

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE
DESFLURAN VE SEVOFLURANIN MİYOKARDİYAL
KORUNMA VE İNFLAMASYON ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper Tunga DOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ömer KURTİPEK

ANKARA 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR	iii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. Kardiyopulmoner bypass devresi	3
2. Miyokard korunması	3
2-1. Tanım ve tarihçe	3
2-2. Korunma terimleri	5
2-3. Korunma teknikleri	6
3. Anestezik maddeler ile miyokard korunması	8
4. İnflamasyon ve koroner arter cerrahisi	13
5. Tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-α) ve kalp	14
6. ST-segmenti ve miyokardiyal iskemi	16
7. Noninvaziv kalp debisi monitörü (NICO)	17
8. Bispektral indeks (BIS) monitörü	17
9. Tez çalışmasında kullanılan anestezik ilaçlar	19
9-1. Desfluran	19
9-2. Sevofluran	21
9-3. Remifentanil	23
9-4. Tiyopental	25
9-5. Panküronyum	26

	<u>Sayfa No</u>
GEREÇ VE YÖNTEM	27
BULGULAR	34
TARTIŞMA VE SONUÇ	51
ÖZET	63
SUMMARY	64
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

ACT	Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı
ATP	Adenozin trifosfat
BIS	Bispektral indeks
CK	Kreatin Kinaz
CK-MB	Kreatin Kinaz-MB
CO	Kalp debisi
DAB	Diyastolik Arter Basıncı
EEG	Elektroensefalogram
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi
HFİP	Hekzafloroizopropanol
IL	İnterlökin
KABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
KAH	Kalp Atım Hızı
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
LIMA	Sol İnternal Mammarian Arter
MAK	Minimum Alveoler Konsantrasyon
MI	Miyokard infarktüsü
Mito- K_{ATP}	Mitokondriyal-K_{ATP}
NICO	Noninvaziv Kalp Debisi
OAB	Ortalama Arter Basıncı

PÇ	Ekstrakorporeal Pompa Çıkışı
PG	Ekstrakorporeal Pompa Girişi
PO	Postoperatif
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SpO₂	Periferik Oksijen Saturasyonu
SVB	Santral Venöz Basıncı
TNF-α	Tümör Nekrotizan Faktör-alfa
Trop-T	Troponin-T

GİRİŞ

İntraoperatif miyokardiyal iskemi kardiyak ve non-kardiyak cerrahi sonrası morbidite ve mortaliteyi artırabilen ciddi bir olaydır (23). Cerrahi sırasında ve sonrasında miyokardiyal iskemiye azaltmak için birçok tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşımların çoğu miyokard oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengenin sağlanmasına yöneliktir (42, 119).

Koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahisi major organlarda disfonksiyona neden olabilen sistemik inflamatuvar yanıtı neden olabilmektedir (111). Sistemik inflamasyon kan ve dokularda mediyatörlerin ölçümü ile belirlenebilmektedir. İnflamatuvar yanıtta en erken ve en önemli yere sahip olan endojen mediyatörlerin başında tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) gelmektedir (45). Dolaşım ve kalp üzerine TNF- α düzeylerinin artmasının istenmeyen etkileri, miyokard kontraktilesi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalmasına ikincil gelişen hipotansiyon, azalmış sistemik vasküler direnç ve biventriküler dilatasyondur (32).

Volatil anestezipler enerji korunması, disritmilerin azaltılması, kardiyak fonksiyon ve metabolizmanın iyileştirilmesi ile kardiyak korunmaya katkıda bulunurlar (22, 32, 56, 128). Desfluran (44, 77, 93, 108, 114) ve sevofluranın (16, 21, 32, 73, 117) miyokard infarkt alanını azalttığı ve miyokardın önkoşullamasını etkili bir şekilde sağladığı gösterilmiştir. Koroner arter bypass greftleme cerrahisinde sevofluranın TNF- α düzeylerini azaltarak kalp korunmasını sağladığı bildirilmiştir (32, 89). Ancak her iki ajanın miyokard korunması ve TNF- α ile belirlenen inflamasyon yanıtına etkilerini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir.

İntraoperatif dönemde miyokardiyal hasar troponin-T (Trop-T), kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve elektrokardiyogramda tekrarlayan ve uzun süren ST-segment değişimleri ile belirlenebilmektedir (70). İntraoperatif dönemde ST-segmentinin monitorizasyonu ve tekrarlayan Trop-T düzeylerinin belirlenmesi akut miyokardiyal hasarı olan hastaların

önceden saptanmasına yardım edebilir (99). Böylece daha erken ve etkili tedavi başlanabilmektedir.

Çalışmamızda KABG cerrahisi geçirecek hastalarda intraoperatif miyokard iskemisi açısından desfluran ve sevofluran anestezi uygulamalarının ST-segmenti, kardiyak enzim ve TNF- α düzeyleri üzerine etkilerini karşılaştırılmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. Kardiyopulmoner bypass devresi

Kardiyopulmoner bypass (KPB) devresi kanın oksijenlenmesini sağlayan oksijenatör, oksijenlenmiş kanı vücuda gönderilmesini sağlayan pompa sistemleri ve kanın aspire edilmesi ve kardiyopleji verilmesini sağlayan sistemlerden oluşmaktadır. Koroner arter bypass greftleme cerrahisi sırasında kansız ve rahat çalışma ortamı sağlamak ve tüm vücut perfüzyonu amacıyla KPB makinası sıklıkla kullanılmaktadır. Koroner damarlardaki tıkanıklığın yarattığı miyokardiyal iskeminin, arter anastomozları yapılarak veya diğer damar greftleri kullanılarak ortadan kaldırılması amacıyla, KABG ameliyatları yapılmaktadır. Her ne kadar teknolojiye gelişmeler ile mortalite oranları azalmış olsa da, KABG cerrahisinde KPB kullanılması ile gözlenen inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan hümmoral ve hüccresel mediyatörler serebral hasar, organ disfonksiyonu ve hemostazda bozulmaya yol açabilmektedir (53).

2. Miyokard korunması

2-1. Tanım ve tarihçe

Kardiyak cerrahinin güvenli bir şekilde yapılabilmesi ve gelişmesindeki anahtar nokta miyokardın korunmasıdır. Üzerinde önemle durulan esas nokta ise iskemiden kaçınmaktır (42). Kapak değişimi operasyonları sonrası gelişen ve “taşlaşmış kalp” adı verilen durumun, iskemik zamanın uzaması sonucu kalpte iskemik kontraktür gelişmesi nedeniyle oluştuğu düşünölmüştür. Normal koroner arterleri olan kapak hastalarının intraoperatif dönemde miyokard infarktüsü (MI) geçirmeleri, cerrahları intraoperatif dönemde miyokardı korumaya yönelik teknikleri geliştirmeye iten esas neden olmuştur (92).

Kalbin potasyum kullanılarak geridönüşümlü olarak durdurulabileceği fikri 1935 yılında bulmasına rağmen bu bilginin klinik olarak kullanımı için 20 yıl geçmesi gerekmiştir. Kardiyak cerrahide hipoterminin kullanılması ilk olarak Bigelow tarafından önerilmiştir. O dönemde hipoterminin kalbi korumaktan çok beynin korunması amacıyla uygulandığı bilinmektedir. Bigelow deneysel modellerde vücudun toplam oksijen ihtiyacının hipotermi ile azaldığını ve bu durumun miyokard içinde geçerli olduğunu göstermiştir (92). Total kardiyopulmoner bypass amacıyla “kalp akciğer makinası” ilk olarak John Gibbon tarafından atrial septal defekt onarımı sırasında kullanılmıştır (49). Vücudun oksijen ihtiyacınının karşılanabilmesi için “kalp akciğer makinası” ile yüksek akım hızları gerekmektedir, hipotermi ile sağlanan oksijen ihtiyacındaki azalma ile akım hızları da düşürülebilmektedir (92).

Kardiyopleji kullanılarak “elektif kardiyak arrest” yapılması fikri ilk olarak Melrose tarafından ortaya atılmıştır. Ancak Melrose solüsyonunun uzun dönem sonuçlarının hastalarda geç vasküler ve miyokardiyal hasar geliştiğini göstermesi nedeniyle cerrahlar tekniği kullanmaktan vazgeçmişler ve hipotermiyi daha yaygın olarak kullanılmaya devam etmişlerdir (80). Melrose solüsyonunun toksisitesinin elektromekanik arrest yaratması nedeniyle değil, içeriğindeki iyonların uygunsuz konsantrasyonlarda bulunmasıyla ilişkili olduğunun gösterilmesinin ardından St. Thomas solüsyonu ve benzeri kardiyoplejik solüsyonlar geliştirilmiş ve klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır (92).

Retrograd olarak koroner venlerden kardiyopleji kullanımı günümüzde çoğu cerrah tarafında tekrarlanan ameliyatlarda ve kapak cerrahisinde tercih edilmektedir. Anterograd ve retrograd kardiyoplejinin birlikte verilmesi ile tüm kapiller yatakta daha iyi perfüzyon sağlanabileceği düşünülmektedir (42).

Kardiyak cerrahideki erken ve geç dönem başarı, operasyonun mekanik problemi ne kadar düzelttiği kadar, teknik düzeltme sırasında uygulanan aortik klemplemeye ikincil

görülen disfonksiyonun miyokardiyal korunma ile ne kadar önlenebildiğine de bağlıdır. Uzun süreli aortik klemp uygulamasının miyokardiyal hasarı artırdığı bilinmektedir. Mekanik ve metabolik iyileştirme programlarının her ikisi de eşit oranda önemlidir. Birindeki yetersizlik sadece cerrahi bir problem olmaktan öteye teknik olarak başarılı bir operasyona karşı iyileşme zamanı uzamış hastalar ve artmış maliyetler açısından sorun oluşturmaktadır. Korunma ve teknik yeterlilik birbirinden ayrılmaz bir bütünün parçalarıdır (9).

2-2. Korunma terimleri

Miyokardiyal sersemleme (stunning) veya diğer adıyla post-iskemik disfonksiyon, geri dönüşümsüz hasar olmaksızın reperfüzyon sonrası kalbin mekanik fonksiyon bozukluğunun devam etmesi halidir. Göreceli olarak orta derecede ve öldürücü olmayan bir hasardır. Ne kadar ağır veya uzamış olursa olsun post-iskemik disfonksiyon, tamamen geri döndürülebilir olması ile miyokardiyal infarktten ayrılabilir. Kısa süreli iskemi dönemleri bile kalpte uzun süren mekanik bozukluklara yol açabilmektedir (4).

Hiberne miyokard terimi, koroner kan akımındaki ciddi azalma varlığında enerji ihtiyacını sağlamak amacıyla kardiyak metabolizma ve fonksiyonun azaltıldığı adaptif bir durumu tanımlamaktadır. Böyle bir mekanizmanın doku hasarı oluşturması beklenmez, ancak kasın uzun dönemdeki inaktivitesi nedeniyle oluşması beklenen adaptif morfolojik değişikliklerin gelişimini engelleyebilmektedir. Aynı zamanda hiberne miyokartta programlı hücre ölümü modeli tanımlanmıştır (88).

İskemik önkoşullama (preconditioning) terimi, uzun süreli miyokardiyal iskemi dönemi öncesi, oluşabilecek infarkt alanını küçültmek için uygulanan kısa süreli iskemi-reperfüzyon dönemleri olarak tanımlamaktadır (87). Kardiyak cerrahi için tanımlanmasına rağmen cerrahi süresini uzatması ve iskemi dönemleri için uygulanan klemplemenin

potansiyel tehlikeleri nedeniyle cerrahlar tarafından sıklıkla kullanılmamaktadır (94). Klasik veya erken önkoşullama ile sağlanan korunma tipik olarak uyarının hemen ardından başlamakta, fakat 2-3 saat sonra kaybolmaktadır. Bu duruma ilave olarak daha az etkili olduğu düşünülen, ilk önkoşullama uyarısından 12-24 saat sonra başlayıp 72 saat kadar sürebilen korunma dönemi korunmanın ikinci penceresi veya geç önkoşullama olarak tanımlanmaktadır (127).

2-3. Korunma teknikleri

Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon, anjiyoplasti, koroner bypass ve trombolitik tedavi gibi çeşitli klinik durumlar ile oluşabilmektedir. Yüksek oranda morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle miyokardiyal korunma amacıyla birçok teknik geliştirilmiş ve geliştirilmektedir.

Günümüzde miyokardiyal korunma amacıyla en yaygın kullanılan teknik aralıklı hiperkalemik kardiyopleji ve orta derecede sistemik hipotermidir. Soğuk kardiyopleji kullanımındaki esas amaç, 10-15°C supranormal potasyum içeren kan veya kristalloid solüsyonun koroner arter veya venlerden verilerek kalbin diastolde durdurulmasıdır. Elektromekanik iş, tüm miyokardın iş yükünün %95'ini oluşturduğundan durmuş olan kalbin enerji gereksinimi az olacaktır. Kardiyopleji anterograd veya retrograd olarak uygulanabilmektedir. Anterograd kardiyopleji solüsyonu aort kökünden direkt koroner arterlere verilir ve normal anatomik kan akımını izler. Yaygın çoklu veya yüksek yerleşimli lezyonları olan koroner arter hastalarında anterograd kardiyopleji kalbi korumada yetersiz kalmaktadır. Bu gibi durumlarda koroner sinus aracılığı ile kalbin venöz sistemine retrograd olarak da kardiyopleji verilebilmektedir. Ancak bu yöntemde muhtemelen arteriyo-sinüzoidal ve tebasyen damarlar yoluyla direkt olarak sağ ventrikül içine venö-venöz şant olması

nedeniyle sağ ventrikül ve posterior septumun korunması zayıf olmaktadır. Çoğunlukla anterograd ve retrograd yöntemin her ikisi beraber kullanılarak kardiyoplejinin etkisi arttırılmaya çalışılır. Cerrahi tamir için gerekli zamanın uzunluğuna göre kardiyopleji aralıklı olarak birden fazla kez uygulanabilmektedir. Böylece metabolik artık ürünler temizlenmekte, yüksek enerji ve oksijen içeren substratlar sağlanmakta ve hipotermik diyastolik arrest devam ettirilebilmektedir (110).

Kardiyopleji solüsyonunun içeriğinde yer alan potasyum konsantrasyonunun 40 mEq/L'den fazla olmasının kalsiyumun hücre içine girişini arttırdığı ve bu nedenle zararlı olabileceği düşünülmektedir. Kalsiyum içermeyen perfüzyondan kısa bir süre sonra miyokardın kalsiyum içeren solüsyonlarla reperfüze edilmesi ile oluşan masif hücre harabiyeti "kalsiyum paradoksu" olarak adlandırılmıştır. Sarkolemmmanın kalsiyum girişini engelleyememesine bağlı olan bu durum nedeniyle kardiyopleji solüsyonunun az miktarda kalsiyum içermesi yararlı olabilir. Anaerobik metabolizmanın devamına izin vererek iskemik miyokardiyumdaki ATP düşüşünün azaltılması için tamponlama yapılmaktadır. Bu amaçla THAM (trometamin), bikarbonat, fosfat ve histidin kullanılabilir. Ozmolaritenin kontrolü için sıklıkla mannitol ve albumin kullanılmaktadır. Hematokrit düzeyleri %10-15 arasında olan kan kardiyoplejisi solüsyonları 4-10 °C de başarıyla uygulanmaktadır. Sol ventrikül fonksiyonu preoperatif dönemde bozuk olan hastalarda oksijenlenmiş kan kardiyoplejisinin, oksijenlenmemiş kristalloid kardiyoplejiye göre postoperatif (PO) sol ventrikül fonksiyonunu daha iyi koruduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (26).

Hipotermi enerji tüketimini, elektromekanik arrest yapmak için gerekli olan ekstrasellüler potasyum düzeyini, hücre ölümünü azaltmakta ve elektromekanik arrest süresini uzatmaktadır. Kalbin topikal veya sistemik olarak soğutulması ve soğuk kardiyopleji kullanımı ile hipotermi sağlanabilmektedir (26).

Reperfüzyonun faydalı etkilerini artırıcı ve iskeminin zararlı etkilerini azaltıcı özellikleri olabilecek farmakolojik yöntemler de araştırılmaktadır. Bu yöntemler arasında önkoşulama, antioksidanlar (süperoksid dismutaz, katalaz, vitamin-E, glutatyon, N-asetilsistein, allopurinol desferrioksamin), kalsiyum kanal blokörleri, fosfolipaz-A₂ inhibitörleri [manoalid, mepakrin, klorpromazin, MR-256 (prostoglandin E₁ oligomeri), koenzim Q₁₀], sodyum hidrojen iyonu değişim inhibitörleri (amilorid), P³⁸-MAP (mitojen aktive edici protein) kinaz inhibitörleri (SB-203580), protein fosfataz inhibitörleri (fostriesin, vanadat), fosfodiesteraz inhibitörleri (pentoksifilin) ve 5-HT (serotonin) reseptör antagonistleri sayılabilir (129). Gao ve ark. (39) ratlarda yaptıkları bir çalışmada elektroakupunktur ile bilateral PC6 noktalarının devamlı olarak uyarılmasının β_1 -adrenoreseptörü ve iletim yollarını inhibe ederek iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kalbi koruduğu göstermişlerdir.

3. Anestezik maddeler ile miyokard korunması

Anestezik önkoşullama terimi, anestezik maddelerin iskemik önkoşullamaya benzer bir mekanizma ile kalbi koruduğu düşüncesi ile iki bağımsız anestezi araştırma grubu tarafından 1997 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Bu terimin kullanılmaya başlamasından daha önce Davis ve ark. (127) volatil anesteziklerin infarkt sınırlayıcı özellikleri olduğunu bildirmişlerdir.

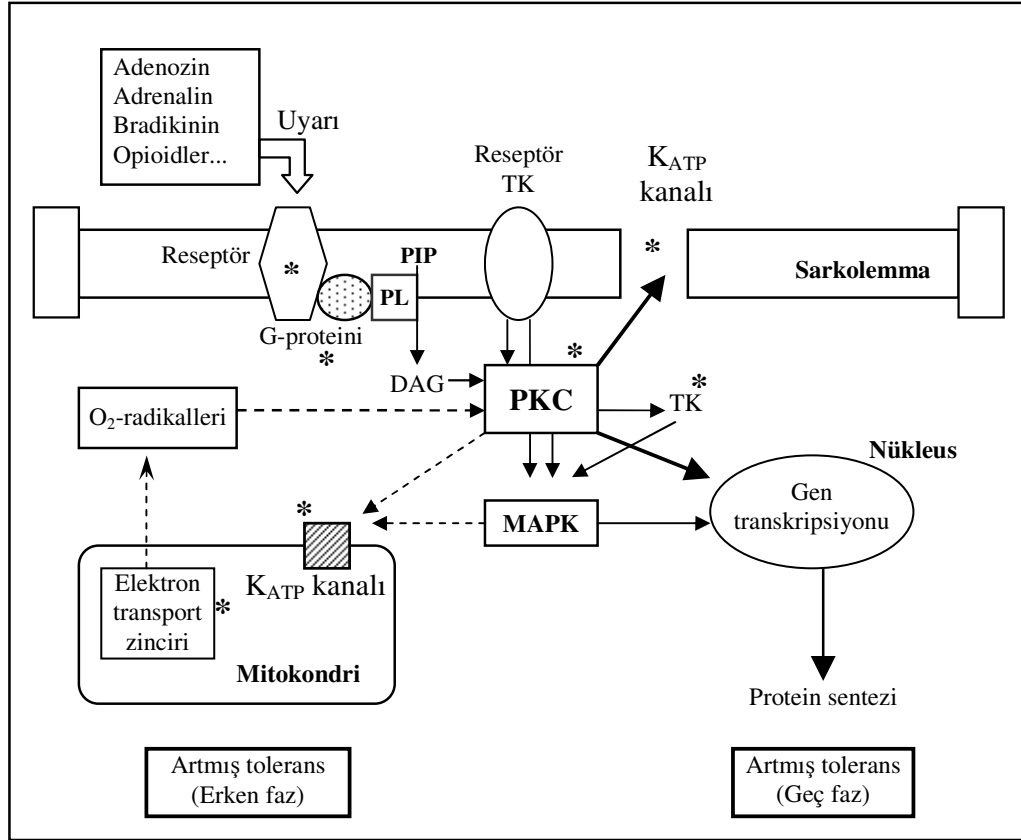
Anestezik ajanlar hücre zarlarına yüksek afinitesi olan hidrofobik kimyasal maddelerdir. Bu özellikleri nedeniyle hücresel iyon değişimleri ve membran ile ilişkili birtakım fonksiyonlarda potansiyel olarak aktiftirler. Çeşitli anestezik ajanların iskemi-reperfüzyon hasarının hem elektriksel hem inflamatuvar evrelerinde koruyucu etkileri vardır. Miyokardiyal korunma stratejileri içine bu ajanları dahil edilmesi ile kardiyak cerrahi

sırasında kalbin miyokardiyal fonksiyonunun korunması ve hücrel hasarın daha etkin olarak azaltılması sağlanabilir (88).

Başlangıçta önkoşullamanın uzun süreli iskemi sonrası metabolik aktiviteyi azaltarak hücrel ATP depolarını koruduğu düşünölmekteydi. Şu anda uzun süreli iskemiye karşı korunmanın hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu ile çeşitli mediyatörlerin salınımı sonucu bir veya daha fazla son etki yapıtaşlarının etkilenmesi ile olduğu düşünölmektedir. Anestezik önkoşullama sürecinde yer alan bazı sinyal iletim yolları arasında adozin reseptörü, inhibitör guanin nükleotidi bağlanma proteinleri, protein kinaz C, protein tirozin kinaz ve sarkolemmal ve mitokondriyal-K_{ATP} (Mito-K_{ATP}) kanal aktivitesi sayılabilir. Miyokardiyal iskemiye karşı toleransın artması hücre içinde kalsiyum artışının önlenmesi, enerji depolarının daha iyi korunması, nekrotik veya apoptotik yolların aktivasyonunun önlenmesi ve oksidatif stresin yaygınlığının azaltılması sayesinde gerçekleşmektedir (Şekil 1) (20).

İskemiye karşı esas kardioprotektif olan mekanizmanın Mito-K_{ATP} kanallarının aktivasyonu ile sağlanan mitokondriyal fonksiyonun korunması olduğu birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir. Mito-K_{ATP} kanalları iskemi-reperfüzyon sırasında mitokondriyal kalsiyum dengesi ve enerji üretiminin verimliliğinin sağlanması ve reaktif oksijen radikallerinin üretiminin etkilemektedirler. Söz konusu kanalların açılması ile oluşan K⁺ akımı enerji üretiminde çok önemli olan mitokondriyal hacim korunabilmektedir (40, 91).

Kohro ve ark. (62) tarafından izole gine domuzu kardiomyositleri üzerinde yapılan bir araştırmada izofluran ve sevofluranın Mito-K_{ATP} kanallarını doza bağlı olarak açtığı gösterilmiştir. Zaugg ve ark. (126) tarafından izole rat kardiomyositlerinde Mito-K_{ATP} kanalın açık olma halindeki artışın direkt uyarılmadan çok protein kinazların aktivasyonu ile gerçekleştiği belirtilmiştir.



Şekil 1: Önkoşullamada rol oynadığı düşünülen yollar. **DAG**, diaçil gliserol; **MAPK**, mitojen aktive edici protein kinaz; **PIP**, fosfatidil inositol difosfat; **PKC**, protein kinaz C; **PL**, fofolipaz; **TK**, tirozin kinaz. * Volatil anesteziklerin kardiyoprotektif etkilerini gösterdiği düşünülen bölgeleri belirtmektedir. (De Hert ve ark. (20) izin alınarak)

Volatil anesteziklerin kardiyak korunmada önemli olabilecek gen ve protein sentezini etkilediği gösterilmiştir (56). Moleküler biyoloji teknikleri ile enzimlerin fonksiyonel blokajı sayesinde anestezik önkoşullamanın hücrel mekanizmaları ile ilgili gün geçtikçe daha detaylı bilgiye sahip olunmaktadır (120).

Volatil anestezikler operasyon süresince devamlı uygulanabildiğinden önkoşullama için uygun bileşiklerdir. Bu konuda yapılan hayvan modellerinde infarkt alanının daha küçük olması, iskemi sonrası kontraktıl fonksiyonların daha iyi derlenmesi ve klinik çalışmalardan

elde edilen veriler volatil anesteziklerin önkoşullama aracılığı ile insan kalbini koruyabileceğini düşündürmektedir (17, 22, 128).

Halotan, enfluran, isofluran, desfluran ve sevofluranın farmakolojik önkoşullama yaptığı ve böylece infarkt alanını azaltarak PO dönemde kardiyak performansı arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12, 44, 77, 108). Koroner arter bypass greftleme cerrahisi geçiren hastalarda sevofluranın klinik olarak kardiyoprotektif etkileri operasyon boyunca kullanıldığında en iyi ortaya çıkmaktadır (21). Özellikle kısa süreli sevofluran uygulamasıyla anlamlı bir önkoşullama sağlanamamaktadır (95). Sevofluran önkoşullamanın ikinci penceresinde de etkilidir ve korunma etkisi 24 saatten sonra da artarak devam edebilmektedir (73).

Desfluranın 1 minimum alveoler konsantrasyonda (MAK) kullanılmasının uygulamanın zamanı ve süresine bakılmaksızın miyokard infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir (44). KABG cerrahisi uygulanan hastalarda desfluran ile önkoşulanmanın etkileri incelenmiş ve hastalarda farmakolojik önkoşullama amacıyla desfluran kullanımı ile PO dönemde miyokardiyal nekrozun azaldığı ve kardiyak performansın arttığı bildirilmiştir (77).

Kardiyak cerrahi merkezinde uygulanan anestezi yöntemine sadece sevofluranın eklenmesi sonrası elde edilen yıllık kalite raporları değerlendirildiğinde Trop-T seviyelerinin daha düşük değerlerde bulunduğu, KPB sonrası inotropik ihtiyacın daha az olduğu ve düşük kalp debisinin daha az görüldüğü ve bu durumun ajanın olası kardiyoprotektif etkisini destekleyebileceği bildirilmiştir (117).

Volatil anesteziklerin kardiyoprotektif etkileri pompa kullanılmadan atan kalpte yapılan KABG operasyonlarında da gözlenmektedir. Anestezi idamesinde sevofluran ve

propofolün karşılaştırıldığı bir çalışmada sevofluran grubunda kardiyak fonksiyonun daha iyi olduğu ve serum troponin-I seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (16).

Tüm bu klinik çalışmalar her ne kadar volatil anesteziklerin KABG cerrahisinde miyokardı koruduğunu desteklese de anestezik önkoşullamanın hastaların uzun dönem morbidite ve mortaliteleri üzerine etkilerini inceleyen klinik araştırmaların sayısı azdır. KABG operasyonunda sevofluran ile total intravenöz anesteziyi karşılaştıran bir çalışmada sevofluranın yoğun bakımda kalma süresini kısalttığı gösterilmiştir (32).

Propofol hızlı uyanma ve titrasyonunun kolay olması nedeniyle kardiyak cerrahide sıklıkla kullanılmaktadır. Yapısal olarak vitamin-E'ye benzemesi serbest radikal temizleme ve kalsiyum kanal bloker özelliği olmasını sağlamaktadır (29, 60). Bu özellikleri nedeniyle iskemi-reperfüzyon hasarını azaltabileceği düşünülmüştür. Normal kalp üzerinde kardiyodepresif özellikleri olduğunu gösteren çalışmalar olduğu kadar iskemik kalpte iskemi-reperfüzyon hasarını azaltma üzerine hiç etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (88).

Ketamin ile yapılan ilk çalışmalarda iskemik önkoşullama sonrası korunmayı azalttığını göstermektedir. Ancak sonraki çalışmalar ile bu etkinin ketaminin R(-) enantiomerine özgü bir olay olduğu ve ketaminin S(+) enantiomerinin volatil ajanlara benzer bir mekanizma ile kalbi koruduğu gösterilmiştir (46, 81).

Endojen opioidler ve opioid reseptörleri, özellikle delta-1 reseptörü, kalpte erken ve gecikmiş önkoşullamaya önemli katkıda bulunurlar (43). Morfin ile delta-1 opioid reseptörlerinin direkt aktivasyonu sonucu Mito- K_{ATP} kanalları aktive olmakta ve intrasellüler serbest radikal miktarı artmaktadır. Sonuç olarak Mito- K_{ATP} kanalları daha fazla miktarda açılmakta kardiyomiyositlerde önkoşullama etkisi artmaktadır (76). İzofluran ve morfin birlikte uygulandığında her iki ilacın ayrı ayrı uygulanmasına göre daha fazla miyokardiyal

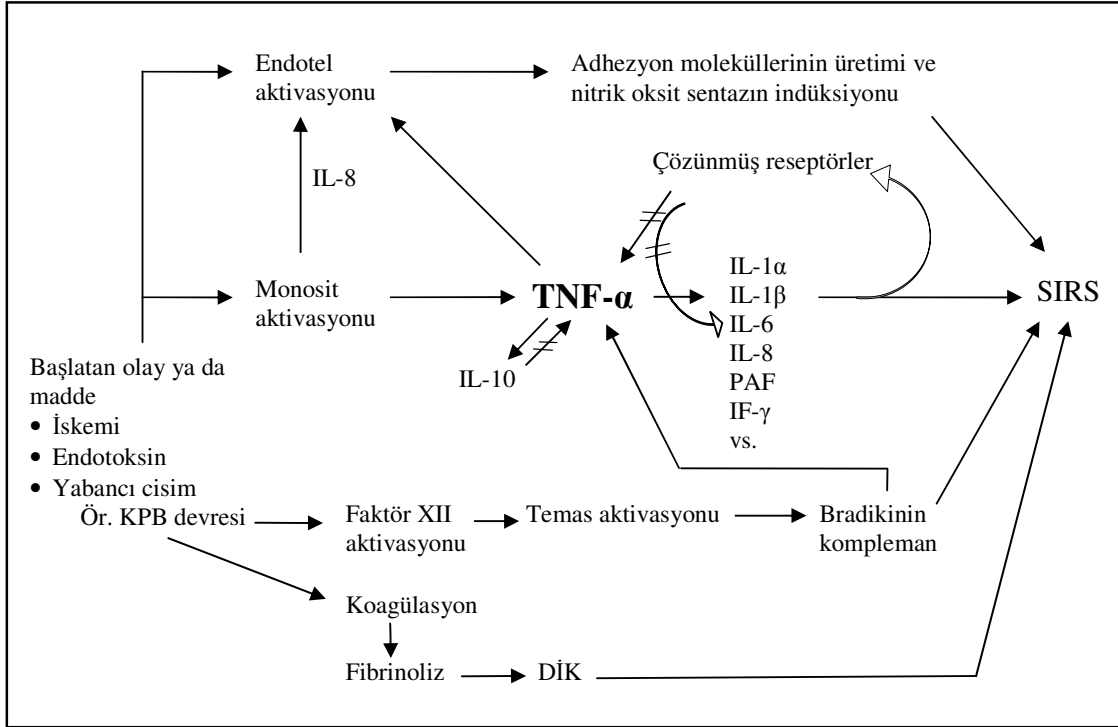
korunma sağlamaktadır. Opioid reseptörü aktivasyonunun izofluran ve morfin ile indüklenen önkoşullamaya aracılık ettiği düşünülmektedir (72).

Tiyopentalin izole rat kalp-akciğer preparatında kardiyoprotektif olmadığı ve yüksek dozlarda hasarı arttırabildiği gösterilmiştir. Paradoksik olarak tiyopentalin anti-inflamatuar özelliklerinin olduğu ve nötrofil bağımlı reaktif oksijen türlerinin üretimini azalttığı da bilinmektedir (111).

4. İnflamasyon ve koroner arter cerrahisi

Koroner arter cerrahisi major organlarda disfonksiyona neden olabilen sistemik inflamatuvar yanıtı neden olabilir (Şekil 2) (111). İnflamasyon, iskemik bir olay sonrası kardiyak tekrar modelleme (re-modelling) sırasında önemli bir role sahiptir. Sistemik inflamasyon per- ve postoperatif olarak kan ve dokularda mediyatörlerin ölçümü ile belirlenebilmektedir. Ancak, mediyatör konsantrasyonları ile gözlenen organ disfonksiyonunun derecesi her zaman uyumlu olmamaktadır (3, 88).

Akut koroner sendromda pro-inflamatuar sitokinler [özellikle interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 ve TNF- α] inflamasyonun kontrolü, hücre adhezyonu, büyüme faktörleri ve çeşitli vazoaaktif maddelerin üretimi gibi roller üstlenirler. Miyokard enfarküsü sonrası reperfüzyon ve geçici miyokardiyal iskemi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini uyarır. Bu durum iskemi-reperfüzyon döneminde miyokarda hasar oluşmasında rol oynar (88). İskemi-reperfüzyon hasarına bağlı pro-inflamatuar sitokinler IL-8 salınımına yol açmaktadır. IL-8 inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisini sağlayan en güçlü uyarandır (36).



Şekil 2: İnflamasyonu aktive eden yollar. **KPB**, Kardiyopulmoner bypass; **DİK**, Disemine intravasküler koagülasyon; **PAF**, trombosit aktive edici faktör; **SIRS**, Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Hall ve ark. (45) izin alınarak)

Lokal olarak üretilen TNF- α , endojen olarak üretilen anti-inflamatuar sitokin IL-10 düzeyini arttırmaktadır. IL-10, TNF- α etkilerinin fizyolojik dengeleyicisidir. İskemi reperfüzyon hasarı sonrası IL-10 uygulanmasının hücre hasarı azalttığını belirten yayınlar olduğu kadar MI sonrası fibröz doku depolanması ve inflamasyonun engellenmesi üzerine IL-10 verilmesinin kritik bir etkisinin olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (35, 130).

5. Tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) ve kalp

İnflamatuar yanıtta en erken ve en önemli yere sahip olan endojen mediyatörlerin başında TNF- α gelmektedir. TNF- α pro-inflamatuar bir sitokindir ve hipotansiyon, ateş, akut

faz proteinlerinin üretimine ve albumin seviyelerinde düşmeye neden olmaktadır (45). Miyokardiyal makrofajlar ve kardiyak miyositler TNF- α sentezleyebilmektedirler. Miyokardiyal TNF- α 'nın iskemi-reperfüzyon hasarında, sepsiste, kronik kalp yetmezliğinde, viral miyokardit ve kardiyak allograft reddinde miyokardiyal disfonksiyon ve kardiyomiyosit ölümünün otokrin denetleyicisi olduğuna dair kanıtlar her geçen gün artmaktadır. TNF- α kontraktiletiyi direkt baskılayarak ve miyosit apoptozunu indükleyerek post-iskemik miyokardiyal disfonksiyonun gelişimine katkıda bulunmaktadır (78).

Dolaşımdaki TNF- α miktarının azaltılması tüm organ sistemleri ve özellikle kalpte gelişen disfonksiyonu azaltabilir. KABG cerrahisi geçiren hastalarda sevofluranın intravenöz anestezide göre TNF- α *ex-vivo* salınımında anlamlı düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (32). Tavşan miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde iskeminin 4. saatinde TNF- α konsantrasyonunun arttığı ve bu artışın izofluran ile kontrol edilebildiği gösterilmiştir. Fakat TNF- α 'nın bloke edilmesi miyokardial kontraksiyon veya gevşemeyi iyileştirmemiştir. Trop T ve miyogloblin salınımı da TNF- α blokajından etkilenmemiştir (88).

TNF- α romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, psöriazis ve refrakter astma gibi otoimmün hastalıklarda klinik problemlere neden olmakta ve bazı hastaların tedavisinde TNF- α -inhibitörleri (infiximab, adalimumab, etanercept) kullanılabilir. Romatoid artritli olan hastalarda miyokardiyal infarktüs geçirme sıklığı açısından geleneksel tedavi yöntemine anti-TNF- α eklenmesinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada anti-TNF- α tedavisine olumlu yanıt veren hastalarda 6 aylık süre içinde MI sıklığının belirgin olarak azaldığı bulunmuştur (27). Bu çalışma inflamasyonun MI gelişiminde rolü olduğunu göstermesi bakımından oldukça önemlidir.

6. ST-segmenti ve miyokardiyal iskemi

ST-segmenti iskeminin belirlenmesi açısından QRS kompleksinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. İskeminin klasik tanımı J-noktasından 60-80 msn sonra ST-segmentinde 0,1 mV (1mm) çökme olması şeklinde yapılmaktadır. Tek bir derivasyonda 0,2 mV fazla yükselme veya ikiden fazla birbirini izleyen derivasyonda 0,1 mV fazla yükselme olması akut koroner sendrom tanısında kullanılmaktadır (100). Tekrarlayan, uzun süren ve elektrokardiyogram (EKG) ile belirlenebilen ST-segment değişimleri ve Trop-T salınması miyokardiyal hasarı göstermektedir. İntraoperatif dönemde ST-segmentinin monitorizasyonu ve Trop-T düzeylerinin belirlenmesi akut miyokardiyal hasar gelişen hastaların önceden belirlenmesine yardım edebilir. Böylece daha erken ve etkili tedavi başlanabilmektedir (99).

İskeminin belirlenmesi amacıyla intraoperatif monitorizasyonda kullanılan derivasyonlar incelendiğinde V₄-V₅ kombinasyonunun duyarlılığı %90 iken DII-V₅ elektrod yerleşiminin %80 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Tüm iskemi dönemleri DII ve V₂₋₅ takibi ile belirlenebilmektedir (100).

Kardiyak cerrahi sonrası miyokardiyal hasarı belirlemek amacıyla serumda biyokimyasal işaretleyicilere bakılabilmektedir (Tablo I). Beyin natriüretik peptid ve çözünmüş-CD40 ligandı intraoperatif kardiyak hasarın belirlenmesi amacıyla araştırılan yeni işaretleyicilerdir (52).

Tablo I: Miyokardiyal hasar belirleyicileri.

	En fazla yükseldiği zaman (saat)
Miyogloblin	4
Total kreatin kinaz	16
Kreatin kinaz-MB	24
Troponin-I ve Troponin-T	24
Laktat dehidrogenaz	76

7. Noninvaziv kalp debisi monitörü (NICO)

İntraoperatif hemodinamik takipte en önemli amaç en uygun kalp debisi (CO) değerinin sağlanmasıdır. Referans ölçüm yöntemi olan pulmoner arter kateterinin kullanımının yoğun bakımdaki hastaların mortalitesini azaltmadığını ve hasta sonuçlarını değiştirmedini gösteren yayınlar bulunmaktadır (13, 101, 104, 105, 125). Bu nedenle noninvaziv ve devamlı ölçüm yapabilen yöntemler geliştirilmektedir. Transözefageal doppler, arteriyel puls kontur analizi, torasik biyoempedans ve parsiyel CO₂ geri soluma (NICO) bu yöntemlerden bazılarıdır (6).

Hasta ile anestezi devresi Y-parçası arasına yerleştirilen NICO probu, hastanın tidal volümüne göre ayarlanan geri soluma halkası, geri soluma valvi ve CO₂ ve akım sensöründen oluşmaktadır (55). Üçer dakikalık parsiyel geri soluma ve stabilizasyon dönemlerinde solunum sonu CO₂ miktarındaki artma ve CO₂ atılımındaki azalma sonucu elde edilen verilerle Fick eşitliğini kullanarak CO ölçülmektedir (7, 64). Botte ve ark. (8) entübe pediyatrik yoğun bakım hastalarında CO ölçümünde NICO ve transtorasik doppler ekokardiyografinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada NICO monitörünün >15 kg ağırlığındaki çocuklarda CO değerini kolay ve güvenilir biçimde ölçtüğünü göstermişlerdir.

Anestezi indüksiyonu sonrası NICO ile kalp debisi ölçümlerinde geleneksel termodilüsyon yöntemine göre bir fark saptanamazken, KPB sonrası ölçümlerin daha düşük olduğu bildirilmiştir (7).

8. Bispektral indeks (BIS) monitörü

Hastanın alınına yerleştirilen BIS monitörü sensörleri aracılığı ile beynin elektriksel aktivitesi, diğer bir deyişle elektroensefalogram (EEG) hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. BIS monitörü bu bilgiyi her hastanın uyanıklılık durumunu objektif olarak

gösteren 100 (uyanık hasta) ile 0 (beyinde elektriksel aktivitenin olmaması) arasındaki bir sayı olacak şekilde göstermektedir.

Yapılan bir Cochrane araştırmasında BIS değerlerinin önerilen düzeyde (40-60 arasında) tutulmasının derin anestezi uygulanmasına göre PO derlenme üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. İntraoperatif uyanıklılık ihtimali fazla olabilen cerrahi işlemlerde BIS monitörü kullanımının intraoperatif dönemi hatırlama insidansını da anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir (98).

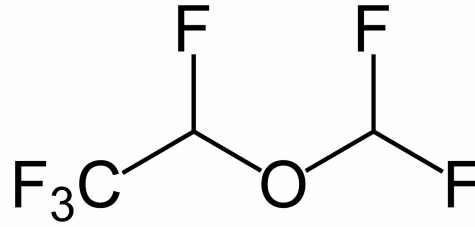
Kardiyak cerrahide cerrahi manüplasyon, KPB sonrası azalmış kontaktilite ve kanama sonucu hemodinamik dengesizlik görülebilmektedir. Bu gibi durumların tedavisinde yüzeysel anestezi kullanılabilir. Sonuçta hastalarda uyanıklılık görülme riski artmaktadır. Kalp hızı ve kan basıncı gibi diğer vital bulgular hastanın bilinç durumu ile tam olarak ilişkili değildir ve yetersiz anestezi ve sedasyonun ölçümünde bu bulgulara tam olarak güvenilememektedir. Kardiyak cerrahi geçirecek hastaların nörofizyolojik monitorizasyonu ile hastalarda uyanıklılık görülme insidansı azaltılabilir (69). Kardiyak cerrahi sırasında BIS monitörü intraoperatif serebrovasküler olayların belirlenmesinde (121), derin hipotermik sirkülatuar arrest sırasında (47, 106) ve anestezik, analjezik ve inotropik ajanların dozlarının daha iyi ayarlanmasında (118) anesteziştlere yardımcı olmaktadır.

Kas aktivitesi ve elektriksel cihazlar ile olan etkileşim BIS değerlerinin yanlış olarak yüksek değerlendirilmesine yol açabilir. EEG üzerine etkisi olan klinik durumlar ve bazı ilaçlar da BIS değerini etkileyebilmektedir (18).

9. Tez çalışmasında kullanılan anestezi ilaçları

9-1. Desfluran

Desfluran bir metil eter olup kimyasal yapı olarak isoflurana çok benzemektedir. Aralarındaki tek fark isofluranın alfa-etil kökündeki klor atomu yerine flor atomunun geçmiş olmasıdır (Şekil 3).



Desfluran

Şekil 3: Desfluranın kimyasal yapısı

Desfluranın yapısal olarak izoflurana benzemesi nedeniyle benzer bir şekilde metabolize olması beklenir. Ancak, α -karbonunda bulunan flor atomu metabolizmayı anlamlı derecede azaltmaktadır. Gönüllülerde 7,4 MAK/saat desfluran uygulanması durumunda bile serum flor seviyelerinde artışa yol açmamıştır. Desfluranın hepatotoksik olmadığı yönündeki ilk çalışmaların ardından desfluran anestezisi sonrası fulminan hepatit gelişen bir olgu yayınlanmıştır. Daha önce halotan ile anestezisi uygulandığı bilinen bu hastada desflurana karşı çapraz duyarlılık reaksiyonu sonucu hepatit geliştiği düşünülmüştür (75). Allerjik ve otoimmün mekanizmaların desflurana bağlı karaciğer hasarı gelişiminde kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir (2).

Karbondioksit absorbanları ile etkileşimi sonucu karbonmonoksit oluşabilmektedir. Akım hızının düşük olması, absorbanın monovalan alkaliler içermesi (NaOH, KOH, BaOH), absorbanın kuru olması ve ıslasının yüksek olması karbonmonoksit üretimini arttırmaktadır.

Bu durum tüm inhalasyon ajanları ile görülebilmekle beraber artışın en fazla desfluran ile olduğu bildirilmiştir. Bilinen nefrotoksik etkisi bulunmamaktadır (58, 75).

Doz artışı sistemik vasküler dirençte bir azalma ve arteriyel kan basıncında düşmeye yol açmaktadır. Kalp debisi 1-2 MAK değerlerinde değişmez veya çok az azalır. Kalp hızı, santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncında, düşük dozlarla genellikle belirgin olmayan orta derecede yükselme görülebilmektedir. Premedikasyon yapılmaksızın desfluran konsantrasyonunun 1 MAK üzerindeki değerlere hızla yükseltilmesi sempatik aktivitede artışa neden olmaktadır. Desfluran konsantrasyonunun hızla artmasına bağlı bu kardiyovasküler yanıtlar fentanil, esmolol veya klonidin ile azaltılabilir. Desfluran koroner kan akımını artırmamaktadır (84).

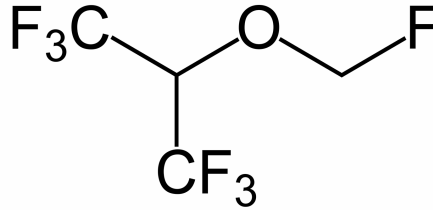
Desfluran tidal volümde azalma ve solunum sayısında artmaya neden olmaktadır. Alveoler ventilasyonda istirahat PaCO_2 'de artışa neden olan total bir düşüş gözlenebilir. Diğer volatil ajanlara benzer şekilde desfluran PaCO_2 artışına karşı gelişen ventilasyon yanıtını baskılamaktadır. Keskin kokusu ve hava yolu iritasyonu yapması desfluran indüksiyonu sırasında tükürük salgılamasında artma, nefesin tutulması, öksürük ve laringospazma neden olur. Bu problemler nedeniyle desfluran pediatrik maske indüksiyonu için uygun bir ajan değildir (58, 84).

Direkt olarak serebral damarları genişleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral vasküler direncin azalmasının karşılığı O_2 'nin serebral metabolizma hızının belirgin derecede azalmasıdır. Serebral damarlar PaCO_2 değişikliklerine yanıt verir durumda kaldığı için intrakraniyal basınç hiperventilasyonla düşürülebilmektedir. Serebral oksijen tüketimi desfluran anestezisi sırasında düşmektedir. Böylece desflurana bağlı hipotansiyon dönemlerinde, düşük perfüzyon basıncına rağmen serebral kan akımı aerobik metabolizmayı sürdürmeye yeterlidir (84, 97).

Sinir-kas kavşağını deprese ederek kas gevşetici ajanların potansiyalizasyonuna neden olmaktadır (58).

9-2. Sevofluran

Sevofluran florlanmış metil iso propil eterdir (Şekil 4).



Sevofluran

Şekil 4: Sevofluranın kimyasal yapısı

Absorbe olan sevofluranın yaklaşık %5'i karaciğerde sitokrom P-450 sistemi aracılığıyla biyotransformasyonu sonucu inorganik flor ve hekzafloroizopropanol (HFİP) oluşmaktadır. HFİP glukronid ile konjuge olarak idrar yoluyla atılmaktadır (59). Ortalama süredeki bir cerrahide dahi sevofluran anestezi sonrası serum flor konsantrasyonu 50 µmol/L üzerine çıkabilmektedir. Ancak sevofluranın düşük kan gaz çözünürlüğü ve hızlı atılımı sonucu cerrahi sonrası serum flor konsantrasyonu hızla düşmektedir. Bu nedenle sevofluran anestezi sonrası flora bağlı renal toksisite görülmesi beklenmemektedir (75).

Sevofluranın baryum-hidroksit-lime veya soda-lime gibi karbondioksit absorbanları ile etkileşimi sonucu ilk aşamada ekzotermik reaksiyon ile bileşik-A gibi toksik yan ürünler meydana gelirken, ikinci aşama için daha yüksek ısılar gerekir ve karbon monoksit oluşur (51). Açığa çıkan karbon monoksit miktarı çok az olup toksisite bildirilmemiştir. Bileşik-A'nın ratlarda renal hasara neden olduğu kanıtlanmıştır ancak insanlarda yapılan birçok

çalışma bu bulguyu desteklememektedir. Bileşik-A'nın potansiyel renal hasar yapma potansiyeli nedeniyle sevofluran kullanımının 1-2 L/dk taze gaz akımında 2 MAK/saat ile sınırlandırılması ve 1 L/dk altındaki akım hızlarında kullanılmaması Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi (FDA) tarafından önerilmektedir (61). Benzer nedenlerle renal hastalığı olan hastalarda da kullanılmaması önerilmektedir (75).

Sevofluran myokardiyal kontraktiliteyi hafifçe deprese eder. Sistemik vasküler direnç ve arteriyel kan basıncında izofluran ve desflurana oranla biraz daha az düşmeye neden olmaktadır. Bu durumun nedeni, kalp hızı ve kalp debisini fazla değiştirmeden etki göstermesidir. Negatif inotropik bir ajandır. Sistemik vazodilatasyon yapar. Sevofluran anestezisi ile koroner çalma sendromu tanımlanmamıştır ve koroner kan akımı korunur (30, 58, 84).

Yumuşak ve hoş kokulu olmasından dolayı pediyatrik maske indüksiyonu için uygun bir ajandır. Sevofluran solunumu deprese eder ve izoflurana benzer şekilde bronkodilatasyona yapmaktadır (84).

Normokarbide serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı önemsiz derecede arttırmaktadır, bununla birlikte bazı çalışmalar serebral kan akımında bir düşüş göstermiştir. Serebral metabolik oksijen gereksinimi azalmaktadır (84). Sevofluran ile epileptojenik aktivite görülebilmektedir ve bu duruma klinik belirti eşlik etmeyebilir. Bu nedenle epilepsisi olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (50, 54).

Sevofluranın metabolizması triflor asetik asit üzerinden olmadığından hepatotoksik olmadığı düşünölmektedir (37). Ancak son yıllarda literatürde sevofluran kullanımı ile hepatotoksisite gelişmesine dair olgu sunumları yayınlanmaktadır (66, 116). Portal ven kan akımını azaltmakta, fakat hepatic arter kan akımını arttırmaktadır. Böylece total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunmaktadır (84).

İnhalasyon yolu ile yapılan indüksiyon sonunda çocukların entübasyonu için yeterli kas gevşemesi sağlayabilmektedir. Ek olarak verilen kas gevşeticilerin etkisini arttırabilmektedir (58, 84).

Çalışmamızda kullandığımız volatil anesteziğin fizikokimyasal özellikleri Tablo II'de gösterilmektedir.

9-3. Remifentanil

Remifentanil opioid reseptör agonistidir. Yapısındaki ester bağları sayesinde remifentanil kan ve doku non-especific esterazları ile hızlı bir şekilde metabolize olmaktadır (14).

Dengeli anestezi amacıyla remifentanil hidroklorid şeklinde intravenöz infüzyonla 0.1-1.0 µg/kg/dk dozlarında uygulanmaktadır. Doza bağlı olarak bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak debide düşme santral aracılı vagal aktivite ve sempatik tonusun azalmasına bağlı gelişmektedir (38).

Remifentanil ağırlı uyarana ve entübasyona karşı otonomik, hemodinamik ve somatik yanıtları güvenilir bir şekilde engellemesinin yanında anesteziden derlenme de belirlenebilir, hızlı ve sorunsuz olmasını sağlamaktadır (38, 109, 113).

Opioidlerin farmakokinetiği KPB ile değişebilmektedir. Bu değişiklikler dağılım hacmindeki artmaya, asit-baz dengesindeki değişimlere, organ kan akımı, plazma protein konsantrasyonları ve vücut sıcaklığındaki değişimlere bağlı olarak gelişmektedir (79, 103). Bypass devresine ilaçların bağlanması da opioid farmakokinetiğini etkileyebilmektedir. Ancak yine de remifentanil KPB'da çok kısa etkili bir ilaç olma özelliğini sürdürmektedir (38).

Tablo II: Desfluran ve sevofluranın fizikokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması (31).**MAK**, Minimum alveoler konsantrasyon.

Fizikokimyasal özellikler	Desfluran	Sevofluran
		Oda sıcaklığında stabil, patlamaz, yanmaz
Koku	Eteral-keskin	Yumuşak-tatlı
Moleküler ağırlık (g)	168	200
Dansite g/mL	1,465	1,520
Kaynama noktası (C°)	24	59
Buhar basıncı (20 C°)	669	157
Kan-gaz dağılım katsayısı	0,42	0,65
Yağ-gaz dağılım katsayısı	19	47
Beyin-kan çözünürlüğü	1,3	1,7
Yağ-kan çözünürlüğü	27,2	47,5
Kas-kan çözünürlüğü	2,0	3,1
MAK O ₂ içinde 30-60 yaş (%)	6,6	1,8
MAK %60 N ₂ O içinde (%)	2,38	0,66
MAK >65 yaş	5,17	1,45
Koruyucu	İçermez	İçermez
Nemli karbondioksit absorbanında stabilite	Stabil	Stabil değil
Metabolizma (%)	0,02	2-5

9-4. Tiyopental

Tiyopental barbitürik asit derivesi bir hipnotik ajandır. Barbitüratlar eksitatör nörotransmitterlerin iletimini baskırlar ve inhibitör nörotransmitter iletimini kuvvetlendirirler. Sodyum tuzları suda çözünür. Tiyopentalin %2,5 konsantrasyondaki solüsyonu pH>10 olması nedeniyle belirgin derecede alkalidir (85). Tiyopental hızlı hipnotik etkisi, etkisinin tahmin edilebilirliği, önerilen konsantrasyonlarda vasküler irritasyon yapmaması ve genel olarak güvenli olması nedeniyle en çok kullanılan indüksiyon ajanı olmuştur. İlacın yağ dokusuna olan ilgisi, göreceli geniş dağılım hacmi ve hepatik klirensinin az olması nedeniyle, özellikle uzun süreli ve yüksek dozlar kullanıldığında, dokularda birikebilmektedir (122).

Temel kardiyovasküler etkisi, kalsiyumun miyofibrillere azalmış alımı nedeniyle gelişen kontraktilitede azalmadır. Kalp debisindeki düşmenin mekanizması direkt negatif inotropik etki, azalmış ventriküler dolum sonucunda gelişen artmış venöz kapasitans ve santral sinir sisteminin geçici olarak sempatik aktivasyonunu azaltmasıdır. Tiyopental verilmesi ile gelişen kalp hızındaki artma kalbin baroreseptör aracılı refleks sempatik uyarılmasından kaynaklanabilmektedir (43).

Tiyopentalin kardiyovasküler depresyona yol açma potansiyeli iyi bilinmesine karşın, ek sorunu olmayan hastalarda hızlı ve yüksek dozlarda ve kalp hastalığı olanlarda yavaş veya infüzyon ile verildiğinde minimal hemodinamik yan etki gözlenmektedir. Hipovolemik hastalarda kullanıldığında kalp debisinde ve kan basıncında belirgin azalma görülmesi tiyopental indüksiyonunun yeterli kompanzasyon mekanizması olmayan hastalarda ciddi hemodinamik depresyona yol açabileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Normal veya kompanse kalp hastalığı olan hastalarda tiyopental kardiyak anestezide güvenle kullanılabilir (43).

9-5. Panküronyum

Bikuarterner ve steroid yapıda, non-depolarizan bir kas gevşeticidir. Karaciğerde sınırlı ölçüde metabolize edilmektedir. İlacın bir kısmı safra ile temizlene de metabolik ürünlerin nöromüsküler blok oluşturma aktivitesi bulunmaktadır. Atılımı başlıca böbrekler aracılığıyla olmaktadır. Siroz hastalarında artan dağılım hacmi nedeniyle daha yüksek başlangıç dozu gerektirebilir ancak plazma klirens hızının düşmesi nedeniyle idame gereksinimleri daha az olmaktadır (83).

Anestezi indüksiyonunda 0.08-0.12 mg/kg doz ile 2-3 dk'da entübasyon için yeterli gevşeme sağlanmaktadır. İntraoperatif gevşeme 0.04 mg/kg idame dozunu takiben her 20-40 dk'da bir 0.01 mg/kg doz ile sağlanabilmektedir (83).

Hipertansiyon ve taşikardi gibi kardiyovasküler yan etkiler postgangliyonik sinir sonunda vagolitik etki ve sempatik uyarının kombinasyonu ile gelişebilmektedir. Sempatik uyarı gangliyonik uyarı, adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımı ve katekolamin geri-alımının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Panküronyum histamin salınımı yapmaz (34, 83).

Katekolamin salınımı ve atriyoventriküler iletimde artma, duyarlı hastalarda ventriküler disritmi olasılığını arttırmaktadır. Trisiklik antidepresan ve halotan ile kombinasyonunun özellikle disritmojenik olduğu bildirilmiştir. Panküronyum bromid için bromidlere aşırı duyarlılığı olan hastalarda allerjik reaksiyon görülebilmektedir (83).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız 17.04.2006 tarih ve 114 sayılı Gazi Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı bünyesinde yer alan Kardiyovasküler Cerrahi ameliyathanesinde yapıldı. Elektif KABG cerrahisi planlanan ASA II-III risk sınıfına giren, toplam 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar uygulanan inhalasyon anestezisine bağlı olarak iki gruba ayrıldılar. Grup D’de yer alan hastalara (n=15) desfluran, Grup S’de yer alan hastalara (n=16) sevofluran uygulandı. Hastaların randomizasyonu, çalışmadan bağımsız bir kişi tarafından alınma sıralarına göre rastgele numaralama yöntemi ile hangi grupta yer alacakları belirlenerek yapıldı.

Anstabil anjina pektoris şikayeti olan, 6 haftadan daha yeni MI geçirmiş , yetersiz sol ventrikül fonksiyonu tespit edilen, EF değeri %40’ın altındaki, KABG cerrahisine ek olarak valvüler cerrahi geçirecek, ağır-kontrolsüz sistemik non-kardiyak hastalık öyküsü olan, renal-karaciğer yetmezliğindeki, insüline bağımlı diyabetes mellitusu olan, immün baskılayıcı tedavi alan, kullanılacak olan ilaçlara bağlı allerji öyküsü bildiren, acil cerrahi geçirecek ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

Bütün hastalar operasyondan bir gün önce ziyaret edildi ve çalışma hakkında bilgilendirilerek onayları alındı.

Premedikasyon uygulanmayan ve en az 8 saat oral alımları engellenen hastalar operasyon masasına alınarak 6 kanallı EKG, puls oksimetre, noninvaziv kan basıncı (Nihon Kohden BSM-4113K, Japan) ve BIS (Aspect Medical Systems, the Netherlands) ile monitörize edildi. Lokal anestezi eşliğinde sol ya da sağ radiyal artere 20 G kanül takıldı. Hastaların santral ven kanülasyonu operasyon odasına gelmeden önce kardiyovasküler cerrahi

yoğun bakım ekibi tarafından yapıldı. Sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), santral venöz basınç (SVB) ve BIS değerleri induksiyon öncesi ve sonrası, entübasyon sonrası, insizyon sonrası, sternotomi ve aortik kanülün yerleştirilmesi sırasında, kalp akciğer pompası başlamasının 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarında, aort klempini kaldırdıktan sonra, kalp akciğer pompasından ayrılma sonrası 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda, sternum kapatılması sonrası, cilt insizyonu bittiğinde kaydedildi. Kalp atım hızı (KAH) değerleri induksiyon öncesi ve sonrası, entübasyon sonrası, insizyon sonrası, sternotomi ve aortik kanülün yerleştirilmesi sırasında, kalp akciğer pompası başlamasının 1 ve 5. dakikalarında, aort klempini kaldırdıktan sonra, kalp akciğer pompasından ayrılma sonrası 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda, sternum kapatılması sonrası, cilt insizyonu bittiğinde kaydedildi. Postoperatif 2. ve 24. saatlerde KAH, SAB, DAB, OAB ve SVB değerleri kaydedildi.

Entübasyon sonrası ısı takibi amacıyla orofarengeal ısı probu ve idrar miktarının takibi amacıyla mesane sondası yerleştirildi. Solunum devresine yerleştirilen NICO (Novamatrix Medical Systems, Wallingford, USA) probu ile hastaların entübasyon sonrası 5. dakikada, insizyon esnasında ve insizyon sonrası 5. dakikada, sternotomi ve aortik kanülün yerleştirilmesi sırasında, kalp akciğer pompasından ayrılma sonrası 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda, sternum kapatılması sonrası, cilt insizyonu bittiğinde ölçülen CO değerleri kaydedildi.

Hastalar EKG'de DII ve V₅ derivasyonları aracılığıyla ST-segment değişiklikleri açısından takip edildiler ve induksiyon öncesi ve sonrasında, entübasyon sonrasında, insizyon esnasında ve insizyon sonrası 5. dakikada, sternotomi ve aortik kanülün yerleştirilmesi sırasında, kalp akciğer pompasının 1. dakikasında, kalp akciğer pompasından ayrılma sonrası 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda, sternum kapatılması sonrası, cilt insizyonu bittiğinde olan

değişimler kaydedildi. ST-segment ölçümü monitör tarafından otomatik olarak yapıldı. Bir dakikadan fazla süreyle ST-segmentinde $\geq 0,2$ mV yükselme veya $\geq 0,1$ mV çökme olması miyokardiyal iskemiye göstermesi açısından anlamlı kabul edildi.

İndüksiyon öncesi maske ile %100 oksijen solutulan hastalara 1 mg/kg lidokain (Aritmal, Osel) verilmesini takiben remifentanil (Ultiva, Glaxo Smith Kline) infüzyonu 0.25 µg/kg/dk dozunda vermeye başlandı. İntravenöz tiyopental sodyum (Pental Sodyum, İ.E. Ulagay) yavaş intravenöz puşe ile BIS değerleri 40-60 arasında olacak şekilde titre edildi. İntravenöz panküronyum (Pavulon, Organon) 0,1 mg/kg verilmesini takiben 3 dakika sonra entübasyon işlemi yapılarak mekanik ventilasyona başlandı (Alys, Taema). Mekanik ventilasyon 4 lt %50 oksijen, medikal hava içerisinde tidal volüm değeri 8 ml/kg, dakikada solunum sayısı 10 ve inspiyum ekspiyum oranı 1:2 olacak şekilde, kontrollü ventilasyon modunda uygulandı.

Tüm hastalara operasyon boyunca remifentanil sabit dozda, infüzyon pompası (Colleague 3 volumetrik infüzyon pompası, Baxter, ABD) aracılığı ile 0,2 µg/kg/dk olacak şekilde uygulandı. İnhalasyon anesteziği, başlangıç değeri 1 MAK olacak şekilde ayarlandı. Volatil anestezik dozunun 1 MAK olması amacıyla Grup D'de yer alan hastalara desfluran (Suprane, Baxter) % 6,6 , Grup S'de yer alan hastalara sevofluran (Sevorane, Abbott) % 1,8 konsantrasyonda vaporizatör ayarlandı (31). Anestezi derinliği BIS değerleri 40-60 arasında olacak şekilde inhalasyon anesteziği yüzde konsantrasyonu değiştirilerek ayarlandı. Operasyon süresince hastaların solunum sonu anestezik gaz konsantrasyonları kaydedildi.

Hastalarda SAB değerrinin bir dakika ya da daha uzun süre boyunca <80 mmHg olması hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyonun nedeni eğer hipovolemi ise sıvı resüsitasyonu uygulandı. Yanıt alınamaması durumunda inhalasyon anestetikleri kademeli olarak azaltıldı. Bu önlemlere rağmen hipotansiyon devam eden hastalara inotropik destek

başlandı. Çalışmamızda kullandığımız inotrop ajanlar için kabul edilebilir infüzyon aralığı dopamin 3-10 µg/kg/dk, adrenalin 0,01-0,03 µg/kg/dk şeklindedir.

Nabız değerinin ≤ 45 atım/dakika olması bradikardi olarak kabul edildi ve 1 mg intravenöz atropin ile tedavi edildi.

Hastalarda SAB değeri 1 dakika ya da daha uzun süre boyunca ≥ 150 mmHg olması hipertansiyon olarak değerlendirildi ve bu durum öncelikle inhalasyon anestetiği konsantrasyonu arttırılarak tedavi edilmeye çalışıldı. İnhalasyon anestetiği konsantrasyonu MAK değerinin iki katı olmasına rağmen düzelme sağlanamaması durumunda nitrogliserin infüzyonu 0,5-5 µg/kg/dk olacak şekilde tedaviye eklendi.

Sternotomi sonrası sol internal mammarian arter (LIMA) hazırlanması aşamasında hastalara santral damar yolundan 1 mg/kg dozunda heparin uygulandı. Arterin ayrılma işlemi sona erdiğinde hastalara santral damar yolundan heparin toplam 3 mg/kg olacak şekilde eklenerek aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 450 sn değeri üzerine çıkartıldı. Öncelikle çıkan aortaya kanül yerleştirilerek KPB'ye bağlandı ve hava çıkartıldı. Ardından sağ atriuma iki aşamalı tek venöz kanül yerleştirildi. Aspiratör ve kardiyopleji kanüllerinin yerleştirilmesini takiben ekstrakorporal dolaşıma geçildi. Aortik kross klemp uygulanmasının ardından kan kardiyoplejisi ve buz ile topikal hipotermi sağlandı. Kan kardiyoplejisi 500 ml izotonik NaCl içerisinde 40 mEq KCl, 20 mEq NaHCO₃ ve 5 ml Ca-glukonat içeren sıvının kan ile 1:4 oranında karıştırılması ile hazırlandı. Hazırlanan kardiyopleji hastalara ilk doz olarak 15 ml/kg, sonraki ek dozlarda ise ilk verilen dozun 1:4'ü olacak şekilde her 20 dakikada bir veya kalpte kontraksiyon görülmesi durumunda uygulandı. Hastalara orta derecede hipotermi (28-32 °C) uygulandı. Membranöz oksijenatör (D-708 SIMPLEX III, Dideco, Italy) kullanıldı ve pulsatil akım ile çalışıldı. Kalp akciğer pompası sırasında hastaların arteriyel kan gazları alfa-stat kullanılarak değerlendirildi ve gerekli düzeltmeler

yapıldı. Ekstrakorperal dolaşım sırasında hastaların OAB 50-80 mmHg, kalp debisi 2-2,5 L/m², hematokrit %25-30 düzeyinde tutuldu. Ekstrakorperal dolaşım süresince remifentanil infüzyonu 0,2 µg/kg/dk olacak şekilde venöz rezervuara verildi. Oksijen kaynağı ile oksijenatör arasına yerleştirilmiş vaporizatör aracılığı ile desfluran ve sevofluran, BIS değerini 40-60 arasında tutacak şekilde yüzde konsantrasyonları değiştirilerek uygulandı. Bu dönemde anestezi gaz konsantrasyonu, oksijenatör gaz çıkışı konnektörüne yerleştirilen kapnograf aracılığı ile kaydedildi.

Hemodinamik ve metabolik olarak stabil seyreden hastalar KPB devresinden kademeli olarak ayrıldılar. Tüm olguların kross klemp süreleri ve total bypass süreleri kaydedildi. Ayrılma işlemi sonrası sorun yaşanmayan hastalara heparinin etkilerini geri döndürmek amacıyla protamin (Protamin, Onko ve Koçsel), verilen heparin dozunun 1,3 katı olacak şekilde intravenöz olarak verildi. Tüm hastalara epikardiyal pacemaker elektrodu yerleştirildi.

Hastalara operasyon süresince ve erken PO dönemde kortikosteroid ilaçlar uygulanmadı.

Cerrahi sona ermesi ile inhalasyon anesteziği kesildi. Hastalar remifentanil infüzyonuna devam edilerek kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesine transfer edildiler. Yoğun bakım ünitesinde hastalar senkronize aralıklı ventilasyon modunda tidal volüm 8 ml/kg, solunum sayısı dakikada 10 ve oksijen konsantrasyonu %60 olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı. Hastaların KAH, SAB, DAB, OAB ve SVB değerleri takip edildi. Hemodinamik olarak kararlı durumda olduğu gözlenen hastaların almakta oldukları remifentanil infüzyonu kademeli olarak azaltılarak kesildi ve analjezi amacıyla 1 mg/kg dozunda intramüsküler petidin (Aldolan, Lima) uygulandı. Hastalar kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ve anestezi ekibi ile birlikte hemodinamik, metabolik ve cerrahi açıdan sorun olmadığı tespit edildikten sonra ekstübe edildiler.

Hemodinamik olarak stabil, oda havasında normal arter kan gazı değerleri olan ve renal yetmezlik belirtileri bulunmayan hastalar PO 1. gün yoğun bakım ünitesinden taburcu edilerek serviste takip edildiler. Hastalar intraoperatif ve PO yoğun bakım ünitesinden taburculuğuna kadar olan dönemde gelişebilecek komplikasyonlar açısından izlendi ve gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Hastalardan kreatin kinaz (CK), CK-MB, Trop-T ölçümü için kan örnekleri anestezi induksiyonu öncesinde, cilt kapanması bittiğinde ve operasyon bitiminden 24 saat sonra alındı. TNF- α ölçümü için kan örnekleri El Azab ve ark. (32) çalışmalarında belirttiği şekilde anestezi induksiyonu öncesi, cilt kesisinden hemen önce, KPB'ya girilmesinden hemen önce, aort klempinin kalkmasından hemen sonra, kardiyopulmoner pompa sonlandırıldığında, cilt kapanması bittiğinde, operasyon bitiminden 2 saat sonra, operasyon bitiminden 24 saat sonra alındı.

Kan örnekleri 5000 devir ile 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı (Hettich EBA III). Ayrılan serumlar, TNF- α ölçümü amacıyla, farklı bir tüpte -80 °C ısıda verilerin değerlendirileceği zamana kadar araştırmacının gözetiminde muhafaza edildiler. Araştırma bitiminde serumlar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı tarafından "Biosource Immunassay" kiti kullanılarak analiz edildi. Araştırmacı tarafından hastaların serum örneklerine kod verilerek ölçümleri yapan ekibin gruplar açısından kör olması sağlandı.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS (statistical package for social sciences) 12.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizde veriler [ortalama \pm standart sapma, (En az- En çok), n (%)] olarak sunuldu.

Yaş, ağırlık, boy, operasyon ve anestezi süresi, ekstrakorporeal pompa ve aort klemp süresi, EF, Goldman kardiyak risk indeksi, CK, CK-MB, Trop-T ve TNF α verileri gruplar arası Student t-testi ile karşılaştırıldı. CK, CK-MB, Trop-T ve TNF α verileri grup içi paired t-testi ile karşılaştırıldı. ASA, cinsiyet, anjina sınıfı, intraoperatif ve PO istenmeyen verilerin değerlendirmesi ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testleri ile yapıldı.

Kalp atım hızı, SAB, DAB, OAB, MAK, CO, BIS, ST-segmenti DII ve ST-segmenti V5 verileri tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası Posthoc Scheffe testi ile karşılaştırılma yapıldı.

Tekrarlı ölçümler varyans analizinde zaman faktörünün önemli olduğu belirlenen; KAH, SAB, DAB, OAB, MAK, CO, BIS, ST-segmenti DII, ST-segmenti V5 verilerinin grup içi kontrol değerleri Posthoc Bonferroni testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Grup D ve Grup S arasında demografik veriler, ASA dağılımları, operasyon süresi ve anestezi süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo III).

Tablo III: Gruplardaki olguların demografik özellikleri, ASA dağılımları, operasyon-anestezi süresi [Ort.±SS. (En az-En çok), n]

	Grup D (n=15)	Grup S (n=16)	p
Yaş (yıl)	59,1±7,8 (51-76)	64,1±9,6 (46-79)	0,140
Ağırlık (kg)	81,7±12,7 (55-106)	73,6±13,9 (44-98)	0,100
Boy (cm)	166,3±6,4 (157-178)	162,5±7,1 (153-175)	0,147
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	8/7	9/7	0,724
ASA (II / III)	9/6	10/6	0,886
Operasyon Süresi (dk)	277,2±52,9 (180-380)	257,4±57,2 (188-405)	0,286
Anestezi Süresi (dk)	304,9±55,7 (198-400)	288,5±61,4 (205-440)	0,429

Preoperatif dönemde ölçülen EF ve kardiyak risk sınıflamasına göre her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo IV). Preoperatif hematolojik laboratuvar değerleri açısından her iki grupta incelenen değerlerin normal sınırlarda olduğu ve bu yönden bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo IV: Preoperatif hasta verilerinin karşılaştırılması [Ort.±SS. (En az-En çok),n]

	Grup D (n=15)	Grup S (n=16)	p
Anjina sınıfı (1/2)	7/8	9/7	0,594
Ejeksiyon fraksiyonu (EF)	54,0±10,4 (42-73)	61,0±9,6 (41-73)	0,085
Goldman kardiyak risk indeksi	5,1±2,4 (3-10)	4,3 ± 2,0 (3-8)	0,306

Olgulara ait KAH verileri Tablo V'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında KAH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Desfluran ve sevofluran grubundaki hastaların operasyon süresince ve PO KAH verileri ile induksiyon öncesi bakılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Olgulara ait OAB değerleri Tablo VI'da gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Desfluran ve sevofluran gruplarında entübasyon sonrası 5. dakikada, aort kanülasyonu sırasında, ekstrakorporeal pompa başlamasının 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarında, aort klempini kaldırıldığında, ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarında, sternum kapanması sırasında ve cilt kapanması bittiğinde ölçülen OAB değerleri, induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı düşük ölçülmüştür ($p<0,05$). Sevofluran grubunda PO 2. ve 24. saat verileri de induksiyon öncesi dönemde ölçülen OAB değerlerine göre anlamlı düşüktür ($p<0,05$).

Grupların SVB değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grupların operasyon süresince ve PO SVB verileri ile induksiyon öncesi bakılan değerler arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo V: Gruplardaki KAH (vuru/dk) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

PG, ekstrakoroperal pompa girişı; **PÇ**, ekstrakoroperal pompa çıkışı; **PO**, postoperatif
[Ort.±SS. (En az-En çok)]

Ölçüm zamanları	Grup D (n=15)	Grup S (n=16)
Kontrol	84,7±13,6 (64-110)	80,1±13,2 (55-98)
İndüksiyon	89,7±13,5 (72-120)	91,8±16,5 (60-127)
Entübasyon	93,1±14,0 (71-116)	89,9±17,1 (63-121)
Entübasyon 5. dk	79,2±13,6 (58-101)	80,3±20,2 (57-140)
İnsizyon	76,6±13,7 (52-100)	80,7±18,7 (52-126)
İnsizyon 5. dk	78,4±11,5 (58-100)	80,6±16,4 (53-106)
Sternotomi	82,0±10,3 (65-103)	79,3±14,8 (54-111)
Aort kanülasyonu sırasında	92,9±9,4 (79-114)	87,2±17,5 (54-124)
PG 1. dk	93,9±13,4 (71-110)	79,6±20,2 (40-110)
PG 5. dk	91,4±27,1 (54-153)	78,4±26,2 (39-122)
Aort klemp kaldırılması	99,7±18,8 (69-120)	85,5±22,6 (45-115)
PÇ 1. dk	105,8±17,5 (80-140)	98,1±20,5 (58-128)
PÇ 5. dk	106,6±18,4 (76-145)	102,6±19,0 (69-125)
PÇ 10. dk	105,6±18,4 (70-145)	102,8±17,6 (68-134)
PÇ 15. dk	106,5±19,6 (75-143)	101,9±15,2 (68-133)
PÇ 30. dk	108,0±19,3 (73-137)	106,1±15,3 (79-134)
Sternum kapama	104,9±19,5 (79-134)	101,1±12,7 (78-120)
Cilt kapama	104,3±19,2 (80-140)	99,2±11,6 (78-120)
PO 2. saat	103,6±15,0 (83-132)	100,3±12,1 (85-123)
PO 24. saat	96,6±18,1 (66-135)	95,4±10,4 (78-115)

Tablo VI: Gruplardaki OAB (mmHg) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

[Ort.±SS. (En az-En çok)]

Ölçüm zamanları	Grup D (n=15)	Grup S (n=16)
Kontrol	107,3±13,0 (86-125)	117,1±15,7 (96-153)
İndüksiyon	91,5±16,9 (64-121)	106,6±32,7 (58-172)
Entübasyon	99,8±23,6 (63-154)	103,5±24,5 (72-161)
Entübasyon 5. dk,	76,5±12,8 (57-100) +	77,7±23,7 (60-156) +
İnsizyon	81,0±17,8 (55-124)	88,3±18,9 (61-120)
İnsizyon 5. dk,	91,2±18,2 (59-130)	98,6±20,0 (66-133)
Sternotomi	93,6±21,3 (55-130)	102,6±23,5 (66-150)
Aort kanülasyonu sırasında	65,1±10,2 (47 -84) +	62,5±10,3 (49-89) +
PG 1. dk	43,9±9,0 (33-62) +	51,7±17,6 (26-66) +
PG 5. dk	52,3±17,9 (29-100) +	56,2±21,7 (26-101) +
PG 10. dk	59,2±16,0 (41-99) +	58,7±11,6 (37-79) +
PO 15.dk	57,8±10,2 (43-78) +	60,3±11,6 (45-82) +
PO 30. dk	60,0±9,4 (47-79) +	60,7±9,1 (48-75) +
Aort klemp kaldırılması	63,4±17,4 (41-94) +	66,0±14,7 (45-96) +
PÇ 1. dk	64,0±7,8 (45-75) +	63,0±7,1 (49-74) +
PÇ 5. dk	66,6±9,1 (56-89) +	66,6±8,8 (53-82) +
PÇ 10. dk	64,0±10,3 (47-82) +	66,6±8,3 (55-83) +
PÇ 15. dk	66,3±9,5 (52-89) +	67,5±6,6 (53-78) +
PÇ 30. dk	65,1±7,4 (55-83) +	66,7±8,0 (56-85) +
Sternum kapama	69,0±9,1 (53-87) +	73,9±8,7 (61-91) +
Cilt kapama	70,7±10,1 (52-92) +	71,7±8,2 (60-88) +
PO 2. saat	83,4±12,6 (67-102)	75,9±10,9 (60-105) +
PO 24. saat	81,5±9,7 (68-97)	78,9±10,4 (62-100) +

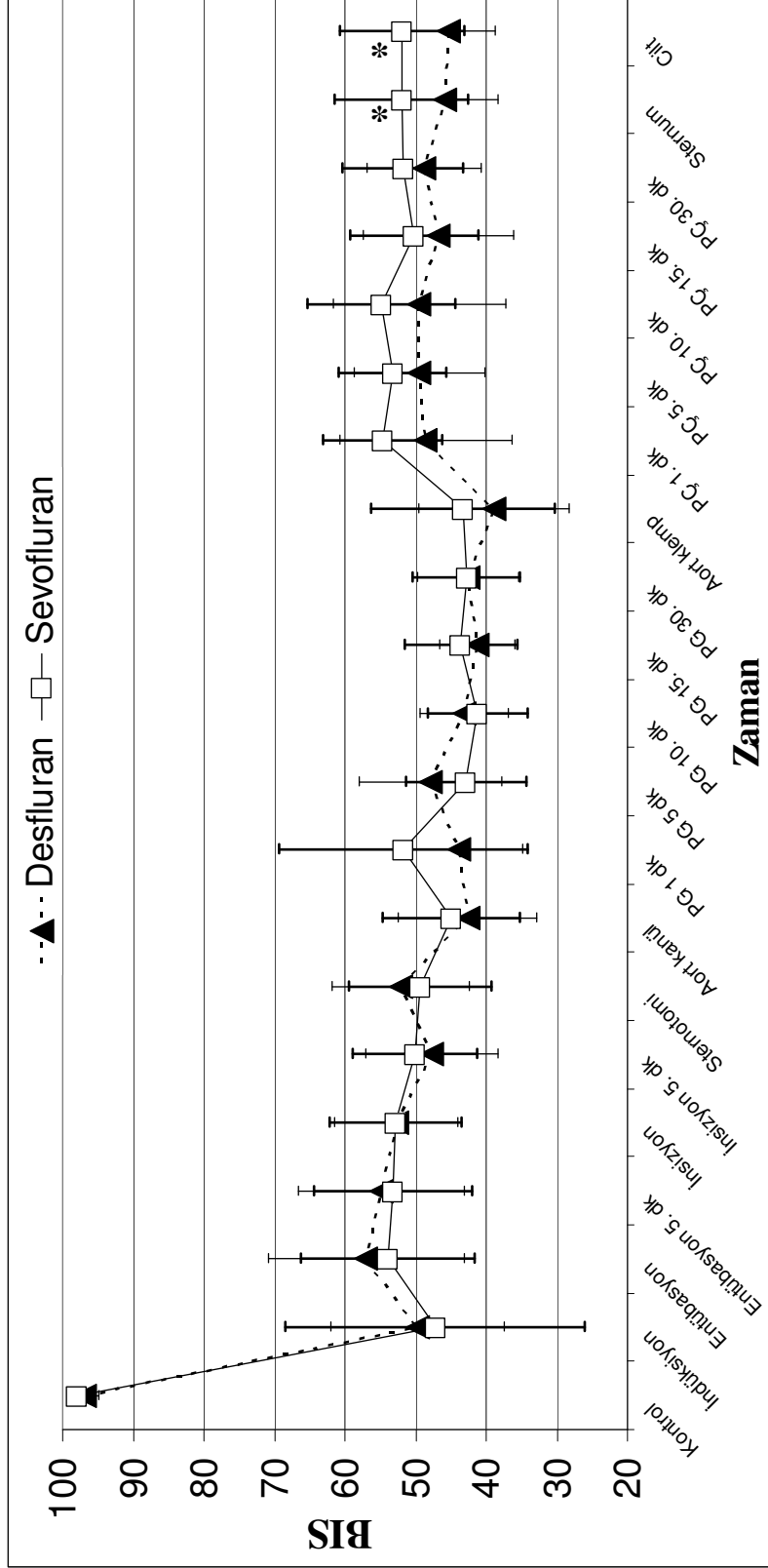
+ : p<0,05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait BIS değerleri Şekil 5'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada sternum kapanması sırasında ve cilt kapanması bittiğinde lülen BIS değerleri sevofluran grubunda desfluran grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer lm dönemlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Olgulara ait MAK değerleri Şekil 6'da gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada entübasyonun 5. dakikasında, cerrahi insizyonun 5. dakikasında, sternotomi yapılırken, ekstrakorporeal pompa başlamasının 5. ve 10. dakikalarında, ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 10, 15 ve 30. dakikalarında, sternum kapanması sırasında ve cilt kapanması bittiğinde llen MAK değerleri sevofluran grubunda desfluran grubuna göre anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer lm dönemlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

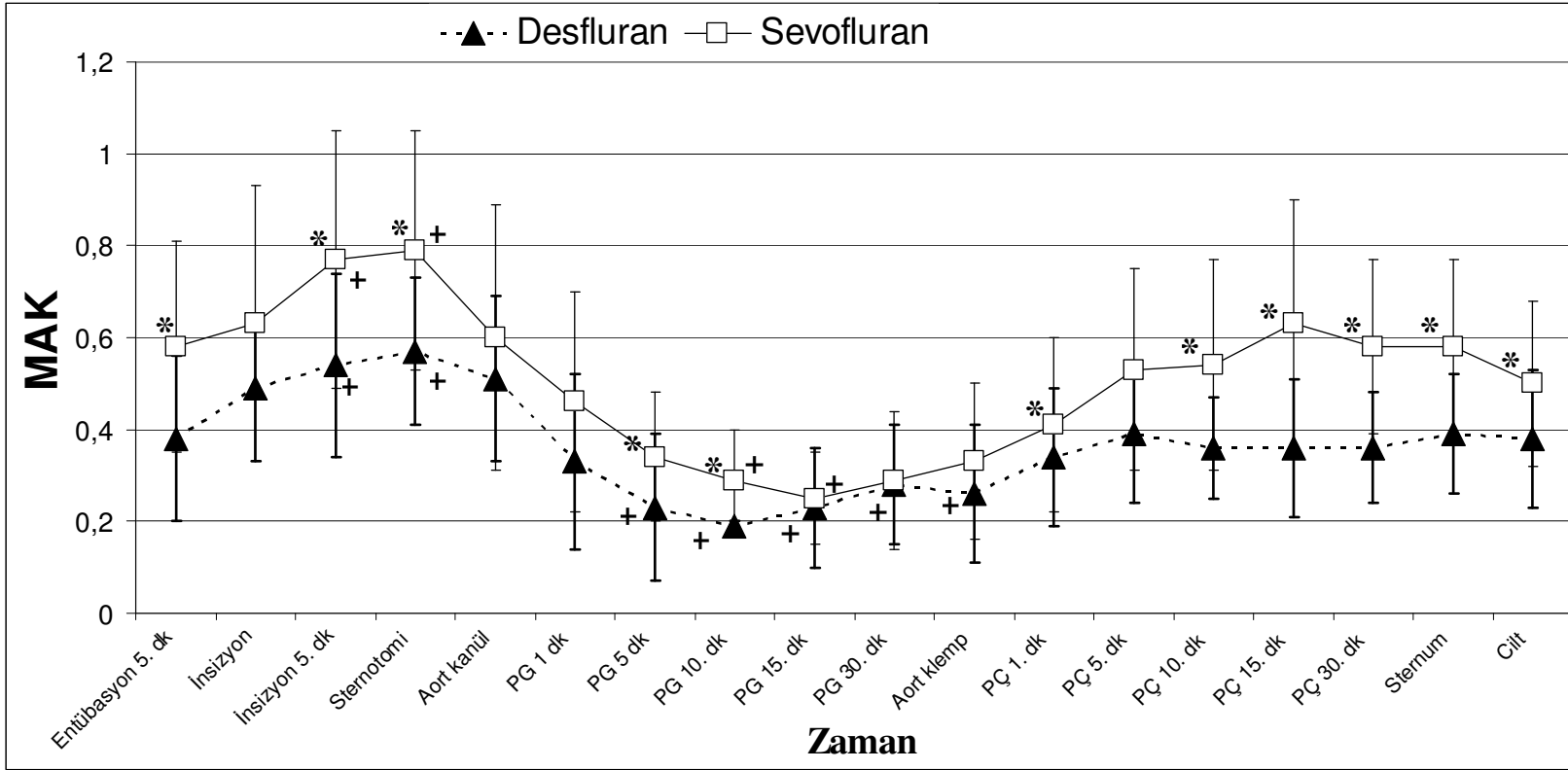
Olgulara ait CO değerleri Şekil 7'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada aortun kanülasyonu sırasında sevofluran grubunda desfluran grubuna göre CO'da anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer lm dönemlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Desfluran ve sevofluran gruplarında ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 1, 5, 10 ve 15. dakikalarında llen CO değerleri indüksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı düşük ölçülmüştür ($p<0,05$). Sevofluran grubunda aort kanülasyonu sırasında ve desfluran grubunda ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 30. dakikasında llen CO değerleri, entübasyonun 5. dakikasında llen CO değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$).



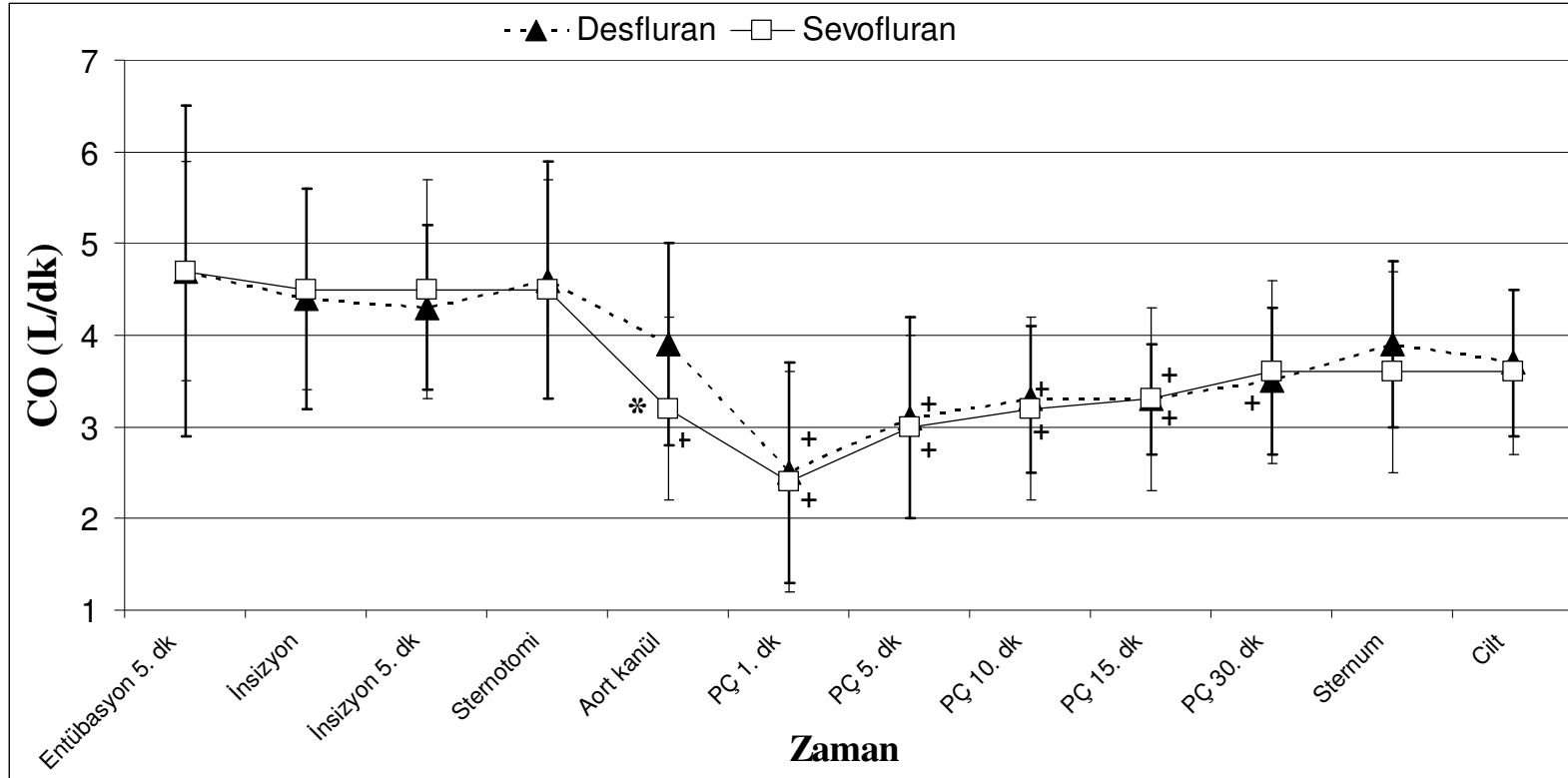
Şekil 5: Grupların BIS değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

* : $p < 0,05$ Grup D ile karşılaştırıldığında



Şekil 6: Desfluran ve sevofluran MAK değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

+ : p<0,05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında * : p<0,05 Grup D ile karşılaştırıldığında



Şekil 7: Grupların CO (L/dk) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

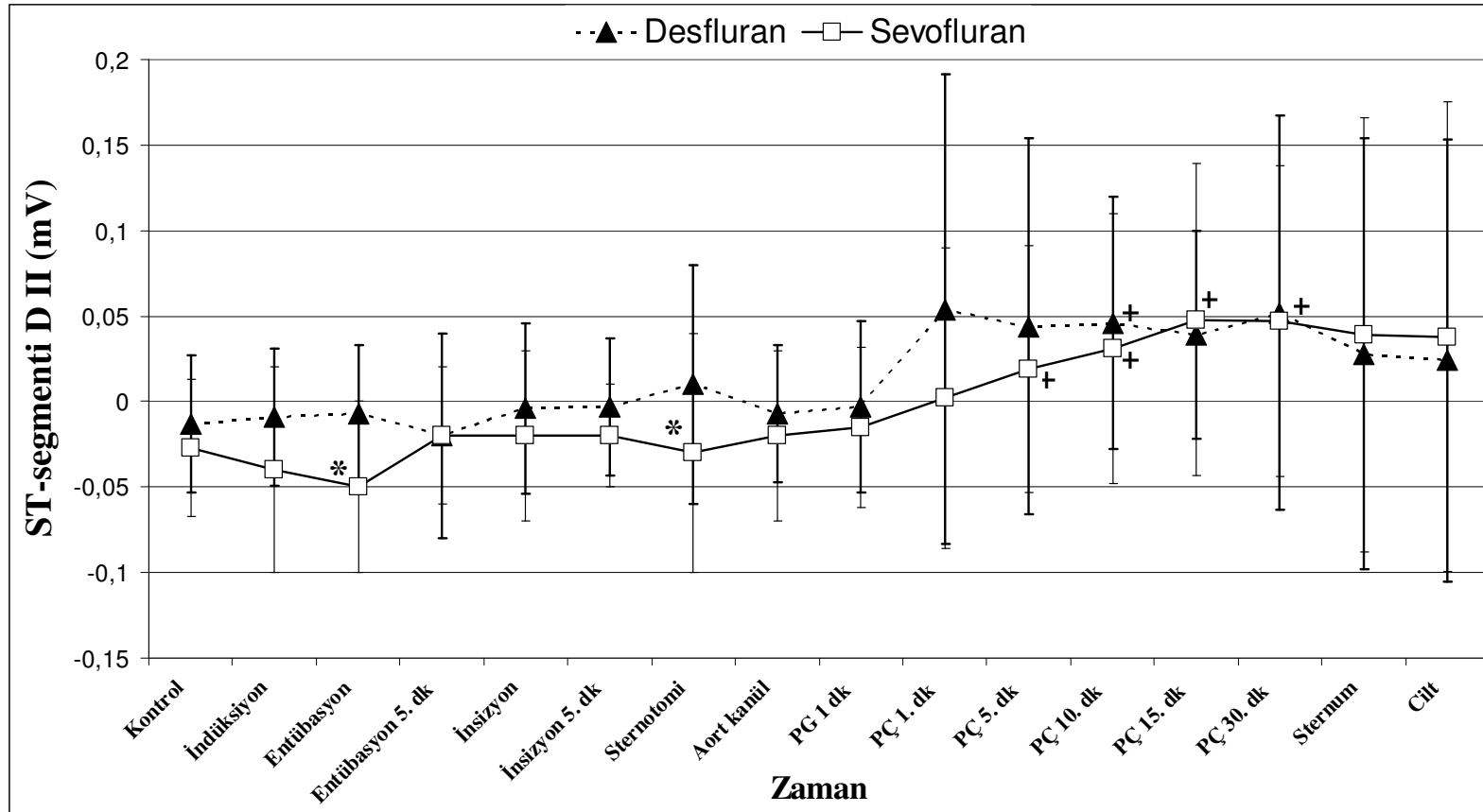
+ : $p < 0,05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında * : $p < 0,05$ Grup D ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait ST-segmenti DII değerleri Şekil 8'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada entübasyon sırasında ve sternotomi yapılırken ST-segmenti DII değerlerinde desfluran grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha fazla yükselme tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer lm dönemlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Desfluran ve sevofluran gruplarında ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 10 dakikasında llen ST-segmenti DII değerleri indüksiyon öncesi dönemde llen değerlere göre anlamlı yüksek llmŐtr ($p<0,05$). Sevofluran grubunda ekstrakorporeal pompa sonlanması 5, 15 ve 30. dakika verileri de indüksiyon öncesi dönemde llen ST-segmenti DII değerlerine göre anlamlı yüksektir ($p<0,05$).

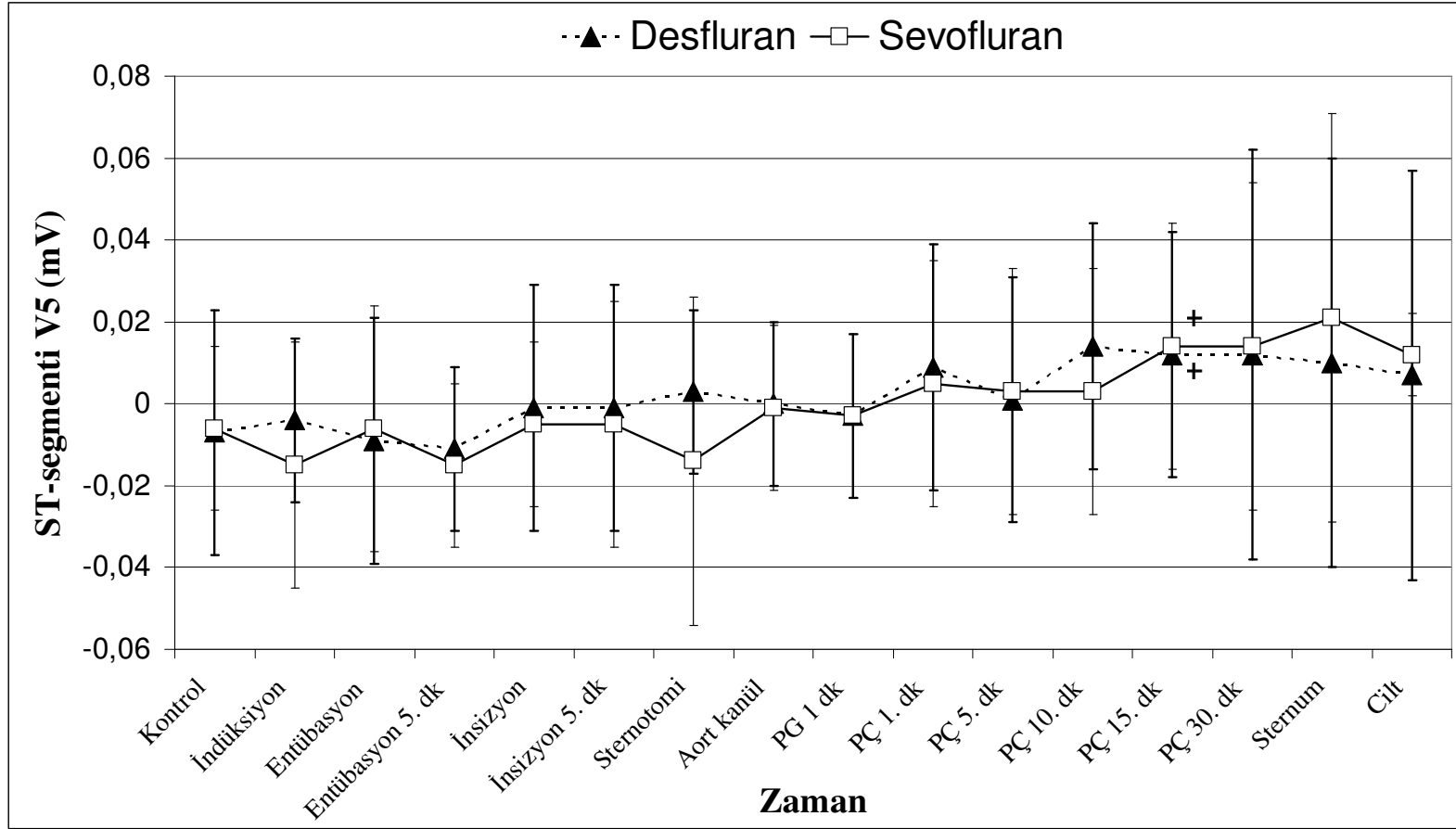
Olgulara ait ST-segmenti V_5 değerleri Şekil 9'da gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Desfluran ve sevofluran gruplarında ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 15. dakikasında llen ST-segmenti V_5 değerleri indüksiyon öncesi dönemde llen değerlere göre anlamlı yüksek llmŐtr ($p<0,05$).



Şekil 8: Grupların ST-segmenti DII (mV) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

+ : p<0,05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında * : p<0,05 Grup D ile karşılaştırıldığında

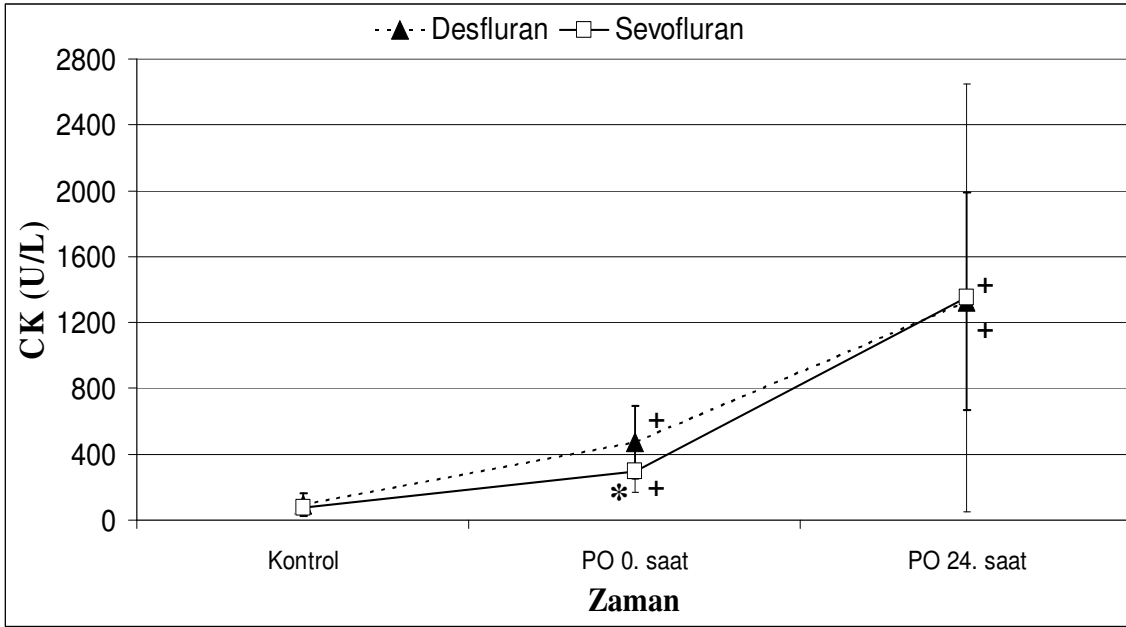


Şekil 9: Grupların ST-segmenti V₅ (mV) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

+ : p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait CK değerleri Şekil 10'da gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada PO 0. saat CK değerlerinin desfluran grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer ölçüm dönemlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Desfluran ve sevofluran gruplarında PO 0 ve 24. saatte ölçülen CK değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek ölçülmüştür ($p<0,05$). PO 24. saatte ölçülen CK değeri sevofluran grubunda desfluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Fakat bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



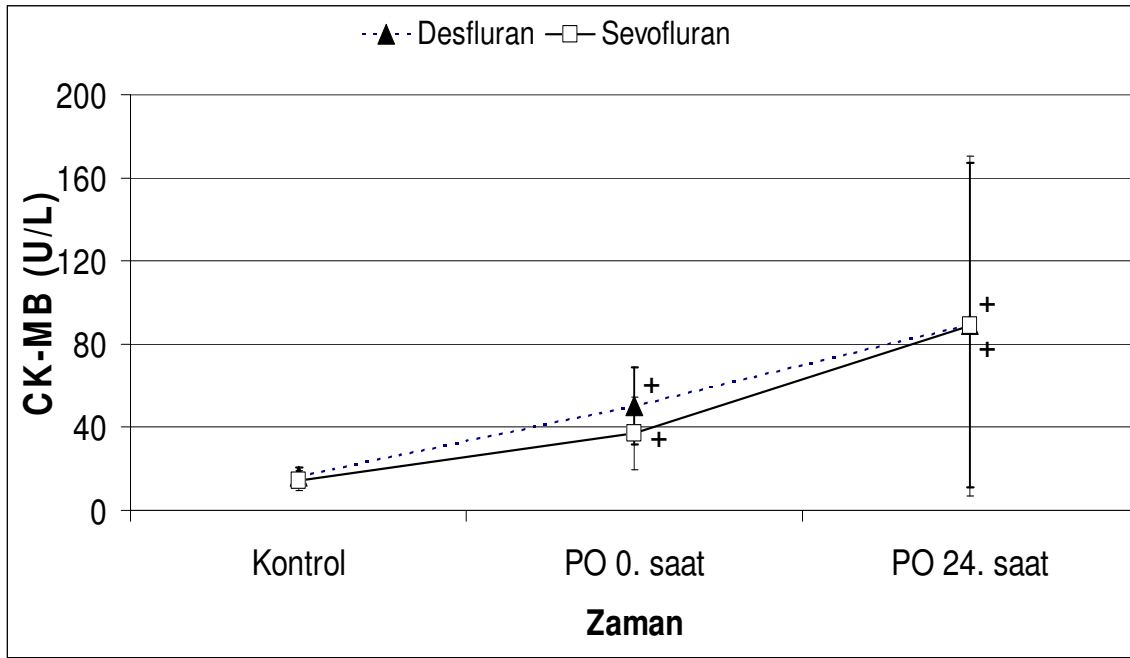
Şekil 10: Grupların CK (U/L) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

+ : $p<0,05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

* : $p<0,05$ Grup D ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait CK-MB değerleri Şekil 11’de gsterilmiŐtir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Desfluran ve sevofluran gruplarında PO 0. ve 24. saatte ölçülen CK-MB değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek ölçülmüştür ($p<0,05$). Desfluran grubunda PO 0. ve 24. saatte ölçülen CK-MB değerleri sevofluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



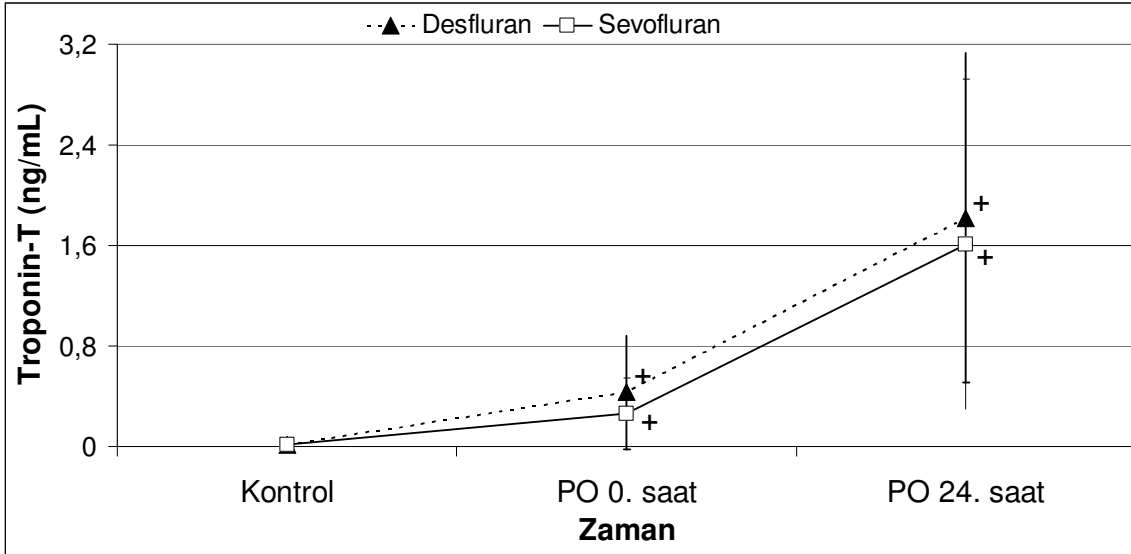
Şekil 11: Grupların CK-MB (U/L) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

+ : $p<0,05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait Trop-T değerleri Şekil 12’de gsterilmiŐtir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Desfluran ve sevofluran gruplarında PO 0. ve 24. saatte ölçülen troponin T değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Desfluran grubunda PO 0 ve 24. saatte ölçülen troponin T değerleri sevofluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

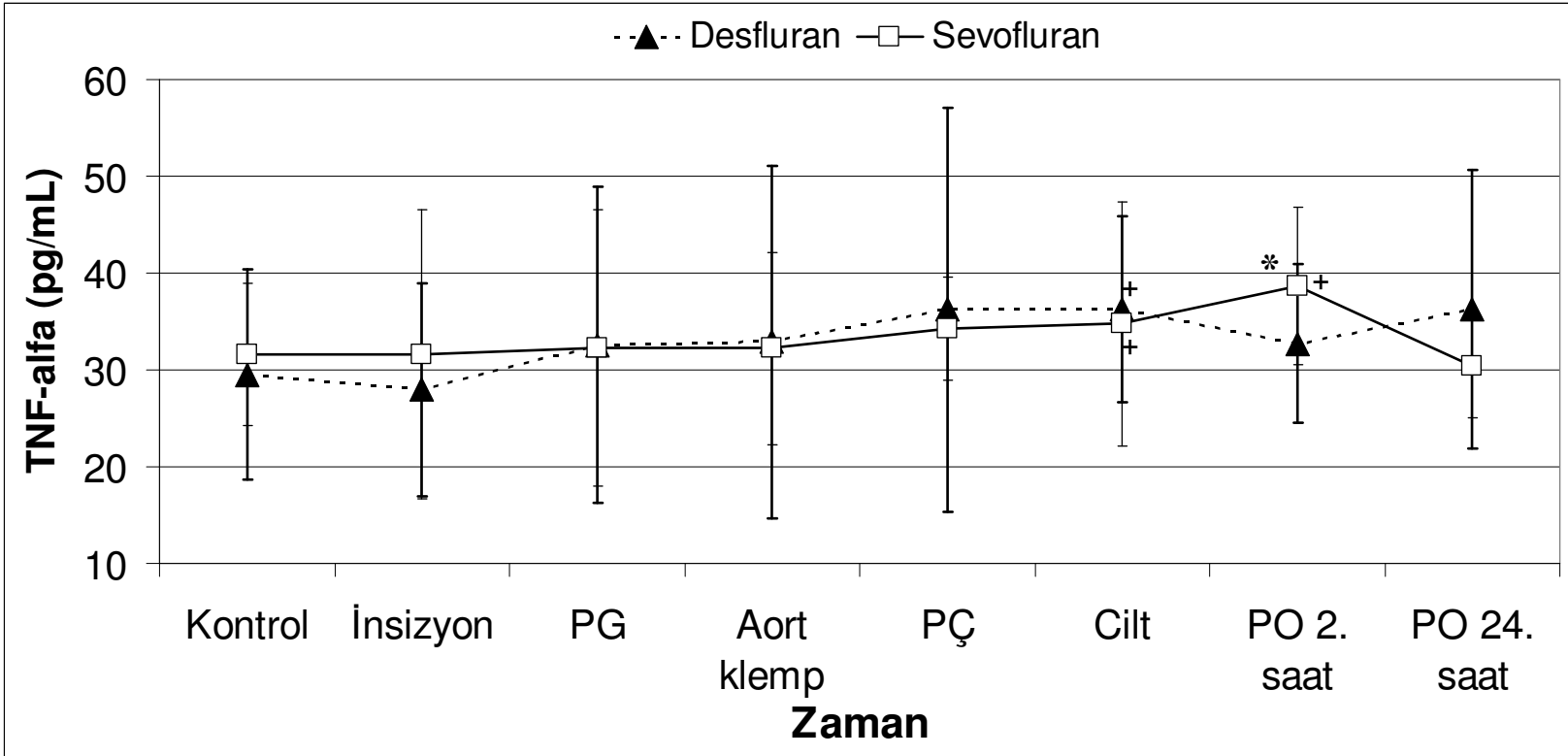


Şekil 12: Grupların troponin-T (ng/mL) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

+ : $p < 0,05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait TNF- α değerleri Şekil 13'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, PO 2. saat TNF- α değerlerinin desfluran grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Diğer ölçüm dönemlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Desfluran ve sevofluran gruplarında cilt kapatılması bittiğinde ölçülen TNF- α değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek ölçülmüştür ($p < 0,05$). Sevofluran grubunda PO 2. saat verileri de induksiyon öncesi dönemde ölçülen TNF- α değerlerine göre anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,05$). Desfluran grubunda cilt kapatılması bittiğinde ve PO 24. saatte ölçülen TNF- α değerleri sevofluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 13: Grupların TNF- α (pg/mL) düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

+ : $p < 0,05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında * : $p < 0,05$ Grup D ile karşılaştırıldığında

Gruplar arasında ekstrakorporeal pompa ve aort klemp süreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo VII).

Tablo VII: Grupların pompa ve aort klemp süreleri [Ort. \pm SS. (En az-En çok), (n (%))]

	Grup D (n=15)	Grup S (n=16)	p
Ekstrakorporeal pompa süresi (dk)	104,1 \pm 47,4 (32-186)	94,8 \pm 28,5 (42-135)	0,514
Aort klemp süresi (dk)	48,2 \pm 23,5 (16-98)	56,5 \pm 22,9 (28-107)	0,353

Gruplar intraoperatif istenmeyen durumlar açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo VIII). Desfluran ve sevofluran gruplarında birer hastada intra-aortik balon pompası ihtiyacı olmuştur. Desfluran grubunda bir hastada intraoperatif dönemde total atriyoventriküler (AV) blok gelişmiştir.

Tablo VIII: İntraoperatif istenmeyen durumların sıklığı [n (%)]

	Grup D (n=15)	Grup S (n=16)	p
Komplikasyon yok	13 (86,7)	15 (93,8)	0,574
Ekstrakorporeal pompa sonlanmasından sonra, intra-aortik balon pompası ihtiyacı	1 (6,7)	1 (6,3)	
Total AV blok	1 (6,7)	0 (0)	

Gruplar arasında PO istenmeyen etkiler açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo IX). Desfluran grubunda bir hasta PO dönemde kanama miktarında artma nedeniyle tekrar ameliyata alınmıştır. Sevofluran grubunda iki hastada anterolateral MI gelişmiştir.

Tablo IX: Postoperatif istenmeyen etkilerin sıklığı [n (%)]

	Grup D (n=15)	Grup S (n=16)	p
Komplikasyon yok	14 (93,3)	14 (87,5)	0,226
Anterolateral MI	0 (0)	2 (12,5)	
24. saatte kanama nedeniyle re-operasyon	1 (6,7)	0 (0)	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmamızda KABG cerrahisi geçirecek hastalarda desfluran ve sevofluran kullanımı ile hemodinamik parametreler, ST-segment değışikliği, CO, BIS, CK-MB ve Trop-T değerleri arasında farklılık saptanmazken, desfluran grubunda MAK değerlerinde remifentanile bağlı olduğu düşünölen azalmanın sevoflurana göre daha fazla olduğu tespit edildi. Postoperatif 24. saatte ölçölen TNF- α değerleri desfluran grubunda sevofluran grubuna göre yüksek olmasına rağmen PO 2. saatte ölçölen TNF- α düzeylerinin desfluran grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğu saptandı.

Kardiyak cerrahideki erken ve geç dönem başarı operasyonun mekanik problemi ne kadar düzelttiği kadar, teknik düzeltme sırasında iskemiye bağlı görölebilen miyokardiyal hasarın ne kadar önlenebildiğine de bağlıdır (9). Tritapepe ve ark. (115) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada KABG cerrahisinde volatil anesteziğin kardiyak troponin değerleri ile belirlenen miyokardiyal hasarı azalttığını göstermişlerdir.

Volatil anesteziğin önkoşullama yoluyla infarkt alanını azaltarak PO dönemde kardiyak performansı arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12, 44, 77, 108). Schlack ve ark. (108) volatil anesteziğin sadece reperfüzyon döneminde uygulanması halinde bile kalbi koruduğunu göstermiştir. Bu korunmanın postiskemik nötrofil adhezyonundaki azalma nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (48). KABG cerrahisi geçiren hastalarda volatil anesteziğin operasyon boyunca kullanılmasının kalbi daha iyi koruduğu De Hert ve ark. (21) tarafından bildirilmiştir.

Haelewyn ve ark. (44) tarafından yapılan bir çalışmada desfluranın 1 MAK konsantrasyonunda kullanılmasının uygulamanın zamanı ve süresine bakılmaksızın miyokard infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir. Piriou ve ark. (95) sevofluran ile 15 dakikalık bir

önkoşullamanın troponin-I ile belirlenen kardiyoprotektif etkisinin yetersiz olduğunu ve bu durumun 15 dakikalık sürenin çok kısa olması veya anestezi konsantrasyonunun yetersiz olmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Meco ve ark. (77) tarafından KABG cerrahisi uygulanan hastalarda desfluran ile önkoşullamanın etkileri incelenmiştir. Hastalarda KPB öncesi 5 dakika 2,5 MAK konsantrasyonda desfluran ile yapılan önkoşullama ile önkoşullama yapılmayan gruba göre PO dönemde miyokardiyal nekrozun azaldığı ve kardiyak performansın arttığını gözlemlemişlerdir.

Piriou ve ark. (93) tarafından tavşanlarda yapılan bir araştırmada halotan, izofluran, desfluran ve sevofluranın farmakolojik önkoşullama güçleri karşılaştırılmıştır. Halotan, izofluran ve desfluran farmakolojik önkoşullama yaparken sevofluran ile anlamlı bir farklılık bildirmemişlerdir. Bu çalışmada iskemiye karşı miyokardı önkoşullama etkisi en fazla bulunan ajanın desfluran olduğu bildirilmiştir.

Nader ve ark. (89) kardiyoplejiye eklenen sevofluranın sol ventrikül bölgesel duvar hareket bozukluğu ve sol ventrikül atım işi indeksi ile belirlenen miyokardiyal fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermişlerdir.

Volatil anesteziğin kardiyoprotektif etkileri pompa kullanılmadan atan kalpte yapılan KABG operasyonlarında da gözlenmektedir. Conzen ve ark. (16) pompa kullanılmadan yapılan KABG cerrahisi anestesizi idamesinde kullanılan sevofluran ve propofolü karşılaştırdıkları bir çalışmada sevofluran grubunda kardiyak fonksiyonun daha iyi korunduğunu ve serum troponin-I seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Yüksek riskli hastalarda KABG cerrahisinde ilave iskemi dönemlerinin yaratabileceği hasar PO dönemdeki sonuçları ve fonksiyonu etkileyebilmektedir. Anestezi yaklaşımında yapılacak değişiklikler KABG cerrahisi sonrası kardiyak fonksiyonun korunmasına yardım

edebilir. De Hert ve ark. (19) miyokardiyal fonksiyonu bozuk olduğu belirlenmiş yüksek riskli hastalarda KABG cerrahisinde KPB sonrası kardiyak fonksiyonu incelemişler ve desfluran ve sevofluran anestezisinin propofol kullanılmasına göre kardiyak fonksiyonu daha iyi koruduğunu göstermişlerdir. Feng ve ark. (33) MI geçirmiş hastalıklı rat miyokardı modeline izofluranın reperfüzyon döneminde uygulanmasının infarkt alanını azalttığını göstermişlerdir.

Symons ve ark. (112) miyokardiyal korunma açısından volatil ve non-volatil anesteziikleri karşılaştırmak amacıyla 2006 yılında bir meta-analiz yapmışlardır. Bu meta-analizde volatil anesteziiklerin KABG cerrahisinde intravenöz anesteziiklere göre kardiyak indekste iyileşme ve troponin-I değerlerinde azalma ile belirlenebilen miyokardiyal korunmayı daha fazla sağlayabildiği gösterilmiştir.

Kardiyak cerrahide volatil anesteziiklerin kardiyak iskemik komplikasyonlara ve mortaliteye olan etkileri meta-analizler yolu ile incelenmiştir. Volatil anesteziiklerin post-iskemik derlenmeyi izole kalp, hayvan ve insanlarda hücreyel düzeyde iyileştirdiği belirtilmektedir. Desfluran ve sevofluranın morbidite ve mortaliteyi azaltan ve troponin düzeyinde azalma ile belirlenebilen kardiyoprotektif etkileri bulunmaktadır. Yapılmış meta-analizler sonucunda anesteziik yaklaşımdaki tercihin halojenli anesteziikler yönünde olması ile kardiyak cerrahide sonuçların iyileştirilebileceği belirtilmektedir. Ajanlar arasındaki farklılığı görmek için kontrollü, geniş, randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (65, 71, 124).

Yorulmaz ve ark. (123) KABG cerrahisinde sevofluran ve yüksek doz fentanil anesteziilerini hemodinami ve PO derlenme üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada her iki anesteziik yaklaşımın da hemodinamik stabilite sağladığını bildirmişlerdir. Sevofluran

grubundaki hastaların PO dönemde daha erken derlendiği ve ekstübe edildiğini de belirtmişlerdir.

Royse ve ark. (102) propofol, sevofluran ve desfluran anestezisi sırasında doz arttırılmasının hemodinami üzerine etkileri ve idameye dönmeleri arasındaki farkları incelemek amacıyla tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada üç ajanın doza bağlı olarak kardiyovasküler fonksiyonu baskıladığını göstermişlerdir. Anestezi dozu artırılması ile görülen kontraktiledaki azalmanın sevofluran grubunda desfluran ve propofol grubuna göre daha az olduğunu bildirmişlerdir. Desfluran ve sevofluran gruplarında kardiyovasküler sistemde hızlı bir derlenme görülürken propofol grubunda, plazma konsantrasyonundaki artışın devam etmesi nedeniyle olduğu düşünülen, kontraktile, OAB ve KAH depresyonu ve vazodilatasyon derlenme dönemi boyunca devam etmiştir. Çalışmamızda desfluran ve sevofluran gruplarında induksiyon öncesi dönemde ölçülen OAB değerleri ile anestezi idamesi sırasında ölçülen değerler arasında grup içinde azalma olduğunu bulduk ancak iki grup arasında KAH ve OAB değerleri arasında farklılık tespit etmedik. Bu sonuçlar desfluran ve sevofluranın KABG cerahisinde intraoperatif dönemde benzer ve stabil hemodinami sağladığını göstermektedir.

Botero ve ark. (7) anestezi induksiyonu sonrası NICO ile CO ölçümlerinde geleneksel termodilüsyon yöntemine göre bir fark saptanamazken, KPB sonrası ölçümlerin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda aort kanülasyonu sırasında sevofluran grubunda desfluran grubuna göre CO değerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Aort kanülasyonu sırasında sevofluranın MAK değerinin desflurandan fazla olması CO değerinde görülen azalmanın nedeni olabilir. Kardiyopulmoner bypass sonlanması 1, 5, 10, 15 ve 30. dakikalarında ölçtüğümüz CO değerlerinin entübasyonun 5. dakikasında ölçülen değerden daha düşük olduğunu tespit ettik. Kalp debisi değerlerindeki bu azalma Botero ve ark. (7) bulgularını

destekliyor olabilir. Diğer ölçüm dönemlerinde gruplar arasında farklılığın olmaması desfluran ve sevofluranın CO üzerine olan etkilerinin benzer olduğunu göstermektedir.

Punjasawadwong ve ark. (98) tarafından yapılan bir Cochrane araştırmasında BIS değerlerinin önerilen düzeyde (40-60 arasında) tutulmasının derin anestezi uygulanmasına göre PO derlenme üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. İntraoperatif uyanıklılık ihtimali fazla olabilen cerrahi işlemlerde BIS monitörü kullanımının peroperatif dönemi hatırlama insidansını da anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir. Kardiyak cerrahi sırasında BIS monitörü, uyanıklılık insidansının azaltılmasında (69), intraoperatif serebrovasküler olayların belirlenmesinde (121), derin hipotermik sirkülatuar arrest sırasında (47, 106) ve anestezi, analjezik ve kardiyookatif ajanların dozlarının daha iyi ayarlanmasında (118) anesteziistlere yardımcı olmaktadır.

Volatil anestezipler çoğunlukla opioidler ile kombine edilmektedirler. Düşük dozlardaki opioidin bile MAK değerlerinde önemli azalmalara neden olabileceği bilinmektedir. Glass ve ark. (41) opioidlerin MAK düşürücü etkisinin artan dozlar ile belirgenleştiğini ancak uyanıklılık MAK değerinde tavan yaptığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda sabit remifentanil infüzyon dozu ile BIS değerini 40-60 arasında tutan volatil anestezi MAK değerlerinde benzer bir azalma olduğunu gözlemledik. Desfluran uygulanan grupta hipotermik KPB dönemi dışında operasyon boyunca desfluran MAK değerleri 0,34-0,57 arasında kaydedilmiştir. Sevofluran grubunda aynı ölçüm dönemlerinde MAK değerleri 0,41-0,79 şeklinde kaydedilmiştir. Casati ve ark. (11) remifentanil ile sağlanan MAK değerindeki azalmanın desfluranda sevoflurana göre anlamlı miktarda daha fazla olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir. Çalışmamızda benzer olarak entübasyondan sonra 5. dakikada, cerrahi insizyonun 5. dakikasında, sternotomi yapılırken, ekstrakorporeal pompa başlamasının 5. ve 10. dakikalarında, ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 10, 15 ve 30. dakikalarında,

sternum kapanması sırasında ve cilt kapanması bittiğinde ölçülen MAK değerlerinin sevofluran grubunda desfluran grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar remifentanilin MAK değerlerini azaltıcı etkisinin desfluranda sevoflurana göre daha fazla olduğu bulgusunu (11) desteklemektedir. Bu durumun çevre kirliliğini maliyeti ve yan etkileri azaltması bakımından önemli olabileceğini düşünüyoruz.

Comunale ve ark. (15) KABG cerrahisi sırasında intraoperatif iskemi belirlenmesi amacıyla transözefageal ekokardiyografi ve EKG kullanılması arasındaki farklılığı incelemişler ve MI riski olan hastaları belirlemede her iki tekniğin de belirleyici olabileceği sonucuna ulaşmışlardır. ST-segmenti EKG'de iskeminin belirlenmesi açısından en önemli kısmı oluşturmaktadır. KABG cerrahisi sırasında ST-segmentinde, intraoperatif MI nedeniyle olmadığı düşünülen yükselmeler görülebilmektedir. Bu durumun PO dönemde morbidite ve mortalitede artışa neden olmadığı düşünülmektedir (68). Ancak Rapp ve ark. (99) tekrarlayan, uzun süren ST-segment değişimlerinin, Trop-T salınması ile de belirlenebilen yapısal miyokardiyal hasara yol açabileceğini göstermişlerdir. Mortensen ve ark. (86) domuzlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada iskemik önkoşullamanın erken dönemde ST-segmentinde görülen yükselmeyi azaltmasına rağmen geç dönemde ST yükselmesini arttırdığını göstermişler ve iskemik önkoşullama sonrası görülebilen ST-segment yükselmesinin zamana bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.

İskeminin belirlenmesi amacıyla intraoperatif monitorizasyonda kullanılan derivasyonlar arttıkça iskemiye saptama duyarlılıkları artmaktadır. Yalnız V₅ derivasyonu kullanımı duyarlılığı %75 iken, DII-V₅ elektrod yerleşiminin %80 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Tüm iskemi dönemleri DII ve V₂₋₅ takibi ile belirlenebilmektedir (100). Çalışmamızda DII ve V₅ derivasyonlarında ST-segment değişikliklerini izledik. Olguların hiçbirinde iskemi tanısı koyduracak ST-segment değişimine rastlanmadık. Gruplara genel

olarak bakıldığında her iki derivasyonda ST-segmentinde operasyon sonunda, induksiyon öncesi alınan kontrol değere göre anlamlı olmayan bir yükselme görülmektedir. ST yükselmesinin sınırlı ve az olması kullanılan volatil anesteziğin önkoşullama yolu ile miyokardı koruma etkisine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Birçok dokuda bulunabilen CK enziminin MM, MB ve BB olmak üzere 3 ayrı izoenzimi bulunmaktadır. CK-MB en fazla kardiyak dokularda olmasına rağmen iskelet kası ve akciğerlerde de bulunabilmektedir. Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde tek başına CK yükselmesi güvenilir bir bulgu değildir (1). Poli ve ark. (96) intrakraniyal cerrahi sonrası CK yükselmesi görülebileceğini ve bu artışın cerrahinin süresiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Kardiyak cerrahi sonrası hastaların %90 kadarında serum CK-MB değerlerinde bir miktar yükselme görülebilmektedir. Amerikan Kalp Birliği KABG cerrahisi için kılavuzlar yayınlamaktadır. Bu kılavuza göre serum CK-MB miktarında normal laboratuvar üst sınırının 5 katından fazla artış olmasının KABG cerrahisi sonrası 30 gündeki ölüm ve MI riskini belirgin biçimde artırdığı bildirilmiştir. Aynı zamanda PO CK-MB yükselmesinin 6. ay ve 1. yıldaki mortalite ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir (28).

Çalışmamızda PO 0. ve 24. saatte tespit edilen CK, CK-MB ve Trop-T değerlerinin induksiyon öncesi kaydedilen değerlerden anlamlı olarak daha fazla olduğunu tespit ettik. Desfluran grubunda PO 0. saat CK değerlerinin sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Desfluran grubunda operasyon ve KPB sürelerinin sevofluran grubuna göre istatistiki olarak anlamlı olmayacak şekilde uzun olması bu artışın nedeni olabilir. Gruplar arasında CK-MB değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

KABG cerrahisi sonrası troponinlerin prognostik değeri net olarak ortaya konmamış olsa da erken dönemde gelişebilecek komplikasyonları belirlemede Trop-T'nin CK ve CK-MB değerlerine göre daha belirleyici olduğu düşünülmektedir (25, 28). Lehrke ve ark. (67) açık kalp cerrahisi sonrası miyokardiyal hasarı belirlemek amacıyla Trop-T ölçülmesinin uzun dönemdeki sağkalım üzerine etkisi olabileceğini göstermişlerdir. Carrier ve ark. (10) KABG cerrahisinden 24 saat sonra bakılan serum Trop-T değerinin $>3 \mu\text{g/L}$ olmasının intraoperatif dönemde MI tanısını desteklediğini göstermişlerdir ancak KABG cerrahisi sonrası perioperatif MI tanısı amacıyla troponin değerinde ne kadar artma olması gerektiği konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır (1).

Malagon ve ark. (74) pediyatrik hasta grubunda kardiyak cerrahide midazolam, propofol ve sevofluran kullanımının PO Trop-T salınımına etkilerini incelemişler. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamamışlar ve her 3 ajanın Trop-T ile belirlenen miyokardiyal korunmayı birbirine eşit düzeyde gerçekleştirdikleri sonucuna varmışlardır. Ancak sevofluran grubunda Trop-T düzeylerindeki yükselmenin en az olduğunu da belirtmişlerdir.

Çalışmamızda gruplar arasında Trop-T değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar desfluran ve sevofluranın CK-MB ve Trop-T artışı ile belirlenebilen miyokardiyal korunma sağladığını göstermektedir. Artışın literatürde MI için tanımlanan değerlerin altında olduğu görülmüştür (10, 28).

İntraoperatif anestezi yaklaşımının hastaların uzun dönemdeki sonuçlarını etkileyebileceği gösterilmiştir (82). Ancak yüksek riskli hastalarda anestezi yaklaşımında yapılacak değişikliklerin bu sonuçları iyileştirebileceğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Sağlıklı insanlarda cerrahiye bağlı inflamatuvar yanıt geçici olmakta ve PO dönemde hızla gerilemektedir. Aynı cerrahi uyarı yüksek riskli hastalarda uzun süreli ve abartılı bir inflamatuvar yanıtı açmakta ve altta yatan hastalığı kötüleştirebilmektedir (24).

İnflamasyon yanıtı belirteçlerinin cerrahiye bağlı olaylar nedeniyle arttığı gösterilmiştir. Birçok hastalık patogeneğinde inflamasyonun yer alması, anestezi ve cerrahi döneminin inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Böyle bir nedensel ilişkinin varlığını destekleyecek güçlü klinik veriler bulunmamaktadır. Şu ana kadar izole biyokimyasal belirteçlerin kullanımının hastaların kısa ve uzun dönem sonuçlarını olumlu yönde etkileyebileceği de gösterilememiştir (24).

İnflamatuvar yanıtta en erken ve en önemli yere sahip olan endojen mediyatörlerin başında TNF- α gelmektedir. TNF- α kontraktiliteyi direkt baskılayarak ve miyosit apoptozunu indükleyerek iskemi sonrası miyokardiyal disfonksiyonun gelişimine katkıda bulunmaktadır (78).

Schilling ve ark. (107) tek akciğer ventilasyonu sırasında desfluran ve propofolün alveoler inflamatuvar yanıt üzerine olan etkilerini inceledikleri bir çalışmada, her iki grupta tek akciğer ventilasyonunun bağımlı akciğerde granülosit miktarı ve alveoler TNF- α düzeylerini arttırdığını ancak bu artışın propofol grubunda desfluran grubuna göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Boost ve ark. (5) desfluranın endotoksemik ratlarda inflamatuvar sitokinlerin salınımı üzerine etkilerini incelemişler ve desfluranın endotoksemik ratların plazmasında IL-1 β ve TNF- α salınımını azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalar desfluranın anti-inflamatuvar özellikleri olduğu göstermektedir.

Köksal ve ark. (63) timpanoplasti ameliyatlarında desfluran ve sevofluran anestezisinin sitokin yanıtına olan etkilerini inceledikleri bir çalışmada her iki anestezi ajanının da plazma ve bronkoalveoler lavaj sıvısında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinde artışa neden

olduğunu ancak bu artışın desfluran grubunda sevoflurana göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Sevofluranın anti-inflamatuar özellikleri olması miyokardiyal korunmaya katkıda bulunuyor olabilir (111). Kawamura ve ark. (57) kardiyak cerrahide sevofluranın pro- ve anti-inflamatuar sitokinleri etkileyerek kalbi koruduğunu bildirmişlerdir. Nader ve ark. (90) kardiyoplejiye eklenen sevofluranın KPB sonrası nötrofil aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Nader ve ark. (89) KABG cerrahisinde sevofluranın kardiyoplejiye eklenmesinin serumda IL-6 ve TNF- α miktarında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.

El Azab ve ark. (32) KABG cerrahisi sırasında sevofluranın midazolam-sufentanil ile sağlanan total intravenöz anestezide TNF- α üretimini daha fazla azalttığını ve böylece kardiyak morbidite ve yoğun bakımda kalış süresinin azaldığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda desfluran ve sevofluran gruplarında cilt sonlandırıldığında ölçülen TNF- α değerleri indüksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür. Bu durum cerrahiye bağlı olaylar sonucu inflamasyon yanıtı belirteçlerinin arttığı bulgusunu desteklemektedir (24).

Sevofluran grubunda PO 2. saatte kaydedilen veriler indüksiyon öncesi dönemde ölçülen TNF- α değerlerine göre anlamlı olarak yüksektir. Aynı dönemde desfluran grubunda ölçülen TNF- α düzeylerinin sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar KABG cerrahisi sonrası PO 2. saatte desfluranın sevoflurana göre TNF- α ile belirlenen inflamasyon yanıtını daha iyi baskıladığını göstermektedir.

Lutz ve ark. (73) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada sevofluranın önkoşullamanın ikinci penceresi üzerine etkilerini ve uygulamanın 24 ve 48. saatleri arasındaki farkı incelemişlerdir. Sevofluran uygulanmayan kontrol grubuna göre 24 ve 48 saat gruplarında sol ventrikül fonksiyonunun daha iyi korunduğunu, infarkt alanında ve CK miktarında azalma

olduğunu ve bu azalmanın 48. saatte daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Her iki grupta kontrol gruplarına göre ATP depolarının daha iyi korunduğunu ve asidozun daha az görüldüğünü bildirmişlerdir. Sonuç olarak sevofluranın geç önkoşullama üzerine etkili olduğunu ve 24 saatten sonra da artarak devam eden bu etkide koruyucu proteinlerin miktarında artmanın rolü olabileceğini ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda desfluran grubunda cilt sonlanması ve PO 24. saatte ölçülen TNF- α değerleri sevofluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark anlamlı olmasa da PO 24. saatte elde edilen sonuçlar sevofluranın önkoşullamanın ikinci penceresinde desflurandan daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda PO 48. saatte hastaların durumu değerlendirilmediğinden desfluran ve sevofluranın geç önkoşullama üzerine etkileri hakkında yeterli bilgiye sahip olmadık.

İntraoperatif istenmeyen durumlar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Desfluran ve sevofluran gruplarında birer hastada intra-aortik balon pompası ihtiyacı olmuş, desfluran grubunda bir hastada intraoperatif dönemde total AV blok gelişmiştir. Sevofluran grubunda peroperatif intra-aortik balon pompası ihtiyacı olan hastada PO dönemde MI tespit edilmiştir.

Gruplar arasında PO istenmeyen etkiler açısından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Desfluran grubunda bir hasta PO dönemde kanama miktarında artma nedeniyle tekrar ameliyata alınmış, sevofluran grubunda iki hastada anterolateral MI tespit edilmiştir.

Çalışmamızda remifentanil dozunun operasyon boyunca sabit tutularak volatil anestezi konsantrasyonunun BIS değerlerine göre ayarlanması, remifentanilin desfluran ve sevofluran üzerine olan farklı potansiyalizasyon etkisi nedeniyle (11) tüketilen anestezi gaz

toplam dozları arasında fark yaratmış olabilir. Ancak çalışmamızda toplam tüketilen volatil ajan miktarı kaydedilmediğinden bu bulguyu rakamsal olarak destekleyemedik.

Çalışma için öngörülen süre içinde, kardiyovasküler cerrahi ünitesinde alınan çalışma için uygun kriterlere sahip hasta miktarının azlığından dolayı toplam 31 hasta çalışmaya dahil edilebilmiştir. Vaka sayısının az olmasının çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçların gücünü etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak desfluran ve sevofluranın koroner arter bypass greftleme cerrahisi anestezisinde ST-segment değişikliği, kreatin kinaz-MB ve troponin-T ile belirlenebilen miyokardiyal korunmayı benzer oranda sağladığı ve postoperatif 2. saatte desfluranın sevoflurana göre TNF- α ile gösterilen inflamatuvar yanıtı daha iyi önlemekle birlikte postoperatif 24. saatte sevofluran ile TNF- α değerlerinin desflurana göre daha az olması nedeniyle erken postoperatif dönemde her iki ajanın inflamasyon yanıtını benzer oranda baskıladığı kanısına vardık. Desfluranın koroner arter bypass greftleme cerrahisinde stabil hemodinami ve miyokardiyal korunma sağlanması ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle güvenilir bir volatil anestezi ajanı olarak kullanılabilirliğini düşünüyoruz.

ÖZET

Çalışmamızda koroner arter bypass greftleme cerrahisi geçirecek hastalarda intraoperatif miyokard iskemisi açısından desfluran ve sevofluran anestezi uygulamalarının ST-segmenti, kardiyak enzim ve TNF- α düzeyleri üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Elektif koroner arter bypass greftleme cerrahisi planlanan toplam 31 olgu iki gruba randomize edildi ve Grup D'ye desfluran, Grup S'de yer alan hastalara sevofluran anestezi ajan olarak kullanıldı. Operasyon boyunca remifentanil sabit infüzyon dozunda uygulandı ve anestezi derinliği bispektral indeks değerleri 40-60 arasında olacak şekilde inhalasyon anesteziği yüzde konsantrasyonu değiştirilerek ayarlandı. İntraoperatif dönemde hemodinamik parametreler, ST-segment değişiklikleri, kalp debisi ve kullanılan volatil ajanların minimum alveolar konsantrasyon değerleri takip edildi. Anestezi induksiyonu öncesi, intraoperatif ve postoperatif belirli dönemlerde miyokardiyal iskemisi ve inflamasyon düzeyinin belirlenmesi amacıyla kardiyak enzim ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) ölçümü için kan örnekleri alındı. Gelişen intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar kaydedildi.

Her iki grup arasında kaydedilen hemodinamik parametreler, ST-segment değişikliği, kalp debisi ve bispektral indeks değerleri arasında farklılık gözlenmedi. Minimum alveolar konsantrasyon değerlerinde remifentanile bağlı olduğu düşünülen azalmanın Grup D'de Grup S'ye göre anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. Kreatin kinaz-MB ve troponin-T değerlerinde gruplar arasında farklılık bulunmadı. Grup D'de postoperatif 2. saatte ölçülen TNF- α düzeyleri Grup S'ye göre anlamlı olarak daha az tespit edildi. Grup S'de cilt sonlanması ve postoperatif 24. saatte ölçülen TNF- α değerleri Grup D'ye göre daha azdı.

Sonuç olarak, desfluran ve sevofluranın koroner arter bypass greftleme cerrahisi anesteziinde ST-segment değişikliği, kreatin kinaz-MB ve troponin-T ile belirlenebilen miyokardiyal korunmayı benzer oranda sağladığı ve erken postoperatif dönemde desfluran ve sevofluranın TNF- α düzeyleri ile gösterilen inflamasyon yanıtını benzer miktarda baskıladığı kanısına vardık.

SUMMARY

The aim of this study is, in terms of intraoperative myocardial ischemia, to compare the effects of desflurane with sevoflurane to ST-segment changes, cardiac enzyme and tumour necrosis factor- α (TNF- α) values in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABGS).

Thirty-one patients undergoing elective CABGS were randomly allocated into two groups; in Group D desflurane and in Group S sevoflurane was administered. Remifentanil was administered at a constant infusion dose during the operation and depth of anesthesia was adjusted by modifying volatile anesthetics delivered fraction to achieve an anesthetic state with a bispectral index value in the range of 40-60. Hemodynamic parameters, ST-segment changes, cardiac output and minimum alveolar concentrations (MAC) were recorded. Blood samples were drawn for cardiac enzyme and TNF- α assay before induction of anesthesia and at intra- and postoperative time periods. Intraoperative and postoperative complications were recorded.

Hemodynamic parameters, ST-segment changes, cardiac output and bispectral index values were similar between the two groups. Reduction of MAC values attributed to remifentanil were significantly higher in Group D than Group S. Creatine kinase-MB and troponin-T values were similar between the groups. In Group D TNF- α levels at the postoperative 2nd hour was found significantly lower than Group S. The skin closure and postoperative 24th hour TNF- α values were lower than Group D.

We conclude that, during the anesthesia for CABGS desflurane and sevoflurane protect the myocardium identically that can be detected by ST-segment changes, creatine kinase-MB and troponin-T levels and at the early postoperative period desflurane and sevoflurane blocks the inflammatory response similarly, which can be shown by TNF- α values.

KAYNAKLAR

1. Akhtar S: Biomarkers and perioperative myocardial infarction. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 22: 50-61, 2003
2. Anderson JS, Rose NR, Martin JL, Eger EI, Njoku DB: Desflurane hepatitis associated with hapten and autoantigen-specific IgG4 antibodies. *Anesth Analg* 104: 1452-1453, 2007
3. Asimakopoulos G: Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* 16: 353-360, 2001
4. Bolli R: Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 82: 723-738, 1990
5. Boost KA, Hofstetter C, Flondor M, Betz C, Homann M, Pfeilschifter J, Muehl H, Zwissler B: Desflurane differentially affects the release of proinflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar fluid of endotoxemic rats. *Int J Mol Med* 17: 1139-1144, 2006
6. Botero M, Lobato EB: Advances in noninvasive cardiac output monitoring: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15: 631-640, 2001
7. Botero M, Kirby D, Lobato EB, Staples ED, Gravenstein N: Measurement of cardiac output before and after cardiopulmonary bypass: Comparison among aortic transit-time ultrasound, thermodilution, and noninvasive partial CO₂ rebreathing. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18: 563-572, 2004
8. Botte A, Leclerc F, Riou Y, Sadik A, Neve V, Rakza T, Richard A: Evaluation of a noninvasive cardiac output monitor in mechanically ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 7: 231-236, 2006

9. Buckberg GD: The duality of cardiac surgery: mechanical and metabolic objective: Myocardial Protection. Birinci baskı. Salerno TA, Ricci M (ed) Blackwell Publishing, UK 2004, S. 13-17
10. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC: Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 69: 435-440, 2000
11. Casati A, Torri G: Cardiovascular stability during inhalational anaesthesia in morbidly obese patients: which is better, sevoflurane or desflurane? *Br J Anaesth* 93: 153-154; author reply 154-155, 2004
12. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF: Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 87: 1182-1190, 1997
13. Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ, Russell JA, Forrest DM, Tweeddale M, Fenwick JC: Severity of illness and risk of death associated with pulmonary artery catheter use. *Crit Care Med* 32: 911-915, 2004
14. Coda BA: Chapter 14 Opioids: Clinical Anesthesia. Beşinci baskı. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (ed) Lippincott Williams & Wilkins, USA 2006, S. 354-383
15. Comunale ME, Body SC, Ley C, Koch C, Roach G, Mathew JP, Herskowitz A, Mangano DT: The concordance of intraoperative left ventricular wall-motion abnormalities and electrocardiographic S-T segment changes: association with outcome after coronary revascularization. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 88: 945-954, 1998

16. 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* 99: 826-833, 2003
17. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM: Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 86: 699-709, 1997
18. Dahaba AA: Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 101: 765-773, 2005
19. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE, Van der Linden PJ: Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99: 314-323, 2003
20. De Hert SG: Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anaesthesiol* 17: 57-62, 2004
21. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101: 299-310, 2004
22. De Hert SG: The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19: 445-459, 2005
23. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF: Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 100: 1584-1593, 2005
24. De Hert SG: Outcome after cardiovascular surgery: where do we stand? *Curr Opin Anaesthesiol* 21: 47-49, 2008

25. Di Stefano S, Casquero E, Bustamante R, Gualis J, Carrascal Y, Bustamante J, Fulquet E, Florez S, Echevarria JR, Fiz L: Plasma troponins as markers of myocardial damage during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Tohoku J Exp Med* 213: 63-69, 2007
26. Dinardo JA: Miyokardın korunması: Kalp cerrahisinde anestezi. baskı. Dinardo JA (ed) Güneş kitabevi, Ankara 2002, S. 349-364
27. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP: Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 56: 2905-2912, 2007
28. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM, Jr., Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 110: e340-437, 2004
29. Ebel D, Schlack W, Comfere T, Preckel B, Thamer V: Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 83: 903-908, 1999
30. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 81: S11-22, 1995
31. Ebert TJ: Chapter 15 Inhalational anesthesia: Clinical Anesthesia. Beşinci baskı. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (ed) Lippincott Williams & Wilkins, USA 2006, S. 385-422

32. El Azab SR, Rosseel PM, De Lange JJ, Groeneveld AB, Van Strik R, Van Wijk EM, Scheffer GJ: Effect of sevoflurane on the ex vivo secretion of TNF-alpha during and after coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 20: 380-384, 2003
33. Feng J, Fischer G, Lucchinetti E, Zhu M, Bestmann L, Jegger D, Arras M, Pasch T, Perriard JC, Schaub MC, Zaugg M: Infarct-remodeled myocardium is receptive to protection by isoflurane postconditioning: role of protein kinase B/Akt signaling. *Anesthesiology* 104: 1004-1014, 2006
34. François D, R. BD: Chapter 16 Neuromuscular blocking agents: *Clinical Anesthesia*. Beşinci baskı. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (ed) Lippincott Williams & Wilkins, USA 2006, S. 421-452
35. Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, Ballantyne CM, Michael LH, Smith CW, Entman ML: IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury. *J Immunol* 165: 2798-2808, 2000
36. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML: The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 53: 31-47, 2002
37. Frink EJ, Jr.: The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 81: Suppl46-50, 1995
38. Fukuda K: Chapter 11 Intravenous Opioid Anesthetics: *Miller's Anesthesia*. Altıncı baskı. Miller RD (ed) Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, S. 379-437
39. Gao J, Fu W, Jin Z, Yu X: Acupuncture pretreatment protects heart from injury in rats with myocardial ischemia and reperfusion via inhibition of the beta(1)-adrenoceptor signaling pathway. *Life Sci* 80: 1484-1489, 2007
40. Garlid KD: Opening mitochondrial K(ATP) in the heart--what happens, and what does not happen. *Basic Res Cardiol* 95: 275-279, 2000

41. Glass PS, Gan TJ, Howell S, Ginsberg B: Drug interactions: volatile anesthetics and opioids. *J Clin Anesth* 9: 18S-22S, 1997
42. Grocott HP, Stafford-Smith M: Chapter 30 Organ protection during cardiopulmonary bypass: Kaplan's cardiac anesthesia. Beşinci baskı. Kaplan JA (ed) Saunders Elsevier, Philadelphia 2006, S. 985-1022
43. Grogan K, Nyhan D, Berkowitz DE: Chapter 9 Pharmacology of anesthetic drugs: Kaplan's cardiac anesthesia. Beşinci baskı. Kaplan JA (ed) Saunders Elsevier, Philadelphia 2006, S. 165-212
44. Haelewyn B, Zhu L, Hanouz JL, Persehaye E, Roussel S, Ducouret P, Gerard JL: Cardioprotective effects of desflurane: effect of timing and duration of administration in rat myocardium. *Br J Anaesth* 92: 552-557, 2004
45. Hall RI, Smith MS, Rucker G: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 85: 766-782, 1997
46. Hanouz JL, Zhu L, Persehaye E, Massetti M, Babatasi G, Khayat A, Ducouret P, Plaud B, Gerard JL: Ketamine preconditions isolated human right atrial myocardium: roles of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and adrenoceptors. *Anesthesiology* 102: 1190-1196, 2005
47. Hayashida M, Sekiyama H, Orii R, Chinzei M, Ogawa M, Arita H, Hanaoka K, Takamoto S: Effects of deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion on electroencephalographic bispectral index and suppression ratio. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21: 61-67, 2007

48. Heindl B, Reichle FM, Zahler S, Conzen PF, Becker BF: Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* 91: 521-530, 1999
49. Hessel EA: Chapter 1 Evolution of cardiac anesthesia and surgery: Kaplan's cardiac anesthesia. Beşinci baskı. Kaplan JA (ed) Saunders Elsevier, Philadelphia 2006, S. 3-32
50. Hisada K, Morioka T, Fukui K, Nishio S, Kuruma T, Irita K, Takahashi S, Fukui M: Effects of sevoflurane and isoflurane on electrocorticographic activities in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg Anesthesiol* 13: 333-337, 2001
51. Holak EJ, Mei DA, Dunning MB, 3rd, Gundamraj R, Noseir R, Zhang L, Woehlck HJ: Carbon monoxide production from sevoflurane breakdown: modeling of exposures under clinical conditions. *Anesth Analg* 96: 757-764, 2003
52. Horak J, Fleisher LA: Chapter 11 Assessment of cardiac risk and the cardiology consultation: examining, imaging, optimizing, and recommending: Kaplan's Cardiac Anesthesia. Beşinci baskı. Kaplan JA (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2006, S. 283-298
53. Hsu LC: Biocompatibility in cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11: 376-382, 1997
54. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H: The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg* 91: 989-995, 2000
55. Jaffe MB: Partial CO₂ rebreathing cardiac output--operating principles of the NICO system. *J Clin Monit Comput* 15: 387-401, 1999

56. Kalenka A, Maurer MH, Feldmann RE, Kuschinsky W, Waschke KF: Volatile anesthetics evoke prolonged changes in the proteome of the left ventricle myocardium: defining a molecular basis of cardioprotection? *Acta Anaesthesiol Scand* 50: 414-427, 2006
57. Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H, Endo S, Wei J, Inada K: Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20: 503-508, 2006
58. Kayhan Z: İnhalasyon Anestezikleri: Klinik Anestezi. Üçüncü baskı. (ed) Logos Yayıncılık, İstanbul 2004, S. 84-97
59. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R: Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 82: 1369-1378, 1995
60. Ko SH, Yu CW, Lee SK, Choe H, Chung MJ, Kwak YG, Chae SW, Song HS: Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 85: 719-724, 1997
61. Kobayashi S, Bito H, Morita K, Katoh T, Sato S: Amsorb Plus and Dragorsorb Free, two new-generation carbon dioxide absorbents that produce a low compound A concentration while providing sufficient CO₂ absorption capacity in simulated sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 18: 277-281, 2004
62. Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, Yamakage M, Bosnjak ZJ: Anesthetic effects on mitochondrial ATP-sensitive K channel. *Anesthesiology* 95: 1435-1340, 2001
63. Koksall GM, Sayilgan C, Gungor G, Oz H, Sen O, Uzun H, Aydin S: Effects of sevoflurane and desflurane on cytokine response during tympanoplasty surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 835-839, 2005

64. Kotake Y, Moriyama K, Innami Y, Shimizu H, Ueda T, Morisaki H, Takeda J: Performance of noninvasive partial CO₂ rebreathing cardiac output and continuous thermodilution cardiac output in patients undergoing aortic reconstruction surgery. *Anesthesiology* 99: 283-288, 2003
65. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabro MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G: Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21: 502-511, 2007
66. Lehmann A, Neher M, Kiessling AH, Isgro F, Koloska A, Boldt J: Case report: fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. *Can J Anaesth* 54: 917-921, 2007
67. Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A, Muller-Bardorff M, Wiegand UK, Katus HA, Giannitsis E: Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem* 50: 1560-1567, 2004
68. Loeb HS, Gunnar WP, Thomas DD: Is new ST-segment elevation after coronary artery bypass of clinical importance in the absence of perioperative myocardial infarction? *J Electrocardiol* 40: 276-281, 2007
69. London M, Mittnacht A, Kaplan JA: Chapter 19 Anesthesia for myocardial revascularization: *Miller's Anesthesia*. Altıncı baskı. Miller RD (ed) Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, S. 585-643
70. London MJ: What is the best method of diagnosing perioperative myocardial infarction?: *Evidence-Based practice of anesthesiology*. Birinci baskı. Fleisher LA (ed) Saunders, Philadelphia 2004, S. 344-349

71. Lucchinetti E, Hofer C, Bestmann L, Hersberger M, Feng J, Zhu M, Furrer L, Schaub MC, Tavakoli R, Genoni M, Zollinger A, Zaugg M: Gene regulatory control of myocardial energy metabolism predicts postoperative cardiac function in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: inhalational versus intravenous anesthetics. *Anesthesiology* 106: 444-457, 2007
72. Ludwig LM, Patel HH, Gross GJ, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC: Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: role of mitochondrial K(ATP) channels and opioid receptors. *Anesthesiology* 98: 705-711, 2003
73. Lutz M, Liu H: Inhaled sevoflurane produces better delayed myocardial protection at 48 versus 24 hours after exposure. *Anesth Analg* 102: 984-990, 2006
74. Malagon I, Hogenbirk K, van Pelt J, Hazekamp MG, Bovill JG: Effect of three different anaesthetic agents on the postoperative production of cardiac troponin T in paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 94: 805-809, 2005
75. Martin JL, Njoku DB: Chapter 8 Metabolism and Toxicity of Modern Inhaled Anesthetics: *Miller's Anesthesia*. Altıncı baskı. Miller RD (ed) Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, S. 231-272
76. McPherson BC, Yao Z: Morphine mimics preconditioning via free radical signals and mitochondrial K(ATP) channels in myocytes. *Circulation* 103: 290-295, 2001
77. Meco M, Cirri S, Gallazzi C, Magnani G, Cossetta D: Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 32: 319-325, 2007
78. Meldrum DR: Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 274: 577-595, 1998

79. Michelsen LG, Holford NH, Lu W, Hoke JF, Hug CC, Bailey JM: The pharmacokinetics of remifentanyl in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 93: 1100-1105, 2001
80. Miller DR, Rasmussen P, Klionsky B, Cossman FP, Allbritten FF, Jr.: Elective cardiac arrest: its effect on myocardial structure and function. *Ann Surg* 154: 751-768, 1961
81. Molojavyi A, Preckel B, Comfere T, Mullenheim J, Thamer V, Schlack W: Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 94: 623-629, 2001
82. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 100: 4-10, 2005
83. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Nöromuskuler Bloke edici ilaçlar: Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed) Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2007, S. 205-226
84. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: İnhalasyon Anestezikleri: Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed) Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2007, S. 155-178
85. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Nonvolatil Anestetik Ajanlar: Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed) Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2007, S. 179-204
86. Mortensen UM, Norgaard BL, Nielsen-Kudsk JE, Kristensen J, Maeng M, Nielsen TT: A phase of increased ST elevation during coronary occlusion following ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 101: 140-148, 2006
87. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74: 1124-1136, 1986

88. Nader ND: Anesthetic preconditioning: a new horizon in myocardial protection: Myocardial Protection. Birinci baskı. Salerno TA, Ricci M (ed) Blackwell Publishing, UK 2004, S. 33-42
89. Nader ND, Li CM, Khadra WZ, Reedy R, Panos AL: Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18: 269-274, 2004
90. Nader ND, Karamanoukian HL, Reedy RL, Salehpour F, Knight PR: Inclusion of sevoflurane in cardioplegia reduces neutrophil activity during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20: 57-62, 2006
91. O'Rourke B: Evidence for mitochondrial K⁺ channels and their role in cardioprotection. *Circ Res* 94: 420-432, 2004
92. Panos AL: The history of myocardial protection: Myocardial Protection. Birinci baskı. Salerno TA, Ricci M (ed) Blackwell Publishing, UK 2004, S. 1-12
93. Piriou V, Chiari P, Lhuillier F, Bastien O, Loufoua J, Raïsky O, David JS, Ovize M, Lehot JJ: Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. *Br J Anaesth* 89: 486-491, 2002
94. Piriou V, Chiari P: Con: Ischemic preconditioning is not necessary because volatile agents accomplish it. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18: 803-805, 2004
95. Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, Kitakaze M, Chiari P, Paquin S, Cornu C, Lecharny JB, Aussage P, Vicaut E, Pons A, Lehot JJ: Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth* 99: 624-631, 2007
96. Poli D, Gemma M, Cozzi S, Lugani D, Germagnoli L, Beretta L: Muscle enzyme elevation after elective neurosurgery. *Eur J Anaesthesiol* 24: 551-555, 2007

97. Preckel B, Bolten J: Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19: 331-348, 2005
98. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A: Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* CD003843, 2007
99. Rapp HJ, Rabethge S, Luiz T, Haux P: Perioperative ST-segment depression and troponin T release. Identification of patients with highest risk for myocardial damage. *Acta Anaesthesiol Scand* 43: 124-129, 1999
100. Reich DL, Mittnacht A, London M: Chapter 14 Monitoring of the heart and vascular system: Kaplan's Cardiac Anesthesia. Beşinci baskı. Kaplan JA (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2006, S. 385-436
101. Robin E, Costecalde M, Lebuffe G, Vallet B: Clinical relevance of data from the pulmonary artery catheter. *Crit Care* 10 Suppl 3: S3, 2006
102. Royse CF, Liew DF, Wright CE, Royse AG, Angus JA: Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology* 108: 87-93, 2008
103. Russell D, Royston D, Rees PH, Gupta SK, Kenny GN: Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanyl. *Br J Anaesth* 79: 456-459, 1997
104. Salmenpera M, Aittomaki J: Cardiac output monitoring: need for improvement? *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 375-377, 2003

105. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 348: 5-14, 2003
106. Saxena P, Rawat RS, Panigrahi BP, Bhan A: Bispectral index in total circulatory arrest: what is the safe value? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20: 292-293, 2006
107. Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, Huth C, Welte T, Buhling F, Hedenstierna G, Hachenberg T: Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 99: 368-375, 2007
108. Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thamer V: Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 81: 913-919, 1998
109. Scott LJ, Perry CM: Spotlight on remifentanyl for general anaesthesia. *CNS Drugs* 19: 1069-1074, 2005
110. Skubas N, Lichtman AD, Sharma A, Thomas SJ: Chapter 31 Anesthesia for Cardiac Surgery: Clinical Anesthesia. Beşinci baskı. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (ed) Lippincott Williams & Wilkins, USA 2006, S. 887-933
111. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD: Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol* 153: 21-33, 2007
112. Symons JA, Myles PS: Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 97: 127-136, 2006

113. Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B, Rowbotham DJ: Effect of remifentanyl on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 80: 467-469, 1998
114. Toller WG, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate- dependent potassium channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 92: 1731-1739, 2000
115. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, De Luca M, Fochi O, D'Avolio S, Bignami E, Calabro MG, Zangrillo A: Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 24: 323-331, 2007
116. Turillazzi E, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V: A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. *Toxicol Pathol* 35: 840-845, 2007
117. Van Der Linden PJ, Daper A, Trenchant A, De Hert SG: Cardioprotective effects of volatile anesthetics in cardiac surgery. *Anesthesiology* 99: 516-517, 2003
118. Vretzakis G, Ferdi E, Argiriadou H, Papaziogas B, Mikroulis D, Lazarides M, Bitzikas G, Bougioukas G: Influence of bispectral index monitoring on decision making during cardiac anesthesia. *J Clin Anesth* 17: 509-516, 2005
119. Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR: Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 92: 253-259, 2000
120. Weber NC, Schlack W, Preckel B: Molecular biology in cardiovascular anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 21: 71-77, 2008

121. Welsby IJ, Ryan JM, Booth JV, Flanagan E, Messier RH, Borel CO: The bispectral index in the diagnosis of perioperative stroke: a case report and discussion. *Anesth Analg* 96: 435-437, 2003
122. White PF, Romero G: Chapter 13 Nonopioid intravenous anesthesia: Clinical Anesthesia. Beşinci baskı. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (ed) Lippincott Williams & Wilkins, USA 2006, S. 334-353
123. Yorulmaz V, Arar C, Turan N, Pamukçu Z: Koroner Arter Cerrahisinde, Sevofluran ve Yüksek Doz Fentanil Anestezilerinin, Hemodinami ve Postoperatif Derlenme Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 33: 61-68, 2005
124. Yu CH, Beattie WS: The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 53: 906-918, 2006
125. Yu DT, Platt R, Lanken PN, Black E, Sands KE, Schwartz JS, Hibberd PL, Graman PS, Kahn KL, Snyderman DR, Parsonnet J, Moore R, Bates DW: Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 31: 2734-2741, 2003
126. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 97: 4-14, 2002
127. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC: Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 91: 551-565, 2003
128. Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC: Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth* 91: 566-576, 2003

- 129.** Zhang M, Sallam T, Xu Y-J, Dhalla NS: Modification of ischemia-reperfusion-induced injury by cardioprotective interventions: Myocardial Protection. Birinci baskı. Salerno TA, Ricci M (ed) Blackwell Publishing, UK 2004, S. 18-32
- 130.** Zymek P, Nah DY, Bujak M, Ren G, Koerting A, Leucker T, Huebener P, Taffet G, Entman M, Frangogiannis NG: Interleukin-10 is not a critical regulator of infarct healing and left ventricular remodeling. *Cardiovasc Res* 74: 313-322, 2007



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU

Tarih

17.04.2006

Sayı

114

Konu

Etik Kurul Kararı Hk.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Prof.Dr. Ömer Kurtipek'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda perioperatif miyokard iskemisi açısından desfluran anestezisinin ST segmenti, kardiyak enzim ve TNF- α düzeyleri üzerine etkilerinin sevofluran anestezisi ile karşılaştırılması" başlıklı çalışması. Etik Kurulumuzca incelenerek uygun bulunmuştur.

Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL
BAŞKAN

Prof.Dr.Leyla MEMİŞ
ÜYE

Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ
ÜYE

Prof.Dr.Candan TUNCER
ÜYE

Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU
ÜYE

Prof.Dr.Ayla GÜLEKON
ÜYE

Prof.Dr.Esin ŞENOL
ÜYE (Katılmadı)

Prof.Dr.Fatma AKAR
ÜYE

Prof.Dr.Reha KURUOĞLU
ÜYE

Doç.Dr.Canan ULUOĞLU
ÜYE

Doç.Dr.Aykın ŞİMŞEK
ÜYE (Katılmadı)

Doç.Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU
ÜYE

Doç.Dr.Kenan HİZEL
ÜYE



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B.10.0.İEG.0.11.00.01
Konu : Klinik Araştırma

22 Şubat 2008

013127

GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
(Etik Kurul Başkanlığına)
ANKARA

Fakülteniz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ömer Kurtipek'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Koronar arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda perioperatif miyokard iskemisi açısından desfluran anestezisinin ST segmenti, kardiyak enzim ve TNF- α düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi ve sevofluran anestezisi ile karşılaştırılması" isimli çalışma 19/02.2008 tarihi Merkezi Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülerek uygun bulunmuştur.

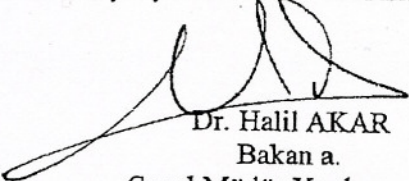
İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 8. maddesinin (f) bendine göre araştırmacının tüm mali ve hukuki sorumluluğunun destekleyici, destekleyici yoksa destekleyici araştırmacının sorumluluğunda olduğu göz önüne alınarak, sorumluluğu yerel etik kurulunuza ait olmak üzere durumun tarafınızca değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmada kullanılacak tüm ilaç ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa destekleyici araştırmacı tarafından karşılanması gerekmektedir.

Çalışma ilaçlarının sorumlu araştırmacılara teslim edildiğine dair tutanakların saklanması,

İleride yapılması gerekebilecek analizler için imal tarihi, son kullanma tarihi, seri no ve varsa analiz sertifikasının saklanması,

Araştırmadan elde edilen bulgu ve sonuçlar ile özellikle advers etkilerin altı aylık bildirim formu doğrultusunda her altı ayda bir Bakanlığımıza gönderilmesi gerekmektedir.

Yazımın bir örneğinin diğer merkezlere ve varsa destekleyiciye iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.


Dr. Halil AKAR
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı

U