

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

Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

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

UZMANLIK TEZİ
Dr. Yasin TİRE

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR

KONYA-2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	II
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı.....	2
2.1.1. İskemi reperfüzyon hasarı.....	2
2.1.2. İskeminin patofizyolojisi.....	2
2.1.3. Miyokardiyal önkoşullama	5
2.1.3.a. İskemik önkoşullama.....	5
2.1.3.b. Farmakolojik önkoşullama.....	6
2.1.3.c. Anestezik ajanlar ile önkoşullama.....	7
2.2. Opioidler.....	9
2.2.1. Opioidlerin Sınıflandırılması.....	9
2.2.2. Opioid Reseptörleri.....	9
2.2.3. İntratekal Opioidler.....	10
2.2.4. Opioidlerin iskemi reperfüzyon üzerine etkisi.....	11
2.2.5. Sufentanil.....	12
2.2.5.1. Farmakokinetik özellikleri.....	12
2.2.5.2. Farmakodinamik özellikleri.....	13
2.3. Nöroaksiyal Bloklar.....	14
2.3.1.1. Spinal Anestezi.....	14
2.3.1.2. Tarihçe.....	14
2.3.1.3. Anatomi.....	15
2.3.1.4. Spinal Anestezide Teknik.....	16
2.3.1.5. Spinal Anestezinin Endikasyonları.....	17
2.3.1.6. Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları.....	17
2.3.1.7. Spinal Anestezinin Komplikasyonları.....	17
2.3.2. Kardiyak cerrahide nöroaksiyal anestezi ve analjezi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	29
6. ÖZET	34
7. ABSTRACT	35
8. KAYNAKLAR	36
9. TEŞEKKÜR	40

KISALTMALAR

AMP	: Adenozin Monofosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca⁺²	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CK-MB	: Kreatin kinaz MB
ClO⁻	: Hipoklorit Anyonu
CO	: Karbon Monoksit
DNA	: Deoksiniükleik Asit
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
gr	: Gram
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: GSH-peroksidazlar
GSH-Rd	: GSH-redüktaz
GSH-Tr	: GSH-transferaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
IL	: İnterlökin
İT	: İntratekal
İR	: İskemi-Reperfüzyon
IU	: İnternasyonel Ünite
K⁺	: Potasyum
KAH	: Kalp Atım Hızı
LAD	: Sol anterior inen arter
LOX-1	: Lipoksijenaz-1
mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
NO	: Nitrik Oksit
N₂O[·]	: Azot Protoksit
O₂	: Oksijen
OH⁻	: Hidroksil Radikali
SOR	: Serbest Oksijen Radikal
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü-beta
TNF-α	: Tümör-Nekroz Faktörü-alfa
SSS	: Santral Sinir Sistemi
PTCA	: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti
µ	: Mü
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
iv	: İntravenöz
CO₂	: Karbondioksit
PKC	: Protein Kinaz C
İKA	: İnterkostal Aralıktan
TTC	: Triphenyl Tetrazolium Chloride
OAB	: Ortalama Arter Basınçları
SpO₂	: Periferik Oksijen Satürasyon
IP	: İskemik Önkoşullama

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perioperatif miyokardiyal iskemi ve infarktüs, cerrahi uygulanan hastalarda morbidite ve mortalitenin yanısıra hastanede kalış süresinde ve kaynak kullanımında artışa neden olur. Miyokardiyal iskemi reversibil ya da irreversibil miyokardiyal disfonksiyona yol açabilir. Revaskülarizasyon başarılı olsa dahi geçici miyokardiyal disfonksiyon gelişebilir. Bu yüzden; tedavi sadece miyokardiyal kan akımını düzenlemeye yönelik olmamalı aynı zamanda miyokardiyal reperfüzyon hasarını hafifletmek ya da önlemek için tedbirler de alınmalıdır. İskemik ve farmakolojik önkoşullama; pek çok deneysel modelin yanısıra klinik çalışmalarda miyokardiyal iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarına karşı koruma sağlamak ve miyokardiyal infarkt alanını sınırlamak için 20 yıldır kullanılmaktadır.

Bu yüzden İ/R hasarını neden olan mekanizmalar geçen dekatlarda geniş bir araştırma konusu olmuştur. Dokunun iskemiye toleransını artırmak için arteriyel kan akımının erken iyileştirilmesi ve cerrahi önlemler günümüzde klinik kullanımda olan ana terapötik yaklaşımlardır. Deneysel ortamlarda iskemik önkoşullama kalp koruyucu olarak tanımlanmıştır, fakat iskemik ön koşullama ile yapılan uygulamaların pratik uygunluğu daha çok deneysel modellerle sınırlı kalmıştır. Ön koşullamanın diğer bir formu olan farmakolojik önkoşullama iskemik önkoşullamadan biraz farklıdır. Anesteziklerin indüklediği kardiyak koruma mekanizmalarının altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması sadece bilimsel bilgimizi arttırmaz, aynı zamanda hedeflenen intraoperatif miyokardiyal koruma için farklı anesteziklerin kullanımı için yeni bir perspektik sunabilir. Bu bağlamda yapılan çeşitli laboratuvar ve klinik çalışmalarla volatil anestezikler, morfin ve propofol gibi anestezikler oldukça iyi araştırılmıştır. Bugün kardiyoprotektif olma potansiyelleri olabilecek pek çok anestezik ajan ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Opioid ajanlar içinde en çok çalışmalarda morfine yer verilmiş. İntravenöz (iv), intratekal (İT), epidural gibi pek çok farklı uygulama yolları ile kardiyoprotektif özelliği de gösterilmiştir. Bugün kardiyovasküler anestezi uygulamalarımızın temel ilaçları olan diğer opioidlerle ilgili net bilgiler bulunmamaktadır.

Bu nedenle; sentetik opioid ailesine mensup diğer opioidlere göre oldukça potent ve lipofilik özelliklere sahip sufentanilin İT yoldan uygulanmasının miyokardiyal İ/R hasarına karşı koruyucu etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için bu deneysel çalışma planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı

2.1.1. İskemi Reperfüzyon (İ/R) Hasarı

Hipoksi; aerobik oksidatif solunumu etkileyen, son derece önemli ve genel bir hücre zedelenme ve ölüm nedenidir. Hipoksinin en önemli nedeni, arteriyel ya da venöz kan akımı bozukluğuna bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonuna yol açan iskemidir. Reperfüzyon, iskemiye maruz kalan doku ya da organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır. Reperfüzyon hasarı ise, iskemi periyodunu izleyen yeniden kanlanma döneminde doku ya da organlarda meydana gelen hasar olarak tanımlanır. Hücre içine moleküler oksijen (O_2)'nin sunumuyla hızla oluşan serbest oksijen radikal (SOR) türevleri en çok suçlanan faktör olmakla birlikte, reperfüzyon hasarından birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur (1).

2.1.2. İskeminin Patofizyolojisi

İskemik kalp hastalığı, yüksek mortalite ve morbidite ile beraber seyreder ve prevalansı dünya genelinde her geçen gün daha da artmaktadır. İskemik kalp hastalığının en yaygın nedeni, koroner arterlerin ateroskleroza ile birlikte olan arteriyel trombus oluşumu, spazm ve koroner embolilerdir. Miyokardiyal iskemi, kalp dokusunun yavaş yavaş veya aniden O_2 ve diğer besleyici maddelerden yoksun kalması sonucu etkilenen kalp kasının ölmesidir. Hücre hasarının patogeneziindeki temel faktörler O_2 ve enerji depolarının tükenmesidir. Erken reperfüzyon, kalp kasındaki hasar oranını en aza indirir ve kalbin pompa fonksiyonunun korunmasını sağlar. Bununla birlikte uzamış iskemik süre sonrasında reperfüzyon sağlanması normal kardiyak fonksiyonların sağlanmasından ziyade miyokardiyumda belirgin bir hasara yol açar (2).

Bu yüzden, İ/R hasarı; uzamış iskemi periyodu sonrasında kan akımının yeniden sağlanması ile oksidatif hasar, inflamasyon ve kardiyak disfonksiyonla sonuçlanan miyokardiyal hasar olarak tanımlanabilir. İskemi öncesi ya da reperfüzyonda önkoşullama yapılması kalbi İ/R hasarlarına karşı koruduğu gösterilmiştir. Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI-3K) ve Akt/protein kinaz B gibi kinazların aktivasyonlarının önkoşullamalarda rol aldığı gösterilmiştir (3).

Miyokardiyal iskemi bozulmuş membran potansiyeli ve iyon dağılımı, hücresel şişme ve hücresel iskeletin organizasyonunda bozulma gibi değişik hücresel olaylara yol açar. Normal hücresel fonksiyonlar için gerekli olan adenosin trifosfat (ATP)'nin büyük kısmı intraselüler aerobik oksidatif mekanizmalar ile sağlanır. Bu mekanizmalar için gerekli temel faktör ise O_2 'dir. Bu sayede protein sentezi, membran bütünlüğü, iyon transportu,

lipogenez ve fosfolipid çevirimi için gerekli açilasyon-deaçilasyon reaksiyonları gerçekleşir. İskeminin sebep olduğu hipoksi sonucunda ATP üretimi anaerobik yolla olur.

Anaerobik metabolizmaya bağlı iskemi adenin nükleotidlerinde katabolizmaya yol açarak ATP'de azalmaya ve hücre içinde hipoksantin birikimine neden olur. İskemi ksantin dehidrogenazın proteolitik olarak ksantin oksidaza dönüşümü ile birliktedir ve reperfüzyon esnasında hipoksantin ve ksantini ürik aside metabolize eder ve yüksek miktarda süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri ($OH\cdot$) gibi serbest oksijen türlerinin oluşmasına sebep olurlar (4). Reaktif O_2 türleri en dış yörüngesinde çiftlenmemiş elektron ihtiva eden oldukça reaktif moleküllerdir ve bu özelliklerinden dolayı molekül kararlı değildir ve sitotoksik özellik taşır. Membran hasarına yol açan ve hücre içi sinyal iletim yollarını aktive eden bu serbest radikaller, sonuçta miyokard hücrelerinin hasarına ve ölümüne yol açarlar. Reoksijenasyon sağlanan iskemik miyokardiyumda artmış reaktif O_2 türleri üretiminin olduğu gösterilmiştir ve bunların en fazla salınımı reperfüzyonun ilk 15 dakika (dk)'sında olur. Miyokardiyal İ/R hasarı daha önce iskemik kalan bir alanda kan akımının yeniden sağlanması ile birlikte kompleks patolojik olaylar neticesinde orjinal iskemik hasardan daha fazla doku hasarının ortaya çıkmasına neden olur. İ/R kaskadı reperfüzyon aritmeleri, miyokardiyal stunning, mikrovasküler hasar, miyokardiyal hibernasyon ve no-reflow fenomeni gibi değişik olayları içerir (5).

Miyokardiyal stunning, uzun bir süre boyunca kontraktilitenin bozuk seyrettiği bir disfonksiyondur. Bu olaya insanlarda trombolitik tedavi, koroner anjiyoplasti ve koroner arter bypass cerrahisinde rastlanabilir. Reperfüzyon esnasında reaktif O_2 türlerinin üretimi ve geçici olarak kalsiyum (Ca^{+2}) yüklenmesinin kontraktıl filamentlerin Ca^{+2} olan cevap verme kapasitesini azaltarak miyokardiyal stunningte kontraktıl disfonksiyon yarattığı bilinmektedir.

Miyokardiyal hibernasyon, azalmış koroner perfüzyona bağlı olarak kontraktıl fonksiyonda geri dönüşümlü bir azalmadır. Hibernasyon, azalmış O_2 desteğine bağlı olarak en az ihtiyaçla miyokardiyumun hayatta kalabilmesi için metabolik ihtiyaçlarını ve kendi kontraktilitesini azalttığı endojen adaptif bir süreçtir. Bununla birlikte, kronik hibernasyonda koroner kan akımı normale dönse bile miyokard fonksiyonunun normale dönmesi ve iyileşmesi gecikebilir.

No-reflow fenomeni safen ven greftleri, atarektomi, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) ve stent anjiyoplastisi gibi değişik durumlarda görülen bir durumdur. No-reflow fenomeni infarkt boyutuna karşılık bir kardiyak cevap olarak no-reflowun derecesini belirler. No-reflow fenomeninin vazokonstrüksiyon, interstisyel ödem oluşumu,

lökosit yakalanması, bölgesel endotel şişme, mikroembolizasyon ve nötrofil tıkaçları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Dahası, no-reflow fenomeni endotel bozulması, trombosit kümeleşmesi, bölgesel endotelyal şişme, mikroembolizasyon ve nötrofil tıkaçı oluşması gibi değişik patolojik olayları içine alır. Reperfüzyon ilişkili no-reflow alanlarının gelişmesi, koroner arterlerin yeniden açılmasını takiben bölgesel miyokard kan akımındaki azalma sonrasında ilk birkaç saat içinde ortaya çıkar. Yeni akım sonrası ortama gelen kan akımı ile taşınan beyaz küreler, İ/R hasarı esnasında çeşitli inflamatuvar medyatörlerle birlikte serbest oksijen radikallerini (SOR) salarlar. Yeniden sağlanan kan akımı hücre içine O₂ ulaştırır ve hücresel proteinler, deoksinükleik asit (DNA) ve plazma membranının hasara uğramasına yol açarak miyokard hasarı ile sonuçlanan bir dizi olaya sebep olur.

Oksidatif stres, hücre içi Ca⁺² fazlalığı, nötrofil ve lökosit aktivasyonu, adezyon kaskadı ve aşırı hücre içi ozmotik yükün İ/R hasarı patogeneğinde rol aldıkları bildirilmiştir. Kaspaz-3, kaspaz-8, interlökin-6 (IL-6), kalpainler ve tümör-nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi sinyal yollarının İ/R ilişkili miyokard hasarından sorumlu oldukları bildirilmiştir (6,7). Ek olarak p38 α mitojen-aktive protein kinaz (p38 α MAPK), poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP), janus kinaz/sinyal transducer ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT), mitojen aktive protein kinaz (MEK1/2), c-jun-N-terminal kinaz (JNK1/2), poli (ADP-riboz) glikohidrolaz (PARG), kaspazların ikinci mitokondri kaynaklı aktivatörü/düşük pi ile birlikte apoptosis-bağlayıcı proteinin direkt inhibitörü (Smac/DIABLO) ve Rho-kinazların miyokard İ/R hasarının gelişmesi sürecindeki patogeneğinde ve kardiyak disfonksiyonda rol aldıkları gösterilmiştir.

Lipoksijenaz-1 (LOX-1) okside düşük dansiteli lipoprotein için yeni bir lektin-benzeri reseptördür ve iskemik miyokardiyumda normalden fazla sentezlendiği ve LOX-1'den yoksun iskemiye maruz kalmış farelerin, reperfüzyon sonrası miyokardiyumlarının daha az miyokardiyal hasara uğradıklarına dair yayınlar mevcuttur. Bu özellikleri ile LOX-1 miyokardiyal iskemik hasarı azaltmak için ilaç geliştirilmesinde potansiyel bir hedef özelliği taşımaktadır.

Son yapılan çalışmalar kardiyak mast hücrelerin inflamatuvar medyatörlerin salgılanmasını sağlayarak miyokardiyal İ/R hasarına yol açtıklarını göstermektedir. Mast hücreleri TNF- α , IL-1, IL-6, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve bazik fibroblastik büyüme faktörü (bFGF) gibi miyokard disfonksiyonu gelişmesinde rol aldığı öne sürülen sitokinler salgırlar.

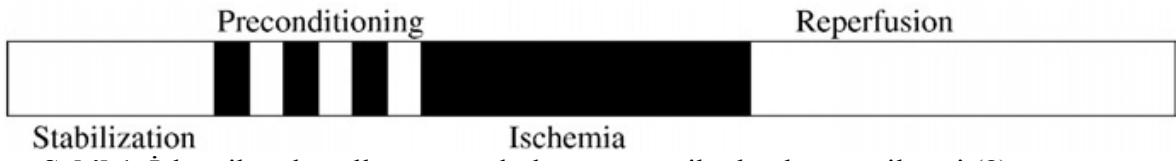
İ/R aracılı miyokard hasarını azaltmak için kullanılan tedavi yaklaşımları kontrollü reperfüzyon sağlanması, önkoşullama yapılması ve Ca⁺² antagonistleri, lökotrien-B4 (LTB-

4) antagonistleri, kompleman inhibitörleri ve demir şelatörleri, vitamin E ve mannitol gibi çeşitli antioksidan maddelerin verilmesini kapsamaktadır.

2.1.3. Miyokardiyal Önkoşullama

2.1.3.a. İskemik önkoşullama

1986'da iskemik önkoşullama ilk kez Murry tarafından tanımlandı. Uzun süreli iskemik bir periyodu takip eden reperfüzyonun hemen öncesinde; kısa bir iskeminin (birkaç dk.) ardından kısa bir reperfüzyon periyodundan oluşur (Şekil 1)(8).

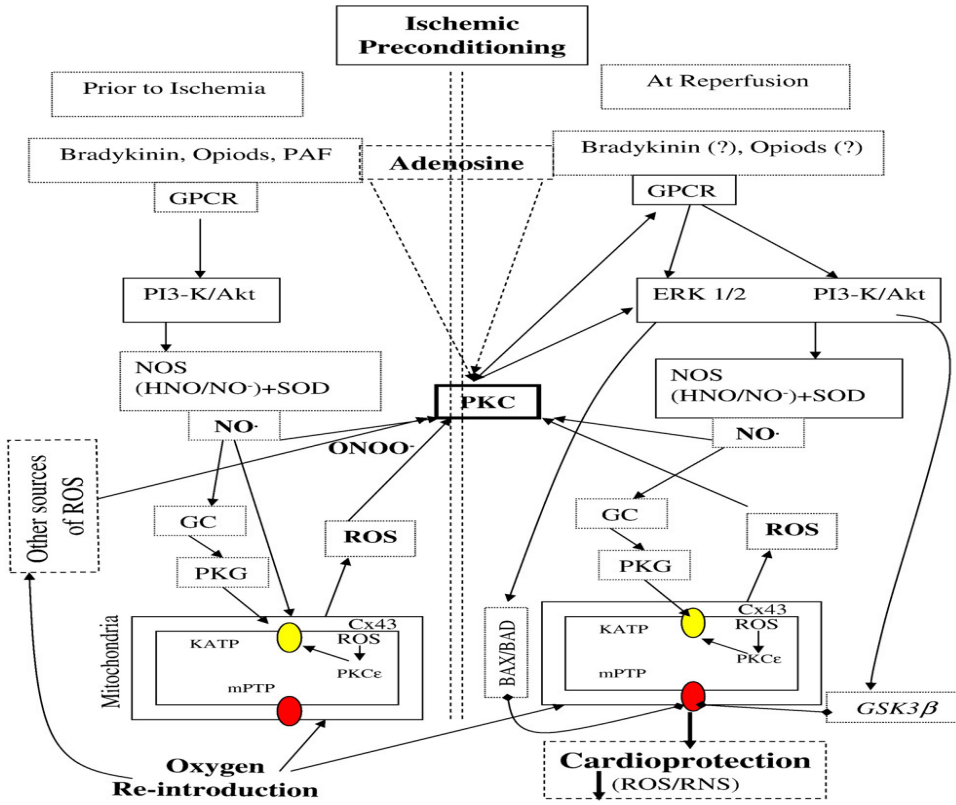


Şekil 1. İskemik önkoşullama protokolünün şematik olarak gösterilmesi (8).

Önkoşullama İ/R'nin büyüklüğünü sınırlar. İskemik önkoşullama (IP)'den sonra, ardışık infarkt alanının genişliğinin risk alanına oranı, kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında %30-80 azalır. Önkoşullama ayrıca İ/R aritimlerini ve kontraktıl disfonksiyonu azaltabilir. Korunma, önkoşullama manevralarından sonra bir kaç saat (2-3 saat) sürer. Bu, korumanın ilk penceresi ya da “erken klasik önkoşullama” olarak adlandırılır ve ardından 2-24 saat süren korumasız bir periyot takip eder. Sonra koruma tekrar ortaya çıkar ve korumanın ikinci penceresi (geç önkoşullama) olan 24-72 saatlik dönem başlar. Önkoşullama ayrıca; uzak organlarda (remote önkoşullama) iskemi oluşturularak ya da indeks iskemi öncesi (farmakolojik önkoşullama) farmakolojik tedavi ile de yapılabilir (8).

İskemik önkoşullamanın altında yatan sinyal iletim yolları komplekstir ve miyosit üzerindeki kendi G-protein reseptör çiftlerine bağlanan adenzin, bradikinin, opioid gibi otokoidler tarafından tetiklenir (Şekil 2) (8).

Önkoşullama ile koruma için, mitokondriyal ATP-duyarlı K^+ kanallarını (K_{ATP}) içeren bir kompleks sinyal kaskadı gerekir. Diazoksit (mitokondriyal K_{ATP} kanal açıcı), kalbe farmakolojik olarak önkoşullama sağlar. Ancak bu önkoşullama serbest radikal kovucu (N-asetil sistein) ile beraber uygulandığında bloke olabilir. Önkoşullama sırasında verilen antioksidan bileşikler iskemik önkoşullamanın koruyucu etkilerini önlediğinin de göstergesidir. Bu sonuçlar redoks sinyallerinin, önkoşullama ile kardiyak korumayı sağladığını doğrular.



Şekil 2. İskemik önkoşullama yolları (8).

Salınan otokoidler; daha sonra mitokondri üzerinde sonlanacak olan, çoğunluğu protein kinaz kaskatından oluşan çeşitli ön-sağkalım (pro-survival) sinyal üretim yollarını aktive eder. Mitokondride SOR üretilir ve bu iskemik önkoşullamanın hafıza etkisine aracılık eden protein kinaz C (PKC) gibi diğer protein kinazları aktive eder. Mitokondriyal SOR üretiminin mekanizması açık değildir. Ancak O_2 transport zincirinin inhibisyonu ve K_{ATP} kanallarının açılmasına bağlıdır. Miyokardiyal reperfüzyonun başlangıcında, mitokondriyal permeabilite geçiş porlarının inhibisyonunun kardiyoprotektik etkide hayati olduğuna dair artan deliller olmakla birlikte; günümüzde kardiyak korumanın end-efektörü hala bilinmemektedir. Mitokondriyal permeabilite geçiş porları non-selektif mitokondriyal iç membran kanalıdır. Miyokardiyal reperfüzyonun ilk birkaç dk.'sında açılması oksidatif fosforilasyona bağlanmayarak (ayırarak, çözmek) mitokondriyal şişmeye neden olarak kardiyomiyosit ölümüne aracılık eder (9).

2.1.3.b Farmakolojik önkoşullama

İskemik önkoşullamadan biraz farklıdır. İskemik önkoşullamada salınan mediyatörler art arda birbirini tetikleyerek daha kuvvetli sinyal şiddetine ve daha fazla PKC aktivasyonuna yol açarlar. Tek bir farmakolojik ajanla bu şiddette sinyalizasyon ve sonuçta

önkoşullama sağlamak mümkün olmamaktadır. Ancak, farklı farmakolojik ajanlar birlikte daha etkin bir önkoşullama sağlayabilir (10,11).

Kalp üzerinde bu alanda en fazla adenosin, adenosin A₁, PKC agonistleri, K_{ATP} kanal açıcılar, nitrik oksit (NO) donörlerinin etkileri araştırılmıştır.

K_{ATP} kanal açıcılar, PKC aktivasyonu için gereken tetik değerini düşürerek önkoşullamayı kolaylaştırıp süresini uzatırlar (12,13). Ancak pek çok K_{ATP} kanal açıcısı, klinikte toksik yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır (14).

2.1.3.c. Anestezik ajanlar ile önkoşullama

Anestezi pratiğinde kullanılan bazı ajanların, koroner kan akımı veya kalbin yükündeki azalmadan bağımsız olarak önkoşullama mekanizmasını tetikleyerek kalbi koruyucu özelliğe sahip oldukları bulunmuştur (15,16).

Anestezik ilaçların kalbin korunmasındaki etki mekanizmaları:

- 1- İskemik önkoşullama benzeri etki
- 2- Hücre içinde aşırı Ca⁺² birikiminin engellenmesi
- 3- Antioksidan benzeri etki
- 4- Nötrofil/trombosit endotel ilişkisine etki şeklindedir (14).

Ketamin

Erken deneysel çalışmalarda kardiyak koruyucu etkisi olmadığı ve radikal üretimine katkıda bulunduğu yönünde bilgiler mevcuttur. Ketamin doza bağlı K_{ATP} kanal aktivitesini inhibe eder ve böylece iskemi ve reperfüzyon sırasında K_{ATP} kanallarının kardiyoprotektif özelliğini azaltabilir. R-izomerinin iskemik önkoşullamayı azalttığı yönünde görüşler mevcuttur. Daha sonraları yapılan çalışmalarda izole insan atriyum miyokardında volatil anesteziklere benzer önkoşullama benzeri etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ketamin ayrıca antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Nötrofiller tarafından SOR üretimini ve endotoksinin stimüle ettiği IL-6 üretimini azaltır. Nötrofil fonksiyonlarını bozmamakla birlikte klinik konsantrasyonlarda izole perfüze domuz kalbinde koroner sistemde post iskemik nötrofil adezyonunu azaltır (17).

Propofol

Çeşitli eksperimental modellerde kardiyak koruyucu etkisi gösterilmiştir. Bu etkileri serbest radikal kovucu, doku antioksidan kapasitesini arttırıcı, Ca⁺² kanallarının plazma membranının inhibisyonu ile gerçekleşir. Antioksidan özellik gibi bu etkilerden (Langendorff izole kalp modellerinde geçiş porlarını açarak) mitokondriyal permeabilite fonksiyonunun inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır. Kardiyomiyositlerde PTC aktivitesini arttırarak da

kardiyak koruyucu etkiye sahiptir (17).

Tiyopental

Hipoksi ve düşük-akımlı iskemi sırasında, pH 7.4'de tutulursa miyokardiyal koruyucu etki göstermektedir. Bununla birlikte izole rat kalp modellerinde miyokardiyal koruyucu etkisinin olmadığı hatta yüksek dozlarda hasarı agreve ettiği gösterilmiştir. Miyositlerde içeri ve geç potasyum akımını inhibe eder bu yüzden aksiyon potansiyalinin süresi artar. Bu değişiklikler Ca^{+2} yükünü artırarak bildirilen zararlı etkilere neden olabilir. Paradoksal olarak antiinflamatuvar cevaba sahiptir. İzole perfüze domuz kalp modelinde koroner sistemde postiskemik nötrofil adezyonunu azaltır ve klinikte kullanılan konsantrasyonlarda nötrofillerin indüklediği SOR üretimi azaltır (17).

Fentanil

Opioidlerin infarkt alanı üzerine etkileri iyi çalışılmışken, miyokardiyal stunning üzerine etkilerine dair çok az çalışma mevcuttur. İzole kalplerde yüksek konsantrasyonda fentanil kardiyak koruma sağlar. Korumada delta opioid reseptörleri, adenosin A_1 reseptörleri, PKC ve K_{ATP} kanalları aracılık eder. Naloksonla bu etki ortadan kalkar. Nötrofil adezyon ve migrasyonunu azaltarak da olası faydalı etkilere sahiptir (18). Rat ventriküllerinde negatif inotropik etkiye neden olan inflamatuvar cevabı azaltır. Bu etkiler intraselüler Ca^{+2} mobilizasyonunda iyileşme ile ilişkidir (17).

Morfin

Morfin özellikle delta₁ opioid reseptör aktivitesi ile önkoşullama etkisine sahiptir. Delta₁ opioid reseptörleri K_{ATP} kanallarını aktive ederek koruyucu etki gösterir. Fentanil ve diğer sentetik opioid ilaçlar yeterli delta₁ reseptör aktivitesine yol açmadıklarından, önkoşullama açısından morfin daha üstündür (14). Yeni yapılan bir çalışmada Ca^{+2} duyarlı mitokondriyal K^+ kanal aktivasyonunun morfinle yapılan önkoşullamaya aracılık ettiği gösterilmiştir (19).

Volatil anestezikler

Desfluran ve sevofluran şimdiye kadar perioperatif mortalite ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmış anestezik ilaçlardır (20). Bir meta analizde kalp cerrahisinde, iv ajanlara göre hastalarda perioperatif miyokard infarktüsünü ve ölümü azalttığı gösterilmiştir (21,22). Alttan yatan mekanizmalar tam olarak açık olmamakla birlikte anestetik ya da hemodinamik etkilerle ilişkili gibi gözükmeyen farmakolojik özelliklerine bağlı olabilir (16).

2.2. Opioidler

Opium kelimesi Yunan dilinde su (juice) anlamına gelen opos'dan türetilmiş olup, opium gelinciği (papaver somniferum) suyunu ifade eder. Opiatlar opiumdan türetilen ilaçlar olup doğal olarak üretilen morfin, kodein ve tebaini ve bunlardan üretilen birçok yarı sentetik maddeyi içerir.

Tarihte ilk kabul edilmiş referans 3. yüzyılda Theophratus'un yazılarında bulunmuştur. Opioidlerin dikkate değer yararlı etkilerinin yanı sıra toksik yan etkileri ve alışkanlık yapıcı potansiyelleri yüzyıllardır bilinmektedir. Yeni opioid agonistlerinin araştırılması, opioid antagonistleri ve miks agonist/antagonist özellikteki bileşiklerin sentezine yol açarak tedavi seçeneklerinin artmasına ve etki mekanizmalarının anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır (23).

2.2.1. Opioidlerin Sınıflandırılması

Fenantren alkaloidleri

- Morfin
- Kodein
- Tebain

Semisentetik opioidler

- Diasetil morfin (Eroin)
- Hidrokodeon
- Hidromorfon
- Oksimorfon

Sentetik opioidler

Morfinan türevleri:

- Levorfanol

Fenilpiperidin deriveleri:

- Meperidin
- Fentanil
- Alfentanil
- Sufentanil
- Remifentanil

2.2.2. Opioid reseptörleri

Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemi (SSS)'ndeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar. Reseptör kimyasal tanıma ve

biyolojik aktivite gibi iki farklı fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlar reseptör kompleksinin farklı bölgelerinde meydana gelir. Opioidler, tanıma bölgesine değişebilen kuvvetle bağlanırlar.

Bağlantının kuvveti “binding affinity” ile ifade edilir. Bağlantı kuvvetine göre oluşturulan opioid sıralaması, analjezik potense göre yapılan sıralama ile paralellik gösterir.

Yüksek konsantrasyonda opioidler ile reseptörlerin devamlı blokajı tolerans gelişmesine neden olur. Bu da opioidin etkisinde ilerleyici bir azalmaya ve dolayısıyla aynı düzeyde analjezik etki elde etmek için giderek artan konsantrasyonda opioid kullanımına yol açar. Eğer belirli bir opioide karşı tolerans gelişirse, diğer opioidlere karşı da çapraz tolerans olabilir (24).

Opioid reseptörlerinin çeşitli tipleri vardır. Her reseptör tipi farklı farmakolojik etkilerin oluşumunda rol oynar.

Delta (Enkefalin): Spinal analjezi

Kappa (Dinorfin, Ketosiklazosin): Spinal analjezi ve sedasyon

Epsilon (Betaendorfin): Hormon

Sigma (N-allilnonetazosin): Psikomimetik etkiler (disfori)

2.2.3. İntratekal Opioidler

Opioidlerin İT yoldan uygulanması güçlü ve selektif analjezi sağlar. 1979 yılında, ilk defa Wang ve ark. tarafından yapılan çalışma sonrasında insanda İT opioid kullanımı 'İnsan Çalışmaları Komitesi' tarafından onay almıştır. İT opioidlerin başlıca etki yerleri: 1) Substantia jelatinoza; 2) Spinal kord yüzeyi; 3) Lamina V nöronlarının latenslerinin bloke edilmesi ve aynı zamanda spinal kordda hem presinaptik hem de postsinaptik primer afferent transmisyonun inhibisyonudur.

İT opioidler başlıca; 1-Akut ağrı (postoperatif ağrı), 2- Kronik ağrı (kanser ağrıları), 3- Obstetride yaygın kullanılmaktadır. Hidrofilik ve iyonizasyonu fazla olan morfin gibi opioidlerin beyin omurilik sıvısında (BOS) konsantrasyonları daha yüksek iken, BOS'tan spinal kord reseptörlerine, nonspesifik bağlanma yerlerine geçişi ve klirensi daha yavaştır. Düşük lipid çözünürlük ve spinal kord reseptörlerine yavaş alım etki başlangıcını yavaşlatır ve etki süresini uzatır. Fentanil ve sufentanil gibi iyonize ve lipid çözünür ilaçların subaraknoid enjeksiyonundan sonra BOS'ta noniyonize lipid çözünür ilaç miktarı oldukça küçük miktardadır. Bu yüzden spinal kord reseptörlerine nonspesifik bağlanma

hızlıdır, şayet lipid ya da yüksek reseptör bağlanma özelliği yoksa aynı zamanda etkisi hızlıca sonlanır.

Fentanil için (pH 7.4'de %10'dan daha az iyonize) analjezi hızlı başlar fakat süresi morfin kadar uzun değildir. Sistemik uptake hızlıdır ve BOS'ta rezidüel iyonize ilaç konsantrasyonu düşüktür. Analjezi segmental kalır ve beyine yayılım daha azdır (26).

İT opioidlerin yan etkileri

1- Solunum depresyonu: Postoperatif ağrı için İT morfin uygulamasından sonra geçikmiş solunum depresyonu 1979'ların sonlarına doğru bildirilmiştir. Eğer küçük volümlerde opioidler yavaş enjekte edilirse 4-6 saatlik bir sürede beyin sisternalarına ve ventral pons aracılığı ile respiratuvar merkeze ulaşmak için spinal subaraknoid mesafede içinde yavaş pasif bir sirkülasyona uğrar. Alternatif respiratuvar depresyon yerleri; ventrolateral medulla, nükleus ambiguus ve retroambigualisdir. Bu alan inspiratuvar ve ekspiratuvar motor yolların her ikisinin de kontrol yeridir. Buraya ulaşan opioidler koroid pleksustan atılmaktadır.

İT opioid uygulamasına bağlı solunum depresyonunun ortaya çıkması için birçok predispozan faktör de bulunmaktadır; suda çözünürlük, yüksek dozlar, torakoabdominal basınçta önemli değişiklikler, mekanik ventilasyon, opioidlere tolerans yokluğu, opioidlerin diğer yollardan ya da diğer SSS depresanları ile birlikte uygulanmasıdır.

2- Üriner retansiyon

3- Kaşıntı

4- Bulantı-kusma (25).

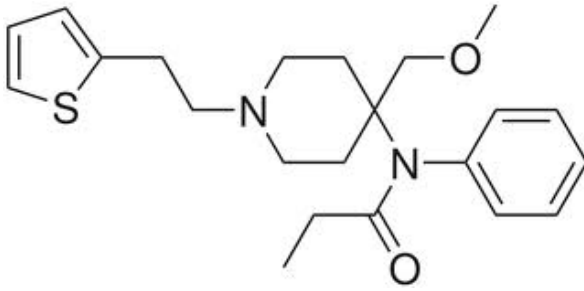
2.2.4. Opioidlerin iskemi reperfüzyon üzerine etkisi

Ratlarda atriyal ve ventriküler dokuda kappa ve delta opioid reseptörleri bulunmaktadır. Ayrıca kardiyomiyositlerden özellikle stresli durumlarda dolaşıma sürekli olarak opioid salınır bu yüzden de miyositler endokrin organ olarak görev yapar. Opioid reseptörlerinin aktivasyonu klasik ve gecikmiş önkoşullamaya benzer potent kardiyoprotektif etkiye neden olur. Delta₁ opioid agonistlerinin bu koruyucu etkisi; Gi-proteinleri ile etkileşim ve PKC, tirozin kinaz ve K_{ATP} kanallarının aktivasyonu ile gerçekleşir. Direkt reseptör stimülasyonundan bağımsız ve sadece serbest radikal oluşumunun aracılık ettiği opioidlerin indüklediği önkoşullama da tanımlanmıştır. İskemik önkoşullamada olduğu gibi kappa opioid reseptörlerinin aktivasyonu da kalbi aritmilere karşı korur. Delta reseptörleri opioidlerin aracılık ettiği kardiyak korumada en belirgin subgroup olmasına

rağmen, ventriküler fibrilasyonda kapp reseptörleri rol almaktadır. Opioid reseptör-aracılı koruma seteroselektiftir. Çünkü koruma sadece naloksonun (-)-aktif seteroizomeri ile ortadan kaldırılabılır (18).

2.2.5. SUFENTANİL

Moleküler formülü C₂₂H₃₀N₂O₂S. C₆H₈O₇ olup, kimyasal adı ise; Sulfentanil: N-(metoksimetil)-1-(2-(2 tiyenil) etil (-4-piperidinil (-N-fenilpropan14 amidesitrat:2-hidroksi-1,2,3 propantrikarboksilat' dir (Şekil 3). Çözeltinin pH'sı 4.5-7.0 arasındadır. Dağılım sabiti LogP=3.95'dir. Metanolde ve etanolde çok kolay çözünür. Sufentanil, fentanilden daha güçlü bir analjeziktir. Kardiyovasküler kararlılık ve stress reaksiyonlarının baskılanmasında oldukça etkindir. Özellikle kardiyak hastaların tedavisinde fentanil grubu morfin türevleri ve özellikle de sufentanil daha sık kullanılmaktadır.



Şekil 3. Sufentanilin kimyasal yapısı.

2.2.5.1. Farmakokinetik özellikler

Sufentanil iv 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, eliminasyonun gecikebileceği bilinmelidir (26).

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.

2.2.5.2.Farmakodinamik özellikleri

Nörolojik etkiler: Uyku hali fentanile oranla daha fazla gözlenmekte, elektro ensefalografide de yüksek voltajlı delta dalgaları görülmektedir. Görsel somatosensoriyal uyarılma durumunda, sufentanil iletim üzerinde herhangi bir etkide bulunmamaktadır. Fakat, yine de görsel olarak uyarılmış potansiyeller frekansında bir azalma olmaktadır.

Hipnotik özellikler: Oldukça yüksek dozlarda, hipnoz (uyku) ve/veya anesteziye yol açabilir. Bu uyku göz küresinin kompresyon kornea refleksinin kaybolması ile belirlenmektedir.

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. Miyozis doz ile ilişkilidir. Şiddetli hipoksi durumunda miyozis midriyazise dönüşmektedir.

Solunum sistemi etkileri: Bütün opioidler gibi, sufentanil de doza bağlı olarak solunumu baskılar. Bu durum aşağıda yer alan mekanizmalara bağlıdır.

- Solunum merkezinin karbondioksit (CO₂)'ye olan duyarlılığındaki azalma,
- Solunum ritim ve hacmini ayarlayan pontin ve meduller merkezlerin depresyonu,
- Akciğerlerdeki gaz değişiminde azalma,
- Olası gelişen torasik rijiditenin de solunum üstünde ikincil bir olumsuz etkisi olabilir.

Kardiyovasküler etkileri: Stres ve kardiyak cerrahi sırasında bile ventriküler fonksiyonlar iyi korunur. Miyokardiyumun kanlanması sürmekte, miyokardın O₂ tüketimi %20'lerde azalmaktadır. Histamin salınımına yol açmadığı bir çok çalışmada belirtilmiştir (27). Hormon düzeylerinde prolaktindeki hafif artışın dışında herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Safra kanallarına ve oddi sfinkteri üzerindeki etkiler: Sufentanilin safra kesesi ve oddi sfinkteri üzerindeki özgün çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Fentanile ilişkin verileri temel alarak, safra kanalları üzerindeki benzer etkiler beklenebilir (28).

Diğer ilaçlarla etkileşimleri:

- Sufentanil, droperidol ile kombine olarak nörolept analjezide kullanılabilir.

-.Merkezi depresan etkili bileşiklerin (barbitüratlar, benzodiazepinler, fenotiazin türevleri, halojenli gazlar, trisiklik antidepresanlar ve diğer selektif olmayan hipnotikler) uygulanması sufentanilin solunum üzerindeki depresan aktivitesini ve hipnotik etkisini arttırabilir.

- Monoamin oksidaz inhibitörleri de opioidlerin metabolizmasını etkileyerek geciktirir. Bu da daha yoğun ve daha uzun süren bir etkiye neden olabilir (solunum depresyonu da dahil olmak üzere).

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 hızlandırır, postoperatif analjezi sağlar (29).

2.3. Nöroaksiyal Bloklar

2.3.1. Spinal Anestezi

2.3.1.2.Tarihçe

Spinal, epidural ve kaudal blokların tümü, nöroaksiyel alana verilen lokal anesteziğin doz, hacim ve konsantrasyonuna bağlı olarak sempatik, duyuşal ve motor blok yaparlar. Bu benzerliklerine rağmen önemli fizyolojik ve farmakolojik farklara sahiptirler. Spinal anestezide oldukça küçük miktarda ilaç kullanılması sistemik farmakolojik etkiden de kaçınılmasını sağlar.

İlk olarak Corning spinöz çıkıntılar arasından lokal anestezi enjeksiyonunu ve 1898'de Bier kokain ile spinal anestezi ve spinal anesteziye özgü postspinal başağrısını semptomları tanımlamıştır.

Morton tarafından; baş ve boyundaki cerrahilerde yüksek spinal anestezi ve Koster tarafından intrakraniyal ve torasik operasyonlarda spinal anestezi uygulanmıştır. Spinal anestezi sadece cerrahi tedavilerde değil medikal tedavilerde (örneğin venödilatör etkisi nedeniyle pulmoner ödemde) de kullanılmaktadır.

Spinal anestezinin birçok avantajı olmasına rağmen, Kennedy ve ark, 1950'de spinal anesteziden sonra ciddi spinal kord paralizisi tanımlamışlardır.

Nöroaksiyal blokların etkili kullanımını etkileyen bir başka problem de sempatik bloğa eşlik eden vazodilatasyon ve kardiyokseleratör liflerin bloğunun sonucunda kan

basıncında ve kalp atım hızındaki belirgin azalmadır. Kan basıncını ve kalp hızını normale döndürebilmek için vazoaaktif ilaçlar ve iv sıvılarla tedavi gerekmektedir.

Yine nöroaksiyal blokların yaygınlaşmasını engelleyen bir başka sorun da tek bir blok ile cerrahi için gereken tüm koşulların sağlanması gerektiğine dair yanlış inanıştır (30).

2.3.1.3 Anatomi

Spinal uygulamada anestezipler, sifale doğru foramen magna kadar uzanan ve distalde de konus medullaris ile sonlanan spinal kordda duysal bloğa yol açar. Spinal kordun terminal ucu olan konus medullaris SSS ve kemik dokudan oluşan vertebral kanalın farklı gelişim olanları nedeniyle yetişkinde L₁, bebeklerde L₃ seviyesinde sonlanır. Hapen ve Toth bireyler arasında sinir kökü boyutları arasında büyük farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Bu farklılık, birbirine benzeyen özellikteki hastalarda aynı tekniklerin kullanılmasına rağmen, bireyler arasında nöroaksiyal blok kalitesindeki farklılığın sebeplerini açıklamaya yardımcı olabilir. Dorsal kolon (duyusal) daha kalın olmasına rağmen ventral kolondan (motor) daha kolay bloke olur. Bunun nedeni dorsal kolon yüzey alanının daha geniş olmasını sağlayan bantlardan oluşmasıdır. Lokal anestezipler daha geniş yüzeye temas ettiklerinde daha hızlı blok oluştururlar. Bundan dolayı büyük duysal sinirler daha küçük motor sinirlere göre daha hızlı bloke olurlar (31).

BOS hacmi, ağırlık ve postüre bağlı olarak kişiden kişiye değişir. BOS hacminin maksimum blok seviyesi ve bloğun gerilme süresi üzerinde % 80 etkisi olduğu tahmin edilmektedir. Ancak BOS hacmi vücut ağırlığı dışında diğer klinik olarak ölçümü mümkün olan andropolojik parametrelerle korele değildir.

Spinal kord 3 membran tarafından sarılıdır. İçten dışa; pia mater, araknoid mater, dura mater. Piamater vasküler yapıdan zengindir. Spinal kord ve beyne tam olarak yapışıktır. Araknoid mater duyarlı ve nonvaskülerdir, dura ile bitişiktir. Bu iki membran ilaçların BOS'a geçişine % 90 engel oluşturarak araknoid fonksiyonu sağlarlar. Lui ve McDonald araknoidin bu görevinin fonksiyonel kanıtının BOS'un subaraknoid aralıkta kalması ve subdural aralığa geçememesi olduğunu vurgulamışlardır.

Subaraknoid aralıkta BOS, spinal sinirler, iki membran arasındaki trabeküler ağ, spinal kordu besleyen kan damarları, pia materin lateral uzantıları ve spinal korddan dura matere destek sağlayan dental ligamanlar bulunur. Spinal kord erişkinlerde L₁ seviyesinde sonlansa da subaraknoid aralık S₂ seviyesine kadar uzanır (32).

En dıştaki membran rastgele düzenlenmiş elastik yapıdaki duramaterdir. Bu tabaka kranial duranın direk uzantısıdır, foremen magnumdan S₂ vertebra seviyesine kadar uzanır.

Burada filum terminale (konus medullaristen başlayan pia materin uzantısı) koksiksin periostusuna karışır. Dura ve araknoid arasında, bu iki membranın birbiri üzerinde kaynamasına izin veren az miktarda seröz sıvı içeren potansiyel bir boşluk vardır. Subdural enjeksiyonlar, spinal anestezinin başarısız olması ve seyrek olarak da epidural anestezi sırasında subaraknoid lokal anestetik enjeksiyonu yapılmadığı halde total spinal blok gelişmesi gibi durumlarda akla gelir. Epidural alan foremen magnumdan sakral hiatusa kadar uzanır. Önde, lateralde ve arkada dura ile çevrilidir. Arkada ligamentum flavum, önde posterior longitudinal ligaman, lateralde pediküller ve intervertebral foraminaller tarafından çevrilir. Sinir kökleri, yağ dokusu, areolar doku, lenfatikler ve kan damarları içerir. İyi organize olmuş bu kan damarlarına “Baston venöz pleksusu” denir. Hogan, epidural aralığın, zannedildiğinden daha fazla segmente, daha az üniform olduğunu öne sürmüştür. Epidural aralığın bu segmente yapısı yaşla beraber artar, yağ dokusu azalır, foraminaller daralır.

Epidural alanın arka duvarını ligamentum flavum (sarı ligaman) oluşturur. Foramen magnumdan sakral hiatusa kadar uzanan bu ligaman aslında sağ ve sol olmak üzere iki ligamandan meydana gelir. Ligamentum flavum ve epidural aralık kafatasından sakruma kadar uniform değildir. Kalınlığı, duraya mesafesi vertebral kanal boyunca değişiklik gösterir. Ligamentumun hemen arkasında lamina, spinöz çıkıntılar ve interspinöz ligaman yer alır. Supraspinöz ligamanlar oksipitalden koksiksin arkasına kadar spinöz çıkıntılara bağlanarak uzanır ve vertebral spinaları birbirine bağlar.

Bazen başarılı bir epidural tekniğe rağmen tek taraflı blok oluşabilir. Blomberg epiduroskepi ile epidural alanın ortasındaki dorsomedial bir bantın varlığını ortaya koymuştur. Bu bant anatomik disseksiyon ve bilgisayarlı tomografi ile de ortaya konmuştur. Hogan kadavralarda epidural enjeksiyondan sonra verilen sıvının düzensiz dağıldığını göstermiş ve bunun klinikte öngörülmeven ilaç dağılımlarını açıkladığını belirtmiştir. 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.

2.3.1.4. Spinal Anestezi Teknik:

Uygulamada hazırlık, pozisyon, projeksiyon, ponksiyon adımlarının takip edilmesi yararlıdır.

Hazırlık:

Ekipman ve ilaç hazırlığı önemlidir. İlaç seçimi; blok süresi, cerrahi işlem ve hasta

özelliklerine uygun olacak şekilde ayarlanmalıdır. Spinal iğneler durayı delen ve duranın liflerini ayırarak ilerleyen olmak üzere iki tiptedir. Durayı delmeden lifleri ayırarak ilerleyenler Whitacre ve Sprotte iğneleridir. Durayı delenler geleneksel tek kullanımlık spinal iğnelerdir (Quinke-Bacock iğnesi). Küçük çaplı iğneler dural ponksiyon kaynaklı başağrısını azaltır. Büyük çaplı iğneler ise yerleştirilirken dokuların daha iyi hissetilmesini sağlarlar. Duranın birkaç kez delinmesi başağrısı sıklığını artırır. Başağrısı sıklığı, konik uçlu iğnelerle, aynı çaptaki sivri uçlu iğnelere göre daha azdır.

Pozisyon:

Lateral dekübitis, oturur ve pron pozisyonda uygulanabilir. Lateral dekübitis en çok tercih edilen pozisyonudur. Daha fazla sedasyon yapılmasına izin verir. Oturur pozisyona göre personele daha az bağımlıdır. Oturur pozisyon alt lomber veya sakral seviyelerin bloğu ile yapılacak perineal veya ürolojik işlemlerde tercih edilir. Lateral pozisyonda orta hattın bulunması zor olan obezite ve skolyoz gibi durumlarda da oturur pozisyon tercih edilebilir.

Pron pozisyon hasta bu pozisyonda opere edileceğinde tercih edilir. Genellikle rektal, perineal ve lomber prosedürlerde uygundur (33).

İzdüşüm ve Ponksiyon:

Hasta hazırlandıktan sonra orta hattın veya paramedian yaklaşım ile spinal ponksiyon yapılır. Orta hat yaklaşımı; sadece iki boyutlu olduğundan ve göreceli olarak avüsküler olduğundan ilk seçenektir. Orta hattın yaklaşımında zorluk yaşandığında diğer bir seçenek paramedian yaklaşımdır. Bu pozisyonda hasta uyumu ve lomber lordoz düzeltilmesi gerekli değildir. Paramedian yaklaşımın bir çeşidi olan lumbosakral yaklaşım Taylor tarafından tanımlanmıştır. Bu teknik interlaminar aralığın en büyük olduğu L₅-S₁ seviyesinde kullanılır. 5 inch uzunluğunda spinal iğne ile, posterosüperior iliak çıkıntının 1 cm medial 1 cm kaudalinden cilde girilerek sefalomediale yönlendirilir.

2.3.1.5. Spinal Anestezinin Endikasyonları

Alt ekstremiteler, kalça, perine, alt ve üst abdominal girişimler ve lomber vertebranın cerrahi girişimleri için uygundur. Pratik olarak üç tane uygulanım şekli vardır:

1. Abdominal cerrahi için; orta torasik segmentler düzeyinde yüksek spinal,
2. Perinede yapılacak girişimler için eyer blok (saddle blok),
3. Alt ekstremiteler ve litotomi pozisyonunda perinede yapılacak girişimlerde T₁₀₋₁₂'yi geçmeyecek düzeyde blok uygulanır.

2.3.1.6. Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları

- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon,
- Septisemi veya bakteriyemi,
- Siddetli hipovolemi veya sok,
- Terapotik antikoagülasyon,
- Kafa içi basıncının arttığı durumlar (meduller, vazomotor ve respiratuvar merkezlerde herniasyona yol açabilir),
- Hastanın girişimi kabul etmemesi yada psikolojik yönden uygun olmaması.

2.3.1.7. Spinal Anestezinin Komplikasyonları

- 1- Hipotansiyon ve bulantı-kusma
- 2- Bel ağrıları
- 3- Bas ağrısı
- 4- Nörolojik sekeller.
- 5- Menenjit-meningismus.
- 6- Spinal bloğun aşırı yayılımı
- 7- Total spinal blok
- 8- Sistemik toksik reaksiyon

2.3.2. Kardiyak cerrahide intratekal anestezi ve analjezi

Nöroaksiyal blokların kardiyovasküler etkileri α_1 ve adrejik blokerlerin etkilerine benzer. Kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncı azalabilir. Sempatektomi, blok seviyesinin yüksekliğine bağlıdır. Sempatik blok spinal ve epidural anestezide duyuşal bloğun 2-6 dermatom üzerindedir. Arteriyel ve venöz dilatasyon oluşur. Ancak venöz sistem, kanın % 75'ini içerdiği ve düz kasları az olduğu için için daha fazla etkilenir. Arteriyel sistemin ise tonusu daha iyi korunur. Nöroaksiyal bloktan sonra sempetaktomi norvovolemik sağlıklı bireylerde periferik vasküler dirençte % 15-18 azalmaya neden olurken, kardiyak debi değişmez. Kalp hastalıklı yaşlı hastalarda spinal anesteziden sonra sistemik vasküler direnç % 25 ve kardiyak debi %10 azalabilir. T₁-T₄'ten köken alan kardiyokselatör liflerin blokajına yol açan yüksek seviyeli nöroaksiyal bloklarda kalp atım hızı tipik olarak düşer (34). Kan basıncı yükseldiğinde sağ atriumun dolumu azalacağından buradaki kronotropik reseptörlerin uyarılması azalabilir ve kalp atım hızı da buna bağlı olarak azalabilir (35).

Spinal anestezi alan hastanın O₂ tüketimi spinal anestezinin seviyesi ile orantılıdır ve organ perfüzyonu güvenli sınırlar içinde tutulmaya çalışılır.

Hipertansif ve normotansif hastalarda T₄ seviyesindeki spinal anestezide, koroner kan akımı (153'ten 74 ml/100 gr/dk'ya) arteriyel kan basıncına (119'dan 62 mmHg'ya) paralel olarak düşer. Kan basıncı ve koroner akım düşmesi miyokardın oksijen tüketimini azalttığı için O₂ ekstraksiyon oranı değişmez (16'dan 7.5 mL/100 gr/dk'ya) (36). Bu veriler Stanley ve ark.'nın bulgularını desteklemekte ancak hala hastadan hastaya değişen organ iskemi riskini belirlemek için daha fazla araştırmaya gereksinim bulunmaktadır.

Serebral ve miyokardiyal kan akımı ile ilgili metodolojik çalışmalar nedeniyle Sivarojen ve ark. rhesus maymunları ile çalışma yapmışlardır. 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.

Kan basıncındaki düşmeler tam adrenerjik agonistler yerine epinefrin ve miks adrenalin agonistleri ile tedavi edilirler. Ayrıca kristaloidlerin spinal anesteziden önce verilmeleri ile hipotansiyonun azaltılabileceği önceden beri bilinmektedir.

Epidural anestezide kan basıncı düşüşünün daha yavaş ve az olduğu düşüncesi yaygındır. Kan basıncı düşüşünde hastanın yaşı ve intravasküler hacim gibi pek çok faktörler etkili olmaktadır (30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; planlanma aşamasını takiben; Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı (31.10.2011 tarihli Etik Kurul, 2011-109 karar sayılı proje) alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi. Alınan patolojik örnekler Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Proje finansmanı için herhangi bir maddi destek alınmadı.

Ağırlıkları 1900-2360 gram (g) arasında, 3 aylık 'New Zeland' cinsi 32 adet erkek tavşan kullanıldı. Deney hayvanlarının sayısı; Etik Kurul'un önerileri ve benzer çalışmalar referans alınarak belirlendi. Çalışma öncesi yiyecek ve su kısıtlaması yapılmadan 12 saatlik ışık ve karanlık sıklısta bırakıldı.

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, Bioveta Plc. Komenskeho, Çek Cumhuriyeti) karışımı 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 1).



Resim 1. Cerrahi hazırlık.

Kulak lateral veninden 22 gauge branül ile iv yol açıldı. Perfüzör yardımıyla 20 mL/kg/s Laktatlı Ringer solüsyonu başlandı ve tüm deney boyunca devam edildi. Metal kıskaçlı 3 lead elektrot göğüs duvarına yerleştirildi. DII 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 yüzeysel cilt kesisi ile ciltaltı dokular geçilerek trakeaya ulaşıldı. Trakea lateralinde sağ karotis artere 22 gauge branül yerleştirilip içi heparinli sıvı dolu transdusere bağlandı ve invaziv arteriyel kan basıncı mönitörizasyonuna başlandı. 20 numara bistüri ile trakeotomi açılıp 3 numara endotrakeal tüp yerleştirildi. Ardından nondepolarizan nöromusküler bloker ajan (rokuronyum bromüd) yapıldı ve %100 oksijen ile 2L/dk'dan mekanik ventilasyona (tidal volüm, 10 mL/kg; solunum sayısı, 20-30/dk; AMS, Türkiye) başlandı (Resim 2).



Resim 2. Sağ karotis arter ve trakea kanülasyonu; ventilatör bağlantısı.

Sol torakotomi eşliğinde 4-5. interkostal aralıktan (İKA) girilerek kalbe ulaşıldı. Perikard açıldı sol atriyal apendajın hemen altında sol koroner arter ve ven belirlendi. Cerrahi işlemden sonra 15 dk. stabilizasyon için beklendi ve sonrasında kulak veninden heparin (250 İÜ) uygulandı. İskemi grublarında sol anterior inen arter (LAD)'ye plastik klemp ile İ/R uygulandı. İskemi; EKG trasesinde ST elevasyonu ve LAD trasesinde siyanoz ve hipokinetik alanlar görülerek doğrulandı. Ortalama arter basıncının 50 mmHg'nın altına düşmesi hipotansiyon olarak kabul edildi ve 5 mg iv efedrin yapıldı.

Çalışma grupları ve deney protokolü

Denekler dört gruba ayrıldı. Kontrol grubu (Grup I, n=8), İ/R grubu (Grup II, n=8), İ/R yapılmayan İT sufentanil uygulanan grup (Grup III, n=8), İ/R ve İT sufentanil uygulanan grup (Grup IV, n=8).

Grup I'de; sol torakotomi yapıldı ve perikard açılarak kalbe ulaşıldı, ancak İ/R uygulanmadı. 150 dk. boyunca monitörize halde takip edildi.

Grup II'de; sol torakotomi yapıldı ve perikard açılarak kalbe ulaşıldı. LAD trasesi sol atriyal apendaj altında tespit edilip küçük plastik damar klempini ile 30 dk. iskemi sonrasında klemp kaldırılarak 120 dk. reperfüzyon uygulandı.

Grup III'te; İT 2.5 µg/0.5 mL sufentanil uygulandıktan sonra sol torakotomi yapıp perikard açılarak kalbe ulaşıldı. İ/R uygulanmadan 150 dk. takip edildi.

Grup IV'te; İT 2.5 µg/0.5 mL sufentanil uygulandıktan sol torakotomi yapıldı ve perikard açılarak kalbe ulaşıldı. 30 dk. iskemi ve 120 dk. reperfüzyon uygulandı (Resim 3).



Resim 3. LAD trasesine plastik damar klempini yerleştirilerek iskeminin uygulanması.

Hemodinamik parametreler

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

İT enjeksiyon

Krista iliaka posterior superior hizasından L₄₋₅ aralığından 27 gauge iğne ile interspinöz aralığa girilip kuyruk ve ayak refleksi alınınca 2.5 µg sufentanil (Sufenta 5 µg/mL, 10 mL ampul, Janssen-Clag, Janssen Pharmaceutica N.V., Belçika) 0.5 mL enjekte edildi (Resim 4).



Resim 4. İT enjeksiyon.

Histopatolojik inceleme

Reperfüzyon sonrası LAD tekrar kleplendi ve kulak veninden %2'lik Evans Blue (Sigma Chemical CO) 1 mL iv verildi. Kısa bir süre perfüzyona izin verilip vücut sıvıları maviye boyandıktan sonra bütün denekler 1 mL iv ketamin uygulaması ile sakrifiye edildi. Kalp eksize edildi. Dokuların kurumaması 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 tamponda 37 C°'de 20 dk. süreyle inkübe edildi. Solüsyon 37 °C'ye getirildikten sonra kalp dilimleri eklendi ve 1 dk. süreyle çalkalanarak tüm yüzeylerin solüsyonla temas etmesi sağlandı. Doku parçaları %10'luk formaldehit içerisinde koyularak

patoloji laboratuvarına gönderildi. Dokuda canlılığını koruyan alanlar, TTC ile koyu kırmızı boyandı. Nekrotik bölge ise, soluk sarımsı kahverengi bir renkte gözlendi. Kalp dilimleri %10'luk formaldehit içerisinde en az 20 dk. bekletilerek renk ayırımının belirginleşmesini sağlandı.

Boyama işlemini takiben, kalp dilimleri birbirinden 2 mm uzaklığı olan iki cam levhanın arasına yerleştirildi ve kenarlara takılan 2 klemp yardımıyla sıkıştırıldı. Camın üstüne yerleştirilen şeffaf bir asetat üzerine, nekrotik bölge sınırları (TTC negatif doku) ve risk zonu (ultraviyole ışığı altında floresan partikülleri tutmayan alan) çizildi. Asetat altına mm² olarak işaretli olan bir kağıt yerleştirildi. İskemik alan ile total alan bu kağıt üzerinde hesaplandı ve birbirine oranlanarak yüzde hesabı bulundu. Bu oran 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. Normal dağılıma uyan verilerde çoklu gruplar tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ve bunu takiben Tukey's post-hoc parametrik testleri ile, ikişerli gruplar Student-t testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayan veriler ve histopatolojik hasar ise çoklu gruplarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grup içi ikişerli karşılaştırmalarda nonparametrik veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Deney hayvanlarının vücut ağırlıkları benzerdi (Tablo 1). Çalışma sırasında; 2 adet (grup 2) cerrahi müdahale sırasındaki kanama, 1 tane yanlışlıkla yapılan iv ketamine bağlı arrest (grup 3) ve 1 denekte patolojik preparat yetersizliği (grup 3) nedeniyle toplam 4 tavşanda deney yapılamadı. Yerine tekrar denek koyularak 32 adet tavşan ile çalışma sorunsuz bir şekilde tamamlandı.

Tablo 1. Grupların ağırlıkları (Ort±SD).

	GRUP 1 (n=8)	GRUP 2 (n=8)	GRUP 3 (n=8)	GRUP 4 (n=8)
Ağırlık (gr)	2049,38±202,84	2107,88±181,99	2208,75±141,06	1928,75±159,14

Hemodinamik parametreler

Kan basıncı

Ortalama arter basınçları (OAB) gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. OAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

OAB (mmHg)	GRUP 1 (n=8)	GRUP 2 (n=8)	GRUP 3 (n=8)	GRUP 4 (n=8)	P
Kontrol	74,75±17,46	73,38±13,30	61,75±8,92	59,75±6,77	0,14
10 dk.	68,50±10,05	64,62±13,98	63,38±6,88	62,25±12,38	0,74
30 dk.	68,62±13,39	60,50±8,92	57,50±7,32	55,25±8,08	0,07
60 dk.	67,50±11,32	62,88±15,10	56,62±8,46	63,50±9,89	0,32
120 dk.	64,00±12,55	69,75±11,38	59,25±15,87	64,62±5,47	0,39

Kalp atım hızı

Kalp atım hızı (KAH) değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında fark bulundu ($p<0.05$).

Kontrol KAH; grup 2 ile grup 3 arasında ($p=0.03$), 120. dk.'daki KAH; grup 2 ile 3 ($p=0.01$) ve grup 2 ve 4 ($p=0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 3. KAH değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

KAH (atım/dk)	GRUP 1 (n=8)	GRUP 2 (n=8)	GRUP 3 (n=8)	GRUP 4 (n=8)	P
Kontrol	161,00±30,48	147,00±22,43	192,00±20,04*	183,25±37,12*	0,01
10. dk.	172,50±37,81	167,00±34,20	197,75±20,31	193,88±42,69	0,22
30. dk.	187,75±34,92	199,50±30,33	205,50±24,49	210,00±35,10	0,53
60.dk.	186,62±36,98	187,75±28,75	228,12±26,30	211,12±38,91	0,05
120. dk.	207,12±17,90	176,00±33,55	225,38±26,49*	227,12±32,06*	0.01

* $p<0.05$; grup 2 ile grup 3 ve 4 arasında

Periferik oksijen satürasyonu (SpO₂):

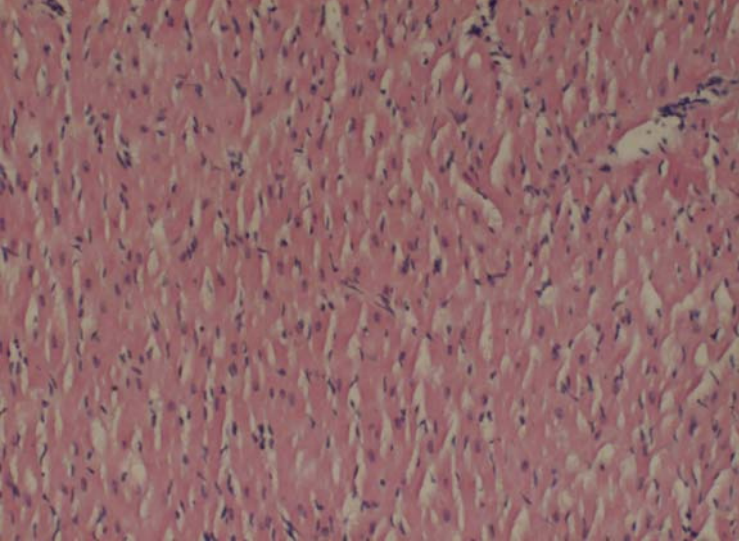
SpO₂ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

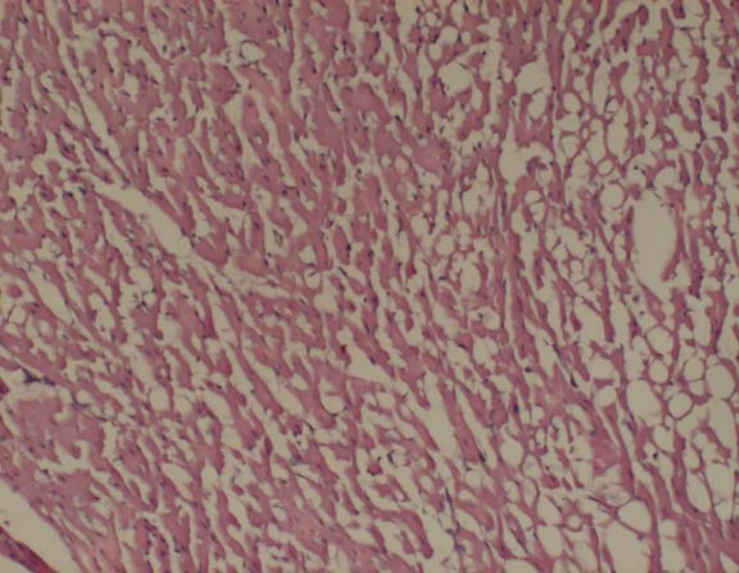
SpO ₂ (%)	GRUP 1 (n=8)	GRUP 2 (n=8)	GRUP 3 (n=8)	GRUP 4 (n=8)	P
Kontrol	97,25±2,25	98,12±1,12	98,62±0,51	98,00±2,07	0,43
10. dk.	98,75±0,70	98,50±0,53	98,75±0,46	98,25±1,75	0,71
30.dk.	98,50±0,75	98,12±1,12	97,88±1,55	97,75±1,66	0,68
60. dk.	98,50±1,06	98,50±0,53	97,38±2,38	97,62±1,99	0,41
120. dk.	98,88±0,35	98,12±1,12	97,25±1,98	97,88±0,99	0,1

Histopatolojik ölçümler

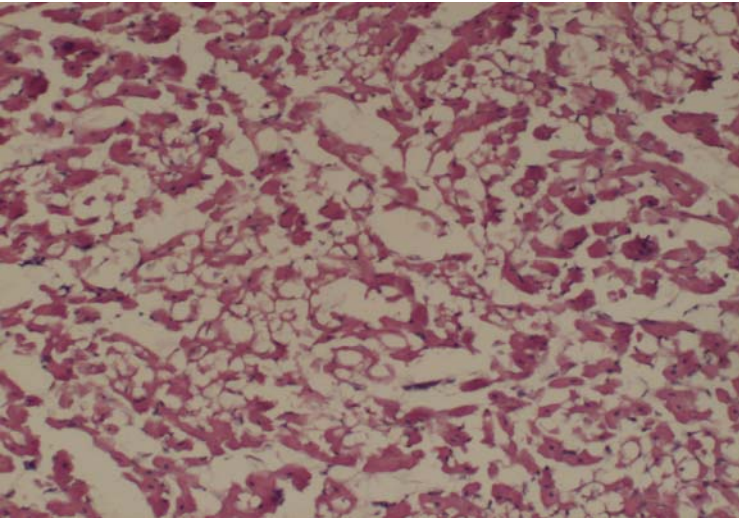
Resim 5'te; kalp kası normal histomorfolojik özelliktedir. Resim 6'da; % 28,28-39,37 arasında değişen striasyon kaybı ve sitoplazmik vakuolizasyon gibi miyokardiyal kas liflerinde hasar bulguları mevcuttur. Resim 7'de; miyokardiyal kas liflerinin bir kısmının nekroza uğradığı, %39,25-52,26 arasında değişen belirgin hasar görülmektedir.



Resim 5. Normal miyokardiyal kas liflerinin görüntüsü.



Resim 6. Sufentanil grubunda iskemi grubuna göre az görülen hidrops ve vakualizasyon.



Resim 7. Sadece iskemi uygulanan grupta miyokardiyal kas hücrelerinde ağır hidropik dejenerasyon, vakualizasyon ve organizasyon bozukluğu

İ/R hasarı

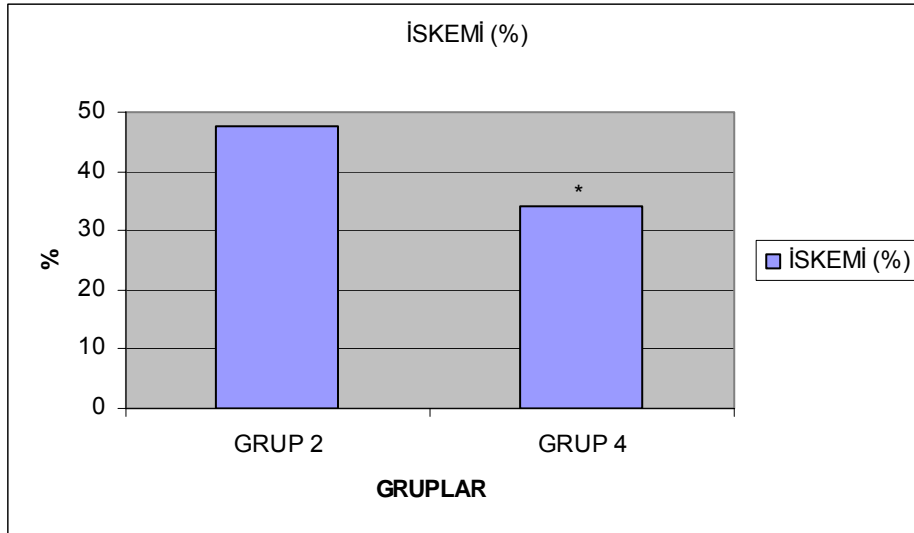
Deney gruplarına ait histopatolojik sınıflandırmaya göre İ/R oluşturulan grup 2 ve 4'te kalp dokusundaki hasarın grup 1 ve 3'e göre anlamlı şekilde artmış olduğu gözlemlendi (Tablo 5) (Grafik 1). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$).

Tablo 5. İskemik alanların yüzdesi (Ort±SD).

	GRUP 2 (n=8)	GRUP 4 (n=8)	P
İSKEMİ (%)	47,48±6,95	34,21±4,72	0,001*

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

Grafik 1. İskemik alanların yüzdesi



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

5. TARTIŞMA

İT ve iv opioidler kardiyak cerrahi hastaların perioperatif bakımında kullanılır. Bu ajanlar ağrı ve anksiyeteyi hafifletirler, nöroendokrin stres yanıtı ve miyokardiyal oksijen tüketimini azaltırlar. Eksperimental çalışmalarda miyokardiyal İ/R'nin olduğu klinik durumlarda İT ve/veya iv morfinin uygulamasının infarkt alanını azalttığı ve belirgin kardiyak koruma sağladığı gösterilmiştir (37). Bu deneysel çalışma ile miyokardiyal İ/R hasarı uygulanan tavşan modelinde, iskemi öncesi İT yoldan uygulanan sufentanilin, iskemi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında infarkt alanını azalttığı bulunmuştur. Bu yönüyle İT sufentanilin kardiyoprotektik etkisinin gösterildiği ilk deneysel çalışmadır.

Miyokardiyal iskemi; başlangıçta hafif, iskemi süresinde uzama ile progressif artış gösteren bir dizi selüler olayı başlatır. Bu durum iskemik hasar olarak adlandırılmaktadır. İskeminin sonlanması, reperfüzyon ile olmakta, hücrenin hayatta kalması ve normal fonksiyonlarını sağlaması için gerekli olmakla birlikte; paradoksal olarak reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan hücresel hasara neden olur (38). İ/R hasarı koroner anjiyoplasti uygulanan, stent koyulan ve açık kalp ameliyatlarının yapıldığı klinik durumlarda oldukça sık karşımıza çıkmaktadır. Özellikle kalp cerrahisi pratiğinde en çok üzerinde durulan ve peroperatif ve postoperatif anestezi yönetimini etkileyen konulardan birisi de miyokardiyal korumadır. Tarihsel süreç içerisinde aralıklı kros klemp ile fibrilasyon, kardiyopleji, off-pump koroner arter baypas greft operasyonu (KABGO), minimal invaziv cerrahiler ve koşullama gibi yöntemler klinik uygulamada kullanılmaktadır (9). Günümüzde off-pump, minimal invaziv cerrahi ve özellikle farmakolojik ajanlarla önkoşullama üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Farmakolojik ön koşullama için anestezi ajanlarından volatil anestetikler ve opioidler oldukça çok çalışılmıştır. Kardiyak koruma; iskemi öncesi, iskemi sırasında ve reperfüzyon sırasında iskemiden sonra yapılabilir (39).

Volatil anestezi ajanların koruyucu, anti-stunning ve anti-inflamatuvar etkileri anestezi önkoşullama kavramı klinik kullanıma girmeden önce tanımlanmıştır (9).

Klinik olarak; ilk anestezi önkoşullama çalışması Belhomme ve ark. (40) tarafından 1999 yılında yayınlandı. 10 hastada isofluran 2,5 minimal alveolar konsantrasyon (MAK) aort kros klemp öncesi 5 dk. uygulanıp, ardından 10 dk. wash out periyodu yapılmış. Postoperatif kreatinin kinaz MB ve troponin I benzer bulunurken, çalışmanın majör bulgusu isofluranla önkoşullama yapılan grupta sağ atriyal biyopsi örneklerinde PKC aktivasyonunda anlamlı artış tespit edilmiş. PKC iskemik ve anestezi önkoşullamada sinyal iletiminde önemli bir basamak olarak kabul edilmektedir (18).

2841 hastayı (32 klinik çalışma) kapsayan bir metaanalizde volatil anesteziğin

miyokardiyal iskemiye azalttığı ancak bu faydalı etkinin klinik sonuçlara yansımadağı gösterilmiştir (41). Sevofluran ile önkoşullamanın kardiyoprotektif etkisi off-pump cerrahi de de gösterilmiştir (42).

Smul ve ark. (15) tarafından desfluranın N₂O ile birlikte miyokard üzerinde koruyucu etkisi araştırılmış. 30 dk. iskemiden sonra 3 saat süreyle reperfüzyon uygulanmış. Desfluran grubunda; iskemiden önce 30 dk. süreyle 1 MAK desfluran, N₂O grubunda ise; iskemiden önce desfluranla beraber 30 dk. ve iskemi sonrası da 20 dk. süreyle N₂O uygulanmış. Sadece desfluran uygulanan grupta iskemi alanı daha az bulunmuş. Bu etkinin desfluranın NO sentaz aktivitesini arttırması nedeniyle olduğu ileri sürülmüştür.

Fentanil; kardiyovasküler hastalarda oldukça yaygın kullanılan morfinden daha fazla analjezik potense sahip sentetik morfin türevidir. Fentanilin, santral sempatik aşırı aktivitenin olduğu durumlarda, antiaritmik ve antiiskemik etkileri gösterilmiştir. Miyokardiyal iskemik elektrokardiyogram değişiklerinin yanısıra ventriküler taşiaritmilerin insidansını da azaltmaktadır (43). Lessa ve ark.'nın (44) çalışmasında da fentanilin (5-50 µg/kg iv) santral ve periferik opioid reseptörlerinin eş zamanlı aktivasyonuna bağlı kardiyoprotektif etkileri gösterilmiştir. Antiiskemik etkiler ilacın periferik etkisine bağlı iken, iskemik periyottaki antiaritmik etkiler reperfüzyon sırasında ortaya çıkmaz. Fentanil miyokardiyal iskemi ile birlikte olan aşırı sempatik aktivitenin neden olduğu kardiyak olaylara karşı ek koruyucu etkiye sahiptir. Bu kardiyoprotektif etki periferik opioid reseptörlerini yanısıra santral reseptörleri de içeren antiaritmik ve antiiskemik etkiler ile karakterizedir.

Fentanil diazoksitin indüklediği mitokondriyal K_{ATP} kanal aktivitesini arttırmaktadır. Bu etki PKC inhibitörü tarafından inhibe edilmektedir (18).

Eksperimental çalışmada; opioid reseptör agonisti olan pentazosinin miyokardiyal iskeminin erken fazında uygulandığında miyokardiyal iskemik hasarı azalttığı ortaya koyulmuştur (45).

Wong ve ark. (46) tarafından İT salin ve iskemik önkoşullama negatif ve pozitif kontroller olarak kullanılmış. İT morfin önkoşullaması ardışık 3 kez 5'er dk.'lık 1.0 µg/kg İT morfin infüzyonu ile yapılmış ayrıca İT ve iv naloksonun etkileri de değerlendirilmiş. İnfarkt boyutu/risk altındaki alanın oranı kontrol grubu (48%±9%) ile karşılaştırıldığında; iskemik (22%±3%) ve İT morfin (26%±5%) önkoşullamada anlamlı fark bulunmuş. İT nalokson uygulaması ile morfinin önkoşullama etkisi (%45±4%) azalırken, iv nalokson uygulaması İT morfin önkoşullaması (28%±9%) sırasında herhangi bir etkiye sahip değildir. İ/R hasarına karşı kardiyak korumanın santral opioid reseptörlerinin aktivasyonu

ile olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir.

Morfin, helyumun önkoşullama eşiğini düşürür. Opioid reseptörleri helyum önkoşullamasına aracılık eder ve bu da in vivo morfinle artabilir (47).

Düşük doz İT morfinin (0.3 ve 1 µg/kg) sempatik sinir sistemi aktivasyonunu modüle ederek miyokardiyal İ/R karşı kardiyoprotektif etkiler gösterdiği bulunmuştur (44). Bu ise opioid ilaçların kardiyoprotektif etkisinde santral sinir sisteminin ilave rolünü göstermektedir.

Groban ve ark. (37) Wistar türü ratlara 0,3-3 µg/kg dozunda İT morfin, 3 µg/kg dozunda iv morfin ve kontrol grubuna İT salin uygulamışlar. İT morfinin en az iv morfin kadar miyokard üzerine koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Literatürde sufentanil ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. İzole perfüze rat kalp modelinde, sufentanil postiskemik derlenmeyi iyileştirmemekte ve reperfüzyon sırasında sol ventrikül end-diyastolik basıncında artışa neden olmaktadır (48).

Kappa-opioid reseptör agonistleri (U50488H) miyokardiyal apoptosis ve infarktüsü azaltmaktadır. Ratlara iskemi öncesinde U50488H (1.5 mg/kg iv) ve selektif kappa-opioid reseptör antagonisti (norBNI, 2 mg/kg iv) U50488H'den 10 dk. önce uygulanarak kardiyak apoptosis değerlendirilmiş. Kappa-opioid reseptör aktivasyonun U50488H-indüklediği miyokardiyal korumaya aracılık ettiği bu çalışma ile de doğrulanmıştır (49).

Rui Li ve ark. (50)'nin çalışmasında İT morfin ile önkoşullama yapılmış miyokard korumasında opioid reseptörlerinin rolleri araştırılmış. Çalışmada 80 adet rat 13 gruba ayrılmış. Morfin önkoşullama grubuna 5 dk.'lık 3 siklus İT kateterle morfin (0.03, 0.3, 3.0,- 30 µg/kg doz aralığında) uygulanırken, iki gruba 300 µg/kg iv morfin veya 10 µL İT salin verilmiş. Selektif delta, kappa ve mü opioid reseptör antagonistleri İT morfin önkoşullamasında spesifik opioid reseptör subgruplarının rolünü değerlendirmek için İT ve iv yoldan uygulanmış. TTC boyası ile miyokardiyal infarkt, risk altındaki alanların yüzdesi olarak belirlenmiş. Kardiyoprotektif etkiler karşılaştırıldığında İT morfin ile önkoşullamanın iskemik ve iv morfin önkoşullamasına benzer olduğu bulunmuş. İT morfin ile sağlanan önkoşullamaya delta, kappa ve mü reseptörleri aracılık etmektedir

Gross ve ark. (51) tarafından metadon ve morfinin miyokardiyal infarkt alanına etkilerinin araştırıldığı çalışmada her iki ilacın benzer koruyucu etkileri gösterilmiş. Bu koruyucu etkiye miyokardiyal iskemi süresine bağlı olarak delta opioid reseptörleri aracılık etmektedir.

Çalışmamızda opioid reseptör etkinliği araştırılmadı. Bunun için ileri çalışmalar planlanabilir.

Sufentanil postoperatif ve obstetrik analjezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Sufentanil ile ilgili analjezi çalışmalarında; Adam ve ark. (52) tarafından rat modellere sufentanil; 0.01, 0.1, 0.33, 1, 2, 5 ve 10 µg/kg dozlarında iv ve 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 ve 1 µg dozlarında İT olarak uygulanmış. Bütün dozlarda reflekslerde baskılanma ve tonik kasılma kayıpları gözlenmiştir. Sufentanilin bu etkilerinin spinal NMDA reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiği öne sürülmüştür. Ayrıca bu çalışmada iv ve İT sufentanilin analjezik dozları benzer bulunmuş bu da lipitteki yüksek çözünürlüğüne bağlanmıştır.

Colpaert ve ark. (53) tarafından sufentanil iv ve epidural olarak 0.01-40 µg doz aralığında uygulanarak deneklerin kornea, kuyruk ve çene refleksleri takip edilmiş. İv uygulamada ED50 0.075 µg/rat, epidural uygulamada 0.08 µg/rat olarak bulunmuştur. Epidural uygulamanın kas rijiditesi ve kornea refleks kaybı gibi yan etkilerin ortaya çıkması iv uygulamadan daha geç ve daha yüksek dozlarda görülmüştür.

Çalışmamızda İT sufentanil dozu 2.5 µg olarak belirlendi. Ağrı çalışmalarında kullanılan dozlara benzer nispeten yüksek doz (yaklaşık 1 µg/kg) seçildi. İnfarkt büyüklüğünün/risk altındaki alana oranı; iskemi+İT sufentanil uygulanan grupta %34,21±4,72 iken, sadece iskemi uygulanan grupta %47,48± 6,95 olarak ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Çalışmada kullanılan dozlarda İT sufentanil uygulaması İ/R uygulanan tavşan miyokardında infark alanını azaltmaktadır.

İnfarkt büyüklüğüne anesteziğin (fentanil, pentobarbital ve halotan) etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; düşük OAB ve yüksek KAH (halotan)'ın birlikte olduğu durumlarda infarkt boyutunda artış tespit edilmiş. Hipotansiyon oklüde damarlara giden kollateral kan akımını azaltabilir o bölgedeki iskeminin şiddetini arttırabilir ve böylelikle infarkt boyutu artabilir. Bu özellikle kollateral kan akımı fazla olan eksperimental modeller için geçerli olabilir. Benzer şekilde bu hayvan modellerinde kalp tarafından uygulanan iş değişiklikleri (hız-basınç ürünü) miyokardiyal O₂ tüketimin azaltarak miyokardiyumu koruyabilir Bu yüzden anesteziğin infarkt büyüklüğüne etkisi belirlenirken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır (54).

Çalışmada deneklerin hemodinamik parametreleri takip edilmiştir. OAB değerlerinde gruplar arasında fark bulunmazken; KAH değeri sadece iskemi uygulanan grup 2 ile, grup 3 ve 4 arasında 120. dk.'da farklı bulundu. Kontrol KAH değerleri; grup 2 ile grup 3 ve 4 arasında da farklı olduğu için 120. dk.'da da bu farklılığın devam ettiği düşünüldü.

Kalp cerrahisinde nöroaksiyal blokların anestezi ve analjezide kullanımı ile ilgili literatürde klinik çalışmalara da rastlanmaktadır. Özellikle İT morfinin postoperatif güvenli bir analjezi sağlamaktadır (55). KABGO uygulanan hastalara preoperatif 500 µg İT morfin

uygulamasý, yan etkiler görülmeyen analjeziyi arttırır, opioid tüketimini ve katekolamin salınımını azaltır. Postoperatif pulmoner disfonksiyona etkisi daha azdır (56). Düşük doz İT morfin (<5 µg/kg) kalp cerrahisinden sonra erken ekstübasyon ve postoperatif analjezi gereksinimini azaltmaktadır (57). Pirat ve ark. (58) tarafından pediatrik kalp cerrahisinde iv ve İT fentanilin etkileri karşılaştırılmış. Her iki uygulama yolu ile de benzer anestezi derinliği sağlanmış. İT fentanil sonrası herhangi bir hemodinamik yan etki ve uzamış solunum depresyonu görülmemiştir.

Bu çalışmaların ışığında; İT sufentanil kalp ameliyatı geçirecek olan hastalara iskemi öncesi uygulanırsa (anestezi indüksiyonundan önce) kardiyoprotektif etki gösterebilir. Bu etkiyi net bir şekilde söyleyebilmek için sufentanilin İT uygulandığı ve çeşitli doz kombinasyonlarının denendiği klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; bugüne kadar iskemiye bağlı hasarı önlemede bir çok ilaç ve yöntem kullanılmıştır. Bunlardan en bilinenlerinden biride özellikle peroperatif kullanımında hemodinamik parametrelerde yaptığı stabilizasyonla opioidlerdir.

Bu çalışmada İT yoldan uygulanan sufentanil infarkt alanını azaltmış böylece miyokardiyal koruyucu etkisi gösterilmiştir. İT sufentanilin İ/R hasarını azalttığına dair ilk çalışmadır. Sufentanilin değişik uygulama yollarının kullanıldığı, diğer opioidlerle karşılaştırıldığı ve mekanizmaların araştırıldığı klinik/deneysel çalışmalar planlanabilir.

6. ÖZET

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

Amaç: Eksperimental çalışmalar, opioidlerin iskemik hasara karşı miyokardiyal koruma sağladığını göstermektedir. Hem sistemik hem de intratekal morfin uygulaması miyokardiyal iskemi reperfüzyon modellerinde iskemi boyutunu azaltır. Sufentanil çok yüksek lipid çözünürlüğü ve oldukça yüksek opioid reseptör aktivitesine sahip mü opioid agonistidir. Bu çalışmanın amacı; intratekal yoldan uygulanan 2.5 µg sufentanilin miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarına karşı miyokardiyal infarkt boyutunu azaltıp azaltmayacağını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Anestetize, 32 adet New Zeland cinsi beyaz erkek tavşan kontrol (Grup I, n=8), iskemi (Grup II, n=8), intratekal 2.5 µg sufentanil (Grup III, n=8) ve iskemi+intratekal 2.5 µg sufentanil grup (Grup IV) 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. İnfarkt büyüklüğü, TTC boyası ile risk altındaki alanların yüzdesi olarak belirlendi. İskemi reperfüzyon boyunca hemodinamik veriler kaydedildi.

Bulgular: İskemi önce intratekal uygulanan sufentanil ile infarkt boyutu azaldı. İskemi öncesi uygulanan sufentanil ile infarkt boyutu (%34,21±4,72) iskemi grubu ile karşılaştırıldığında (%47,48± 6,95) azaldı (p=0.001). Ortalama arter basınçları gruplar arasında benzerdi. Kalp atım hızı reperfüzyonun sonunda grup 2 ile grup 3 ve 4 karşılaştırıldığında farklı bulundu.

Sonuç: İtratekal sufentanil iskemi reperfüzyon sırasında miyokardiyum üzerine anlamlı koruyucu etkiye sahiptir.

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

7. ABSTRACT

The effect of myocardial protective of intrathecal sufentanil in rabbit heart exposed to ischemia-reperfusion injury (Experimental Study)

Background: Experimental studies have shown that opioids protect myocardium from ischemic injury. Both systemically and intrathecal-administered morphine reduces infarct size in models of myocardial ischemia reperfusion. Sufentanil is a potent mu-receptor agonist characterized by a very high lipid solubility and a high affinity to opioid receptors. The aim of this study is to determine whether 2.5 µg dose of intrathecal-administered sufentanil reduces myocardial infarct size against to myocardial ischemia reperfusion injury.

Material and Methods: Thirty-two anesthetized, male New Zealand white rabbits were randomly divided into 4 groups either as control (Group I, n=8), ischemia (Group II, n=8), intrathecal sufentanil 2.5 µg (Group III, n=8), or ischemia+intrathecal sufentanil 2.5 µg (Group IV, n=8). Through left thoracotomy, myocardial ischemia and reperfusion injury was induced by 30 min of left main coronary artery occlusion followed by 2 h of reperfusion. After sacrificed of the rabbits, the hearts were harvested for assessment of risk zone. Myocardial infarct size was determined using triphenyl-tetrazolium (TTC) staining and as a percentage of the area at risk. Hemodynamic data were recorded during ischemia reperfusion period

Results: Intrathecal sufentanil administered before ischemia reduced myocardial ischemic size. Pre-ischemic treatment with intrathecal sufentanil reduced infarct size (%34,21±4,72) in comparison to ischemic group (%47,48±6,95) (p=0.001). Mean blood pressure were similar between groups. but heart rate was different in group 2 at the end of reperfusion compared to group 3 and 4.

Conclusion: Intrathecal sufentanil have significant protective effects on myocardium during myocardial ischemia reperfusion injury .

Keywords: intrathecal sufentanil, ischemia reperfusion injury, myocardial protection.

8. KAYNAKLAR

1. Fiahna E, Deniz E, Aksulu HE. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve melatonin. Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 163-8.
2. Birincioğlu M. İskemi-reperfüzyon tekniklerine genel giriş. Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programları İskemi-Reperfüzyon Teknikleri Toplantısı.21 Mayıs 2004, Gaziantep.
3. Akkoç H. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. Dicle Tıp Dergisi, 2008;35(3):211-215.
4. Barlas S, Tireli E, Dayıoğlu E, Barlas C. Miyokard Korunması- II: Miyokard Metabolizması ve Harabiyeti. GKD Cer. Derg.1994; 2:313-317
5. James A. DiNardo, MD. Anesthesia for Cardiac Surgery.3 rt.USA: , Myocardial Preservation during Cardiopulmonary Bypass,2008:409-424
6. Spear JF, Prabu SK, Galati D, Raza H, Anandatheerthavarada HK. and Avadhani NG. 1-Adrenoreceptor activation contributes to ischemia-reperfusion damage aswell as playing a role in ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292: H2459–H2466, 2007.
7. Inuo K, Niwano S; Morohoshi Y, Nakayama S, Ikeda K, Kojima J. Cardioprotective Effect of Mexiletine in Acute Myocardial Ischemia Studies in the Rabbit Closed Chest Ischemia Model. Circ J 2002; 66: 403 –410
8. Penna C, Biochimica et Biophysica Acta 1787 2009; 781–793.
9. Venugopal V, Ludman A, Yellon DM, Hausenloy DJ. Conditioning the heart during surgery. Eur J. Cardiothorac Surg 2009;35:977-987.
10. Sharon L. Hale, Justin A. Leeka, and Robert A. Kloner. Improved Left Ventricular Function and Reduced Necrosis after Myocardial Ischemia/Reperfusion in Rabbits Treated with Ranolazine, an Inhibitor of the Late Sodium Channel. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics JPET 318:418–423, 2006
11. Paul S. Pagel, John G. Krolikowski, BA, Donald A. Neff, BS, Dorothee Weihrauch et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase Enhances Isoflurane- Induced Protection Against Myocardial Infarction During Early Reperfusion In Vivo. Anesth Analg 2006;102:1348 –54
12. Schriefer J.A, Broudy E.P. Hassen A.H. Inhibitors of Bradykinin-Inactivating Enzymes Decrease Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury following 3 and 7 Days of Reperfusion. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics jPET 2001;298:970–975.
13. Lı W, Zhao Z, Liu, Zhang, Lı F, Wang H,et al. Nitric oxide induces heat shock protein 72 production and delayed protection against myocardial ischemia in rabbits via activating protein kinase C.(Chinese Medical Journal 2008; 121(12):1109-1113).
14. Aykaç Z. Kalbin korunmasında anestezinin rolü. GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg 2007; 13(1): 8-14.
15. 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.
16. Andrews D.T, Roysel A.G and Roysel C.F. Functional comparison of anaesthetic agents during myocardial ischaemia–reperfusion using pressure–volume loops. *British Journal of Anaesthesia* 2009;103 (5): 654–64.
 17. Suleimann MS, Zacharowski K, and Angelini GS. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *British Journal of Pharmacology* 2008; 153: 21-33
 18. 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
 19. Fraßdorf J, Huhn R, Niersmann C, Weber NC, Schlack W, Preckel B, et al. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondrial KCa channels. *Can J Anesth* 2010; 57: 767–773.
 20. Landoni G, Fochi O, Tritapepe L, Guarracino F, Belloni I, Bignami E. et al. Cardiac protection by volatile anesthetics. A review. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 269-73.
 21. Pascal C, Chiari, Martin W, Bienengraeber, Paul S, Pagel, John G, Krolikowski, B.A. et al. Isoflurane Protects against Myocardial Infarction during Early Reperfusion by ctivation of Phosphatidylinositol-3- Kinase Signal Transduction: Evidence for Anestheticinduced Postconditioning in Rabbits. *Anesthesiology* 2005;102:102-9
 22. Preckel B, Schlack W, Comfere T, Obal D, Bartel H, Thamer V. Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. (*British Journal of Anaesthesia* 1998;81:905-912
 23. Miller R.D. *Miller Anestezi*. Sixth ed. USA: İntravenöz opioidler. 2010, 379-439.
 24. Fee J.P, Howard; Bovill, J.G. *Pharmacology_for_Anaesthesiologists* .1st. USA: JG Bovill- Opioids, 2005:105-108
 25. Cousins MJ, Mather LE. Inrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
 26. Yan Z. Pharmacokinetics of sufentanil administered by target-controlled infusion in Chinese surgical patients. *Chinese Medical Journal* 2009;122(3):291-295
 27. Adam F, Gairard AC, Chauvin M, Bars DL & Guirimand F. Effects of sufentanil and NMDA antagonists on a C-fibre reflex in the rat. *British Journal of Pharmacology* 2001; 133, 1013-1022
 28. James A. DiNardo, MD. *Anesthesia for Cardiac Surgery*. 3 rt. USA: *Anesthesia for Myocardial Revascularization*, 2008:111-113
 29. Říha H, Kotulák T, Březina A, Hess L, Kramář P, Szárszoı 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.

30. Miller RD. Miller Anestezi. Sixth ed. USA: Spinal epidural ve kaudal anestezi. 2010; 1653-1685.
31. Raj PP. Textbook Of Regional Anesthesia. 1 St. Usa: Miguel Angel Rema Jose De Andrés Andres López-Subarachnoid and Epidural Anesthesia, 2003: 376-386
32. Brown FH. Textbook of Rabbit Medicine. 1 st. UK: Neurological and Locomotor disorders, 2002: 319
33. Jankovic D. Regional Nerve Blocks and Infiltration Therapy Textbook and Color Atlas. 3 rd ed. UK: Spinal anesthesia, 2004: 272-274
34. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, et al. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H2254–H2261, 2007.
35. DiNardo JT, Anesthesia for Cardiac Surgery. 3 rd. USA: Anesthesia for Valvular Heart Disease, 2008: 132
36. Yui H, Imaizumi U, Beppu H, Ito M, Furuya M, Arisaka H. Comparative Effects of Verapamil, Nicardipine, and Nitroglycerin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Anesthesiology Research and Practice* Volume 2011, Article ID 521084, 6 pages
37. Groban L, Jason C. Vernon and Butterworth J, Intrathecal Morphine Reduces Infarct Size in a Rat Model of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesth Analg* 2004; 98: 903–9
38. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anesth* 2002; 49(8): 777-791.
39. De Hert SG. Cardioprotection in anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2008; 74: 259-70.
40. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze EM, Menasche P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 9(100, 19 Suppl): II340-4.
41. Yu CH, Beattie W. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006; 53: 906-18.
42. Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003; 99(4): 826-33.
43. Lessa MA, Rodrigues E, Tibiriça E. Cardioprotective action of fentanyl in a model of central sympathetic overactivity in rabbits: anti-arrhythmic and anti-ischemic effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1115–22.
44. Lessa MA, Tibiriça E. Pharmacologic evidence for the involvement of central and peripheral opioid receptors in the cardioprotective effects of fentanyl. *Anesth Analg* 2006; 103: 815–21.
45. Shan Y, Sun S, Yang X, Weil MH, Tang W. Opioid receptor agonist reduces myocardial ischemic injury when administered during early phase of myocardial ischemia. *Resuscitation* 2010; 81: 761–765.

46. Wong F, Ling Ling J, and Irwin MG. Activation of central opioid receptors induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *Anesth Analg* 2010; 111; 24-8.
47. Pagel PS, Krolikowski JG, Amour J, Warltier 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 (5): 619-624.
48. Mathur S, Karmazyn M. Interaction between anesthetics and the sodium-hydrogen exchange inhibitor HOE642 (cariporide) in ischemic and reperfused rat hearts. *Anesthesiology* 1997; 87: 1460-9.
49. Rong F, Peng Z, Ming-Xiang Y, Quan-Yu Z, Zhao Y, Shu-Miao Z, et al. Myocardial apoptosis and infarction after ischemia/reperfusion are attenuated by k-opioid receptor agonist. *Archives of Medical Research* 2009; 40: 227-234.
50. Li R, Wong GTC, 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.
51. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Acute methadone treatment reduces myocardial infarct size via the μ -opioid receptor in rats during reperfusion. *Anesth Analg* 2009; 109: 1395-402.
52. Adam F, Bars DL, Chauvin M, Guirimand F. Effects of intravenous and intrathecal sufentanil on a C-fibre reflex elicited by a wide range of stimulus intensities in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001; 411: 93-106.
53. Colpaert FC, Leysen JE, Michiels M, van den Hoogen RHW. Epidural and intravenous sufentanil in the rat: analgesia, opiate receptor binding, and drug concentrations in plasma and brain. *Anesthesiology* 1986;65:41-49.
54. Ross S, Foex P. Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1999; 82: 622-32.
55. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 45-64.
56. Roediger L, Joris J, Senard M, Larbuisson R, Canivet JL, Lamy M. The use of pre-operative intrathecal morphine for analgesia following coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia* 2004; 61: 838-844.
57. Parlow JL, Steele RG, O'Reilly D. Low dose intrathecal morphine facilitates early extubation after cardiac surgery: results of a retrospective continuous quality improvement audit. *Can J Anesth* 2005; 52: 94-99.
58. Pirat A, Akpek E, Arslan G. Intrathecal versus iv fentanyl in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 95: 1207-14

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde ve meslek sahibi olmamda 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 bilgi ve birikimlerini aktaran kıdemlilerime ve bir ekip ruhu ile özveri içinde beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen, meslek pratiğim içerisinde her zaman bilgi, beceri ve meslek etiği ile örnek alacağım tez danışmanım Yrd. Doç.Dr.Gamze SARKILAR'a,tez yazım aşamasında desteğini ve vaktini esirgemeyen Dr. Raşit ÖNOĞLU'na ayrıca, histopatolojik derlendirmeler için Yrd.Doç.Dr.H.Hasan ESEN ve biyoistatistiksel incelemeler için Dr.Mehmet UYAR, klinik sekreterimiz Fatma SİYAHGÜL'e ve Deneysel Tıp Araştırma Merkezi personellerine teşekkür ederim.

İnsan olmam için emek veren, değer veren ve yetişmemde hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen değerli anne, babam ve kız kardeşime, gece ve gündüzü beraber yaşayıp, benimle birlikte mesleğimin cefalarına katlanmak zorunda kalan, hayat arkadaşım, değerli eşim Nesligül ve neşemiz, geleceğimiz, oğlumuz Mehmet Akif'e sevgi, saygı, şükranlarımı ve Rabbime şükürlerimi sunarım.

Dr.Yasin TİRE