyonu da kalbi aritmilere karşı korur. δ -OR, opioidlerin aracılık ettiği kardiyak korumada en belirgin subgrup olmasına rağmen, ventriküler fibrilasyonda κ -OR rol almaktadır (57). Yüksek doz opioidler miyokardiyal perfüzyonu ve O_2 arz/talep oranını en az inhalasyona dayanan teknikler kadar ve hatta onlardan daha iyi bir şekilde idame ettirirler (58).

2.4.6. SUFENTANİL

Moleküler formülü $C_{22}H_{30}N_2O_2S$. $C_6H_8O_7$ olup, kimyasal adı ise; N-(metoksimetil)-1-(2-(2-tiyenil) etil (-4-piperidinil (-N-fenilpropan14 amidesitrat: 2-hidroksi-1, 2, 3 propantrikarboksilat'dir. Çözeltinin pH'sı 4.5-7.0 arasındadır. Dağılım sabiti $\log P=3.95$ 'dir (Şekil 2.4) (59).

Sufentanil, morfinden 800 kat daha potense sahiptir ve fentanilden 5-7 kat daha güçlü bir analjeziktir (60).

Kardiyovasküler stabilite ve stress reaksiyonlarının baskılanmasında oldukça etkindir. Kardiyak hastaların tedavisinde fentanil, morfin gibi opioid türevleri ve özellikle de sufentanil sık kullanılmaktadır.



Şekil 2.4. Sufentanilin kimyasal yapısı (59).

2.4.6.1 Farmakokinetik özellikleri

Sufentanil intravenöz enjeksiyondan sonra hızla, sınırlı bir ölçüde dağılım gösteren çok güçlü lipofilik etkili bir bileşiktir. Bu yüzden fentanile göre daha az oranda birikir. Eliminasyon yarı ömrü 164 dk'dır.

Obez hastalarda daha büyük bir dağılım hacmi görüldüğünden uygulamadan sonra, eliminasyonu gecikebilir (61).

Karaciğer yetmezliğinde eliminasyonda uzamalar ve %30'a varan uzamış eliminasyonun dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir. Böbrek yetmezlikli hastalarda ise doz ayarlaması gerekmediği ancak elektrolit homeostazındaki değişimlere bağlı olarak ve böbreğin eliminasyondaki katkısı gözönüne alınarak daha dikkatli olunmalıdır.

2.4.6.2. Farmakodinamik özellikleri

Solunum sistemi etkileri:

Sufentanil de bütün opioidler gibi, doza bağlı olarak solunumu baskılar. Fentanilin aksine, sulfentanilin analjezik etkisi varken solunum depresif etkisi daha az ve daha kısa sürelidir (62).

Göz içi basıncı:

Göz cerrahisi sırasında oluşan göz içi basıncındaki artışlar, anestezi için en önemli sorunlardandır. Sufentanil ile, bir yandan göz içi basıncındaki entübasyona bağlı artış önlenirken, diğer yandan laringoskopi ve entübasyona olan kardiyovasküler reaksiyonlar baskılanabilir.

Nörolojik etkiler:

Sedasyon fentanile oranla daha fazla gözlenmekte, elektroensefalografide de yüksek voltajlı delta dalgaları görülmektedir. Görsel somatosensoryel uyarılma durumunda, sufentanil iletim üzerinde herhangi bir etkide bulunmamaktadır. Fakat, yine de görsel olarak uyarılmış potansiyeller frekansında bir azalma olmaktadır.

Hipnotik-sedatif özellikler:

Yüksek dozlarda, hipnoz ve/veya anesteziye yol açabilir.

Kardiyovasküler etkiler:

Stres sırasında (kardiyak cerrahi) ventriküler fonksiyonlar iyi korunur. Miyokardiyumun kanlanması sürmekte, miyokardın O₂ tüketimi %20 azalmaktadır. Histamin salınımına yol açmadığı bir çok çalışmada belirtilmiştir (63).

Safra kanallarına ve oddi sfinkteri üzerindeki etkileri:

Safra kesesi ve oddi sfinkterine etkisi konusunda sufentanil ile yapılmış özgün çalışmalar yoktur. Fentanile ilişkin verileri temel alarak, safra kanalları üzerindeki benzer etkiler beklenebilir (64).

Nazal epitelin silier fonksiyonu üzerindeki etkisi:

Sufentanil premedikasyonla birlikte veya indüksiyon öncesi nazal yoldan da verilebilir. Esas olarak pediatri alanında kullanılan bu teknik, diğer yöntemlere göre daha az travmatize edicidir. Emilimi hızlıdır, postoperatif analjezi sağlar (65).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Konya Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurul onayı (20.01.2012 tarihli Etik Kurul, 2012-007 sayılı karar) alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi. Alınan patolojik örnekler Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi.

Ağırlıkları 1850-2960 gram (g) arasında, 3 aylık 'New Zeland' cinsi, 40 adet erkek tavşan kullanıldı. Çalışma öncesi yiyecek ve su kısıtlaması yapılmadı.

Cerrahi Hazırlık

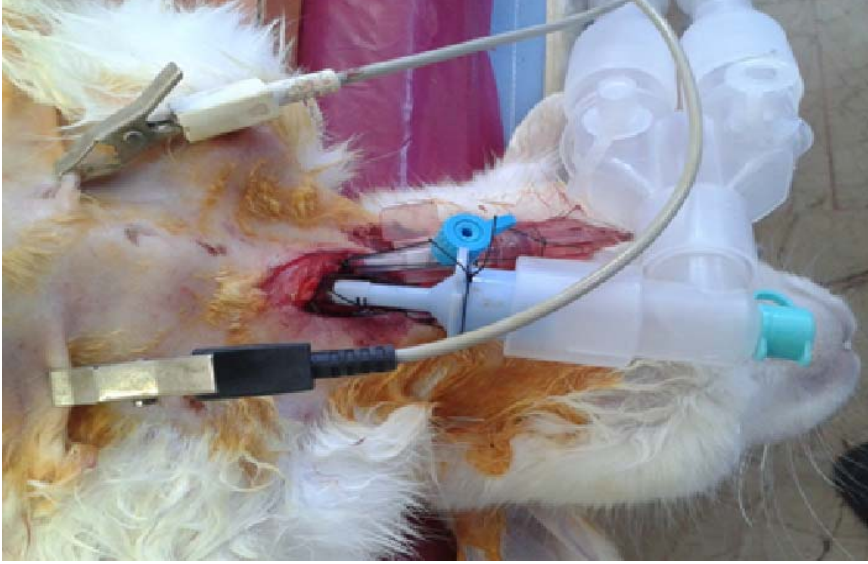
Tavşanlar cerrahi işlemden önce tartıldı ve ketamin hidroklorür (30 mg/kg, Ketalar® 50 mg/mL, Pfizer, Türkiye) ve ksilazin hidroklorür (10 mg/kg, %2 Xylazin Bio, 20 mg/mL, Bloveta Plc. Komenskeho, Çek Cumhuriyeti) intramusküler yoldan uygulandı. Anestezi idamesinde; her 45 dk'da bir ve gerekli durumlarda karışım intramusküler olarak yapıldı. Sedatize olan denekler tahta bloğa sabitlenerek cerrahi uygulanacak alanlar tıraş edildi ve povidon iodin ile temizlendi (Resim 3.1).



Resim 3.1. Cerrahi hazırlık.

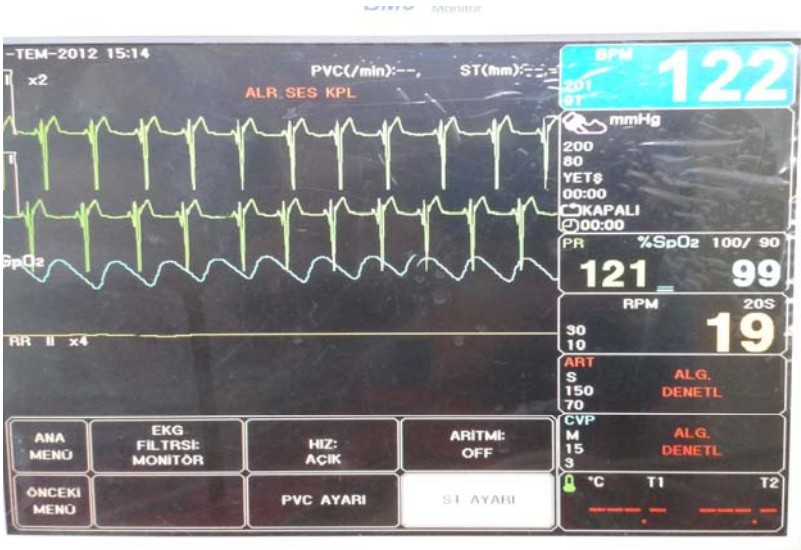
Kulak lateral veninden 22 gauge branül ile intravenöz yol açıldı. Perfüzör yardımıyla 20 mL/kg/saat Laktatlı Ringer infüzyonuna başlandı ve çalışma boyunca devam edildi. Metal kısıkaçlı 3 lead elektrot göğüs duvarına yerleştirildi. D_{II} ve V₅ derivasyonları izlenmeye başlandı. Vücut ısısı rektal ısı probu ile takip edildi ve eksternal ısıtıcı ile 37-38 °C'de idame edildi. Noninvaziv monitörizasyonu takiben; boyun orta hattan yüzeyel cilt kesisi ile cilt altı dokular geçilerek trakeaya ulaşıldı. Trakea lateralinde sağ

karotis artere 22 gauge branül yerleştirilip içi heparinli sıvı dolu transdüserle bağlandı ve invaziv arteriyel kan basıncı monitörizasyonuna başlandı. Ardından trakeotomi açılıp 3 F endotrakeal tüp yerleştirildi. Nondepolarizan nöromusküler bloker ajan (rokuronyum bromüd) yapılarak mekanik ventilasyona (%100 O₂, 2L/dk akım, tidal volüm=10 mL/kg; solunum sayısı=30-40/dk; AMS, Türkiye) başlandı (Resim 3.2).

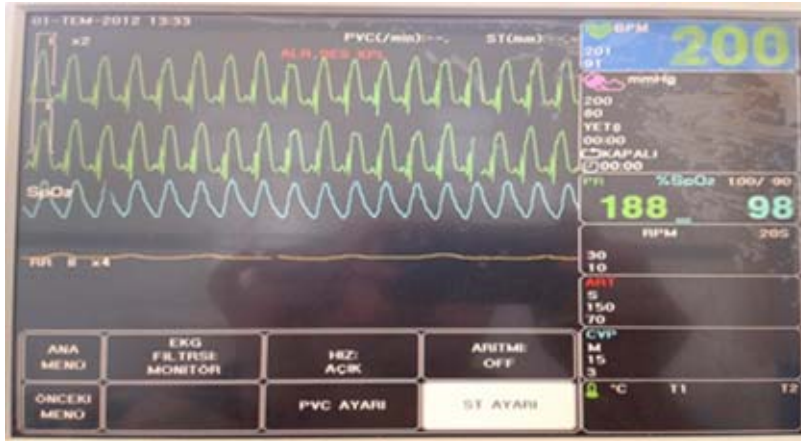


Resim 3.2. Sağ karotis arter kateterizasyonu, trakeotomi, endotrakeal tüp yerleştirilmesi ve ventilatör bağlantısı.

Sol torakotomi eşliğinde 4-5. interkostal aralıktan (İKA) girilerek kalbe ulaşıldı. Perikard açıldı sol atriyal apendajın hemen altında sol anterior inen arter (LAD) belirlendi. Cerrahi işlemden sonra 15 dk stabilizasyon için beklendi ve sonrasında kulak veninden heparin (250 İÜ) uygulandı. İskemi grublarında LAD'ye plastik klemple İ/R uygulandı. İskemi; EKG trasesinde ST elevasyonu (Resim 3.3, 4.3) ve LAD trasesinde siyanoz ve hipokinetik alanlar görülerek doğrulandı (Resim 3.5).



Resim 3.3. Monitorizasyon sonrası normal EKG



Resim 3.4. İskemi uygulanmasını takiben EKG trasesinde ST elevasyonun gözlenmesi.

Ortalama arter basıncının 50 mmHg'nin altına düşmesi hipotansiyon olarak kabul edildi ve 5 mg intravenöz efedrin yapılması planlandı.

Çalışma grupları ve deney protokolü

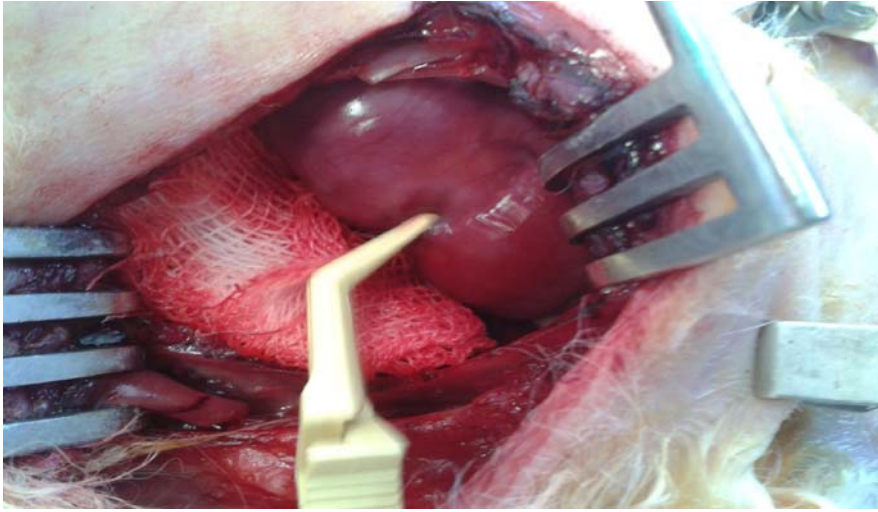
Kırk adet denek rastgele 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda 1 tavşan cerrahi hazırlık sırasında kanama nedeniyle kaybedildi. Çalışma 39 denekle sorunsuz bir şekilde tamamlandı. Kontrol grubu (Grup 1, n=9), İ/R grubu (Grup 2, n=10), İ/R yapılmayan epidural sufentanil uygulanan grup (Grup 3, n=10), İ/R ve epidural sufentanil uygulanan grup (Grup 4, n=10).

Grup 1'de; sol torakotomi yapıldı ve perikard açılarak kalbe ulaşıldı. İ/R yapılmadan 150 dk monitörize halde takip edildi.

Grup 2'de; sol torakotomi yapıldı ve perikard açılarak kalbe ulaşıldı, LAD sol atriyal apendaj altında tespit edildi. Küçük damar klempiyile 30 dk LAD oklüzyonu ve 120 dk reperfüzyon uygulandı.

Grup 3'te; sol torakotomi yapıp perikard açılarak kalbe ulaşıldı. Epidural 5 mikrogram (μg)/1 mL sufentanil uygulandıktan 15 dk sonra İ/R uygulanmadan 150 dk takip edildi.

Grup 4'te; sol torakotomi yapıldı ve perikard açılarak kalbe ulaşıldı. Epidural 5 μg /1 mL sufentanil uygulandıktan 15 dk sonra, 30 dk iskemi ve 120 dk reperfüzyon uygulandı.



Resim 3. 5. LAD trasesine plastik damar klempiyile yerleştirilerek iskeminin uygulanması.

Hemodinamik parametreler

Hemodinamik parametreler (sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları, KAH) 15 dk'lık stabilizasyon sonrası bazal değerler kaydedildi. İskemi uygulanan gruplarda; iskeminin 10. dk ve 30. dk, reperfüzyonun 60. dk ve 120. dk'larında; iskemi yapılmayan gruplarda ise 10., 30., 60., ve 120. dk'larda kaydedildi.

Epidural enjeksiyon

Sedasyonu takiben pron pozisyonuna alınan deneklerin kuyruk çevresi tıraş edildi. Kuyruk bölgesi %10 povidone iodine ile silindi. Kuyruk anüsün 2-3 cm distalinden 20 numara bistüri ile kesildi. Sakral hiatus açıldı ve kaudal epidural boşluk lokalize edildi. 19 gauge epidural kateter yaklaşık 20 cm ilerletildi (Resim 3.6). Kateter yerleştirildikten sonra duramaterin delinip delinmediği negatif aspirasyonla test edildi. Kateter serbest ucu sütür ile cilde sabitlendi. Daha sonra 5 μg sulfentanil (Sufenta 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 mL ampul, Janssen-Clag, Janssen Pharmaceutica N.V., Belçika) 1 mL epidural kataterden uygulandı.

Arkasından 0.5 mL NaCl enjekte edildi. Kronik laboratuvar araştırmaları için kaudal yaklaşımla noninvaziv perkütan epidural kateter tekniği de mevcuttur (66). Bu teknikte kateter floroskopi altında test edilmektedir. Deney sonunda hayvanlar sakrifiye edileceği için invaziv teknik tercih edildi.



Resim 3. 6. Kaudal epidural kateter yerleştirilmesi.

Histopatolojik inceleme

Reperfüzyon sonrası LAD tekrar kleplendi ve kulak veninden %2'lik Evans Blue (Sigma Chemical CO) 1 mL intravenöz verildi. Kısa bir süre perfüzyona izin verilip vücut sıvıları maviye boyandıktan sonra bütün denekler 1 mL intravenöz ketamin uygulaması ile sakrifiye edildi. Kalp eksize edildi. Dokuların kuruması önlenmek ve boyanın dokuya daha iyi nüfuz etmesini sağlamak için streç filme sarıldı. -55 °C'de 30 dk bekletildikten sonra 22 numara bistüri ile 5 parçaya ayrıldı. %1'lik 2,3,5-Triphenyl tetrazolium chloride (TTC) boyası içeren pH'sı 7.4 olan solüsyon 37 °C'ye getirildikten sonra kalp dilimleri eklendi ve 20 dk süreyle inkübe edildi. Daha sonra solüsyondan çıkartılan kalp dilimleri %10'luk formaldehit içerisine koyularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Dokuda canlılığını koruyan alanlar, TTC ile koyu kırmızı boyandı. Nekrotik bölge ise, soluk sarı renkte gözlemlendi.

Boyama işlemini takiben, kalp dilimleri birbirinden 2 mm uzaklığı olan iki cam levhanın arasına yerleştirildi. Cam levhaya yerleştirilen şeffaf bir asetat üzerinde, nekrotik bölge sınırları (TTC negatif doku, soluk sarı renkli alan) ve sağlam doku (TTC pozitif doku, koyu kırmızı boyanan alan) çizildi. Asetat altına mm² olarak işaretili olan bir kağıt yerleştirildi. İskemik alan ile total alan bu kağıt üzerinde hesaplandı ve birbirine

oranlanarak yüzde hesabı bulundu. Bu oran infarkt alanı olarak alındı ve gruplar arası farkın karşılaştırılmasında kullanıldı.

İstatistiksel Yöntem

Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistik yazılım programı (SPSS for Windows v.16.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak analiz edildi. Normallik analizleri yapıldı. Normal dağıldığı için parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma ANOVA, gruplar arasında anlamlı farklılık çıkan parametreleri post Hoc Tukey HSD ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayan veriler ve histopatolojik hasar ise çoklu gruplarda t testi ile analiz edildi. Grup içi karşılaştırmalarda tekrarlayan ölçümler için varyans analizi kullanıldı. Anlamlı çıkan parametrelere Bonferroni düzeltilmeli pairet testi yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Deney hayvanlarının vücut ağırlıkları benzerdi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların ağırlıkları (Ort±SD).

	GRUP 1 (n=9)	GRUP 2 (n=10)	GRUP 3 (n=10)	GRUP 4 (n=10)	p
Ağırlık (gr)	2109,44±197,42	2184,30±227,46	2202,00±321,68	2434,80±287,26	0,05

Hemodinamik parametreler

Kan basıncı

Ortalama arter basınçları (OAB) gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde bazal değer ile sonraki ölçümler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. OAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

OAB (mmHg)	GRUP 1 (n=9)	GRUP 2 (n=10)	GRUP 3 (n=10)	GRUP 4 (n=10)	P
Kontrol	68,11±13,32	72,00±12,73	68,90±10,37	72,20±14,68	0,85
10. dk.	67,11±9,89	62,50±13,94	71,70±13,33	69,50±9,12	0,35
30. dk.	68,33±12,51	63,50±10,86	68,90±8,19	67,00±11,97	0,69
60.dk.	67,11±10,65	65,20±15,03	71,70±10,14	69,90±11,90	0,64
120. dk.	64,67±11,91	68,30±11,07	74,40±14,19	69,60±11,33	0,38

Kalp atım hızı

KAH, grup 1 ve 4 arasında farklı bulundu ($p<0,05$). Grup 1 ve 4 arasında 120. dk'da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$). Başlangıç değerine göre gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde KAH; grup 1'de; kontrol-120. dk ($p=0,012$), grup 2'de; kontrol-30. dk ($p=0,008$), kontrol-60. dk ($p=0,008$) ve kontrol-120. dk ($p=0,024$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), diğer gruplarda anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. KAH değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

KAH (atım/dk)	GRUP 1 (n=9)	GRUP 2 (n=10)	GRUP 3 (n=10)	GRUP 4 (n=10)	P
Kontrol	165,67±31,76	152,10±23,27	165,40±24,54	161,50±21,38	0,61
10. dk.	174,56±35,90	168,50±30,43	157,40±24,94	175,90±16,34	0,44
30. dk.	188,44±32,73	197,00±27,59 [§]	172,60±38,90	174,10±30,58	0,29
60. dk.	186,67±34,59	185,90±25,66 [§]	173,50±36,31	165,10±40,04	0,46
120. dk.	206,00±17,08* [§]	179,80±30,78 [§]	163,20±43,87	153,80±46,22*	0,02*

*p<0,05 grup 1 ve grup 4 arasında anlamlı fark.

§ p<0,05 grup 1'de kontrol değeri ile 120. dk; grup 2'de kontrol değeri ile 30., 60. ve 120. dk'lar arasında fark.

Periferik oksijen satürasyonu

Periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

SpO ₂ (%)	GRUP 1 (n=9)	GRUP 2 (n=10)	GRUP 3 (n=10)	GRUP 4 (n=10)	P
Kontrol	97,44±2,18	98,10±1,10	97,80±3,12	99,00±0,00	0,36
10. dk.	98,78±0,66	98,60±0,51	98,20±0,91	98,20±0,78	0,23
30. dk.	98,56±0,72	98,30±1,05	98,10±0,73	98,70±0,67	0,38
60. dk.	98,56±1,01	98,40±0,69	97,80±0,78	98,20±1,13	0,31
120. dk.	98,89±0,33	98,10±1,10	98,30±0,82	98,50±0,97	0,25

Vücut ısısı

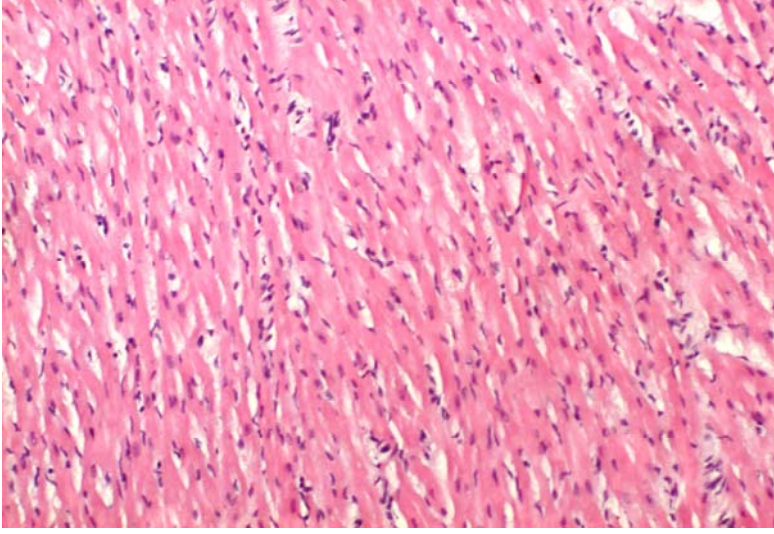
Vücut ısı değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Vücut ısı değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

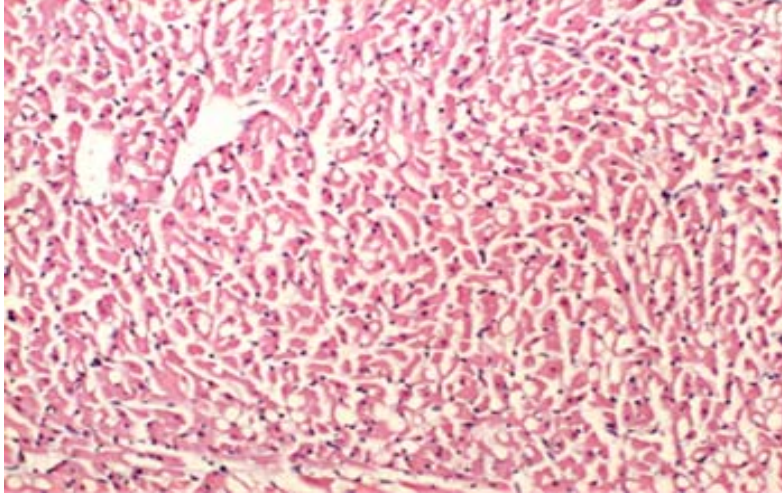
ISI (°C)	GRUP 1 (n=9)	GRUP 2 (n=10)	GRUP 3 (n=10)	GRUP 4 (n=10)	P
Kontrol	37,00±0,51	37,20±0,34	37,04±0,91	37,28±0,42	0,69
10. dk.	37,24±0,75	37,22±0,81	37,38±0,25	37,58±0,19	0,49
30. dk.	37,52±0,87	37,17±0,57	37,52±0,31	37,40±0,29	0,46
60. dk.	37,92±0,80	37,8±0,36	37,57±0,29	37,43±0,34	0,11
120. dk.	37,77±0,54	37,48±0,34	37,44±0,22	37,40±0,27	0,12

Histopatolojik Değerlendirme

Resim 4.7'de; kalp kası normal histomorfolojik özelliktedir. Resim 4.8'de; sitoplazmik vakuolizasyon gibi miyokardiyal kas liflerinde hasar bulguları mevcuttur.



Resim 4.7. Normal miyokardiyal kas liflerinin görüntüsü (hematoksilen&eoziñx100).



Resim 4.8. İskemik değişiklik sonucu kas hücrelerinde hidropik vakuoller ve dejenerasyon (hematoksilen&eoziñx100).

İ/R hasarı

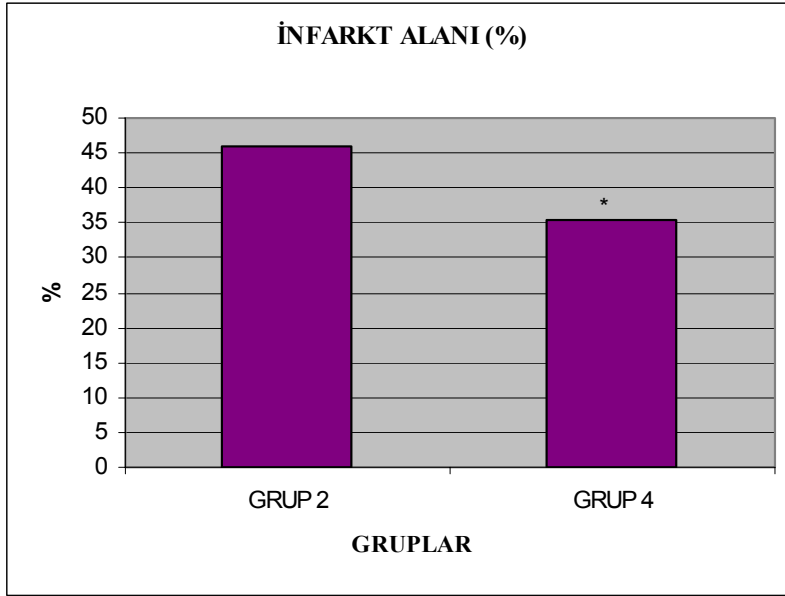
Histopatolojik inceleme yapılan deney gruplarında İ/R oluşturulan grup 2 ve 4'te kalp dokusundaki hasarın grup 1 ve 3'e göre anlamlı şekilde artmış olduğu gözlemlendi (Tablo 4.6) (Grafik 4.1). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,007$).

Tablo 4.6. İskemik alanların yüzdesi (Ort±SD).

	GRUP 2 (n=10)	GRUP 4 (n=10)	P
İnfarkt Alanı (%)	46,07±7,61	35,48±7,88	0,007*

* $p<0,05$ gruplar arasında anlamlı fark.

Grafik 4.1. İnfarkt alanların yüzdesi (%).



* $p<0,05$ gruplar arasında anlamlı fark.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; miyokardiyal iskemi öncesi epidural yoldan sufentanil uygulamasının infarkt boyutunu azalttığı gösterildi. Hemodinamik parametreler; kan basıncı epidural uygulama ile değişmezken, kalp hızı reperfüzyon sonunda iskemi+epidural sufentanil uygulanan grup ile kontrol grubu arasında farklı bulundu.

Birçok araştırmacı tarafından opioidlerin hipoksi veya iskemi sırasında doku korumasına aracılık ettiği gösterilmiştir. OR (δ , κ ve μ), PKC ve adenozin reseptör aktivasyonu ve K_{ATP} kanalları bu korumada rol almaktadır. Ancak mekanizmalar opioidlere göre farklılık gösterebilir. Koruyucu etkide δ -OR ön plana çıkmakta ve uygulama yollarına göre de reseptör katılımı değişebilmektedir.

Fentanil ile olan kardiyak korumada PKC ve δ -OR, adenozin A_1 reseptörleri ve K_{ATP} kanalları gibi birden fazla mekanizma sorumlu tutulmaktadır (56,67).

Morfin ve iskeminin indüklediği kardiyoprotektif etkiye δ -OR stimülasyonu aracılık ederken (68), intratekal morfin uygulamasında δ , κ ve μ OR'nin hepsi sürece dahil olmaktadır (69).

Remifentanil ile yapılan önkoşullamaya kardiyak δ ve κ OR, PKC ve mitokondriyal K_{ATP} kanalları (70), 'postconditioning'e δ , κ -OR aktivasyonu aracılık eder (71).

Sufentanil iskemik 'postconditioning'e benzer şekilde miyokardiyal infarkt alanını sınırlar. Fosforilasyon proteini olan Connexin 43 (Cx43), miyokardiyumdaki temel kavşak proteindir. İskeminin neden olduğu Cx43 defosforilasyonu ventriküler aritmileri provoke edebilir. Cx43'ün fosforilasyonunun korunması iskemik ve sufentanil postconditioning'de önemli rol oynar (72). Ayrıca sufentanil 'postconditioning', I/R'de apoptozis mediyatörleri olan Bcl-2 ekspresyonunu artırarak ve Bax ekspresyonunu azaltarak miyokardiyal apoptozisi azaltır (73). Sufentanilin klinikte kullanılan dozda devamlı infüzyonu in vitro insan miyokardiyumunda I/R karşı koruyucu etki gösterirken (74), diyabetik ratlarda Chen ve ark. (75)'nin yaptığı çalışmada etkisiz bulunmuş. Diyabete bağlı glukojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) aktivitesi ve mitokondriyal geçiş por permeabilitesi artar. Bu yüzden GSK-3 β 'nin direkt inhibisyonu I/R hasarına karşı diyabetik kalpleri korumada etkili olabilir.

OR, normal ve hastalıklı miyokardiyumda kardiyovasküler fonksiyonları regüle eder. Bu reseptörler otonomik presinaptik sinir uçlarında ve kardiyak miyositler üzerinde periferik olarak ve santral sinir sisteminde lokalizedir. Hem santral hem de periferik OR aktivasyonu kardiyak korumada rol oynar. Ancak farmakolojik önkoşullamada kullanılan ilaçlar ve/veya veriliş yollarına ve önkoşullama çeşitlerine göre (iskemik önkoşullama gibi) farklı reseptörler görev yapar. İntravenöz morfin önkoşullaması, iskemik önkoşullamayı taklit ederek benzer kardiyoprotektif etki gösterir. Ancak her iki durumda da OR aracılı mekanizma farklıdır. Hem santral hem de periferik OR'ler morfin önkoşullamasına aracılık ederken, iskemik önkoşullamaya sadece periferik OR'ler eşlik etmektedir (76). İntratekal

yoldan uygulanan morfin de, intravenöz morfin ve iskemik önkoşullamaya benzer kardiyak koruma sağlar. Bu ise santral OR aktivasyonu ile gerçekleşir (77). Ayrıca intratekal OR, İ/R hasarına karşı kardiyak koruma sağlamak için nonopioid nörotransmitterleri kullanan bir nöronal yolu aktive eder. Bu yüzden intratekal morfin perioperatif dönemde hem uzamış analjezi sağlar hem de bu amaca hizmet eder (78). Periferik ve santral adenozin reseptörleri intratekal morfin önkoşullama sinyalinde yer alır. Santral reseptörler işlemin başlamasında önemli iken, periferik reseptörler koruyucu etkiye aracılığın devam etmesini sağlar (79). Fentanilin miyokardiyal hasarı sınırlayıcı etkisine periferik, antiaritmik etkisine santral OR aracılık eder (80).

Uzak iskemik önkoşullama da miyokardiyal İ/R hasarına karşı koruma sağlar. Morfin, uzak önkoşullama eşiğini azaltır ve bu etkiye OR'ler aracılık eder (81).

Opioidler diğer ajanların koruyucu etkisini artırabilir. Weihrauch ve ark. (82) tarafından in vivo izofluranın neden olduğu 'postconditioning'in fosfatidil-3-kinaz ve opioid OR ile arttığı ve apoptotik hücre ölümünde azalma ile kardiyak bütünlüğün korunmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (82). Morfin, helyum önkoşullama eşiğini düşürür. İn vivo helyum önkoşullamasına aracılık eder (83).

Sempatik sinir sistemi, kalbin en önemli ekstrinsik regülatör mekanizması, kendi özgün reseptörleri aracılığıyla kalpte üretilen opioid peptitler tarafından presinaptik ve postsinaptik olarak inhibe edilir. β -adrenerjik reseptör stimülasyonunun kardiyak aktivasyonu, opioid ve β -adrenerjik reseptörler arasındaki etkileşim nedeniyle inefektif konsantrasyonlarda opioid salınımı ve buna bağlı daha az OR aktivasyonuna neden olur. MI'da, β -adrenerjik stimülasyon κ -OR'leri uyarır bu ise sempatik aktivitede inhibisyona neden olur. Böylece kalbin iş yükü, O_2 tüketimi ve hasar azalır. Opioid peptidlerden başka adenozin ve dişi cinsiyet hormonları da sempatik aktiviteyi inhibe eder (84).

Spinal opioidler presinaptik seviyede nörotransmitter salınımını azaltarak ve postsinaptik seviyede dorsal nöronların membranını hiperpolarize ederek analjezik etki gösterirler. Epidural opioidler motor ve sempatik blok yapmaksızın analjezi sağlama avantajına sahiptir. Lipofilik özellik octanol:buffer katsayısı ile değerlendirilir. Bu katsayı meningeal permeabilite ile koreledir ancak doğrusal değildir. İlaç epidural alandan sonra, ilk spinal korda ulaşır. Öncelikle araknoid membranın hidrofilik zonu (ekstra ve intraselüler sıvılar) ve sonra hidrofobik zonu (hücre membran lipidleri) geçmek zorundadır. Bu yüzden önce bu iki alan yoluyla diffüzyon olur. İlaç ilk olarak bu ortamda çözünmelidir. Lipofilik ilaçlar araknoid membranın lipofilik komponentinde kolayca çözünür ve böylece bölgeyi kolaylıkla geçer. Tersine, hidrofilik zona zor penetre olur ve bu da araknoid membran yoluyla onların diffüzyonunda hız sınırlayıcı bir faktör oluşturur. Orta lipofiliteye sahip olanlar (alfentanil, meperidin, hidromorfon) ise lipid ve aköz zon arasında daha kolay hareket eder. Opioidlerin bu fiziksel ve kimyasal özellikleri vasküler permeabiliteyi belirler.

Yüksek octanol:buffer dağılım katsayılı sufentanil ve fentanil gibi opioidler intravasküler kompartmana subaraknoid kompartmandan daha kolay geçer. Bu yüzden epidural uygulamadan sonra bir opioidin spinal kord konsantrasyonu, vasküler ve subaraknoid mesafeye alınım ve dağılım hızı arasındaki net farkın sonucudur. Bu farklılıklar nedeniyle fentanil ve sufentanile benzer meningeal permeabilite katsayısına sahip morfin daha uzun epidural analjezi sağlar (85).

Epidural lipofilik opioidler postoperatif analjezi için intravenöz yola benzer etki gösterirken lokal anesteziyle kombinasyonu doz gereksinimini azaltarak avantajlı gibi gözükmemektedir. Tek başına kullanıldığında lipod-solubl epidural opioidler sistemik absorpsiyon yoluyla supraspinal analjezi sağlar. Bununla birlikte spinal opioid ve lokal anestezi kombinasyonu ile oluşan sinerjistik etki spinal seviyede analjezi sağlar (85,86). Kalp cerrahisinde intratekal ve epidural anestezi ve analjezinin sağladığı potansiyel faydalar; yoğun postoperatif analjezi, stress-yanıtın zayıflatılması ve torasik kardiyak sempatektomidir. Opioid ve/veya lokal anestezi intratekal veya epidural uygulama ile kalp cerrahisinden sonra etkili analjezi sağlar. Stress-cevabın azalması ve torasik kardiyak sempatektomi sadece epidural lokal anesteziyle elde edilir. Opioidlerin en arzu edilmeyen etkisi solunum depresyonu iken lokal anestezi için koroner kan akımını azaltabilen hipotansiyondur. Yoğun postoperatif analjezi, stress-yanıtın zayıflaması ve/veya torasik kardiyak sempatektominin kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda sonucu etkileyip etkilemeyeceği açık değildir. Genellikle çok iyi dizayn edilmemiş az saydaki hasta popülasyonunda yapılan ve primer hedefi klinik sonuç olmayan bu konuda yapılmış çalışmalar yetersizdir. Nöroaksiyal anestezinin postoperatif mortalite ve morbiditeye etkisini araştıran ve yeterli sayıda hastanın kullanıldığı iyi dizayn edilmiş klinik çalışmalar bulunmamaktadır (87,88). Mevcut klinik çalışmaları incelediğimizde; bazı merkezlerde yüksek spinal anestezi yüksek dereceli sol ana koroner stenozlarında ve kompleks kardiyak cerrahi uygulanacak kötü sol ventrikül fonksiyonlu hastalarda rutin uygulanmaktadır. Hatta uygun hemodinamik destek ile yüksek spinal anestezi ciddi aort stenoz nedeniyle opere edilen hastalarda bile güvenle kullanılmıştır. Spinal opioidler lokal anesteziye adjuvan analjezik olarak intraoperatif periyotta çok daha stabil kan basıncı ve kalp hızı sunabilir (89).

Randomize, çift-kör, kontrollü bir çalışmada KPB süresinin 1 saati aştığı vakalarda yüksek doz intratekal bupivakain β -adrenerjik reseptörlerin desentitizasyon ve down regülasyonunu azaltır. Ayrıca oluşan sempatektomi, cerrahiye stres hormon yanıtında anlamlı azalmaya neden olur (90).

Davis ve ark. (91)'nin yaptığı deneysel çalışmada; torakal epidural anestezi (TEA) ile koroner arter oklüzyonundan sonra miyokardiyal inarkt alanında azalma gösterilmiştir. 10 mL/saat %1 lidokainin uygulandığı TEA grubunda infarkt alanı

lin grubuna göre %46 daha az bulunmuş. TEA, miyokardiyal O₂ tüketimi arttıran hemodinamik cevapları azaltır, rejyonel (iskemik zon) endokardiyal perfüzyonu iyileştirir ve miyokardiyal infarkt boyutunu azaltır. Yüksek TEA ile reversibl kardiyak sempatektomi baypas sonrası rejyonel sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirir, postoperatif iskemiye azaltır ve uzun dönem sonuçları iyileştirebilir (92). TEA, kötü sol ventrikül fonksiyonlu hastalarda aortik klemp açılmasından sonra aritmilerde azalma, kardiyak indekste iyileşme ve inotropik gereksiniminde azalmaya neden olabilir (93). Koroner cerrahide genel anestezi ile kombine edilen TEA aort kros klemp açılmasından sonra apoptozisi azaltarak, hemodinamik fonksiyonları iyileştirerek ve aritmileri azaltmak suretiyle intraoperatif ve postoperatif periyotta kardiyak fonksiyonları korur (94). Kardiyoprotektik etkileri, vasküler endotelial büyüme faktörü ortaya çıkmasını ve NO sentaz uyarılmasını arttırarak aort kros klempten sonra hemodinamik fonksiyonları iyileştirerek ve aritmileri azaltarak ortaya çıkmaktadır (95). İnternal torasik arter kan akımı TEA ile artar. Bu ise vasküler endotelial büyüme faktöründe artış, NO sentaz indüksiyonu ve adenozin A_{2B} reseptör ekresyonu aracılığı ile gerçekleşmektedir (96). Epidural anestezi/analjezi interstisyel akciğer sıvısını veya infüze edilen sıvıların miktarını arttırmaz. Mekanik ventilasyon süresinde de azalmaya neden olur (97). Genel anestezi ile kombine edilen TEA, KPB ile yapılan kalp cerrahilerinde inflamatuvar cevabı (CRP ve fibrinojen seviyeleri) hafifletir, ancak erken ekstübasyon, komplikasyonların insidansında azalma ve Troponin I seviyelerinde azalmaya etkisi bulunmamıştır (98). Kardiyak cerrahi dışındaki hastalarda yapılan çalışmaların meta-analizinde TEA'nın postoperatif 24 saat analjezi amaçlı uygulaması postoperatif MI azaltmaktadır (99). Elektif kalp cerrahisi uygulanan hastalarda genel anestezi ile kombine edildiğinde, sadece genel anestezi ve sonrasında intravenöz morfin PCA uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında hastanede kalış süresi, uyanma kalitesi ve mortalite üzerine önemli bir avantaj sağlamaz (100).

Kalp cerrahisinde nöroaksiyal bloklarda sufentanil kullanımı oldukça azdır. Bettex ve ark.(101); 'fast track' için intratekal yoldan sufentanil-morfin uyguladıkları hasta gruplarında maksimum inspiratuvar kapasitede iyileşme daha iyi postoperatif analjezi sağlanmışlardır.

Deneysel atriyal fibrilasyon modelinde; yüksek TEA ile atriyal fibrilasyon azalır, elektriksel ve sinirsel remodeling inhibe olur. Ayrıca efferent kardiyak sempatik sinirlere ilaveten afferent sinirlerinde atriyal fibrilasyonun başlamasında ve devam etmesinde rol aldığını gösteren anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilerde göstermektedir (102).

Kardiyak korumada, hemodinamik değişikliklerin neden olduğu indirekt etkilerde sorumlu olabilir. Hipotansiyon sol ventrikül işini azaltarak infarkt boyutunu indirekt azaltabilir. Canyon ve ark. (103) adenozin A₁ reseptör agonisti+lidokain (voltaj bağımlı sodyum kanal blokeri) uyguladıkları rat modelde OAB'nın bazal (110±12 mmHg) değeri,

oklüzyon öncesi (49 ± 4 mmHg) ve iskeminin 30. dk'da (44 ± 2 mmHg) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Ancak ilacın kardiyoprotektif etkisinin hipotansiyondan bağımsız olduğu belirtilmiş. Casati ve ark. (104) tarafından yapılan in vivo tavşan modelinde adeozin A₁ reseptör aktivasyonunun sağladığı kardiyak korumanın OAB değişikliklerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda OAB'ler hem gruplar arasında farklı değildi hem de bazal değere göre tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Bu yüzden biz de epidural sufentanil ile sağlanan kardiyoprotektif etkinin direkt sufentanile bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hemodinamik parametrelerden KAH'ın kardiyak koruma üzerine etkisi olabilir. Çalışmalarda kullanılan ilaçlar da hemodinamik değişikliklere neden olabilir. Casati ve ark. (104)'nın çalışmalarında olduğu gibi bradikardiye neden olan ajan kullanıldığında, miyokardiyal O₂ tüketiminin bir indeksi olan hız-basınç ürünü elde edildiğinde infarkt boyutu ile ilaç uygulanan gruplar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamış. De Jonge ve ark. (105) tarafından izole rat kalp modelinde adenozinin bradikardi yapıcı etkisinin, pace edilen ve edilmeyen kalplerde infart boyutunu azaltmada çok az katkısı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda KAH değeri iskemi, epidural sufentanil ve iskemi+epidural sufentanil uygulanan gruplar arasında fark bulunmazken kontrol grubu ile epidural sufentanil+iskemi uygulanan grupta 120. dk'da farklı idi. Bu hem ilaç hem de iskemi uygulanmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda epidural yoldan uygulanan sufentanil infart boyutunu azalttı. Bu yönden epidural sufentanilin I/R hasarını azalttığına dair ilk çalışmadır. Başka bir çalışmamızda da intratekal yoldan uygulanan sufentanilin, miyokardiyal iskemiden sonra oluşan I/R hasarına karşı miyokardiyal korumada etkili olduğu bulunmuştu (106). Sufentanil, hem epidural hem de spinal uygulamada kardiyak koryucu etki göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda iskemi+epidural sufentanil uygulanan grupta infarkt alanında, iskemi uygulanan gruba göre azalma tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Çalışmada epidural sufentanil uygulamasına bağlı kardiyak koruyucu etkiye aracılık eden mekanizmalar araştırılmadı. Bunun için bu mekanizmaların araştırıldığı klinik ve/veya deneysel çalışmalar planlanabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Şener G, Yeğen BÇ. İskemi reperfüzyon hasarı. Klinik Gelişim 2009;Cilt:22/No:3:5-13.
- 2- Şaha E, Deniz E, Aksulu HE. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve melatonin. Anadolu Kardiyol Derg 2006;6:163-8.
- 3- Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications part 2. Circulation 2001;104:3158-67.
- 4- Heusch G, Boengler K, Schulz R. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the holy grail of cardioprotection. Basic Res Cardiol 2010;105:151-4.
- 5- Cadenas S, Aragonés J, Landazuri MO. Mitochondrial reprogramming through cardiac oxygen sensors in ischaemic heart disease. Cardiovascular Research 2010;88:219–28.
- 6- Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G. TNF alpha in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. Heart Fail Rev 2011;16:49-69.
- 7- Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential form myocardial ischemia/reperfusion injury. Circulation 2011;123:594-604.
- 8- Frank A, Bonney M, Bonney S, Weitzel L, Koeppen M, Eckle T. Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2012;16:123-32.
- 9- Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. J Mol Cell Cardiol 1973;5:395–407.
- 10- Weissler AM, Kruger FA, Baba N, Scarpelli DG, Leighton RF, Gallimore JK. Role of anaerobic metabolism in the preservation of functional capacity and structure of anoxic myocardium. J Clin Invest 1968;47:403-16.
- 11- Guarnieri C, Flamigni F, Caldarera CM. Role of oxygen in the cellular damage induced by re-oxygenation of hypoxic heart. J Mol Cell Cardiol 1980;12:797–808.
- 12- Shlafer M, Kane PF, Kirsh MM. Superoxide dismutase plus catalase enhances the efficacy of hypothermic cardioplegia to protect the globally ischemic, reperfused heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1982;83:830–9.
- 13- Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84:1404–7.
- 14- Arroyo CM, Kramer JH, Dickens BF, Weglicki WB. Identification of free radicals in myocardial ischemia/reperfusion by spin trapping with nitron DMPO. FEBS Letters 1987;221:101–4.
- 15- Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl N-tert-butyl nitron. J Clin Invest 1988;82:476–85.
- 16- Raedschelders K, Ansley DM, Chen DD. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. Pharmacol Ther 2012;133:230–55.
- 17- Horwitz LD, Wallner JS, Decker DE, Buxser SE. Efficacy of lipid soluble, membrane-protective agents against hydrogen peroxide cytotoxicity in cardiac myocytes. Free Radic Biol Med 1996;21:743–53.
- 18- Chao W. Toll-like receptor signaling: a critical modulator of cell survival and ischemic injury in the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;296:H1-H12.
- 19- Kats S, Schonberger JP, Brands R, Seinen W, van Oeveren W. Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathophysiology and possible therapeutic strategies—an update. Eur J Cardiothorac Surg 2011;39:451-8.
- 20- Eltzschig HK. Adenosine: an old drug newly discovered. Anesthesiology 2009;111:904-15.
- 21- Eltzschig HK. Targeting hypoxia-induced inflammation. Anesthesiology 2011;114:239-42.
- 22- Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. Br Med Bull 2004;70:71–86.

- 23- Huffmyer J, Raphael J. Physiology and pharmacology of myocardial preconditioning and postconditioning. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;13:5-18.
- 24- Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev* 2007;59:418-58.
- 25- De Hert SG, Preckel B, Hollmann MW, Schlack WS. Drugs mediating myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:985-95.
- 26- Raphael J. Physiology and pharmacology of myocardial preconditioning. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;14:54-9.
- 27- Schriefer JA, Broudy EP, Hassen AH. Inhibitors of bradykinin-inactivating enzymes decrease myocardial ischemia/reperfusion injury following 3 and 7 days of reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:970-5.
- 28- Li WJ, Zhao ZJ, Liu B, Zhang DX, Li F, Wang HC, et al. Nitric oxide induces heat shock protein 72 production and delayed protection against myocardial ischemia in rabbits via activating protein kinase C. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:1109-13.
- 29- Smul TM, Lange M, Redel A, Burkhard N, Roewer N, Kehl F. Desflurane-induced preconditioning against myocardial infarction is mediated by nitric oxide. *Anesthesiology* 2006;105:719-25.
- 30- Andrews DT, Royse AG, Royse CF. Functional comparison of anaesthetic agents during myocardial ischaemia-reperfusion using pressure-volume loops. *Br J Anaesth* 2009;103:654-64.
- 31- Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol* 2008;153:21-33.
- 32- Aykaç Z. Kalbin korunmasında anestezinin rolü. *GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg.* 2007;13:8-14.
- 33- Frössdorf J, Huhn R, Niersmann C, Weber NC, Schlack W, Preckel B, et al. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondrial K(Ca) channels. *Can J Anaesth* 2010;57:767-73.
- 34- Landoni G, Fochi O, Tritapepe L, Guarracino F, Belloni I, Bignami E. et al. Cardiac protection by volatile anesthetics. a review. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:269-73.
- 35- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579-H588.
- 36- Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3.Baskı. Santral bloklar spinal ve epidural anestezi. İstanbul: Logos yayıncılık, 2004;552-90.
- 37- Davies NJH, Cashman JN. Lee's Synopsis of Anaesthesia. 13. Baskı. Ed: Turan İÖ. Güneş Tıp Kitabevleri, 2006;471-7.
- 38- Miller RD. Miller Anestezi. 6.Basım. Edt. Karaca S. İzmir; İzmir Güven Kitabevi 2010;1653-85.
- 39- Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2001;94:888-906.
- 40- Hogan QH, Prost R, Kulier A, Taylor ML, Liu S, Mark L. Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure. *Anesthesiology* 1996;84:1341-9.
- 41- Carpenter RL, Hogan QH, Liu SS, Crane B, Moore J. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:24-9.
- 42- Erdine S. Rejyonel Anestezi. Santral sinir blokları. İstanbul: Nobel matbaacılık, 2005;135-49.
- 43- Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anest Analg* 1998;86:797-804.
- 44- Ames WA, Hayes JA, Petroz GC, Roy L. Loss of resistance to normal saline is preferred to identify the epidural space: a survey of Canadian pediatric anesthesiologists. *Can J Anesth* 2005;52:607-12.
- 45- Jankovic D. Rejyonel sinir blokları ve infiltrasyon tedavisi. 3. baskı. Ed: Karaca S. İstanbul: Logos yayıncılık. 2006;263-380.

- 46- Erdine S. Ağrı. Opioid analjezikler. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2007;581-604.
- 47- Freye E, Levy JV. Opioid in medicine. A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states. Mechanism of action of opioids and clinical effects. The Netherlands; Springer, 2008;85-90.
- 48- Freye E, Levy JV. Opioid in medicine. A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states. Mechanism of action of opioids and clinical effects. The Netherlands: Springer, 2008;172-178.
- 49- James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:84-91.
- 50- James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *Pharmacol Exp Ther* 1991;259:712-8.
- 51- Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara; Pelikan Kitabevi; 1992;1987-2018.
- 52- Yukioka H, Tanaka M, Fujimori M. Recovery of bowel motility after high dose fentanyl or morphine anaesthesia for cardiac surgery. *Anaesthesia* 1990;45:353-6.
- 53- Vade Boncouer TR, Ferrante FM. Epidural and subarachnoid opioids. Ed: Ferrante FM, Vade Boncouer TR. Postoperatif pain management. New York: Churchill Livingstone. 1993;279-303.
- 54- Freye E, Levy JV. Opioid in medicine. A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states. Opioids, an integrative part in perioperative medicine. The Netherlands: Springer, 2008;287-91.
- 55- Schultz JEJ, Hsu AK, Gross GJ. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat. *Circ Res* 1996;78:1100-4.
- 56- Kato R, Foex P. Fentanyl reduces infarction but not stunning via delta-opioid receptors and protein kinase C in rats. *Br J Anaesth* 2000;84:608-14.
- 57- Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Garcia C, Schaub MC. Differential effects of anesthetics on mitochondrial K_{ATP} channel activity and cardiomyocyte protection. *Anesthesiology* 2002;97:15-23.
- 58- Miller RD. Miller Anestezi. 6. basım. Ed: Aydın D. İzmir; İzmir Güven Kitabevi 2010;379-439.
- 59- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Lange (Klinik Anesteziyoloji). 4. Baskı. Ed: Tulunay M, Cuhruk H. Güneş Tıp Kitabevleri. 2008;185.
- 60- Freye E, Levy JV. Opioid in medicine. A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states. Opioids, an integrative part in perioperative medicine. The Netherlands: Springer, 2008;236-38.
- 61- Zhao Y, Wu XM, Duan JL, Sheng XY, Liu W, Lu W, et al. Pharmacokinetics of sufentanil administered by target-controlled infusion in Chinese surgical patients. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:291-5.
- 62- Freye E, Levy JV. Opioid in medicine. A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states. Opioids, an integrative part in perioperative medicine. The Netherlands: Springer, 2008;238-40.
- 63- Adam F, Gairard AC, Chauvin M, Le Bars D, Guirimand F. Effects of sufentanil and NMDA antagonists on a C-fibre reflex in the rat. *Br J Pharmacol* 2001;133:1013-22.
- 64- Di Nardo JA, Zvara DA. Anesthesia for cardiac surgery. 3rd ed. USA: Blackwell publishing 2008;111-3.
- 65- Riha H, Kotulak T, Brezina A, Hess L, Kramar P, Szarszoi O, et al. Comparison of the effects of ketamine-dexmedetomidine and sevoflurane-sufentanil anesthesia on cardiac biomarkers after cardiac surgery. an observational study. *Physiol Res* 2012;61:63-72.
- 66- Pang WW, Kuo CL, Huang HS, Wong E, Tanq JC, Huanq MH. Epidural catheter placement in the rabbit—a novel approach. *Acta Anaesthesiol Sin* 1999;37:79-82.

- 67- Kato R, Ross S, Foex P. Fentanyl protects the heart against ischaemic injury via opioid receptors, adenosine A₁ receptors and K_{ATP} channel linked mechanisms in rats. *Br J Anaesth* 2000;84:204-14.
- 68- Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:2187-95.
- 69- Li R, Wong GT, Wong TM, Zhang Y, Xia Z, Irwin MG. Intrathecal morphine preconditioning induces cardioprotection via activation of delta, kappa, and mu opioid receptors in rats. *Anesth Analg* 2009;108:23-9.
- 70- Zhang Y, Irwin MG, Wong TM, Chen M, Cao CM. Remifentanyl preconditioning confers cardioprotection via cardiac kappa-and delta-opioid receptors. *Anesthesiology* 2005;102:371-8.
- 71- Wong GT, Li R, Jiang LL, Irwin MG. Remifentanyl post-conditioning attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury via kappa or delta opioid receptor activation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:510-8.
- 72- Wu Y, Gu EW, Zhu Y, Zhang L, Liu XQ, Fang WP. Sufentanil limits the myocardial infarct size by preservation of the phosphorylated connexin 43. *Int Immunopharmacol* 2012;13:341-6.
- 73- Wu QL, Shen T, Ma H, Wanq JK. Sufentanil postconditioning protects the myocardium from ischemia-reperfusion via PI3K/Akt-GSK-3β pathway. *J Surg Res* 2012;178:563-570.
- 74- Lemoine S, Zhu L, Massetti M, Gérard JL, Hanouz JL. Continuous administration of remifentanyl and sufentanil induces cardioprotection in human myocardium, in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:758-64.
- 75- Chen QL, Gu EW, Zhanq L, Cao YY, Zhu Y, Fanq WP. Diabetes mellitus abrogates the cardioprotection of sufentanil against ischemia/reperfusion injury by altering glycogen synthase kinase-3β. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; (basımda)
- 76- Lu Y, Dong C, Yu J, Li L. Role of central and peripheral opioid receptors in the cardioprotection of intravenous morphine preconditioning. *Ir J Med Sci* 2011;180:881-5.
- 77- Wong GT, Ling Ling J, Irwin MG. Activation of central opioid receptors induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *Anesth Analg* 2010;111:24-8.
- 78- Wong GT, Yao L, Xia Z, Irwin MG. Intrathecal morphine remotely preconditions the heart via a neural pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;60:172-8.
- 79- Yao L, Wong GT, Xia Z, Irwin MG. Interaction between spinal opioid and adenosine receptors in remote cardiac preconditioning: effect of intrathecal morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:444-8.
- 80- Lessa MA, Tibiriçá E. Pharmacologic evidence for the involvement of central and peripheral opioid receptors in the cardioprotective effects of fentanyl. *Anesth Analg* 2006;103:815-21.
- 81- Lu Y, Dong CS, Yu JM, Li H. Morphine reduces the threshold of remote ischemic preconditioning against myocardial ischemia and reperfusion injury in rats: the role of opioid receptors. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:403-6.
- 82- Weihrauch D, Krolikowski JG, Bienengraeber M, Kersten JR, Wartier DC, Pagel PS. Morphine enhances isoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction: the role of phosphatidylinositol-3-kinase and opioid receptors in rabbit. *Anesth Analg* 2005;101:942-9.
- 83- Pagel PS, Krolikowski JG, Amour J, Wartier DC, Weihrauch D. Morphine reduces the threshold of helium preconditioning against myocardial infarction: the role of opioid receptors in rabbits. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:619-24.
- 84- Wong TM, Shan J. Modulation of sympathetic actions on the heart by opioid receptor stimulation. *J Biomed Sci* 2001;8:299-306.
- 85- de Leon-Casasola OA, Lema MJ. Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices?. *Anesth Analg* 1996;83:867-75.
- 86- Joris JL, Jacob EA, Sessler DI, Deleuse JF, Kaba A, Lamy ML. Spinal mechanisms contribute to analgesia produced by epidural sufentanil combined with bupivacaine for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2003;97:1446-51.

- 87- Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1211-21.
- 88- Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:45-64.
- 89- Kowalewski R, Seal D, Tang T, Prusinkiewicz C, Ha D. Neuroaxial anesthesia for cardiac surgery: thoracic epidural and high spinal anesthesia-why is it different? *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia*. 2011;3:25-28.
- 90- Lee TW, Grocott HO, Schwinn D, Jacobsohn E, Winnipeg High-Spinal Anesthesia Group. High spinal anesthesia for cardiac surgery: effects on beta-adrenergic receptor function, stress, response, and hemodynamics. *Anesthesiology* 2003;98:499-510.
- 91- David RF, DeBoer Lawrence WV, Maroko PR. Thoracic epidural anesthesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg* 1986;65:711-7.
- 92- Berendes E, Schmidt C, Van Aken, Hartlage MG, Wirtz S, Reinecke H, Rothenburger M, Scheld HH, Schlüter B, Brodner G, Walter M. Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Arch Surg* 2003;138:1283-90.
- 93- Kiliçkan L, Solak M, Bayındır O. Thoracic epidural anesthesia preserves myocardial function during intraoperative and postoperative period in coronary artery bypass grafting operation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005;46:559-67.
- 94- Kiliçkan L, Gonca S, Dalçik C, Dalçik H, Solak M, Bayındır O, Süzer K, Omay O, Calikan E. General anesthesia with thoracic epidural anesthesia in the cardiopulmonary bypass surgery reduces apoptosis by upregulating antiapoptotic protein Bcl-2. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47:315-22.
- 95- Gonca S, Kiliçkan L, Dalçik C, Dalçik H, Bayındır O. The cardioprotective effects of thoracic epidural anesthesia are induced by the expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in cardiopulmonary bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007;48:93-102.
- 96- Onan IS, Onan B, Korkmaz AA, Oklu L, Kiliçkan L, Gonca S, Dalçik H, Sanisoglu I. Effects of thoracic epidural anesthesia on flow and endothelium of internal thoracic artery in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:1063-70.
- 97- Lenkūtis T, Benetis R, Sirvinskas E, Raliene L, Judickaitė L. Effects of epidural anesthesia on intrathoracic blood volume and extravascular lung water during on-pump cardiac surgery. *Perfusion* 2009;42:243-8.
- 98- Palomero Rodríguez MA, Suarez Gonzalo L, Villar Alvarez F, Varela Crespo C, Moreno Gomez Limon I, Criado Jimenez A. Thoracic epidural anesthesia decreases C-reactive protein levels in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Minerva Anesthesiol* 2008;74:619-26.
- 99- Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001;93:853-8.
- 100- Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology* 2006;104:142-51.
- 101- Bettex DA, Schmidlin D, Chassot PG, Schmid ER. Intrathecal sufentanil-morphine shortens the duration of intubation and improves analgesia in fast-track cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2002;49:711-7.
- 102- Yanq SS, Han W, Cao Y, Donq G, Zhou G, Li WM, Gan RT, Wanq Z. Effects of high thoracic epidural anesthesia on atrial electrophysiological characteristics and sympathetic nerve sprouting in a canine model of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2011;106:495-506.
- 103- Canyon SJ, Dobson GP. Pretreatment with an adenosine A₁ receptor agonist and lidocaine: A possible alternative to myocardial ischemic preconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:371-7.

- 104- Casati C, Forlani A, Lozza G, Monopoli A. Hemodynamic changes do not mediate the cardioprotection induced by the A1, adenosine receptor agonist CCPA in the rabbit. *Pharmacol Res* 1997;35:51-5.
- 105- De Jong JW, De Jonge R, Keijzer E, Bradamante S. The role of adenosine in preconditioning. *Pharmacol Ther* 2000;87:141-9.
- 106- Tire Y. İskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan tavşan kalbinde intratekal uygulanan sufentanil'in koruyucu etkisi (deneysel çalışma). Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anestesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Konya, 2012.