T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KORONER BY-PASS CERRAHİSİNDE SEVOFLURAN VE DESFLURANIN MYOKARDİAL KORUMA AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Esin ERDEM

Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KORONER BY-PASS CERRAHİSİNDE SEVOFLURAN VE DESFLURANIN MYOKARDİAL KORUMA AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Esin ERDEM

Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Esin ERDEM'e ait '' Koroner by-pass cerrahisinde sevofluran ve desfluranın myokardial koruma açısından karşılaştırılması'' adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Üye Prof. Dr. Cemil SABUNCU
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Üye Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarih ve Sayılı Kararı'yla onaylanmıştır.

Prof. Dr.Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ' ye, Prof. Dr. Cemil SABUNCU' ya, Prof. Dr. Yılmaz ŞENTÜRK' e, Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ' e, Prof. Dr. Birgül YELKEN' e, Doç. Dr. Ayten BİLİR' e, Doç. Dr. Serdar EKEMEN' e, Yrd. Doç. Dr. Dilek ÇETİNKAYA' ya, kliniğimizde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Erdem E., Koroner by-pass cerrahisinde sevofluran ve desfluranın myokardial koruma açısından karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Bu çalışmanın amacı kardiyopulmoner bypass cerrahisinde kullanılan sevofluran ve desfluranın miyokart üzerindeki koruyucu etkilerini miyokardiyal hasarlanma işaretleyicileri aracılığı ile karşılaştırmaktır. Çalışma elektif KABG planlanan ASA III-IV 18- 69 yaş arası 45 erkek, 15 kadın 60 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rasgele 20' şer kişilik 3 gruba ayrıldı. Operasyon masasında hastalarda KAH, SAB, OAB, DAB, SpO2, CVP monitorizasyonu yapılarak takipleri alındı. İntravenöz 0,3 mg /kg Etomidat ve 0,1 mg/kg Pankuronyum verildi. Grup 1'deki hastalara %2-4 Sevofluran, Grup 2'deki hastalara %7-8 Desfluran, Grup 3'deki (kontrol grubu) hastalara ise 50-100 µg/kg/dk propofol infüzyon uygulandı. Entübasyonu takiben hastalar mekanik ventilatöre bağlanarak 0,1-0,3 mikrogr/kg/dk'den Remifentanil infüzyonu başlandı. Ekstrakorperal dolaşım süresince Grup 1'e % 1-2 Sevoflurane, Grup 2'ye % 2-3 Desfluran, Grup 3' ise 50 µg/kg/dk propofol verilmeye devam edildi. Cerrahinin sona ermesi ile anestezik ajanlar kesildi. Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda hemodinamik kayıtlar alınmaya devam edildi.

Troponin I, CK ve CKMB düzeyleri her iki grupta da indüksiyon öncesi değere göre kros klemp sonrası ve postoperatif 2. ve 24. saatte artış gösterdi. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca MDA ölçümlerinde her iki grupda da anlamlı bir artış saptanmadı. Bu sonuçlar kontrol grubumuz olan propofol grubunda da benzer şekildeydi. Sonuç olarak KPB cerrahisinde kullanılan inhalasyon anestezik ajanlarından sevofluran ve desfluranın yeterli anestezi düzeyi ve hemodinamik stabilite sağladığı, her ikisinin de benzer düzeyde kardiyak koruma yaptığı ayrıca, bir IV anestezik olan propofolün de inhaler ajanlar kadar kardiyak koruma yaptığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: KABG , desflurane , sevoflurane , miyokardiyal koruma, myokardial hasar.

ABSTRACT

Erdem E., Comparison of sevoflurane versus desflurane in terms of myocardial protection in coronary artery by-pass graft surgery. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2011. The aim of this study is to compare myocardial protective effects of sevoflurane versus desflurane via markers of myocardial injury in coronary artery by-pass graft surgery. The study was conducted on 60 patients scheduled for elective CABG surgery ; who are ASA III-IV, aged between 18-69 years. 45 of them males, and 15 of them were females. Patients were randomized into 3 groups; each group contained 20 patients. On the operation table, standard monitorization was performed; HR, SBP, DBP, MBP, SPO2, CVP. For anesthetic induction, intravenous etomidate (0,3 mg/kg) and pancuronium (0,1 mg/kg) were administered. For anesthetic maintenance, group 1 received 2-4% sevoflurane and group 2 received 7-8% desflurane, whereas (control) group 3 received propofol (50-100 µg/kg/minute) infusion. After endotracheal intubation, patients were connected to mechanical ventilator. Remifentayl (0,1-0,3 µg/kg/minute) infusion was started for all patients. During extra-corporeal circulation, group 1 received 1-2% sevoflurane and group 2 received 2-3% desflurane, whereas (control) group 3 received propofol (50 µg/kg/minute) infusion. At the end of surgery, all anesthetic agents were discontinued. Patients were taken into Intensive Care Unit and standard hemodynamical measurements were recorded. With regard to baseline (preinduction) levels, Troponin I, CK and CK-MB levels of both groups were increased after cross-clamp placement and at postoperative 2nd and 24th hours. However, these increases were not statistically significant. Also, there was no significant increase of MDA level measurements on both groups. These findings were in accordance with our control group which received propofol. In conclusion, both sevoflurane and desflurane provided sufficient anesthesia level as inhalational anesthetic agents. Both of them provided sufficent hemodynamical stability. Besides, both of them has similar cardioprotective characteristics. In addition, it is possible to report that an intravenous anesthetic agent “propofol” had myocardial protective properties as much as inhalational agents.

Key Words: CABG , desflurane, sevoflurane, myocardial protection, myocardial İnjury.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kardiyopulmoner Bypass Devresi	3
2.2. Myokard Hasarı	4
2.3. İnflamasyon ve Koroner Arter Cerrahisi	8
2.4. Myokard Korunması	9
2.5. Kardiyak Belirteçler	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACT	Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı
AKK	Aortik Kros Klemp
ATP	Adenozintrifosfat
C	Kompleman
CK	Kreatin Kinaz
CK-MB	Kreatin Kinaz Myokardial Bant
cTn	Kardiyak Troponin
DAB	Diyastolik Arter Basıncı
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
HFİP	Hekzafloroizopropanol
IL	İnterlökin
İABP	İntra Aortik Balon Pompası
iv	İntravenöz
KABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
KAH	Kalp Atım Hızı
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
MDA	Malonil Dealdehit
MI	Miyokard infarktüsü
Mito- K_{ATP}	Mitokondriyal-K_{ATP}
ml	Mililitre
ng	Nanogram
OAB	Ortalama Arter Basıncı
PKC	Protein Kinaz
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SOR	Serbest Oksijen Radikali
SpO_2	Periferik Oksijen Saturasyonu
TK	Tirozin Kinaz
TNF	Tümör Nekroz Faktör
µ	Mü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Sevofluran kimyasal yapısı	20
2.2. Desfluranın kimyasal yapısı	22
2.3. Propofolün kimyasal yapısı	24
4.1. KAH Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	34
4.2. SAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	36
4.3. DAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	38
4.4. OAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	40
4.5. Troponin Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	42
4.6. CK Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	43
4.7. CK-MB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	44
4.8. MDA Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	45

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Kardiyopleji solüsyonu içeriği	12
4.1. Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımı	32
4.2. EF (%), Damar sayısı, Pompa süresinin Gruplara Göre Dağılımı	32
4.3. KAH Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	33
4.4. SAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	35
4.5. DAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	37
4.6. OAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	39
4.7. Troponin Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	41
4.8. CK Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	42
4.9. CK-MB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	44
4.10. MDA Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	45

1.GİRİŞ

Günümüzde kalp hastalıklarının büyük bir kısmının cerrahi tedavisi Kardiyo Pulmoner By pass (KPB) tekniği uygulanarak gerçekleştirilmektedir. Bu teknik açık kalp cerrahisinin temelini oluşturmaktadır. KPB, kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerlerin gaz değişimi fonksiyonunun geçici olarak vücut dışındaki kalp-akciğer makinesi adını verdiğimiz mekanik cihaz tarafından sağlanmasıdır. Bu şekilde ameliyat süresince tüm vücut organları perfüze edilirken sadece miyokardın kendisi perfüze edilememektedir. Dolayısıyla miyokard KPB sırasında global iskemik hasara maruz kalmaktadır. Bu durum açık kalp cerrahisindeki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir(1).

Bu operasyonu geçirecek olgularda seçilecek anestezi yönteminin; intraoperatif ve postoperatif dönemlerde yeterli düzeyde analjezi, amnezi sağlaması, hemodinamik stabiliteyi koruması, birikici etkisinin ekstübasyonu önleyecek düzeyde olmaması, miyokardiyal iskemi ataklarını önlemesi ve hipotermik kardiyopulmoner bypass dönemlerinde miyokardı hasardan koruması gerekmektedir(2).

Etkin bir myokard koruması sağlamak amacıyla yıllardır KPB sırasında oluşan iskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisi araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda KPB döneminde iskemi-reperfüzyon ile myokarddan sertbest radikallerin salındığı gösterilmiştir.(3). Bu serbest oksijen radikallerinin(SOR) membran lipidleriyle etkileşmesi,zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak,membran yapısının bozulmasına,permiabilite artışına,hücrenin iyon gradyentinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açar(4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar anestezi tekniklerinin, özellikle de inhalasyon anestezik ajanlarının myokardiyal koruma sağladığını göstermektedir(5,6). Volatil anesteziklerin klinik konsantrasyonları infarkt boyutunda azalma ve reperfüzyon sonrasında kontraktil fonksiyonun daha hızlı düzelmesi ile myokardı iskemi ve reperfüzyon hasarından korumaktadır(7).

Kardiyak troponin I(cTrI), kalp kasına spesifik kontraktil bir proteindir. Bu protein myokard nekrozuna oldukça duyarlı olup, myokard hücre hasarını yansıtır ve sağlıklı insanların kanında bulunmaz(8).

Kreatin kinaz(CK), hücrelerde enerji akışının kontrolünde fonksiyon gören

bir enzimdir. Kas aktivitesi sırasında Adenozin Trifosfat (ATP) sağlar, myokard infarktüsü ve kalp zedelenmeleri sonucu serumda yükselir. Kreatin kinaz MB (CKMB) ise kalp kasına spesifik olan izoenzimidir(9).

KPB sırasında oluşan iskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisinde myokarddan salınan SOR'nin rol oynadığı gösterilmiştir(3). Serbest radikaller, hücre membranlarında lipit peroksidasyonuna sebep olur ve son ürün olarak Malonil Dealdehit(MDA) meydana gelir. KPB ugulanan olgularda iskemi sonunda süperoksit radikal üretiminin ve MDA seviyesinin arttığı bildirilmektedir(10).

Bu çalışmanın amacı KPB cerrahisi uygulanacak hastalara hipotermik kardiyak arrest döneminde kalp-akciğer makinesi aracılığı ile verilen de dahil olmak üzere tüm operasyon süresince uygulanan sevofluran ve desfluranın miyokart üzerindeki koruyucu etkilerini, operasyon süresince ve operasyon sonrası ilk 24 saat boyunca, miyokardiyal hasarlanma işaretleyicileri aracılığı ile araştırmak ve iki ajanın etkisini karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Günümüzde gelişen tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde koroner arter hastalığı ve buna bağlı koroner arter bypass greft (KABG) operasyonlarının insidansında yıllar içinde bir artış izlenmektedir. KABG cerrahisi 30-40 yıldır uygulanmaktadır. Koroner arter cerrahisi iskemiyi ve semptomları azaltmak, miyokard infarktüsü olasılığını azaltmak, sol ventrikül fonksiyonunu korumak ve egzersiz toleransını artırmak amaçları ile uygulanmaktadır

Bu operasyonda optimum cerrahi görüşün sağlanması ve güvenliğin artırılması amacıyla kadiyopulmoner sistemin izolasyonu gerekli olabilir. Bu amaçla kalbin pompa ve akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonlarının geçici süreyle kalp akciğer makinesi adı verilen cihaz yoluyla sağlanması işlemine kardiyopulmoner bypass veya ekstrakorporeal dolaşım denir(11).

2.1.Kardiyopulmoner Bypass Devresi

KPB devresi kanın oksijenlenmesini sağlayan oksijenatör, oksijenlenmiş kanın vücuda gönderilmesini sağlayan pompa sistemleri, kanın aspire edilmesi ve kardiyopleji verilmesini sağlayan sistemlerden oluşmaktadır(12).Bu şekilde dolaşım ve gaz değişimi vücut dışında (ekstrakorporeal olarak) gerçekleşmektedir. Kalp ve akciğerlerin dolaşımdan ayrılması için büyük venler (superior ve inferior vena cavalar) veya sağ atrium kanüle edilerek buradan gelen kan, kalp–akciğer makinesine (pump-oksijenatör) yönlendirilir. Burada oksijenlenen kan büyük damarlardan birine, genellikle de çıkan aortaya yerleştirilmiş bir kanül ile tekrar dolaşıma pompalanır(13).

Her ne kadar teknolojideki gelişmeler ile mortalite oranları azalmış olsa da, KABG cerrahisinde KPB kullanılması ile gözlenen inflamatuar yanıt sonucu ortaya çıkan hümoral ve hücresel mediyatörler, serebral hasar, organ disfonksiyonu ve hemostazda bozulmaya yol açabilmektedir(12).

1885 yılında Frey ve Grubber ilk akciğer-kalp makinesini geliştirmişlerdir ve 1953'de Gibbon kros sirkülayonla genç bir bayan hastada atrial septal defekti onararak klinikte kullanımına öncülük etmiştir. Aynı zamanda Gibbon ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir(14). 1955'de Kirklin Mayo Klinik'te akciğer kalp makinesi kullanılarak başarılı operasyon serilerine başlamıştır.

Dewall ve Lillihei bubble oksijenatörü bularak birçok cerrah tarafından tercih edilen kardiyopulmoner baypas cihazını 1955'te kullanmaya başlamışlardır(11).

Miyokardial revaskülarizasyonun modern cerrahi tedavisi ise ilk olarak 1961 yılında Goetz ve arkadaşları tarafından sağ internal torasik arterin sağ koroner artere anostomozu ile başlamıştır(15). Daha sonra Kolessov sol internal torasik arteri, sol ön inen koroner artere anostomoz etmiştir(16). Her iki girişim KPB uygulanmadan yapılmıştır. Ekstrakorporal sirkülasyonda ve miyokardial korumada gelişmeler olması ile birlikte aortakoroner bypas operasyonlarında ekstrakorporeal sirkülasyon uygulanımı artmış, zamanla atan kalpte operasyondan uzaklaşılmıştır. Ancak; son yıllarda artan deneyim ve atan kalpte operasyon konforunu geliştiren kalbi stabilize edici gereçler; yapılan operasyonun güvenilirliğini, etkinliğini ve kullanılabilirliğini artırmışlardır(17).

2.2.Myokard Hasarı

Hemen hemen tüm hastalarda kardiyak cerrahi operasyonları sırasında değişik derecelerde miyokardiyal hasar olur. Uygun koruma teknikleri ile bu hasarların çoğu geri dönüşlüdür. Miyokard hasarı postoperatif erken dönemde hastanın kaybına veya yüksek doz inotrop kullanımı ile intraaortik balon pompası (İABP) ihtiyacına yol açarken, postoperatif geç dönemde de miyokardiyal fibrozis gelişimi ile kendini göstermektedir. Burada akla getirilmesi gereken en önemli konu miyokard hasarının miyokarda sunulan enerji ile miyokardın ihtiyacı olan enerji arasındaki hassas dengenin her dönemde korunması ile önlenebileceğidir(18).

Myokard hasarı hem erken hem de geç dönem bulguları etkilediğinden myokard hasarına yol açan faktörlerin tanınması ve kontrol edilmesi oldukça önemlidir(19).

2.2.1.İskemik Miyokard Hasarı

İskemi, doku perfüzyonunun azalması sonucunda gelişen oksijen yoksunluğudur. Kalp normal fonksiyonunu sürdürebilmek için devamlı olarak oksijen teminine ihtiyaç duyar(20).Normal aerobik koşullarda miyokardın enerji gereksiniminin önemli bölümü serbes yağ asitlerinin oksidasyonu ile giderilir.

Aortaya kros klemp konulması ile birlikte koroner kan akımı durur ve iskemi başlar. İskemi sonrasında dakikalar içerisinde oksidatif fosforilasyon durur ve anaerobik metabolizma başlar(21). Bu durumda miyokard, ihtiyacı olan enerjiyi glukojeni yıkarak, anaerobik glikoliz ile karşılamaya çalışır. Anaerobik glikoliz adenozin monofosfat, inorganik fosfat ve en önemlisi laktat birikimine yol açar. İskemi ağırlaştıkça ve devam ettikçe artan laktat birikimi gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz enziminin enerji sentezini inhibe eder. İskemi sırasında miyokardiyal ATP depolarındaki azalma sarkolemmadaki enerji ile çalışan sodyum pompasını baskılar. Buna bağlı olarak sodyum-potasyum taşınımı etkilenir. Hücre içinde sodyum birikirken, potasyum kaybedilir. Hücre dışında ise potasyum artar. Sodyum/kalsiyum taşınımına bağlı olarak da hücre içi kalsiyum aşırı yükselir. Zayıf ATP düzeyleri, stoplazmik retikulumun kalsiyum geri alımı ile birlikte, hücrelerden kalsiyum atılımını da düşürürler Sonuçta artan hücre içi kalsiyum, mitokondride aşırı bir yüklenmeye yol açar. Bu ATP üretimini daha da düşürür. Hücre içi kalsiyum ATPazlarının aktivasyonu, ATP kullanımını arttırır ve sarkolemmal fosfolipitleri aktive eder. Bu fosfolipitler hücre membranının bütünlüğünü bozarlar. Miyokard iskemisi kalbin kasılma mekanizmasının işlevini bozar. Aynı zamanda ventrikülün diyastolik basınç-hacim ilişkisini de etkiler. Ortaya çıkan sistolik ve diyastolik yetmezlik ventriküldeki dolum basınçlarını arttırarak, pulmoner sahada göllenmeye neden olur(22).

KPB sırasındaki aortik kros klemp (AKK) koroner kan akımını tamamen bozar. Hastadan hastaya farklılık gösterdiğinden güvenli bir kros klemp zamanı bulunamamıştır. Ancak 120 dakikadan uzun KPB genellikle istenmez. KPB esnasındaki miyokardiyal iskemi, AKK öncesi veya sonrasında ortaya çıkabilir (23). Düşük arteryel basınç, koroner emboli (trombüs hava veya yağ nedeniyle) ve kalbin çok fazla manüplasyonu(koroner damarların kompresyonuna veya distorsiyonuna neden olur) bu duruma katkıda bulunur(24).

2.2.2.Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon hasarı geçici bir iskemi döneminden sonra reperfüzyon sırasında oluşan fonksiyonel, metabolik ve yapısal değişiklikleri kapsar. İskemi sırasında oluşan zararlı değişikliklerin reperfüzyonla daha şiddetli ve belirgin hale

gelmesi ile kendini gösteren bu tablo, hücre içinde kalsiyum birikmesi, geriye dönüşümsüz hasar görmüş miyositlerin nekrozunun hızlanması, miyokardiyal ödemin artışı, ventrikül kompliansında azalma, miyokard içine kanama, aritmiler, sitotoksik oksijen serbest radikallerinin oluşumu ile karakterizedir. Kan akımı ve oksijen içeriği normale döndüğü zaman bile oksijen kullanılamaz (25,22). Reperfüzyon sırasında kalsiyum aşırı biçimde hücre içine girmekte ve intrasellüler sıvı dengesini düzenleyen mekanizmalar bozulmaktadır. Kalsiyumun hücre içine geçişi serbest radikallerin oluşumunu tetikleyebilir. Reperfüzyon hasarının en önemli nedeni, artan serbest radikallerin plazma ve organel membranları üzerinde başlattıkları lipid peroksidasyonudur. Lipid radikalleri veya MDA gibi peroksidasyon ürünleri aracılığı ile lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda yaygın hale geldiği zaman hücresel yapı ve fonksiyon hasarları ortaya çıkmaktadır. Yapısal hasarın derecesine göre plazma membranında akışkanlığın azalması, membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde azalma gözlenir. Lizozomal ve mitokondrial membranları ilgilendiren ileri derecede lipid peroksidasyonu ile organel içeriğinin hücre içine salınması sonucunda proteoliz hızlanır ve doku hasarını şiddetlendirir. Membran geçirgenliğinin bozulması ile protein sentezi için çok önemli olan potasyum ve magnezyum iyonlarının konsantrasyonları değişir ve buna bağlı olarak protein sentezinde inhibisyon gerçekleşir(26).

Reperfüzyon hasarının diğer bir mekanizması, bu dönemde aktive olan trombositlerin hasarlı bölgeye doğru göç edip, birikmesidir. Trombosit ürünleri olan tromboksan A2 ve seratonin, mikrosirkülatuar spazm, mikrovasküler konjesyon, trombozis ve koroner akımda yavaşlama gibi etkileriyle oluşturdukları vasküler disfonksiyonla iskemi-reperfüzyon hasarını ağırlaştırırlar(27).

Miyokardiyum kardiyomiyosit ölümü ile sonuçlanmaksızın kısa süreli (15 dakikaya kadar) şiddetli total miyokardiyal iskemiyi tolere edebilir. Koroner oklüzyon süresi 20 dakikayı geçerse doku nekrozu gelişmeye başlar. Doku nekrozu miyokardın subendokardiyal bölgesinden başlar ve subepikardiyal bölgeye doğru uzanır(28).

İskemik periyodu takip eden reperfüzyon dönemi, ölümcül aritmilere zemin hazırlayabilir. Oluşan aritmiler genellikle idioventrikülerdir ve en fazla ventriküler

taşikardi ve fibrilasyon gözlenir(29). Oksijenden elde edilen serbest radikallerin ventriküler aritmilerin başlamasında anahtar bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (30). Reperfüzyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan koroner endotelyal disfonksiyon sonucu vazodilatör cevap azalır. Güçlü vazokonstrüktör etkileri olan endotelin ve SOR oluşumu koroner vazokonstriksiyona yol açarak kan akımında azalma meydana getirirler(31).

Endotelyal disfonksiyon, trombositlerin yol açtığı mikrovasküler tıkanıklık, ödem ve oksidatif hasar, mikrovasküler disfonksiyona yol açar. Mikrovasküler disfonksiyon, hücre ölümü, ventriküler aritmiler, sol ventrikül rüptürü ve yeterli akım sağlanamamasına (no-reflow fenomeni) sebep olabilir.Mikrovasküler disfonksiyonun oluştuğu kalp bölgelerinde, reperfüzyon döneminde kan akımı kısıtlanır ve hipoperfüze alanlar gözlenir(32).

2.2.3.Myokardial Stunning

Miyokardiyal stunning (sersemleme) 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 infarkttan ayrılabilir(33).

Myokardial stunning ile ilgili olarak kabul gören hipotezler; oksiradikal ve kalsiyum hipotezleridir. Reperfüzyon sonucu oluşan serbest radikaller, hücrede sarkolemma, sarkoplazmik retikulum ve ekstrasellüler kollajen matriks veya kontraktil proteinler gibi organellerde bozukluklar oluşturur. Serbest sitozolik kalsiyum artışı protein kinazları, fosfolipazları ve diğer yıkıcı enzimleri aktive eder ve subsellüler hasarın artmasına yol açar. Aşırı kalsiyum yüklenmesi, oksijen radikalleri ile başlayan hasarı arttırır. Tüm bu olaylar sonucunda kontraktilitede geri dönüşümlü bir depresyon oluşur(34,28).

2.2.4.Hibernating Myokardium

Koroner kan akımındaki ciddi azalma varlığında enerji ihtiyacını sağlamak amacıyla kardiyak metabolizma ve fonksiyonun azaltıldığı adaptif bir durumu

tanımlamaktadır(35).

Myokardial stunning'in tekrarlayıcı epizotları "myokardial hibernation" olarak adlandırılan klinik durumu ortaya çıkarmaktadır. Bu durum başlangıçda kronik stunning olarak düşünülmüştür. Deneysel çalışmalar, tekrarlayıcı kısa iskemik atakların kontraktilitede kümülatif etkilerinin olduğunu göstermiştir. Tekrarlayan iskemi atakları myokardı geniş bir zaman aralığında deprese bir şekilde bırakabilir, böylece geri dönüşümlü sol ventrikül disfonksiyonunun tekrarlayıcı stunning epizotlarına sekonder olduğu düşünülmektedir. Eğer iskemi hafiflerse myokardiyum yeniden normal kontraktilitesini kazanmaktadır. İskeminin süresi, ciddiyeti, myozitlerdeki etkilenme derecesi, iyileşme süresini belirler(34).

2.3.İnflamasyon ve Koroner Arter Cerrahisi

İskeminin başlamasıyla birlikte iskemik dokulara nötrofiller göç etmeye başlar. Aktive olmuş nötrofillerden ve iskemik bölgede bulunan aktive makrofaj, monosit ve endotel hücrelerinden glikoprotein yapıda sitokin adı verilen yapılar salgılanır. Sitokinler hasarlanma ve enfeksiyona karşı oluşan inflamatuar yanıtta oldukça önemli etkilere sahiptir(36). İskemi-reperfüzyon hasarına bağlı pro-inflamatuar sitokinler, interlökin (IL)-8 salınımına yol açmaktadır. IL-8 inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisini sağlayan en güçlü uyarandır(37). Nötrofiller küçük damarlarda mekanik tıkanıklara neden olarak dolaşımı bozarlar. Aktive nötrofiller salgıladıkları SOR ve proteazlar ile miyokardın hasarlanmasına neden olmaktadır(38).

İnflamatuar yanıtta en erken ve en önemli yere sahip olan endojen mediyatörlerin başında Tümör nekroz faktör(TNF)-α gelmektedir. Miyokardiyal makrofajlar ve kardiyak miyositler TNF-α sentezleyebilmektedirler. P ro-inflamatuar bir sitokin olan TNF-α kontraktiliteyi, direkt baskılayarak ve miyosit apoptozunu indükleyerek, post-iskemik miyokardiyal disfonksiyonun gelişimine katkıda bulunmaktadır (39).

İskeminin yarattığı inflamatuar cevaba benzer bir yanıt, KPB'a sekonder oluşabilir. Kirklin, kanın by pass hatlarında anormal yüzeylerle teması sonucu oluşan inflamatuar cevabın, koagülasyonun, kallikrein sisteminin, fibrinoliz ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu ile karakterize olduğunu belirtmiştir. KBP

sonrası oluşan en hızlı ve belirgin cevap, kompleman aktivasyonudur.Kompleman 5a (C5a) ve Kompleman 3a (C3a) hızla artar(40). C5a, kompleman aktivasyonunun çözünür elemanıdır ve klasik kompleman aktivasyonunun belirleyicisidir. C5a tek başına kapiller kaçak, nötrofil degranülasyonu ve trombosit ile endotel hücre yüzeylerinde P-selektin yerleşimine neden olabilmektedir. Diğer karakteristik özellik olan sitokinlerin salınımı ise bypas başlar başlamaz oluşmakta ve IL-6, TNF, IL-1, IL-8 yapımı hızla artmaktadır. Bu sitokinler, aktive olmuş endotelden veya kompleman aktivasyonuna sekonder sabit makrofajlardan salınıyor olabilir. KPB'ın oluşturduğu bu mediyatörler, iskemide olduğu gibi vasküler endotel hücrelerini aktive ederek, tüm endotel yüzeylerinde lökosit adezyon molekülleri oluşturmaktadır. Endotele yapışan nötrofiller, sitotoksik protezlar ve SOR ile organ hasarı oluştururlar(41).

2.4.Miyokard Korunması

Kardiyak cerrahinin güvenli bir şekilde yapılabilmesi ve gelişmesindeki anahtar nokta miyokardın korunmasıdır. Uzun süreli aortik klemp uygulamasının miyokardiyal hasarı artırdığı bilinmektedir. Mekanik ve metabolik iyileştirme programlarının her ikisi de eşit oranda önemlidir. Korunma ve teknik yeterlilik birbirinden ayrılmaz bir bütünün parçalarıdır(42).

Günümüzde yaygın olarak uygulanmakta olan miyokardiyal koruma çabaları,

1)Genel hipotermi ve topikal miyokardiyal soğutma

2Kardiyopleji

3)Reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik çabalar olarak özetlenebilir(20,25).

2.4.1.Hipotermi

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(43). Hipotermi, miyokardiyal koruma yöntemlerinin temelini oluşturmakta ve günümüzde hemen hemen tüm kardiyak cerrahlar tarafından rutin olarak metabolik ihtiyaçların azaltılması için kullanılmaktadır.

Hipoterminin beyin ve diğer organları koruması ilkesi Arrhenius denklemine dayanmaktadır. Bu denkleme göre kimyasalların reaksiyon hızı ısıyla bağlantılıdır. Mekanizma, hücresel pH ve ATP'nin korunması, iskemiyi takip eden patolojik sürecin geciktirilmesidir. Böylece vücudun özellikle de beyin, böbrek ve kalp gibi kritik organların metabolik ihtiyaçları azalacak ve ortalama arter basıncı ve perfüzyonun düşük olduğu durumlarda organ hasarlanması riski düşecektir.

Sistemik hipotermi*;*

Hafif 32-35˚ C,

Orta 26-31˚ C,

Derin 20-25˚C,

Çok derin 14-19˚C, şeklinde sınıflanır(44,18).

Rutin kardiyak cerrahide genellikle tercih edilen ısı 26-28 derecelerde modere hipotermidir. Bununla beraber modest hipotermi adı verilen 32-34 derecelerdeki KPB uygulaması da giderek popüler olmaktadır .

Günümüzde hipotermi, vücut yüzeyinin topikal olarak soğutulduğu "surface cooling", kanülasyon sonrası KPB sırasında ısı değiştirici ile kanın soğutulduğu "core cooling", + 4˚ C'deki kristalloid veya kan kardiyoplejisi ile miyokardın soğutulduğu "soğuk kardiyopleji" ve perikardın soğuk materyal ile doldurularak miyokardiyal soğumanın sağlandığı " topical cooling" gibi yöntemlerle uygulanmaktadır(45).

Hipotermi tüm dokularda olduğu gibi miyokardda da bazal metabolizmayı ve oksijen kullanımını azaltarak dokunun iskemi toleransını artırır. Hücredeki ısıya bağımlı reaksiyonları yavaşlatır. Metabolik oksijen ihtiyacı vücut sıcaklığının her 10˚C düşüşü için yarıya iner ve KPB esnasında gereken pompa akım oranı, laktat ve metabolik asidoz oluşmaksızın azaltılabilir. Ayrıca hipotermi kalpte elektromekanik arrest oluşumuna katkıda bulunur(18).

2.4.2.Kardiyopleji

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 gösterilmesi nedeniyle cerrahlar tekniği kullanmaktan vazgeçmişler ve hipotermiyi daha yaygın olarak kullanmaya devam etmişlerdir(46). 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(43).

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 diyastolde durdurulmasıdır. Elektromekanik iş, tüm miyokardın iş yükünün %95'ini oluşturduğundan durmuş olan kalbin enerji gereksinimi az olacaktır(47). Günümüze dek kardiyoplejik solüsyonlar içinde arrest oluşumuna neden olan madde olarak potasyum, magnezyum, prokain, düşük yoğunlukta kalsiyum gibi maddeler kullanılmıştır. Bugün yaygın kullanım sahası olan potasyumlu solüsyonlardır.

Kardiyoplejik solüsyonların temel görevi, global iskemi dönemi başladıktan sonra, (kros klemp konulduktan sonra)kalbi mümkün olduğunca hızla diastolde durdurmaktır Kardiyoplejik solüsyon içine bikarbonat, fosfat veya tri-hidroksi-metil-amino metan (THAM) gibi tamponlayıcılar eklenerek metabolizma için gerekli Ph sağlanır. Ozmolaritenin kontrolü için sıklıkla mannitol ve albumin kullanılmaktadır(48).

Buckberg ve Hearse kullanılan çeşitli kardiyopleji solüsyonlarının temel amaçları ve içeriklerini şu şekilde belirtmişlerdir(49).

1)İskemik elektromekanik çalışmada, enerji açığından kaçınmalı ve düşük enerji ihtiyacı ile ani arrest oluşturmalı,

2)Hipotermi ile azalan enerji ihtiyacını daha da azaltarak devamlılığını sağlamalı ve elektromekanik aktivitenin tekrar oluşmasını önlemeli,

3)AKK esnasında, aerobik veya anaerobik enerji yapımının devamı için

substrat temin etmeli,

4)Hipotermi esnasında devam eden metabolizma ve anaerobik asidoz için tamponlayıcı sistemleri içermeli,

5)Hipotermi ve iskemi nedeniyle oluşmuş ödemi azaltmak için hiperosmolar olmalı,

6) Membran stabilizasyonu ve hipokalsemiden sakınmalı.

Tablo 2.1. Kardiyopleji solüsyonu içeriği

ELEMAN	TAHMİNİ KONSANTRASYON	AMAÇ
POTASYUM	30 mmol/L	Elektromekanik sessizlik
SODYUM	109 mmol/L	İntrasellüler kalsiyum birikimi ve ödem oluşmasını önlemek
KLOR	114 mmol/L	Elektromekanik nötralite
KALSİYUM	1 mmol/L	Membran stabilizasyonu, intrasellüler kalsiyum birikiminin önlenmesi Kalsiyum birikiminin önlenmesi
BİKARBONAT	27 mmol/L	Buffer
GLİKOZ	28 mmol/L	Substrat Ödem oluşmasını önlemek amacıyla osmolarite artışı sağlamak
MANNİTOL	54 mmol/L	Ödem oluşmasını önlemek amacıyla osmolarite artışı sağlamak

İki ana kardiyoplejik solüsyon tipi vardır:

Kristaloid kardiyopleji: 20 mEq/L K^+ içeren özel kristalloid solüsyonlarla kalp diyastolde durdurulur.

Kan kardiyoplejisi: Hastadan alınan oksijenlenmiş kana, 20 mEq/L K^+ ve özel birtakım maddelerin (Mg^{++}, $HCO3^-$, glukoz v.b.) eklenmesi ile yapılır. Kristaloid

kardiyoplejide olduğu gibi kalp diyastolde durdurulur. Kros klemp altında aerobik metabolizmanın devamını ancak kan kardiyoplejisi ile sağlanabilir. Bu teknik ile ayrıca;

1- Kristaloid kardiyoplejilerde görülen hemodilüsyon engellenir.

2-Kan proteinlerinin tampon özellikleri sayesinde uygun metabolik çevrenin devamı sağlanır.

3-Ayrıca eritrositlerde çok miktarda bulunan serbest oksijen radikali yok edicileri sayesinde reperfüzyon hasarı daha az görülür(50).

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 (47).

2.4.3. Miyokardın Önkoşullanması

Myokardial iskemik önkoşullama (preconditioning) terimi, uzun süreli miyokardiyal iskemi dönemi öncesi, oluşabilecek infarkt alanını küçültmek için uygulanan kısa süreli iskemi- reperfüzyon dönemleri olarak tanımlanmaktadır(51). Miyokardın kısa süreli iskemi periyodlarında bazı sinyal yolakları başlatılır, bunlar sayesinde daha sonraki uzun süreli iskemi (hafıza etkisi) periyodlarına karşı miyokardiyum direnç kazanır. Bu durum iki ayrı fazda olmaktadır.

Erken faz iskemiden sonra dakikalar içinde oluşmakta ve 1-3 saat kadar sürmektedir. Erken faz geçici ancak önemli bir koruma sağlar.

Geç faz iskemiden 24 saat sonra belirgin hale gelir. Koruyucu etkisi 72-96 saat kadar sürer. Her iki fazın kendine özgü farklı koruma etkileri olabilir. Önkoşullamanın erken fazı miyokardiyal sersemlemeye karşı korunma sağlamazken, geç fazı koruma sağlamaktadır. İnfarkt alanını azaltma açısından geç fazın erken faza göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir(52).İskemik önkoşullama kalpte olduğu gibi beyin, iskelet kası, karaciğer gibi diğer dokularda da oluşabilmektedir. Kalpte infarktüsün boyutları küçülebilir, aritmi insidansı azalır. Metabolik olarak iskemik önkoşullama hücre içi ATP harcanmasında azalma ve ATP depolanmasında artma ile kendini gösterebilir. Ama iskemi 90 dakikadan fazla sürerse iskemik önkoşullamanın olumlu etkileri kaybolabilir.(53). Ventriküler fibrilasyon periyodu öncesinde kısa süreli aort klempinin birkaç defa konulması ve kaldırılması ile iskemi ve reperfüzyon dönemleri yaşanmaktadır. Bu önkoşullama sayesinde ATP miktarı korunmakta, troponin I gibi iskemi belirleyicileri azalmakta, KABG geçiren hastalardaki kardiyak işlev iyileşmektedir(52). İskemi sonrası ortaya çıkan adenozin, bradikinin ve opioidlerin hücre membranına bağlanması ve sitozolde inaktif şekilde bulunan protein kinaz C (PKC) yi aktive etmesi iskemik önkoşullamanın esasıdır.(53). PKC, mitokondriyal ve sarkolemmal ATP duyarlı potasyum kanallarını(K_{ATP}) doğrudan aktive ederek etki gösterir(54). İskemiye karşı esas kardiyoprotektif olan mekanizmanın Mitokonriyal-K_{ATP} kanallarının aktivasyonu ile sağlanan mitokondrial fonksiyonun korunması olduğu birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir. Mitokondriyal-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 potasyum akımı ile enerji üretiminde çok önemli olan mitokondriyal hacim korunabilmektedir(55).

Sarkolemmal K ATP kanallarının aktivasyonu, hücre içinden dışına doğru potasyum iyonunun akışını artırır ve repolarizasyon hızlanır. Bu etkiyle beraber voltaj bağımlı kanallardan akışın azalması sonucunda, hücreiçi kalsiyum konsantrasyonlarının düşmesi iskemik hasarı azaltır(56).

2.4.4.Anestetik Önkoşullama

Anestezik önkoşullama terimi, anestezik maddelerin iskemik önkoşullamaya benzer bir mekanizma ile kalbi koruduğu düşüncesi ile iki bağımsız anestezi araştırma grubu tarafından 1997 yılında kullanmaya başlanmıştır. Bu terimin kullanılmaya başlamasından daha önce Davis ve ark(57). 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 inflamatuar evrelerinde koruyucu etkileri vardır. Miyokardiyal korunma stratejileri içine bu ajanların dahil edilmesi ile kardiyak cerrahi sırasında kalbin miyokardiyal fonksiyonunun korunması ve hücresel hasarın daha etkin olarak azaltılması sağlanabilir(35).Anestezik ajanlarla iskemik önkoşullamaya benzer bir etki yaratılabilir. Volatil ajanlar hem erken hem de geç önkoşullama yapar. Anestetik önkoşullama doza bağımlıdır, iskemik periyotlar ile sinerji göstermektedir, aynı zamanda volatil ajanların farklı alımı ve dağılımına bağlıdır(58).

Bilinmektedir ki, uzun süreli iskemiye karşı korunma hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu ile çeşitli mediyatörlerin salınımı sonucu bir veya daha fazla son etki yapıtaşının etkilenmesi ile olmaktadır .Anestezik önkoşullama sürecinde yer alan bazı sinyal iletim yolları arasında adenozin reseptörü, inhibitör guanin nükleotidi bağlanma proteinleri, protein kinaz C, protein tirozin kinaz ve sarkolemmal ve mitokondriyal-KATP 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(59).

Kohro ve ark(60). tarafından izole Gine domuzu kardiyomiyositleri üzerinde yapılan bir araştırmada izofluran ve sevofluranın Mitokondrial ATP duyarlı potasyum kanallarını doza bağlı olarak açtığı gösterilmiştir. Zaugg ve ark(58). tarafından izole rat kardiyomiyositlerinde Mito-KATP kanalın açık olma halindeki artışın direkt uyarılmadan çok protein kinazların aktivasyonu ile gerçekleştiği belirtilmiştir.

Volatil anestezikler operasyon süresince devamlı uygulanabildiğinden önkoşullama için uygun bileşiklerdir. Bu konuda yapılan hayvan modellerinde infarkt alanının daha küçük olması, iskemi sonrası kontraktil fonksiyonların daha iyi derlenmesi ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler volatil anesteziklerin önkoşullama aracılığı ile insan kalbini koruyabileceğini düşündürmektedir (61). Halotan, enfluran, isofluran, desfluran ve sevofluranın farmakolojik önkoşullama yaptığı ve böylece infarkt alanını azaltarak postoperatif dönemde kardiyak performansı arttırdığı çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir(62,63). KABG cerrahisi geçiren hastalarda sevofluranın klinik olarak kardiyoprotektif etkileri operasyon boyunca kullanıldığında en iyi ortaya çıkmaktadır(64). Özellikle kısa süreli sevofluran uygulamasıyla anlamlı bir önkoşullama sağlanamamaktadır(65). Desfluranın 1 minimum alveoler konsantrasyonda (MAK) kullanılmasının uygulamanın zamanı ve süresine bakılmaksızın miyokard infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir(63). KABG cerrahisi uygulanan hastalarda desfluran ile önkoşulanmanın etkileri incelenmiş ve hastalarda farmakolojik önkoşullama amacıyla desfluran kullanımı ile postoperatif dönemde miyokardiyal nekrozun azaldığı ve kardiyak performansın arttığı bildirilmiştir (66).

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. Bu özellikleri nedeniyle iskemi-reperfüzyon hasarını azaltabileceği düşünülmüştür(67). Normal kalp üzerinde kardiyodepresif özellikleri olduğunu gösteren çalışmalar olduğu kadar iskemik kalpte iskemi- reperfüzyon hasarını azaltma üzerine hiç etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(35).

Volatil ajanlar arteriyel basıncı düşürür, doza bağlı olarak miyokardiyal kontraktiliteyi baskılar, koroner vazodilatasyon yapar, elektrofizyolojik işlevi düzenler Bu yüzden volatil anestetiklerin antiiskemik özellikleri, miyokardın oksijen talebi-sunumu arasındaki dengeye, enerjiye bağımlı hücre içi fonksiyonların korunmasına, koroner akımın artışına, miyokard metabolizma değişikliklerine bağlıdır. Ayrıca çeşitli endojen sinyal iletim yolakları, ATP duyarlı yollar ve reaktif oksijen türleri de iskemik hasara karşı volatil anestetiklerin önkoşullama fenomeni ile ilişkili bulunmuştur(68).

2.5.Kardiyak Belirteçler

Miyokardiyal hasarın varlığını veya derecesini değerlendirmede kullanılan başlıca yöntemler; klinik bulgular,hemodinamik monitorizasyon bulguları ve biyokimyasal belirteçlerdir. Cerrahi girişim sonrasındaki dönemde anestezinin etkisi ve sedasyon nedeniyle klinik bulguların yetersiz kaldığı bilinmektedir. Elektrokardiyografi küçük boyuttaki miyokard hasarlarında spesifik olmayan bulgular verebilir. Monitorizasyon bulgularının hiçbiri miyokard hasarına spesifik değildir. Bu nedenle özellikle açık kalp cerrahisi sırasında biyokimyasal belirteçlerin önemi artmaktadır.

2.5.1.Troponin

Kardiyak troponinler (cTn) aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenleyerek miyokard kontraksiyonunda görev alan ve cTn-T, cTn-I ve c-Tn-C olmak üzere üç alt formu bulunan düzenleyici proteinlerdir. Bu proteinlerin dokuya özgül birçok izoformu bulunmaktadır cTn-C'nin düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için kardiyak özgüllüğü yoktur. Oysa cTn-T ve I farklı genlerce kodlandıkları için iskelet kasındaki troponinlerden tamamıyla farklıdır. Renal disfonsiyonlu hasta grubu dışında cTn-T ve I'in özgüllük ve duyarlılıkları benzerdir ve miyokard hasarı için oldukça yüksektir. Bu proteinler miyositte, sitozolik havuzda ve kontraktil aparatusta bulunmaktadır(69). Sitozolik havuzda bulunan cTn miktarı kreatin kinaz-miyokard bandı (CK-MB) izoenziminin miktarı ile aynıdır; ancak, kontraktil aparatusta da önemli miktarda cTn bulunması nedeniyle, miyokardın gramı başına cTn miktarı CK-MB miktarının 13-15 katıdır. Bu durum, erken dönemde c-Tn duyarlılığının CK-MB'den daha fazla olmasını ve 1 gram altındaki miyokard doku hasarında (iskemi, infarkt, travma, toksik hasar veya inflamasyon nedeniyle), periferik kanda CK-MB düzeyleri normalken dahi cTn'nin neden yüksek bulunduğunu açıklar(70).

Sağlıklı bir kişide periferik kanda cTn düşük düzeylerdedir; ancak, miyosit hasarı durumunda, erken dönemde sitozolik havuzdan, geç dönemde ise kontraktil aparatustan periferik kana salınma nedeniyle ölçülebilen düzeylere erişmektedir. Akut miyokard hasarı sonrası 2-4 saat içinde kan düzeyleri yükselmekte, 24 saatte zirveye ulaşmakta, sonrasında yaklaşık 2-3 hafta kadar kan cTn düzeyleri yüksek

seyretmektedir. CK-MB düzeyinden farklı olarak uzun süreli yüksekliğinin nedeni, cTn'nin geç dönemde kontraktil aparatustan salınımının devam etmesidir(71).

Troponin I, troponin T ye oranla daha özgün olup, kardiyopulmoner bypass ve kalbin mekanik manuplasyonu sonrası gelişen miyokard nekrozunu değerlendirmede kreatin kinaz(CK), CK-MB ve elektrokardiyograma göre çok daha duyarlı ve özgündür. Koroner arter bypass sonrası orta düzeyde troponin I ve troponin T yükselmesi minimal geri dönüşümlü hasarı düşündürür. Ölçülen troponin I düzeyinin yükselmesi hasar mekanizmasından bağımsız olarak etkilenen miyokard kitlesinin arttığı anlamını taşır. Ekokardiyografi değerlendirmeleri ve CK-MB ölçümleri ile saptanamayan miyokard hasarının kardiyak troponin düzeyleri ile ortaya çıkarılabildiği ve bu belirleyicilerin yükselmesi ile morbidite ve mortalite arasında doğru orantı olduğu kabul edilmektedir(72).

2.5.2.Kreatinin Kinaz

Kas yıkımını gösteren bir belirteçtir. Kreatinin kinazın 3 farklı izoenzimi vardır. MM izoenzimi çoğu dokularda baskındır. BB izoenzimi beyinde ve gastrointestinal yolda baskındır. MB izoenzimi ise kalp için nispeten özgündür. CK-MB izoenzimi diğer dokularda da az miktarda bulunmaktadır.

CK miyokardiyal hasardan 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 24. saatte maksimum seviyesine ulaşır ve 3-4 gün sonra normale döner. CK ve MB izoformu miyokard nekrozu varlığında ya da nekroz olmadan iskemik hasar sonrasında canlılığını yitirmeyen miyositlerden salınır. Koroner girişimler sonrası prognostik önemi olan enzim yükselmelerinin eşik değeri konusunda tartışmalar olsa da CK ve CK-MB enziminin serumdaki üst değerinin iki katından fazla olan yükselmeler genellikle anormal olarak kabul edilmektedir. Cerrahi sonrası CK, CK-MB de anormal yükselme görülen hastaların uzun dönem prognozu daha kötüdür(73).

2.5.3.Kreatinin Kinaz –Miyokardiyal Bant (CK-MB)

CK-MB ölçümü yıllar boyunca akut koroner olay tanısında altın standart olarak kullanılmıştır. Akut infarkttan 6 saat sonra artış görülmeye başlar. İskelet kas hasarında ise sürekli artan bir eğilim vardır. Herhangi bir sebepten miyokardiyal hücre ölümü CK-MB artışına yol açar. Kardiak kontüzyon, elektriksel hasar, ağır

perikardit, miyokardit durumlarında CK-MB yükselir. Bu yüksekliğin sebebinin kas kaynaklı ya da kardiyak kaynaklı olup olmadığını anlamak zordur.

CK-MB ilk olaydan 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24. saatte maksimum düzeyine ulaşır. Düzeyini etkileyen faktörler arasında; infarkt alanı, eşlik eden kas iskelet yaralanması ve reperfüzyon (spontan, trombolitikleri takiben, anjioplastiyi takiben) yer alır(73).

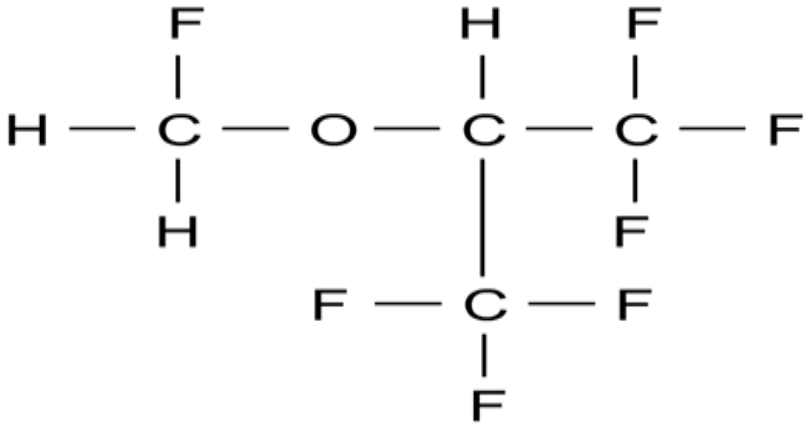
2.5.4.Malonil Dealdehit (MDA)

İskemi veya iskemi sonrası reperfüzyona maruz kalan hücre ya da dokularda, ciddi zedelenmeler oluşmaktadır. Reperfüzyon döneminde hücre içine moleküler oksijen girişiyle hızla oluşan serbest oksijen radikalleri, reperfüzyon hasarından sorumlu tutulan faktörlerin başında gelmektedir(74). Serbest oksijen radikallerinden birçok hücresel yapı etkilenmekte olup, membran lipitleri en hassas olanıdır. Serbest oksijen radikallerinin membran lipidleriyle etkileşmesi, zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak, membran yapısının bozulmasına, permiabilite artışına,hücrenin iyon gradyentinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açar(4). Lipid peroksidasyonu hücre membranlarında bulunan doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olarak bilinir. Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbutirik asitle ölçülebilen malonil dealdehit (MDA) meydana gelir. Bu metot lipit peroksit seviyelerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır.

Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar(75).

2.6.Sevofluran

Sevofluran bir inhalasyon anestezik ajanıdır. Şekil 2.1’de kimyasal yapısı görülmektedir.



Şekil 2.1 Sevofluran kimyasal yapısı

Farmakokinetik

Kan/ gaz partisyon katsayısının düşük bir değer olması nedeniyle hızlı uptake ve eliminasyona uğrar. Sevofluranın alveolar dengesi isofluran ve halotana göre daha hızlı ama desflurana göre daha yavaştır. Sevofluran kan/doku partisyon katsayısının yüksek olmasına rağmen isoflurandan daha hızlı elimine olur(76).

Metabolizma ve Biyoformasyon

İnhalasyon anestezikleri primer olarak oksidasyon reaksiyonu ile metabolize olurlar. Anestezik gazların başlıca sorumlu tutulan reaksiyonları dehalojenizasyon ve oksidehalojenizasyondur.

Sevofluran P450-2EI tarafından %2-5 oranında metabolize olur. Tüm florlanmış volatil anestezikler gibi organik ve inorganik metabolitlerine ayrılır. Metabolizması tümüyle florometoksikarbon üzerinden olur. Oksidasyonla inorganik florür ve heksafloroisopropanol'a (HFIP) ayrışan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP bugüne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik florür metaboliti olup, %85' ten fazlası glukronik asit ile hızlıca konjuge olur.(77).

Klinik Kullanım

Keskin ve tahriş edici olmayan hoş kokusu, vücut tarafından hızla alınması, kan/ gaz partisyon katsayısının düşük oluşunedeniyle, çocuklarda ve erişkinlerde anestezi indüksiyonu için idealdir(78).

Sevofluranın Sistemler Üzerindeki Etkileri

Kardiyovasküler Sistem

Kalp atım hızına belirgin etkisi yoktur. Sevofluran, MAC değerleri artarken kardiyak sempatik aktivasyonu azaltır fakat kardiyak parasempatik aktivitede değişiklik yapmaz. Bu da kısmen artan sevofluranın MAC değerlerinde taşikardi yokluğunu açıklayabilir(79).

Volatil anesteziklerin kan basıncı yanıtları, kardiyak debi ve vasküler direnç üzerindeki etkilerinin sonucudur. Kan basıncı bu iki major kompanentin(kardiyak debi, vasküler rezistans) kalp ve vasküler düz kas üzerindeki direk etkileri tarafından ve otonomik sinir sistemi üzerindeki indirek etkileri tarafından belirlenir.

Solunum Sistemi

Sevofluran solunumu deprese eder, PCO2 de orta derecede artış ve dakika ventilasyonunda azalma meydana getirir. Bronkospazmın geri çevrilmesinde oldukça etkilidir. Bu etki vagal refleksin ortadan kaldırılması sonucu ortaya çıkmaktadır.(80).

Karaciğer Üzerine Etkileri

Sevofluranın karaciğer üzerine direk toksik etkisi yoktur. Miyokardial depresyon derecesine göre karaciğer kan akımında azalma yapabilir. Hemodinamik açıdan stabil hastalarda sevofluranın karaciğer kan akımını artırdığı belirtilmiştir(81).

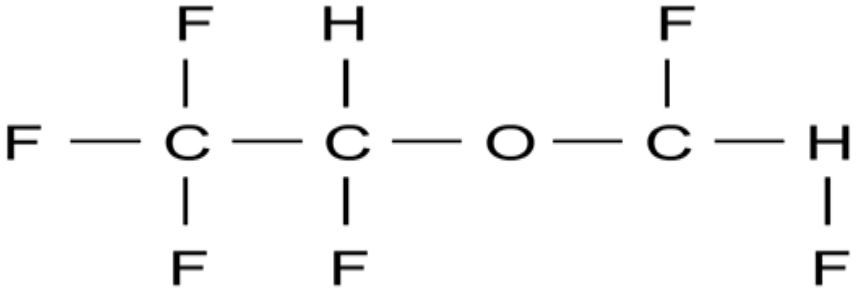
Renal Sistem Üzerine Etkisi

Sevofluranın düşük kan/gaz çözünürlüğü ve hızlı eliminasyonu nedeniyle cerrahiden sonra florid düzeyi hızla düşer ve nefrotoksisite beklenmez. Renal yetmezlikli hastalarda düşük potansiyelde nefrotoksik olarak kabul edilmiştir(82).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Halojenli volatil anestezikler beyin kan akımını ve serebral metabolik oranı (CMRO2) azaltır. Sevofluran serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı önemsiz derecede artırır(81).

2.7.Desfluran



Şekil 2.2. Desfluranın kimyasal yapısı

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Desfluranın kanda düşük çözünürlük şeklindeki kinetik özelliği; anestezi derinliğine hızlı alım, hızlı atılım olarak yansır.

Karaciğerde metabolizması sonucu oluşan florid ölçülemeyecek derecede azdır ve izofluranda ölçülenin 1/15'inden daha az trifloroasetata dönüşür. Compound A oluşumuna neden olmaz(83)

Farmakokinetik

Desfluran, insan karaciğerinde minimal biyotransformasyona uğrar. % 0.02'den daha az bir oranda metabolitleri üriner sistemle atılır. İlerleyen yaş, benzodiazepinler veya narkotikler MAC değerini düşürürler. Sonuç olarak, desfluranla derlenme daha hızlıdır(84).

Klinik Kullanım

Desfluran, keskin kokusu nedeniyle anestezinin indüksiyon döneminde salgı artışı, öksürük, nefes tutma ve laringospazm gibi solunum belirtilerine yol açarak indüksiyon hızını sınırlayabilir. Erişkinlerde olmamakla birlikte çocuklarda solunumla ilgili bu etkiler hipoksemiye yol açabilir ve desfluranın çocuk hastalarda anestezi indüksiyonu için kullanılması önerilmez(85).

Sistemlere Etkileri

Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Desfluran yüksek konsantrasyonda kullanıldığında, inspire edilen konsantrasyon birden arttırıldığında geçici sempatik aktivasyon periyotları, hipertansiyon ve taşikardiye neden olmaktadır.

Hemodinami üzerine tüm volatil anesteziklerde olduğu gibi desfluranın arteryel kan basıncını doza bağımlı azaltıcı etkisi belirgindir. Desfluranın bu etkisi rejyonel ve sistemik vasküler rezistansa doza bağımlı potent etkisi mekanizmasıyla olmaktadır. Kalp hızı desfluran ile belirgin olarak artar(86).

Solunum Sistemine Etkisi

Tüm volatil anestezik ajanlar tidal volümü azaltır, dakika ventilasyonunu solunum sayısındaki artış nedeniyle daha az etkiler. Desfluran ve sevofluran hızlı atılımından dolayı avantajlı olup rezidüel etkiye rastlanmamaktadır..

Renal Etki

Doza bağımlı olarak kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını düşürür serum flor konsantrasyonunda artış olmasına rağmen böbrek konsantrasyon defekti ile ilişki bulunamamıştır(83).

Nöromüsküler Sistem

Sinir-kas kavşağını deprese, kas gevşetici ajanları potansiyalize eder.

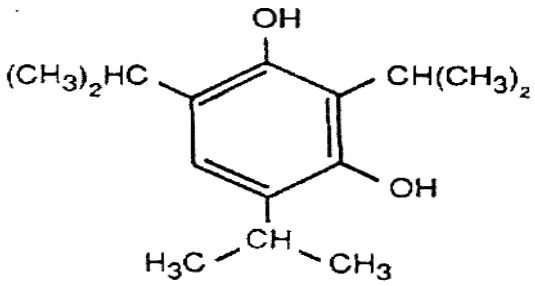
Kontrendikasyonları

Desfluran diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda,hipovolemide intrakraniyal hipertansiyonda kullanılmamalıdır.

2.8.Propofol

Propofol 1980'lerden bu yana yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amaçlı kullanılmaktadır ve etkisinin hızlı başlayıp çabuk sonlanması ile popülaritesi artmıştır. Etkisini SSS' ndeki GABA reseptörlerini deprese ederek

göstermektedir(87).



Şekil 2.3. Propofolün kimyasal yapısı

Propofolün etkilerinin sonlanması, SSS' den diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır; bu iki durumda propofolün kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme süresi kısa olacaktır.

Propofol karaciğerde metabolize edilir. Metabolitleri böbreklerden atılır. Metabolitlerinin hiçbir aktivitesi yoktur(88).

Organ Sistemlerine Etkisi

Kardiyovasküler Sistem:

Kardiyovasküler sistemi deprese eder, kardiyak debiyi ve sistemik vasküler direnci düşürerek hipotansiyona neden olur. Hipotansiyonun mekanizması ise noradrenalin inhibisyonuna bağlı gelişen periferik vazodilatasyondur. Ancak propofolün sempatolitik etkisinden dolayı hipotansiyona rağmen taşikardi görülmez. Propofol barorefleks duyarlılığını bozmaz(89).

Solunum Sistemi

Doz ve enjeksiyon hızına bağlı olarak diğer intravenöz anestezik ajanlara göre daha uzun süreli apne periyodu meydana getirir(93). Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bronkomotor tonusu etkilemez. Solunum merkezinin CO_2' e yanıtını azaltır(90).

Serebral Sistem

Serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. EEG aktivitesini deprese eder. Propofol az da olsa histamin salınımına neden olduğu için nadiren anaflaktoid

reaksiyon (1:60000) görülebilmektedir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yoktur(90).

Endikasyonları

1-Bulantı ve kusmayı önleyici etkisi vardır.

2-Yoğun bakım hastalarında sedasyon amaçlı infüzyon şeklinde kullanılabilir.

3-Günübirlik anestezide, kısa süreli girişimlerde kullanılabilir

Kontrendikasyonları

1- Kesin kontrendikasyonu yoktur.

2- Plasentayı geçer.

3-Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda daha dikkatli kullanılmalıdır(91).

2.9.Etomidate

Etomidat intravenöz yolla kullanılabilen bir genel anestezik ajandır.Etomidat retiküler aktive edici sistemi deprese eder. Ekstrapramidal motor aktiviteyi kontrol eden sinir sistemi bölümlerine disinhibitör etkilere sahip olabilir.

Kardiyovasküler sisteme etkisi minimaldir. Miyokardiyal kontraktilite ve kalp debisi genellikle değişmez. Etomidat histamin salınımına neden olmaz.

Etomidatın indüksiyon dozları kortizol ve aldesteron sentezindeki enzimleri geçici olarak inhibe eder. Uzun süreli infüzyonu yoğun bakım hastalarında artmış mortaliteye neden olabilen adrenokortikal baskılanmaya yol açabilir(92).

2.10.Remifentanil

Remifentanil Piperidin türevi 3-(-4-mtoksikarbonil-4-[(L- oksopropropil)-fenilamino]-L-piperidin) propionik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorid, kan ve dokulardaki nonspesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilen etki süresi kısa olan opoid reseptör agonistidir(93).

Doza bağlı olarak bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak debide düşme meydana gelir. Bu etkiler santral aracılı vagal aktivite de artışın bir sonucudur.

Santral sinir sistemindeki etkileri diğer μ(mü) reseptörleri üzerinden etki gösteren opioidlere benzer. Remifentanil kullanılarak uygulanan anestezi tekniği katekolamin seviyelerinde düşüş meydana getirmekte ve böylece intraoperatif stres önlenerek hemodinamik denge sağlanabilmektedir(94). Remifentanil doza bağlı olarak kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde artışa neden olur. Remifentanilin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin renal yetmezlikte değişmediği gösterilmiştir(95).

2.11.Pankuronyum

Pankuronyum nondepolarizan bir kas gevşeticidir. Steroid yapıda olmasına rağmen steroid aktivitesi göstermez.

Karaciğerde metabolize olur(deasetile olur). Ancak bu metabolizma sınırlı ölçüdedir. Metabolik ürünleri bir miktar sinir kas bloğu oluşturma aktivitesine sahiptir. Böbrekle atıldığı için böbrek yetmezliğinde atılımı yavaşlayacağından sinir kas bloğunun süresi uzar. Pozitif inotropik ve kronotropik etkisi vardır. Bu etkiler vagal blokaj , gangliyon blokajı ve katekolamin deşarjı sonucu olur.

Artmış atrio-ventriküler ileti ve katekolamin artışı ventriküler disritmilere zemin hazırlayabilir. Klinik dozlarda plazma histamin düzeyinde artışa neden olmaz. Astım ve kronik bonşitli hastalarda güvenle kullanılabilir(95).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Fakülte Etik Kurulunun izni ile ..... tarih ve ..... sayılı karar hasta onayları alındıktan sonra, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirildi.

Çalışmamız, elektif KABG planlanan ASA III-IV, 18- 69 yaş arası 45 erkek, 15 kadın hasta olmak üzere 60 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rasgele olarak 20' şer kişilik 3 gruba ayrıldı.

Son 6 hafta içinde myokard infarktüsü geçirmiş olan, ejeksiyon fraksiyonu %40 ın altında olan, valvüler ya da aortik cerrahi uygulanacak hastalar, acil vakalar, hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar (cerrahi öncesi inotropik ajan ya da intraaortik balon pompası ihtiyacı olan hastalar), şiddetli sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara operasyondan bir saat önce 0,1 mg/kg morfin IM olarak premedikasyon amaçlı uygulandı. Operasyon masasına alınan hastalar beş elektrotlu EKG, pulse oksimetre ve otomatik tansiyon aleti ile monitorize edildi. Kontrol değerleri kaydedildi.

Entübasyon sonrası sol ya da sağ radial artere 20 G kanül, santral venöz basınç takibi için sağ internal juguler venden 8 French kateter, cerrahi boyunca ısı takibi için özefagiyal ısı probu, renal fonksiyon takibi için idrar sondası yerleştirildi ve end-tidal karbondioksit basınç değeri için de (ETCO2) Nihon Kohden Life Scope 14 kullanıldı.

Bütün hastalar operasyondan bir gün önce ziyaret edilerek çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve onayları alındı.

KAH, SAB, OAB, DAB, SpO2 değerleri indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, cilt insizyonu ve sternotomi sonrası, kros klemp kaldırıldıktan sonra, bypass bitişi sonrası 10. ve 20. dakikalarda, yoğun bakımda 1. ,6. , 12. ve 24. saatlerde kaydedildi. Ayrıca hastaların EF'ları, operasyon sırasında bypass yapılan damar sayıları ve pompa süreleri de kaydedildi.

İndüksiyon öncesi tüm hastalar Troponin I, CK, CK-MB değerleri için jel içeren heparinsiz kuru biyokimya tüpüne 4 cc kan örneği alınmasının ardından, 3 dakika süreyle %100 oksijen ile solutuldu. İntravenöz 0,3 mg/kg Etomidat verilerek bilinç kaybını takiben maskeyle solunumu kontrol altına alındıktan sonra

0,1 mg/kg Pankuronyum bolus olarak verildi. Grup 1'deki hastalara %2-4 Sevofluran, Grup 2'deki hastalara %7-8 Desfluran volatil anestetik başlandı ve tüm operasyon süresince uygulandı. Grup 3'deki hastalara ise (kontrol grubu) volatil ajan uygulanmadı. Bu grubun idamesinde 50-100 mikrogram µg/kg/dk (5-8 mg/kg/h) propofol infüzyonu kullanıldı, cilt insizyonu öncesi 0,5 mg/kg propofol puşe yapıldı. 3 dakika içerisinde entübasyon işlemi yapılarak hastalar mekanik ventilatöre bağlandı. Ayrıca her üç gruba da 0,1-0,3 µg/kg/dk dan Remifentanyl infüzyonu uygulandı. Hastalara %50 O2+%50 kuru hava 10mlt/kg tidal volüm ve dakikada 12 solunum sayısı olacak şekilde kontrollü mekanik ventilasyon modunda mekanik ventilasyon uygulandı.

Hastalar yüzeyel anestezi belirtileri açısından sürekli olarak gözlendi. KAH, SKB, OAB 'ındaki yükselmeler, somatik yanıtlar (hareketlenme, kaş çatma, göz açma, yutkunma) ve otonomik yanıtlar (terleme, göz yaşarması) yüzeyel anestezi belirtileri olarak kabul edildi. Yüzeyel anestezi belirtileri saptandığında desfluran ,sevofluran veya propofol dozları arttırıldı.

Desfluran, sevofluran veya propofol dozlarındaki artışa rağmen kan basıncı yüksekliği devam ettiğinde nitrogliserin ya da α bloker gibi ajanlar bolus veya infüzyon şeklinde verildi. Hastalar stabil hale gelip yanıtlar baskılandığında veya kararlı durum oluştuğunda infüzyonlar kademeli olarak azaltıldı.

SKB ' nın 1 dk yada daha uzun süre < 80 mmHg veya OAB değerinin bypass dönemi süresince 1 dk yada daha uzun süre < 40 mmHg yada kalp hızının 1 dk yada daha uzun süre < 40 atım/dk olması durumları derin anestezi belirtileri olarak kabul edildi.

Hipotansiyon, eğer hastalar hipovolemik ise IV sıvı infüzyonlarının arttırılması ile tedavi edildi. Yanıt alınamazsa opioid veya anestetik dozları düşürüldü. Eğer kan basıncı hızla düşerse ve anestezik ajanların azaltılmasına ve sıvı desteğine rağmen düzelme olmazsa inotropik desteğe başlandı.

Çalışma için kabul edilebilir inotropik destek dozları;

1-Dopamin < 3-10 µg/kg/dk

2-Dobutamin < 3-10 µg/kg/dk

Bradikardi varlığında ise antikolinerjik ajan ile (atropin) tedavi edildi.

Hastalara 300 Ü/kg heparin IV bolus olarak yapıldı ve aktive edilmiş

Pıhtılaşma zamanı (ACT) 450-600 saniye'ye çıkarıldı. Aort ve vena kaval kanülasyonları takiben ekstrakorporeal dolaşıma geçildi. Ekstrakorporeal dolaşım başlamadan önce venöz rezervuar içerisine her üç gruba da pankuronyum 0,05mg/kg, remifentanil 0,05 µg/kg, sevofluran ve desfluran grubuna pentotal 3 mg/kg, kontrol grubuna propofol 1 mg/kg verildi.

Ekstrakorporeal dolaşım süresince hematokrit %25-30, ortalama arter basıncı 60-100 mmHg, bypass debisi 2-2,5 lt/m2 düzeyinde tutuldu. Membranöz oksijenatör kullanıldı.

Kros klemp uygulanmasını takiben antegrat/retrograt soğuk kristaloid ya da kan kardiyoplejisi uygulandı ve topikal hipotermi yapıldı. Tüm hastalar orta derece hipotermide (28-32ºC) tutuldu. Cerrahi bitiminde normotermiye getirildi.

Ekstrakorporeal dolaşım süresince Grup 2 'ye %2-3 volümde desfluran, Grup 1'e %1-2 volümde sevofluran, Grup 3'e 50 µg/kg/dk propofol verilmeye devam edildi. Ekstrakorporeal dolaşımın sona ermesi ile daha önceki dozlara dönüldü.

Tüm olguların kros klemp süreleri ve total bypass süreleri kaydedildi. Kros klempin kaldırılmasını takiben ventrikül fibrilasyonu gelişen hastalara defibrilasyon uygulandı ve tüm olgulara epikardiyal pacemaker elektrodu yerleştirildi.

Cerrahinin sona ermesi ile anestezik ajanlar kesildi ve hasta yoğun bakıma transfer edildi. Yoğun bakım ünitesine alınan hastalar; tidal volüm 10ml/kg, FiO2 %80-85 solunum sayısı 12 olarak ayarlanıp SIMV (Senkronize İntermittant Mekanik Ventilasyon) modunda mekanik ventilatöre bağlandı ve hemodinamik kayıtlar alınmaya devam edildi.

Titremesi olan hastalara 0,25 mg/kg meperidin IV olarak uygulandı. Hipertansiyon gelişen hastalara da nitrogliserin infüzyonu başlandı.

3.1. Ekstübasyon İçin Kriterler

-Hemodinamik stabilite
-Normotermi (vücut ısısı > 36 ºC)
-Aritmi olmaması
-Göğüs tüpü drenajı< 100 ml/saat
-İdrar çıkışı > 0,5ml/kg/h

-PaO2 > 90 mmHg (FiO2 < % 50)

-Solunum sayısı 10-30/dk

-pH > 7,25 PCO2 < 55

3.2. Kan Örnekleri

- Bazal değer (hasta uyutulmadan önce)
- Kross klemp kaldırıldıktan sonra(pompadan)
- Postoperatif 2. saatte

-Postoperatif 24. saat olmak üzere 4 zaman periyodunda alındı.

Troponin I, Kreatinin Kinaz (CK), Kreatinin Kinaz Miyokardiyal Band (CK-MB) çalışıldı. Teknik olarak electrochemiluminescence immunoassay analizörü kullanıldı.

Referans aralığı; Tn I için 0-0,2 ng/ml, CK için 16-190 U/L, CK-MB için 0-24 U/L olarak alındı.

Ayrıca;

-Kros klemp sonrası

-Kros klemp kaldırıldıktan sonra

-Protamin sonrası olmak üzere pompadan alınan kan örnekleri ise, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serumları MDA çalışılmak üzere -70 ^{o}C'de saklandı. Tüm hasta grupları tamamlandıktan sonra, toplanan serum örneklerinin her birinde Malonil Dealdehit (MDA) çalışıldı. MDA ölçümlerinde UV-1201 Shimadzu spektrofotometre (Shimadzu Corp., Japan) kullanıldı.

MDA ölçümü, MDA'nın asidik ortamda thiobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm'de absorbansının ölçülmesi prensibine dayanan yöntem uygulanarak yapıldı. Plazma numunesinden 0.5'er ml alınarak her birinin üzerine %8.1 sodyum dodesil sülfattan 0.2 ml, pH'ı 3.5 olan %20'lik asetik asitten 1.5 ml ve %0.8 thiobarbitürik asit solüsyonundan 1.5 ml eklenerek karıştırıldı ve 95 ^{o}C'de 60 dakika ısıtıldı. Soğutulduktan sonra 5 ml n-Butanol/Piridin (15/1;v/v) eklendi. 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek üst tabakanın absorbansı 532 nm'de ölçüldü.

Standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılarak hesaplanan MDA düzeyleri nmol/ml olarak ifade edildi.

Sağlıklı bireylerde normal metabolizma sonucunda oluşan reaktif oksijen radikalleri vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistem ile uzaklaştırılır. Sağlıklı organizmada oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizması tam bir denge halinde çalışır.Bu nedenle serbest oksijen radikallerinin lipid peroksidasyon ürünü olan MDA vücutta ölçülemeyecek düzeylerdedir. Ancak bu dengenin radikallerin lehine bozulduğu oksidatif stres durumlarında, MDA düzeyleri saptanabilir.(10)

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için İstatistik Paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek yönlü (One way) Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Bonferroni ve Wilcoxon testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık ve $p<0,01$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Bu çalışma yaşları 48 ile 69 arasında değişmekte olan 15'İ (%23,7) kadın; 45'i (%76,3) erkek toplam 60 olgu üzerinde uygulandı. Olguların ortalama yaşı 64,8 ± 8,9 idi.

Tablo 4.1.Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımı

		Sevofloran (n=20)		**Desfloran (n=20)**		**Kontrol (n=20)**		
		Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**	**Ort**	**Ss**	**p**
Yaş		66,25	9,049	64,8	8,557	63,35	9,241	0,595
Kilo		68,2	7,918	68,25	8,245	65,85	7,782	0,558
		N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	
Cinsiyet	**Erkek**	13	65,0%	17	89,5%	15	75,0%	
	Kadın	7	35,0%	3	10,5%	5	25,0%	0,197
ASA	**ASA I**	3	15,0%	5	25,0%	4	20,0%	
	ASA II	11	55,0%	10	50,0%	10	50,0%	
	ASA III	6	30,0%	5	25,0%	6	30,0%	0,954

Demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. (p>0,05).

Tablo 4.2. EF (%), Damar sayısı, Pompa süresinin Gruplara Göre Dağılımı

	Sevofloran (n=20)		**Desfloran (n=20)**		**Kontrol (n=20)**		**P**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**	**Ort**	**Ss**	
EF (%)	54,500	8,581	48,800	9,384	51,200	11,115	0,152
Damar sayısı	2,700	0,657	3,000	0,649	2,850	0,587	0,319
Pompa süresi (dk)	75,000	24,921	69,250	26,620	59,000	24,741	0,066

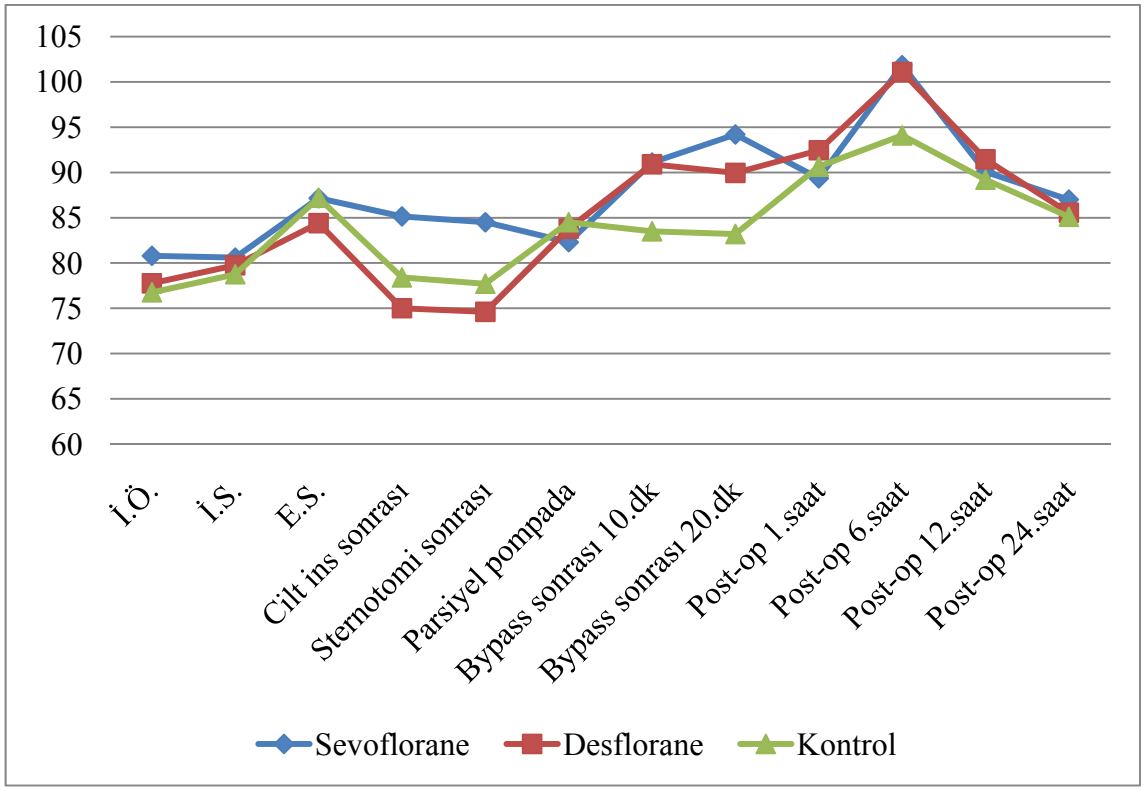
EF (%), Damar sayısı, Pompa süresi (dk) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. (p>0,05).

Saturasyon ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 4.3. KAH Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

KAH	Sevofloran (n=20)		Desfloran (n=20)		Kontrol (n=20)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
İndüksiyon öncesi	80,800	19,229	77,750	11,715	76,750	15,495	0,701
İndüksiyon sonrası	80,600	16,734	79,750	12,855	78,750	13,412	0,921
Entübasyon sonrası	87,150	19,607	84,400	14,695	87,200	16,308	0,838
Cilt insizyonu sonrası	85,150	21,825	75,000	11,535	78,400	10,684	0,119
Sternotomi sonrası	84,500	19,042	74,600	14,017	77,700	13,800	0,138
Parsiyel pompada	82,300	20,391	83,800	24,093	84,500	19,840	0,947
Total By-pass sonrası 10.dk	91,100	21,094	90,900	16,473	83,500	13,008	0,288
Total By-pass sonrası 20.dk	94,200	23,471	89,950	14,129	83,200	10,278	0,125
Post-op 1.saat	89,350	15,875	92,450	16,388	90,650	12,675	0,808
Post-op 6.saat	101,850	23,813	101,100	15,741	94,100	13,074	0,336
Post-op 12.saat	90,050	12,792	91,450	13,694	89,200	13,041	0,862
Post-op 24.saat	87,000	8,039	85,550	12,089	85,100	13,572	0,861

KAH ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$).



Şekil 4.1. KAH Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Sevofloran grubundaki olguların; KAH değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

Desfloran grubundaki olguların; Postopertaf 6.saat KAH değerine göre Postoperatif 12.saat KAH değerinde meydana gelen düşme istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki olguların; KAH değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

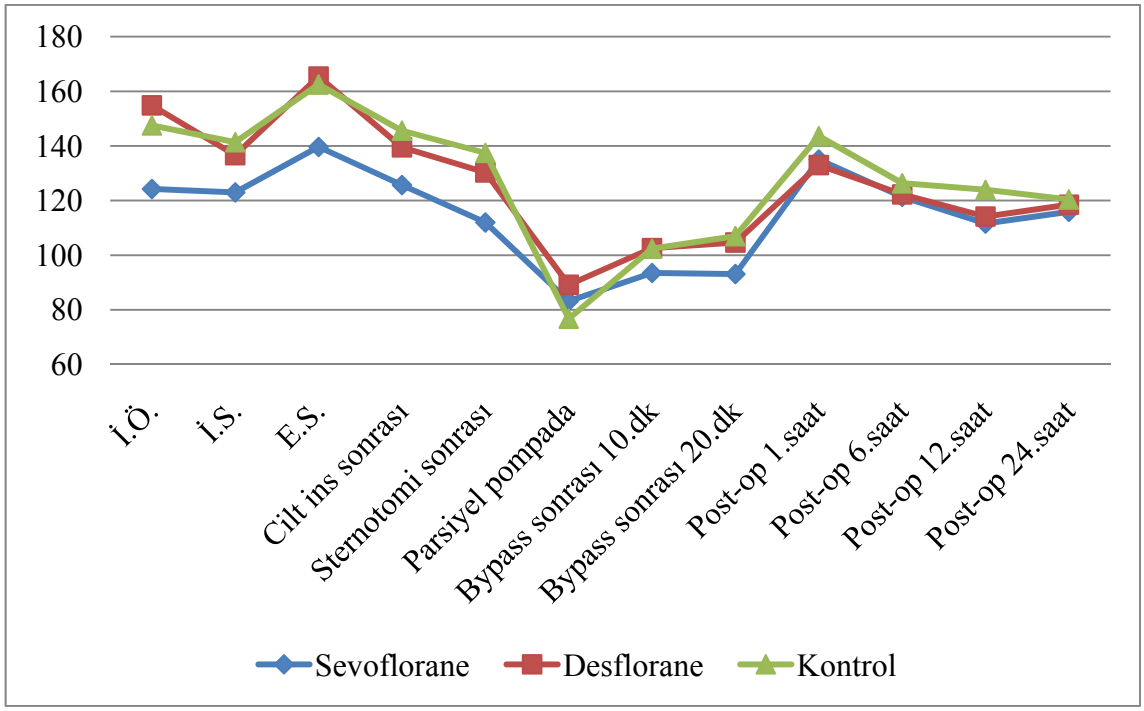
Tablo 4.4. SAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

SAB	Sevofloran (n=20)		Desfloran (n=20)		Kontrol (n=20)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
İndüksiyon öncesi	124,250	21,482	154,850	27,927	147,550	21,727	**0,000****
İndüksiyon sonrası	123,000	25,799	136,600	26,800	141,400	25,720	0,078
Entübasyon sonrası	139,650	36,753	165,400	32,012	162,500	17,046	**0,016***
Cilt insizyonu sonrası	125,700	21,827	139,500	19,280	145,600	22,922	**0,015***
Sternotomi sonrası	112,000	19,120	130,300	22,215	137,450	21,835	**0,001****
Parsiyel pompada	83,200	32,484	89,150	13,570	76,750	18,747	0,243
Total By-pass sonrası 10.dk	93,500	22,144	102,600	18,054	102,400	21,622	0,291
Total By-pass sonrası 20.dk	93,100	19,512	104,650	17,095	107,000	20,165	0,054
Post-op 1.saat	135,050	21,162	133,000	22,469	143,600	23,880	0,296
Post-op 6.saat	121,350	20,056	122,250	20,921	126,350	21,159	0,720
Post-op 12.saat	111,600	20,153	114,150	31,226	123,950	22,051	0,263
Post-op 24.saat	115,900	16,758	118,500	22,575	120,400	12,146	0,723

*p<0,05 **p<0,01

Sevofloran kullanan olguların İndüksiyon öncesi, Entübasyon sonrası, Sternotomi sonrası SAB ölçümleri, Desfloran kullanan ve kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,05).

Sevofloran kullanan olguların Cilt insizyonu sonrası SAB ölçümleri, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,05).



Şekil 4.2. SAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Sevofloran grubundaki olguların; Cilt insizyonu sonrası SAB değerine göre Sternotomi sonrası SAB değerinde meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). By-pass sonrası 20.dk SAB değerine göre Post-op 1.saat SAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$).

Desfloran grubundaki olguların; İndüksiyon öncesi SAB değerine göre İndüksiyon sonrası SAB değerinde meydana gelen düşme istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). İndüksiyon sonrası SAB değerine göre Entübasyon sonrası SAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). Sternotomi sonrası SAB değerine göre Parsiyel pompada SAB değerinde meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). By-pass sonrası 20.dk SAB değerine göre Post-op 1.saat SAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki olguların; İndüksiyon sonrası SAB değerine göre Entübasyon sonrası SAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). Sternotomi sonrası SAB değerine göre Parsiyel pompada SAB değerinde meydana azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). By-pass sonrası

20.dk SAB değerine göre Postoperatif 1.saat SAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,05).

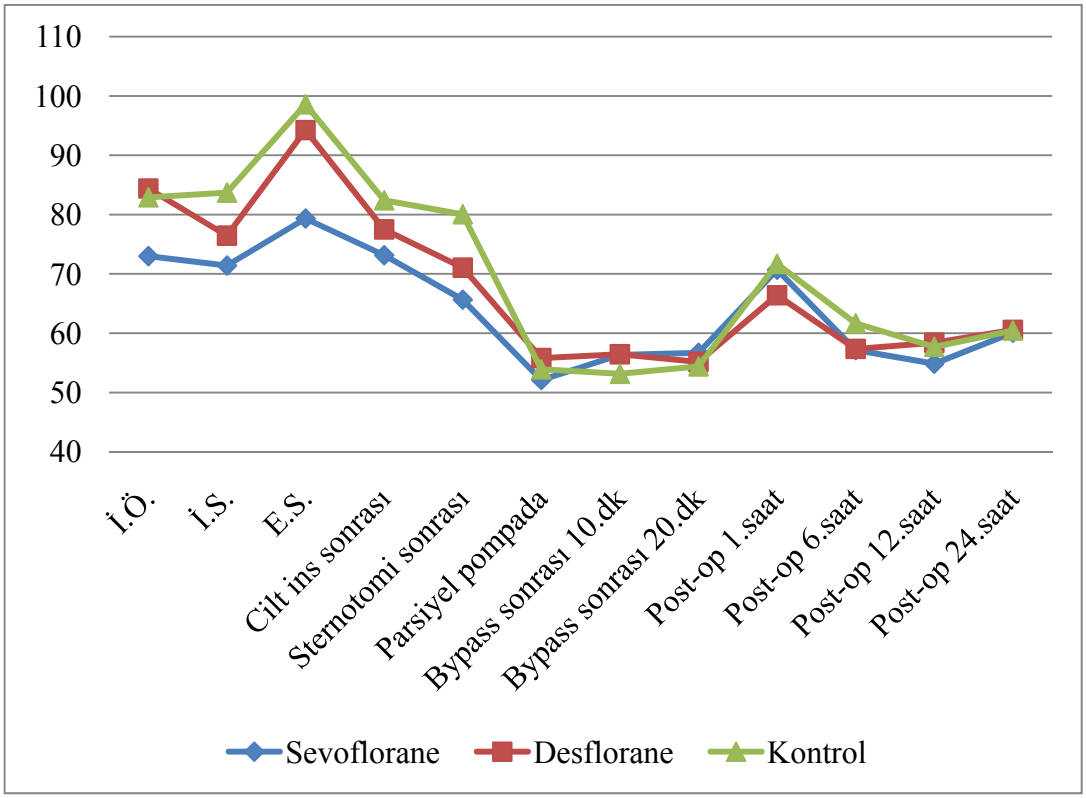
Tablo 4.5. DAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

	Sevofloran (n=20)		**Desfloran (n=20)**		**Kontrol (n=20)**		**p**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**	**Ort**	**Ss**	
İndüksiyon öncesi	73,000	9,026	84,400	15,425	82,900	12,937	**0,013***
İndüksiyon sonrası	71,400	14,035	76,450	19,479	83,700	18,454	0,091
Entübasyon sonrası	79,350	22,222	94,250	29,420	98,600	14,394	**0,026***
Cilt insizyonu sonrası	73,150	16,825	77,500	16,710	82,400	14,314	0,196
Sternotomi sonrası	65,650	13,204	71,050	12,420	80,050	15,080	**0,005****
Parsiyel pompada	52,100	11,894	55,800	10,180	53,900	7,813	0,515
Total By-pass sonrası 10.dk	56,350	12,283	56,450	10,865	53,150	10,033	0,568
Total By-pass sonrası 20.dk	56,700	12,823	55,150	11,357	54,400	8,556	0,799
Post-op 1.saat	70,700	11,662	66,400	17,328	71,700	14,963	0,491
Post-op 6.saat	57,150	9,821	57,350	11,627	61,650	12,219	0,368
Post-op 12.saat	54,850	10,629	58,400	11,236	57,700	7,102	0,485
Post-op 24.saat	60,100	12,122	60,550	10,313	60,450	9,594	0,990

*p<0,05 **p<0,01

Sevofloran kullanan olguların İndüksiyon öncesi DAB ölçümleri, Desfloran kullanan ve kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,05).

Sevofloran kullanan olguların Entübasyon sonrası, Sternotomi sonrası DAB ölçümleri, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,05).



Şekil 4.3.DAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Sevofloran grubundaki olguların; Postoperatif 1.saat DAB değerine göre Postoperatif 6.saat DAB değerinde meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$).

Desfloran grubundaki olguların; Sternotomi sonrası DAB değerine göre Parsiyel pompada DAB değerinde meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki olguların; Sternotomi sonrası DAB değerine göre Parsiyel pompada DAB değerinde meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). By-pass sonrası 20.dk DAB değerine göre Post-op 1.saat DAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$).

Tablo 4.6. OAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

OAB	Sevofloran (n=20)		Desfloran (n=20)		Kontrol (n=20)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
İndüksiyon öncesi	91,000	9,564	108,150	19,885	106,550	14,816	**0,001****
İndüksiyon sonrası	88,200	15,333	97,850	20,775	104,650	20,904	**0,030***
Entübasyon sonrası	98,600	24,748	120,050	29,630	120,350	12,950	**0,006****
Cilt insizyonu sonrası	90,750	16,945	96,550	13,648	104,150	16,265	**0,032***
Sternotomi sonrası	81,300	12,075	92,050	17,704	99,750	16,792	**0,002****
Parsiyel pompada	63,100	17,926	66,900	9,619	62,250	10,567	0,501
Total By-pass sonrası 10.dk	70,400	10,028	72,800	9,747	69,400	13,915	0,627
Total By-pass sonrası 20.dk	70,000	10,110	72,200	10,390	71,650	10,559	0,784
Post-op 1.saat	88,850	16,687	86,950	16,443	93,800	16,058	0,400
Post-op 6.saat	80,150	11,004	79,150	10,550	83,100	12,502	0,525
Post-op 12.saat	73,650	15,329	77,950	14,303	79,400	8,101	0,352
Post-op 24.saat	78,650	11,541	80,000	11,544	80,200	8,501	0,882

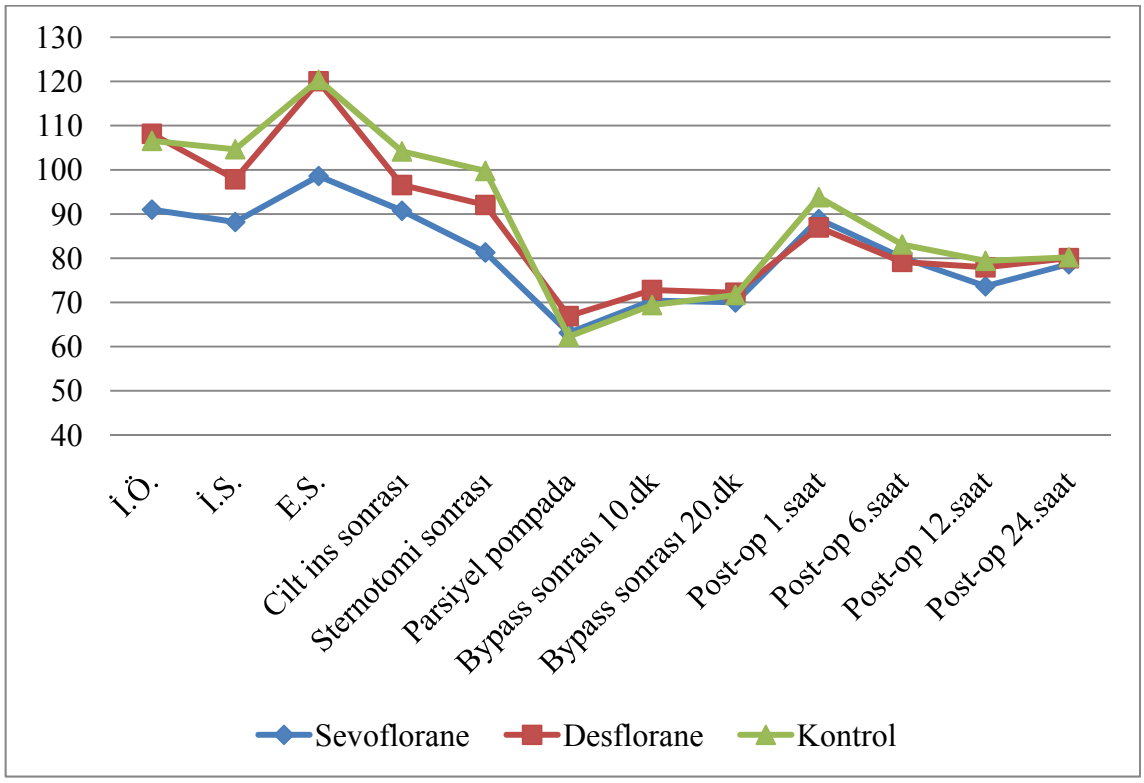
*p<0,05 **p<0,01

Sevoflora kullanan olguların İndüksiyon öncesi OAB ölçümleri, Desflorane kullanan ve kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,01).

Sevofloran kullanan olguların İndüksiyon sonrası OAB ölçümleri, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,05).

Sevofloran kullanan olguların Entübasyon sonrası OAB ölçümleri, Desfloran kullanan ve kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,01$).

Sevofloran kullanan olguların Cilt insizyonu sonrası OAB ölçümleri, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,05$). Sevofloran kullanan olguların Sternotomi sonrası OAB ölçümleri, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,05$).



Şekil 4.4. OAB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Sevofloran grubundaki olguların; Cilt insizyonu sonrası OAB değerine göre Sternotomi sonrası OAB değerinde meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). By-pass sonrası 20.dk OAB değerine göre Postoperatif 1.saat OAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$).

Desfloran grubundaki olguların; İndüksiyon sonrası OAB değerine göre Entübasyon sonrası OAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak

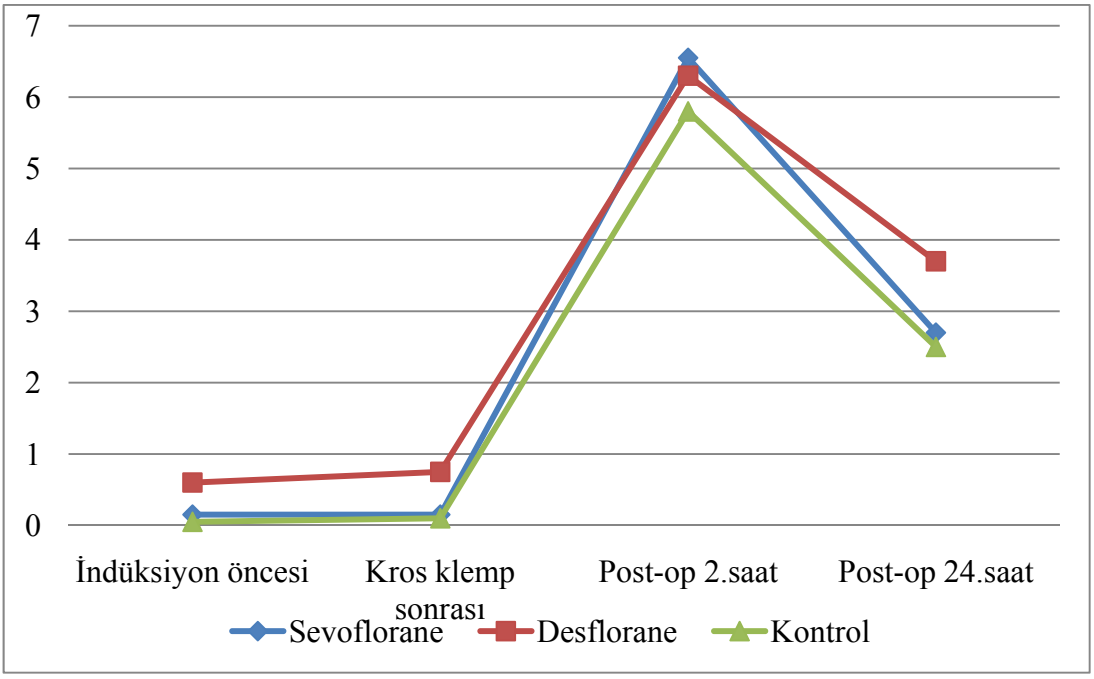
anlamlıydı. (p<0,05). Entübasyon sonrası OAB değerine göre Cilt insizyonu sonrası OAB değerinde meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,05). Parsiyel pompada OAB değerine göre By-pass sonrası 10.dk OAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,05). By-pass sonrası 20.dk OAB değerine göre Post-op 1.saat OAB değerinde meydana gelen artışm istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,05).

Kontrol grubundaki olguların; Sternotomi sonrası OAB değerine göre Parsiyel pompada OAB değerinde meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,05). By-pass sonrası 20.dk OAB değerine göre Postoperatif 1.saat OAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,05).

Tablo 4.7. Troponin I Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

TroponinI Ng/ml	**Sevofloran (n=20)**		**Desfloran (n=20)**		**Kontrol (n=20)**		**p**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**	**Ort**	**Ss**	
İndüksiyon öncesi	0,150	0,671	0,600	2,010	0,050	0,224	0,329
Kros klemp sonrası	0,150	0,489	0,750	2,673	0,100	0,308	0,357
Post-op 2.saat	6,550	2,585	6,300	5,151	5,800	2,167	0,795
Post-op 24.saat	2,700	1,976	3,700	3,481	2,500	2,283	0,318

Troponin I ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p>0,05). Ancak Sevofluran grubunda, indüksiyon öncesi Troponin I değerine göre, kros klemp sonrası Troponin I değerinde artış saptanmazken, Desfluran ve kontrol grubunda ise kros klemp sonrası Troponin I değeri, indüksiyon öncesi değerine göre artış gösterdi.



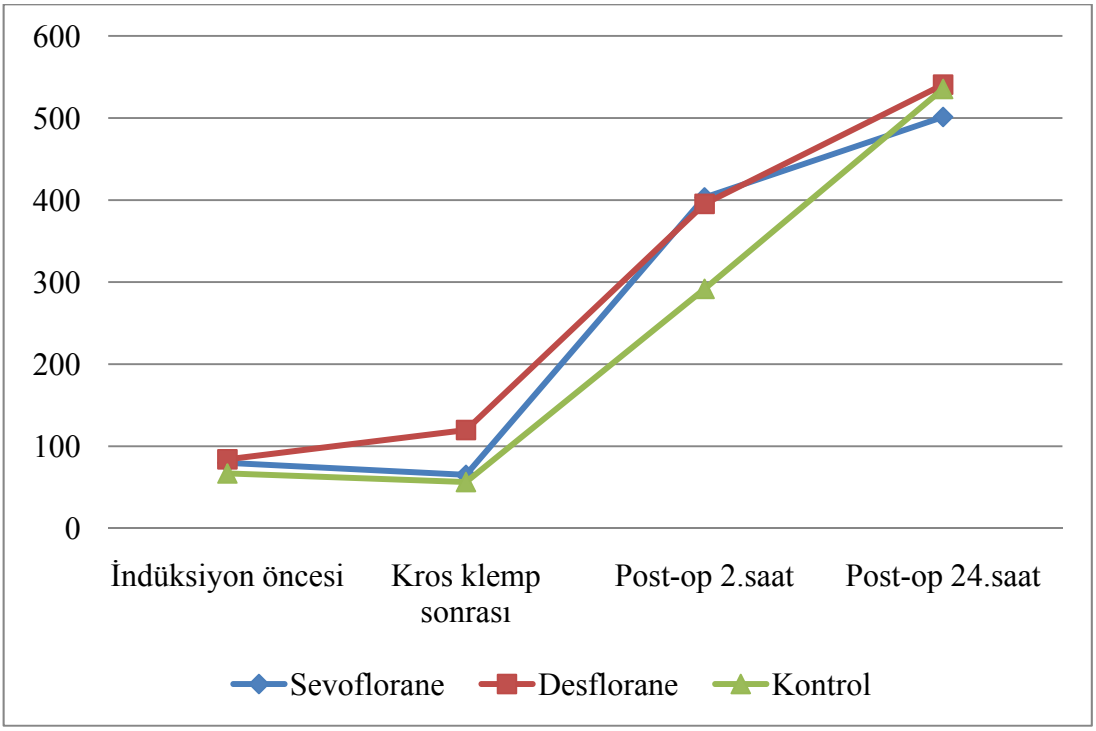
Şekil 4.5. Troponin I Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Sevofluran, Desfluran ve kontrol gruplarının üçünde de, Postoperatif 2.saat Troponin değerinde meydana gelen artış anlamlıydı. ($p<0,05$). İndüksiyon öncesi, Kros klemp sonrası ve Postoperatif 2.saat değerine göre, Postoperatif 24.saatde, normal düzeylere inmemekle birlikte Troponin I düzeyinde meydana gelen düşme anlamlıydı. ($p<0,05$).

Tablo 4.8. CK Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

CK	**Sevofloran (n=20)**		**Desfloran (n=20)**		**Kontrol (n=20)**		**p**
U/L	**Ort**	**Ss**	**Ort**	**Ss**	**Ort**	**Ss**	
İndüksiyon öncesi	79,700	42,955	83,950	81,463	66,800	49,306	0,647
Kros klemp sonrası	65,050	24,846	119,650	198,247	56,350	31,030	0,187
Post-op 2.saat	403,200	190,181	395,300	202,587	291,850	135,926	0,098
Post-op 24.saat	501,250	248,128	540,650	265,674	535,500	255,689	0,870

CK ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. (p>0,05).



Şekil 4.6. CK Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Sevofloran, Desfluran ve kontrol grubundaki olguların her üçünde de; İndüksiyon öncesi ve Kros klemp sonrası CK değerine göre Postoperatif 2.saat ve Post-op 24.saat CK değerinde meydana gelen artış anlamlıydı. (p<0,05).

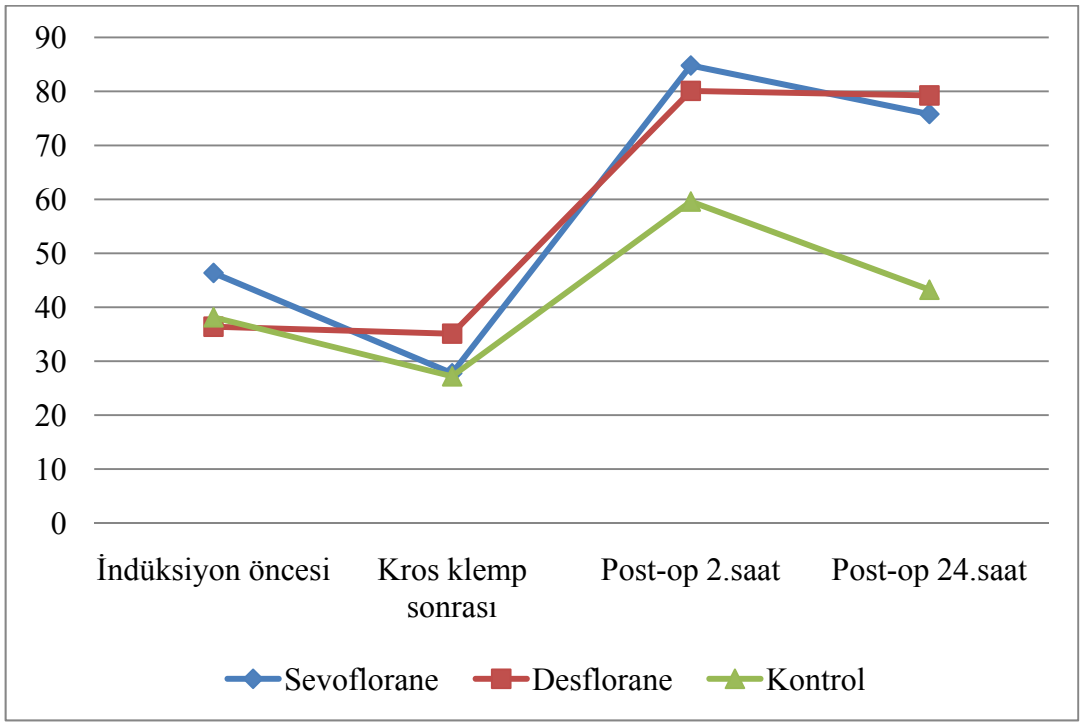
Tablo 4.93. CK-MB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

CK-MB U/L	Sevofloran (n=20)		Desfloran (n=20)		Kontrol (n=20)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
İndüksiyon öncesi	46,350	27,948	36,400	18,622	38,150	14,543	0,290
Kros klemp sonrası	27,750	10,407	35,100	15,396	27,200	11,247	0,093
Post-op 2.saat	84,800	36,808	80,100	36,032	59,600	25,438	**0,045***
Post-op 24.saat	75,800	115,365	79,250	113,388	43,250	13,432	0,413

*p<0,05 **p<0,01

CK-MB ölçümleri açısından Sevofluran ve Desfluran grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (p>0,05).

Sevoflorane kullanan olguların Postoperatif 2.saat CK-MB ölçümleri, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0,05).



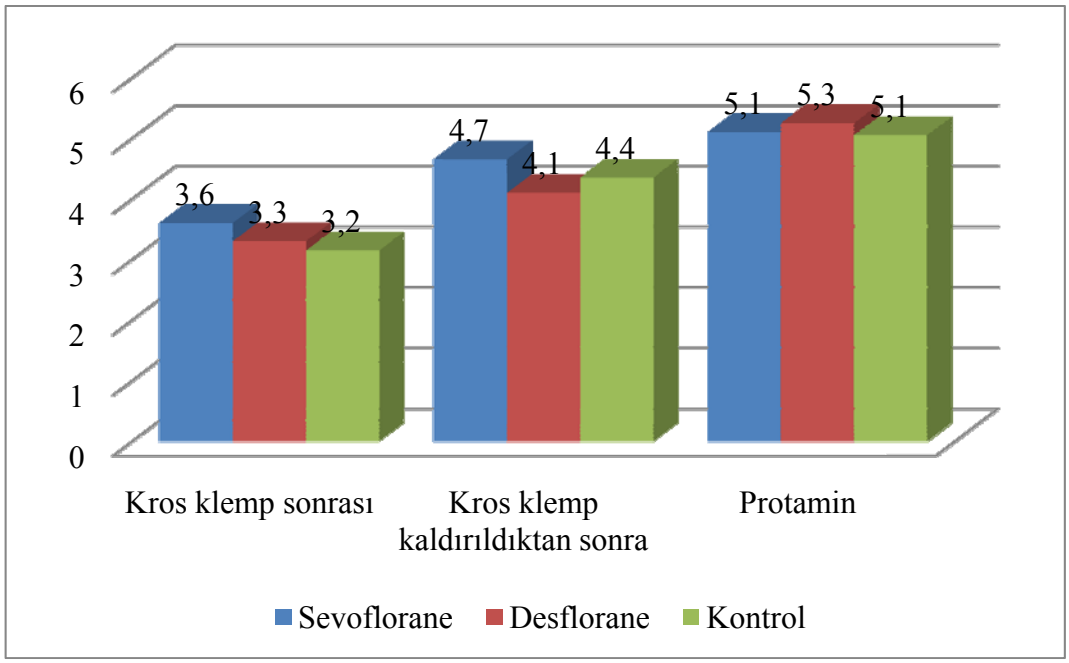
Şekil 4.7. CK-MB Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Sevoflorane grubundaki olguların; İndüksiyon öncesi CK-MB değerine göre Kros klemp sonrası CK-MB değerinde meydana düşme anlamlıydı. ($p<0,05$). Sevofluran, Desfluran ve kontrol grubundaki olguların her üçünde de, İndüksiyon öncesi ve Kros klemp sonrası CK-MB değerine göre Postoperatif 2.saat CK-MB değerinde meydana gelen artış anlamlıydı. ($p<0,05$).

Tablo 4.40. MDA Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

MDA **nmol/ml**	**Sevofloran (n=20)**		**Desfloran (n=20)**		**Kontrol (n=20)**		**p**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**	**Ort**	**Ss**	
Kros klemp sonrası	3,600	1,930	3,300	1,658	3,150	0,813	0,645
Kros klemp kaldırıldıktan sonra	4,650	1,954	4,100	1,997	4,350	0,988	0,599
Protamin sonrası	5,100	1,447	5,250	1,618	5,050	1,191	0,900

MDA ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$).



Şekil 4.8. MDA Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Grupların kendi içindeki değerlendirmelerinde, MDA ölçümlerindeki yükselmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA

KPB sonrası geçici miyokardiyal fonksiyon bozukluğu iyi tanımlanmış bir durumdur. Yeterli revaskülarizasyon yanında efektif miyokardiyal koruma ventrikül fonksiyonlarının sürdürülmesi için gereklidir. Bir çok neden postoperatif miyokardiyal fonksiyonu ve miyokardiyal hasarlanmanın derecesini etkilemektedir(6). Çalışmamızda indüksiyonu takiben başlanan, KPB sırasında ve sonrasında verilen iki inhalasyon anestezik ajanı olan sevofluran ve desfluranın miyokardiyal koruma üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yapılan çok sayıdaki çalışmaya rağmen iskemik hasarlanmada volatil anestezik ajanların etki mekanizması tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak pek çok mekanizmanın miyokardiyal korumada etkili olabileceği bildirilmektedir.(7)

Hayvan ve insan modellerindeki bulgular volatil anesteziklerin miyokardiyal yeniden kanlanma hasarına karşı ön koşullama ile koruma sağladıklarını göstermektedir. Miyokardiyal iskemi periyodu öncesinde bir volatil anestezik ajan uygulaması anestezik ön hazırlık (Precondition) olarak isimlendirilmiştir(7). Tanımlanan mekanizmalardan biri, volatil anestezik ajanların miyozitlerdeki ATP duyarlı potasyum kanallarını etkilemesi ile ortaya çıkmaktadır (96).

İskemi ve yeniden kanlanma sırasında hücre içinde ve mitokondriumda artan kalsiyumun, hücre hasarına, kardiyak kontraktilitede azalmaya ve kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir(97). Sevofluranın hücre içi kalsiyumu azaltarak ve yüksek enerjili fosfatları koruyarak miyokardiyal korumayı sağladığı gösterilmiştir(98).

Kardiyak cerrahide volatil anesteziklerin kardiyak iskemik komplikasyonlara ve mortaliteye olan etkileri meta-analizler yolu ile incelenmiştir. Volatil anesteziklerin, izole insan ve hayvan kalplerinde yapılan çalışmalar sonucunda postiskemik derlenmeyi hücresel düzeyde iyileştirdiği belirtilmektedir. Desfluran ve sevofluranın morbidite ve mortaliteyi azaltan ve troponin düzeyinde azalma ile belirlenebilen kardiyoprotektif etkileri bulunmaktadır. Yapılmış meta- analizler sonucunda anestezik yaklaşımdaki tercihin halojenli anestezikler yönünde olması ile kardiyak cerrahide sonuçları iyileştirilebileceği belirtilmektedir. Ajanlar arasındaki farklılığı görmek için kontrollü, geniş, randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir(99).

De hert ve arkadaşları.(100) KABG cerrahisinde anestezik ajan olarak kullanılan sevofluranın, bypass sırasında oluşan iskemi-reperfüzyon hasarına kaşı myokard koruması ve cerrahi sırasında sol ventrikül işlevinin korunması üzerine etkilerini araştırmak amacıyla, bir IV anestezik ajan olan propofol ile karşılaştırarak bir çalışma yapmışlardır. Her iki grupda da operasyon sonrasında troponin I yüksekliğinin olduğunu, ancak sevofluran grubunda bu yüksekliğin daha az olduğunu göstermişlerdir. Sevofluran grubunda KPB ve koroner arter cerrahisi sonrası ilk 36 saatte miyokardiyal hasarın azaldığını, sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğunu çalışmalarında tespit etmişler, sevofluranın miyokard koruyucu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda; miyokardiyal hasarlanma varlığını ve derecesini saptamada kullandığımız parametrelerden biri olan troponin I düzeyinin, sevofluran kullanılan grupda, indüksiyon öncesine göre, kros klemp sonrası dönemindeki ölçümlerinde değişme olmadığını, desfluran ve kontrol grubunda ise artış gösterdiğini tespit ettik. KABG operasyonunda iskeminin başladığı dönem olan kros klemp sonrası dönemde sevofluran grubunda Troponin I düzeyinde yükselme olmaması, sevofluranın iskemik hasardan koruduğunu göstermektedir.

Prospektif, randomize, körsüz bir çalışmada, De Hert ve ark.(101) KABG cerrahisi yapılan yüksek riskli hastalarda devamlı propofol infüzyon tekniği ile inhalasyon anesteziklerini (sevofluran ve desfluran) karşılaştırmıştır. KBP sonrasında volatil anestezik uygulanan hastalarda kardiyak performansın daha iyi korunduğu, ayrıca operasyon sonrası inotropik destek ihtiyacının daha az olduğu bulunmuştur. Volatil anesteziklerle miyokard fonksiyonunun daha iyi korunduğu ve troponin I düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da, Troponin I ölçümleri sevofluran grubunda, indüksiyon öncesi döneme göre,kros klemp sonrasında değişmezken,desfluran ve propofol gruplarında yükselme göstermiştir.CK-MB ölçümlerinde de yine sevofluran grubunda indüksiyon öncesi döneme göre, kros klemp sonrasında düşmektedir.Sonuç olarak çalışmamız bu çalışma ile paralellik göstermektedir.

Julier ve ark.(102) çift-kör, plasebo kontrollü, çok-merkezli bir çalışmada KABG cerrahisi yapılan hastalarda volatil anestezik kullanılmasının iskemik miyokard hasarına karşı kalp hücrelerini ve böbrek fonksiyonlarını koruduğunu

göstermişlerdir. Julier ve ark. tarafından yayınlanan bu raporda sevofluran önkoşullamasının (aort kros klempinden 10 dakika önce) geç dönem kardiyak olaylara etkisi araştırılmıştır. Operasyon sonrası 6. ve 12. aylarda koroner arterin tekrar tıkanması, konjestif kalp yetmezliği,kardiyak ölüm olayları değerlendirilmiştir. Sevofluran ile önkoşullama geç dönem kardiyak olayların insidansını anlamlı ölçüde azaltmıştır. Kardiyoplejik arrest durumundaki koroner arter bypass greft yapılacak hastalarda sevofluran önkoşullaması böbrek ve kardiyak koruma sağlamıştır. Sevofluran ile önkoşullama yapılan grupda myokard kontraktilitesinin bozulmasına duyarlı bir biyokimyasal marker olan Beyin Natriüretik Peptidin postoperatif salınımı azalmıştır.Ayrıca,böbrek fonksiyonları için spesifik olan plazma sistatin-c konsantrasyonu da daha az yükselmiştir. Peroperatif ve postoperatif CK, CK-MB ve troponin düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

Çalışmamızda da CK ölçümleri açısından sevofluran kullananan ve kullanmayan gruplar arasında fark bulunamamıştır. Tüm gruplarda, Troponin I, CK ve CK-MB ölçümleri, indüksiyon öncesi ve kros klemp sonrası dönemlerine göre, post operatif 2. saatte anlamlı olarak yüksek bulunmuş, postoperatif 24. Saatte Troponin I değerinde düşme,CK değerinde yükselme tespit edilmiştir.

Piriou ve ark.(103) tarafından tavşanlarda yapılan bir araştırmada halotan, izofluran, desfluran ve sevofluranın farmakolojik önkoşullama güçleri karşılaştırılmıştır. Halotan, izofluran ve desfluranın farmakolojik önkoşullama yaparken sevofluran ile anlamlı bir farklılık göstermediklerini bildirmemişlerdir.

Meco ve ark. (66) tarafından KABG cerrahisi uygulanan hastalarda desfluran ile önkoşulamanın etkileri incelenmişdir. Hastalarda KPB öncesi 5 dakika 2,5 MAK konsantrasyonda desfluran ile yapılan önkoşullama ile önkoşullama yapılmayan gruba göre postoperatif dönemde miyokardiyal nekrozun azaldığı ve kardiyak performansın arttığını gözlemlemişlerdir.

R.I.Hall ve ark.(104) KABG operasyonu yapılan hastalarda, Propofol-Sufentanil ve Enfluran–Sufentanil anestezisine bağlı gelişen kardiyak metabolik ve hemodinamik değişiklikleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, anestezi indüksiyonundaki hipotansiyon hariç, propofol verilen hasta grubunda hemodinamik instabilite, myokardial disfonksiyon veya miyokardiyal metabolik

göstergelerde artışa neden olmadığını bildirmişlerdir. Propofol uygulaması kardiyopulmoner by-passtan ayrılma için inotropik destek gereksiniminde artışa veya ölüm, majör nörolojik hasar, myokardial infarktüs insidansında artışa neden olmamıştır. Bu çalışmada propofolün myokardial oksijenizasyon ve metabolizmada istenmeyen etkileri attırmayacağı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda da tüm gruplarda indüksiyon sonrasında KAH, SAB, DAB ve OAB değerlerinde düşme, entübasyon sonrasında ise yükselme olmuştur. Gruplar arasında ise, sevofloran kullanılan olguların entübasyon sonrası, sternotomi sonrası SAB, DAB ve OAB ölçümleri, desfloran kullanılan ve kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak, sevofluran grubundaki olguların indüksiyon öncesindeki kan basıncı ölçümleri de anlamlı olarak düşüktü. Gruplar arasındaki farkın bir nedeni bu olabilir. KAH değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştı. Çalışmamızda hemodinamik instabilite ve myokardial disfonksiyon göstergelerinde, inhalasyon anesteziklerine göre, propofol grubunda artış saptamadık.Bu açıdan sonuçlarımız bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Pouzet ve ark.(105), KABG operasyonunda kullanılan sevofluranın, mitokondriyel potasyum kanallarını açarak, iskemik önkoşullamayı taklit edip etmeyeceğini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. KABP yapılan 20 hastanın 10 una CPB ın ilk 10 dakikasında sevofluran verilmiş,10 u ise sevofluran verilmeyerek kontrol grubu görevi görmüş. CPB dan 10 dk önce ve 10 dk sonra atriyum biyopsileri alınarak Protein Kinaz C (PKC), Tirozin Kinaz (TK), Mitojen ile Aktive Edilmiş Kinaz (MAPK) aktiviteleri ölçülmüştür. Bu markerlerin ölçülmesinin sebebi, iskemik önkoşullamanın ve sevofluranın çeşitli hücre membran reseptörlerini aktive ederek PKC, TK, MAPK gibi kinazların translokasyonuna sebep olması ve bunun sonucunda da ATP bağımlı potasyum kanallarının açılmasını sağlamasıdır. Ayrıca postoperatif 20. ve 48. Saatte kan troponin I seviyeleri ölçülmüştür. KPB öncesi değerlerle kıyaslandığında PKC ve MAPK aktiviteleri her iki grupta da aynı ve önemli düzeyde yükselmiştir. Troponin I nın pik değeri kontrol ve sevofluran grubunda farklılık göstermemiştir. Bu çalışma göstermektedir ki, KPB'ın kendisi önkoşullama benzeri etki göstererek, kinaz kaskadının aktivasyonunu tetiklemekte ve, potasyum kanallarının açılmasını beraberinde getirmektedir. Sevofluran gibi

direk potasyum kanal açıcı bir ajan uygulanması kinaz kaskadında ekstra bir uyarıma ve miyokard hücre nekrozu markerlerının da azalmış postoperatif salınımına neden olmamakda ancak iskemik önkoşullamayı taklit etmektedir.

Çalışmamızda da, inhaler anestezik ajan kullanılan gruplar ile kullanılmayan kontrol grubu arasında, post operatif troponin I ölçümleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anestezik ajanların yoğun bakımdaki kalış süresine etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, KABG cerrahisi yapılan hastalarda volatil anestezik kullanımının, total IV anestezik kullanımına kıyasla yoğun bakımda kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir(106). Volatil anestezik olarak sevofluran ve desfluran, IV anestezik olarak da propofol kullanılmıştır. Yatış süresinin uzamasından sorumlu faktörler, atrial fibrilasyon gelişimi, post op troponin I düzeylerindeki artış ve inotropik destek ihtiyacındaki uzamadır. Kullanılan tüm anesteziklerde atrial fibrilasyon insidansı benzer olsa da propofol kullanılan gruba göre, sevofluran ve desfluran kullanılan gruplarda post op troponin I düzeyi ve inotropik destek ihtiyacı olan hasta sayısı belirgin olarak daha az bulunmuştur.

Bu çalışmada, anestezi indüksiyonu, propofol grubunda propofol, inhaler anestezik ajanların kullanıldığı gruplarda ise midazolam ile yapılmıştır. Çalışmamızda ise indüksiyon için tüm gruplarda etomidat kullanılmıştır. Anestezi idamesinde kullanılan inhaler ajanların dozları, çalışmamızda, bu çalışmada kulanılan dozların iki katı kadardır. Ayrıca çalışmamızda KPB sırasında daha derin hipotermi sağlanmıştır. Çalışma gruplarımız arasında post operatif Troponin I açısından fark bulunmayışının nedenleri bunlar olabilir.

Rutinde kullanılmakta olan CK ,CK-MB, LDH, SGOT ve SGPT nin tanıda yeterli belirleyiciler olmadığı tespit edilmiştir. Çünkü bu belirleyiciler, miyokart hasarı dışında, iskelet kası yaralanmaları ve genel anestezi sonrasında da yükselmeleri nedeni ile güvenilir değildir. Yapılan çalışmalar kardiyak troponinlerin tanısal spesifite ve sensitivitelerinin CK, CK-MB, LDH, SGOT ve SGPT ye göre üstün olduğunu göstermektedir. Jaffe ve ark.(107) kardiyak troponinlerin CKMB ile karşılaştırıldığında miyokardiyal hasarlanma açısından daha faydalı ve daha yüksek duyarlılık gösteren bir işaretleyici olduğunu tanımlamışlardır.

Kuyumcu ve ark.(108) açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda total

intarvenöz anestezi ve inhalasyon anestezisinin iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, inhalasyon ajanı olarak sevofluran ve desfluran, intravenöz ajan olarak da Fentanil ve Midazolam kullanmışlar, tüm gruplarda preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında postoperatif 2.ve 24. saatlerde serum CK, CK-MB, Troponin I, ALT, AST, IL6, IL8, TNFα, değerlerindeki artışlarda gruplar arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. KPB esnasında oluşan iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede ve farmakolojik önkoşullandırma oluşturmada inhalasyon ajanları ve total intravenöz anestezi arasında herhangi bir farklılık olmadığı kanısına varmışlardır.

Çalışmamız Kuyumcu ve ark. sonuçları ile paralellik göstermektedir.

De Hart ve ark.(109) yaptıkları bir çalışmada negatif inotropik etkilere sahip olan Sevofluran ve Desfluranın, koroner cerrahi hastalarında myokard fonksiyonu üzerine etkilerini karşılaştırmışlardılar. Bu çalışmada artmış kardiyak yüke, sol ventrikülün cevap verme yeteneğini değerlendirmişlerdir. Negatif inotropik etkilerine rağmen, artmış kardiyak yüke sol ventrikülün cevap verme yeteneği sevofluran ve desfluran kullanımı ile değişmemiştir.

De Hart ve ark.(110) başka bir çalışmalarında, KABG cerrahisi geçiren hastalarda, sevofluran ve desfluran ile TİVA rejiminin(intravenöz ajan olarak propofol kullanılmış) postoperatif troponin T salınımı üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmalarında, postoperatif troponin T değerlerinin gruplar arasında farklılık olmadığını gördüler. Bu sonuçlar, volatil bir anestezik rejimi kullanıldığında postoperatif troponin salınımının azaldığını gözlemleyen eski çalışma bulguları ile ters düşmektedir. Bu farklı bulguların nedeni halen belirlenememiştir. Ancak hastanede kalma süreleri, volatil anestezik kullanılan gruplarda daha kısa bulunmuştur. Miyokardiyal hücre hasarı sirkülasyon içine kardiyak troponin I ve T salınımına neden olur. Bu kardiyak troponinler iskelet kaslarında bulunan troponinlerden farklıdır ve fizyolojik koşullarda bunlar kanda saptanmazlar. Bu nedenle, plazmada ölçüldüğünde, hem troponin I hem de T, CK-MB ile karşılaştırıldığında daha yüksek sensitivite ve spesifite ile miyokardiyal hasarı yansıtırlar.

KPB sırasında oluşan iskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisinde myokarddan salınan SOR'nin rol oynadığı gösterilmiştir(3). Serbest radikaller, hücre

membranlarında lipit peroksidasyonuna sebep olur ve son ürün olarak MDA meydana gelir. KPB ugulanan olgularda iskemi sonunda süperoksit radikal üretiminin ve MDA seviyesinin arttığı bildirilmektedir(10).

Sayın ve ark.(111) KABG cerrahisinde anestetik ajan olarak kullanılan propofolün, Fentanyl sitrat ile karşılaştırıldığında, iskemi-reperfüzyon hasarı sonucunda ortaya çıkan myokardial lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermişlerdir. Kros klemp koyulduktan ve kaldırıldıktan sonra ve geç reperfüzyon dönemi olan dekanülasyon periyodunda, atrial doku örnekleri alarak, MDA ölçümü ile lipid peroksidasyonunu değerlendirmişlerdir. MDA, lipid peroksidasyon ürünlerinin ayrışması ile ortaya çıkan son ürünlerden biridir ve MDA ölçümü dokulara zarar veren serbest radikalleri değerlendirmenin kolay bir yoludur. Bu çalışmada, MDA ölçümleri Fentanil anestezisi kullanılan grupda artış gösteririken, propofol grubunda değişmemiştir. Sonuç olarak propofolün lipid peroksidasyonunu kontrol altına aldığı, dolayısıyla iskemi reperfüzyon hasarından korumada KABG sırasında anestezik ilaç rejiminde kullanılabileceği kararına varılmıştır.

Çalışmamızda, bu çalışma ile eş zamanlarda alınan kan örneklerinden çalıştığımız MDA ölçümlerinde, inhaler ajanlar ile propofol kullandığımız gruplarımız arasında anlamlı bir fark bulamadık. Grupların kendi içlerindeki değerlendirilmelerinde de, iskemik dönem, erken ve geç reperfüzyon dönemlerindeki MDA değerleri anlamlı olarak artış göstermemiştir. Dolayısıyla KABG cerrahisinde sevofluran ve desfluranın, propofolde olduğu gibi lipid peroksidasyonunu kontrol altına alarak, serbest radikal hasarını engelleyebileceği sonucuna vardık.

Taşkıran ve ark.(112) yaptıkları çalışmalarında, koroner bypass uygulanan olgularda kardiyak hasar gelişip gelişmediğini ve hasar sözkonusu ise, en çok hangi dönemde gerçekleştiğini tespit etmek amacıyla, operasyonun çeşitli aşamalarında koroner sinüs kan örnekleri alarak kardiyak belirteçleri ve lipid peroksidasyon ürünlerini incelemişlerdir. Kardiyak belirteçlerden AST ve CKMB plazma düzeylerinin, iskemi sonunda elde edilen koroner sinüs kan örneklerinde anlamlı derecede arttığını, tüm reperfüzyon dönemlerinde yüksek seviyelerde kaldığını saptamışlardır. Her iki enzim seviyesindeki artış oranının en çok iskemi döneminde olması, koroner bypass sırasında myokard hasarı olduğunu ve bu hasarın iskemi döneminde başladığını düşündürmektedir. Lipid peroksidasyon son ürünü olan

MDA'in plazma seviyelerinin de iskemi döneminde arttığını, bu artışın reperfüzyonun tüm aşamalarında devam ettiğini gözlemişlerdir.

Çalışmamızda da, eş zamanlarda alınan kan örneklerinden çalışılan MDA ölçümlerinde yükselme olmuş fakat bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Taşkıran ve arkadaşları bu çalışmalarında anestezik ajan olarak sadece Fentanyl sitrat ve pankuronyum kulanmışlardır. Biz ise çalışmamızda sevofluran ,desfluran ve propofol kullanarak lipid peroksidasyonunun azalmasını sağlamış olabileceğimizden dolayı farklı sonuçlar elde etmiş olabiliriz.

Çalışmamızda; açık kalp cerrahisi geçiren olgulara uyguladığımız hipotermi ve kardiyopleji ile sağlanan kardiyak korumaya rağmen, kardiyak iskemi süreleri günümüzde kabul edilen sınırlarda olduğu halde hemen bütün olgularda serum troponin I, CK, CK-MB düzeylerinin yüksek olması tam bir miyokard korunması sağlayamadığımızı düşündürmektedir. Bunun nedenleri; kabul edilebilir sınırlarda olsa da kardiyak iskemi süresinin uzun olması, kardiyopleji solüsyonunun koruma özelliklerinin yeterli olmaması, kardiyopleji veriliş tekniğinde hata olması veya olgunun mevcut koroner lezyonlarına bağlı olarak kardiyopleji dağılımının yetersiz olması, cerrahi ekip farklılığı ve operatif teknikteki hatalar olabilir.

CK ve CK-MB değerlerinin katlanarak artması ve aniden düşmesi operasyon sonrası miyokard infarktüsünü düşündürmektedir. Olguların hiçbirinde katlanarak enzim artışı ve miyokard infarktüsü tespit edilmemiştir

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; bu çalışmada KPB uygulanan ve koroner arter bypass greft yapılan hastalara tüm operasyon süresince verilen sevofluran ve desfluranın yeterli anestezi düzeyi ve uygun hemodinamik stabilite sağladığı tespit edildi.

Sevofluran ve kontrol gruplarında, iskemik dönem olan kros klemp sonrasında, myokard hasar göstergesi olan troponin I ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmedi ve kan değerleri normal sınırlar içinde (0-0,2 Ng/ml) seyretti. Ancak anestezinin sona erdiği postoperatif 2. saatte, her üç grupda da troponin I değerinin pik yaparak istatistiksel olarak anlamlı derecede artması, sevofluran ve kontrol gruplarında anestezi sırasında myokardial korumanın var olduğunu göstermektedir.

Postoperatif 2.saatte maximum seviyeye erişen troponin I değerinin ilk 24 saat içinde düşmesi ancak normal seviyeye inmemesi, bu operasyona maruz kalan hastalarda, myokard hasarının operasyon ve anestezi süresinin dışında postoperatif dönemde daha belirgin olduğunu ve hastaların risk altında olduğunu gösterir.

Desfluran grubunda ise sevofluran ve kontrol grubuna göre indüksiyon öncesi ve kros klemp sonrası troponin I değerlerinin normal değerlerin üzerinde olması ancak diğer iki grupla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, bu grupda da post operatif riskin mevcut olduğunu göstermektedir.

MDA değerleri iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde tüm gruplarımızda ölçülebilir düzeylere gelmiş ve geç reperfüzyon dönemine kadar devam etmiştir. Gruplar arasında fark göstermeyen bu artış, reperfüzyon hasarının var olduğunu göstermektedir. Reperfüzyon hasarının göstergesi olan MDA yükselmesinde anestezik ajanlarının etkisinin varlığını değerlendirmek ayrı bir çalışma konusudur.

KABG cerrahisinde kullanılan sevofluranın desflurana göre peroperatif olarak daha iyi kardiyak koruma özelliği olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants heart. Cardiovasc. Res 1997;33:82-7.
2. 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. Rea. Der. Dergisi 2005;33:61-8.
3. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology,clinical manifestations,and prevention of ischemia-reperfusion injury. Anesthesiology 2001;94:1133-8.
4. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. Am.J.Physiol.Cell Physiol 2002;282(2):227-41 .
5. Preckel B, Thamer V, Schlack W. Beneficial effects of sevoflurone and desflurone against myocardial reperfusion injury after cardioplejic arrest.Can.J.Anesth 1999;46:1076-81.
6. Tanoka K, Ludwig LM, Krolikowski JG, Alcindor D. Isoflurane produces delayed preconditioning aganist myocardial ischemia and reperfusion injury. Anesthesiology 2004;100:525-31.
7. DeHart SG, Turani F, Mathur S. Cardioprotection with volatile anesthetics mechanisms and clinical implications. Anesth.Analg 2005;100:1584-93
8. Gök H. Akut koroner sendromların tanısında biyokimyasal markerler. Türk Kardiyoloji Seminerleri Kasım 2001;20-32.
9. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction.İnHeart Disease:ATextbook of Cardiovasculer Medicine. Braunwald,ed .Philadelphia ,W.B.Saunders Co 1977.pp.1184-1286.
10. Kim KB, Cung HH, Rho JR. Changes in the antioxidative defensive system during open heart operations in humans.Ann. Thorac.Surg. 1994;58(1):170-5.
11. Arthur E. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery.Six Edition Volume 2. 1996
12. Hsu LC. Biocompatibility in cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc

Anesth.1997;11:376-82.

13. Kayhan Z. Klinik Anestezi Kardiyovasküler cerrahide anestezi. Logos Yayıncılık 2.baskı 1996;293-300
14. Philip HK, Christopher M. Techniques in Extracorporeal Circulation. Third edition.| 2004.
15. Goetz RH, Ronman M, Haller JD, et al: Internal mammary coronary anostomosis: a nonsuture method employing tantalum rings. J Thorasic Cardiovascular Surgery 1961; 41: 378-86.
16. Kolessov VL. Mammary artery coronary anostomosis as method of treatment for angina pectoris. J Thorasic Cardiovascular Surgery 1967; 54: 535-44.
17. Borst C, Jansen EWL, Tullekan CAF, et al. Coronary artery bypass grafting without CPB and without interruption of native coronary flow using a novel anostomosis site restraining device. J America Collage Cardiolgy. 1996;27: 1356-1364.
18. Taylor CA: Surgical hypothermia. Pharmacol. Ther. 1988;38: 169.
19. DeHart SG, Cromheecke S, Broecke PW.Effects of propofol,desflurone and sevoflurone on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. Anesthesiology 2003;99:314-23.
20. Bilal MS, Sarıoğlu Tayyar. İskemik Miyokard İnjurisi ve İntraoperatif Miyokard Korunmasına Genel Bir Bakış. Türk Göğüs Kalp Damar Dergisi 1992;Cilt 1,Sayı 1.
21. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. In: Duran E, eds. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, Cilt II,2004;1:1091-1106.
22. Barlas S, Tireli E, Dayıoğlu E, et al. Miyokard Metabolizması ve Harabiyeti. Türk Göğüs Kalp Damar Dergisi 1994; Cilt 2, Sayı 1.
23. Chawla SK, Najafi H, javid H et al. Coronary obstruction secondary to direct cannulation. Ann. Thorac. Surg. 1997;23: 135.

24. Henry PD, Shuchleib R, Davis J et al. Myocardial contracture and amlumulation of mitocondrial calcium in ischemic rabbit heart. Am. J. Physol 1997;233:677.
25. Kaplan JA, Reich DL, Lake CL, et al. Organ Protection During Cardiopulmonary Bypass. Kaplan' s Cardiac Anesthesia, Fifth Edition, Saunders, Elsevier, 2006; 30: 1003
26. White BC, Grossman LI, Kraose GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion;a theroretical perspective on membrane damage and repair. Neurology 1993;43:1656-65.
27. Xiao CY, Hara A, Yuhki K, et al. Roles of prostaglandin I (2) and thromboxane A(2) in cardiac ischemia-reperfusion injury: a study using mice lacking their respective receptors. Circulation 2001;104:2210-15.
28. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications: part 1. Circulation 2001; 104(24): 2981-89.
29. Kaeffer N, Richard V, Francois A, et al. Preconditioning prevents chronic reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction in rats. Am J Physiol 1991;271:H842-49.
30. Bernier M, Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion arrhythmias: dose-related protection by anti-free radical interventions. Am J Physiol 1989 May; 256(5 Pt2): H1344-52
31. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitricoxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. Cardiovasc Res 1996;32:743-51.
32. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J Clin Invest 1974; 54(6): 1496-1508.
33. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". Circulation 1990;82: 723-38.
34. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al. Medical and cellular implications of stunning ,hibernation and preconditioning :an NHLBI workshop. Circulation 1998;97(18):1948-67.
35. 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.

36. Sheeron P,Hall G.M. Cytocines in anesthesia. Br.J. Anaesth 1997;78:201-219.
37. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. Cardiovasc Res 2002; 53: 31-47.
38. Metha JL, Nichols W, Metha P. Neutrophils as potential participants in acute myocardial ischemia: Relevance to reperfusion. J Am Coll Cardiol 1992;11:1309.
39. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. Am J Physiol 1998;274: 577-95.
40. Moat NE, Rebuck N, Shore DF. Humoral and cellular activation in a simulated extracorporal sircuit. Ann. Thrac. Surg. 1993; 56: 1509-30.
41. Edward MB, Timothy HP, Marion CJ. The systemic inflamatory response. Ann. Thorac. Surg. 1997; 64: 31-7.
42. Buckberg GD. The duality of cardiac surgery: mechanical and metabolic objctive: Myocardial Protection. Birinci baskı. Salerno TA, Ricci M (ed) Blackwell Publishing, UK 2004, S. 13-17.
43. Panos AL. The history of myocardial protection: Myocardial Protection. Birinci baskı.Salerno TA, Ricci M (ed) Blackwell Publishing, UK 2004, S. 1-12.
44. Davis FM, Parimelazhagan KN, Haris EA. Thermal balance during cardiopulmonary bypass whit moderate hypothermia in man. Br. J. Anaesth. 1997; 49:1127.
45. White FN. A comporative physiological approach to hypothermia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1981;82: 821.
46. Miller DR, Rasmussen P, Klionsky B, et al. Elective cardiac arrest: its effect on myocardial structure and function. Ann Surg 1961;154: 751-68.
47. Skubas N, Lichtman AD, Sharma A, et al. 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.
48. Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. Ann. Thorac. Surgery 1995;60:805-14.
49. earse DJ, Garlick PB, Humprey SM. Ischemic contracture of the myocardium: Mechanisms and prevention. Am. J. Cardiol.1997; 39: 993.

50. Chiavarelli M, Chiavarelli R, Carpi A et al. Interactions between pharmacological cardioplegia and hypothermia for intraoperative myocardial protection. Ann. Thorac. Surg. 1985;39: 218.
51. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36.
52. Hu G, Salem MR, Crystal GJ. Isoflurane and sevoflurane precondition against neutrophil- induced contractile dysfunction in isolated rat hearts..Anesthesiology 2004;100: 489.
53. Uçanok K , Akar R, Çavolli R Miyokardiyal korunma yöntemleri; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;5:25-30.
54. Schulz R, Cohen MV, Behrends M, et al. Signal transduction of ischemic preconditioning.Cardiovasc Res, 2001;52:181
55. Garlid KD. Opening mitochondrial K(ATP) in the heart--what happens, and what does not happen. Basic Res Cardiol 2000; 95:275-79.
56. O'Rourke B. Myocardial KATP channels in preconditioning. Circ Res 2000;87: 845.
57. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, et al. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. Br J Anaesth 2003;91:551-65.
58. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR,et al. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial KATP channels via multiple signaling pathways. Anesthesiology 2002;97: 4-14.
59. De Hert SG. Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. Curr Opin Anaesthesiol 2004;17: 57-62.
60. Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, Yamakage M, et al. Anesthetic effects on mitochondrial ATP-sensitive K channel. Anesthesiology 2001;95: 1340-1435.
61. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, et al. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. Anesthesiology 1997;86: 699-709.
62. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, et al. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. Anesthesiology 1997; 87: 1182-90.

63. Haelewyn B, Zhu L, Hanouz JL, et al. Cardioprotective effects of desflurane: effect of timing and duration of administration in rat myocardium. Br J Anaesth 2004; 92: 552-57.
64. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et all. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. Anesthesiology 2004;101:299-310.
65. Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, et al. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. Br J Anaesth 2007;99:624-31.
66. Meco M, Cirri S, Gallazzi C, et al. Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:319-25.
67. Ebel D, Schlack W, Comfere T, et al. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. Br J Anaesth 1999;83:903-8.
68. Tanaka K, ludwig LM, Kertsen JR, et al. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. Anesthesiology 2004;100: 707.
69. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation 1993;88:750-63.
70. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;36:959-69.
71. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. Clin Chem 2004;50:327-32.
72. Sezer H, K uzgun A, Öztürk C, et al. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Troponin Değerleri. Türk Göğüs Kalp Damar Dergisi 2004;12:1
73. Crawford HM, Dimarco PJ, Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction. Cardiology 2002; 2:12.

74. Akkoç H. Myokardial iskemi reperfüzyon hasarı.Dicle Tıp Dergisi 2008;3:211-15.
75. White MJ Heckler FR. Oxygen free radicals and wound healing. Clin Plast Surg 1990; 17:473-84.
76. Patel S, Goa KL. Sevoflurane, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in General Anaesthesia. Drugs 1996; 51(4):658-700.
77. Gibson GG, Skett P. Introduction to drug metabolism. NY. Campan and Hall 1986;113-41.
78. Lerman J. Sevoflurane and desflurane in peadiatric patients. Curr Opin Anesth 1993;6;527-33.
79. Krosawa M, Meguro K, Nagayama T. Effects of sevoflurane on autonomic nerve activities controlling cardiovascular functions in rats. J.Anaesth 1989 Sep 1. 3(2):109-17.
80. Thomas J, Ebert MD, PhD Christopher. Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. Anesth. Analgesia 1995;81:11-26.
81. Lange Clinical Anesthesiology, volatile anesthetic agents. Morgan EG. Third Edited. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical published Divion 2002;127-150.
82. Conzen PF, Nusheler M, et al: Renal function and serum floride concentrationns in patients with stable renal insuffiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. Anest. Analgesia. 1995;81:569.
83. Thomas J, Ebert and Phillip G, Schmid III: Clin Anesth. Barash PG,Cullen BF, Stoelting RK,4thed.,LippincottWilliams& Wilkins,Philiadelphia 2001; 377-417.
84. Eger II E I. New Inhalational Agents Desflurane And Sevoflurane. Can J Anaesth 1993;40:5:pp R3-R5.
85. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalation Anesthetics: Desflurane And Sevoflurane. J Clin Anesth 1995;564-77.
86. Pagel PS, Kampine JP, Scheling WT, et al. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane,halothane and enflurane in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 1991; 74:539.

87. Mistraletti G , Donatelli F, Carli F. Metabolic and endocrine effects of sedative agents. Current Opinion in Critical Care 2005;11:312-17.
88. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil Anestezik Ajanlar. Çeviri Editörleri; Tulunay M, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji. Ankara, 2008;8:179-204
89. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. İnhalasyon Anestezikleri. Çeviri editörleri; Tulunay M, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji. Ankara, 2008;7:155-78.
90. Kayhan Z, editör. Genel Anestezi. Klinik Anestezi. Ankara, 2004;4:65-125 .
91. Özcengiz D, Özbek H, editörler. İntravenöz Anestezik Ajanlar. Anestezi El Kitabı. Adana, 1998;125-34.
92. Lange Clinical Anesthesiology, nonvolatile anesthetic agents. Third Edited by G. Edward Morgan. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical published Divion 2002; pp:151-177.
93. Miller RD: Anesthesia, intravenous opioid anesthetics, 5. edition. Edited by Bailey PI, Egan TD, Stanley T:Churchill. Livingstone Philadelphia USA 2000 V:1 273-376.
94. John BramHall. Remifentanil, clinical use of on evanescent opioid.2002.
95. Lange Clinical Anesthesiology, neuromuscular bloker agents. Third Edited by G. Edward Morgan. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical published Divion 2002; pp:178-99.
96. Kersten JR, Scheneling TJ, Pagel PS, et all. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channals: Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. Anesthesiology 1997;87:361-70
97. Chen Q, Amadou K, Camara S. Sevoflurane preconditioning before moderate hypothermic ischemia protects aganist cytosolic [Ca+2] loading and myocardial damage in part via mitocondrial K(ATP) channals. Anesthesiology 2002;97:912-20.
98. Lio H, Wang L, Eaton M. Sevoflurane preconditioning limits intracelluar/mitocondrial Ca+2 in ischemic mewborn myocardium. Anesth. Analg 2005;100:1584-93.

99. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, et all. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Cardiothorac Vasc Anesth 2007;21: 502-11.
100. De Hert, SG, Pieter W, Mertens E, et all. Sevoflurane but not Propofol Preserves Myocardial Function in Coronary Surgery. Anesthesiology 2002;97 :42-9.
101. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al. Effects of propofol, desflurane and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. Anesthesiology 2003; 99:314923.
102. Julier K, da Silva R, Garcia C, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery:A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. Anesthesiology 2003;98:1315-27.
103. Piriou V, Chiari P, Lhuillier F, et all. Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. Br J Anaesth 2002;89: 486-91.
104. Hall RI, Murphy JT,Moffit EA,et all. A comparison of the myocardial metabolic and hemodinamic changes produced by propofol-sufentanyl and enflurane-sufentanyl anaesthesia for patients having coronary artery bypass graft surgery. Can Anaesth 1991;38:8:996-1004.
105. Pouzed B,LecharnyJB, Dehoux m,et all. Is there a place for preconditioning during cardiac operations in humans? Ann Thorac Surg 2002;73:843-8.
106. De hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S,et all. Choice of primary Anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 2004;101:9-20.
107. Jaffe AS, Ravkiide J, Roberts R et al. It is time for a change to a troponin standard. Circulation 2000;102:1216-20.
108. Kuyumcu M, Temur S, Özsoy M, et all. Comparison of the effects of total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia on postperfusioninjury in cardiac surgery. Gülhane Tıp Dergisi 2010;52:18-22.
109. De Hert SG, Van Der Linden PJ, Broecke PW, et all. Effects of desflurane and sevoflurane on length dependent regulation of myocardial function in coronary

surgery patients. Anesthesiology 2001;95:337-63.

110. De Hert SG, Vlasselaers D, Barbe R,et all. A comparison of volatile and non volatile agents fo cardioprotection during on-pump coronary surger. Anaesthesia 2009;64:953-60.
111. Sayın MM, Özatamer O, Taşöz R, et all. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. British Journal of Anaesthesia 2002;89:242-6.
112. Taşkıran A, Eskiocak S, Ege T, et all. Koroner Bypass Operasyonunda Myokard Doku Hasarının ve Oksidan Stresin Araştırılması. Turk J Biochem 2004;29(2):193-8.