

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE MAGNEZYUM VE
ASKORBİK ASİDİN KOMBİNE UYGULANMASININ
MİYOKARD İSKEMİ VE REPERFÜZYON ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Abdulkadir GÜZEL

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2009

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE MAGNEZYUM VE
ASKORBİK ASİDİN KOMBİNE UYGULANMASININ
MİYOKARD İSKEMİ VE REPERFÜZYON ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Abdulkadir GÜZEL

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Yavuz BEŞOĞUL

ESKİŞEHİR

2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Abdulkadir GÜZEL'e ait " Açık kalp cerrahisinde magnezyum ve askorbik asidin kombine uygulanmasının miyokard iskemi ve reperfüzyon üzerine etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı' nda tıpta uzmanlık tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Tarih 26,10,2009

Üye Prof. Dr. Behçet SEVİN
Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Yavuz BEŞOĞUL
Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Tuğrul KURAL
Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında her konuda büyük bir özveri ile yardımcı olan danışman hocam Prof. Dr. Yavuz BEŞOĞUL'a, tezin biyokimyasal analizleri konusunda yardımcı olan Prof. Dr. Ömer ÇOLAK, Doç. Dr. Sema USLU ve Dr. Ayşegül TEKTAŞ'a, tezin istatistiksel analizleri konusunda yardımcı olan Doç. Dr. Cengiz BAL'a, anlayış ve destekleri için tüm Kalp Damar Cerrahi Bölümü ve Anestezi Bölümündeki asistan arkadaşlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

GÜZEL A. Açık kalp cerrahisinde magnezyum ve askorbik asidin kombine uygulanmasının miyokard iskemi ve reperfüzyon üzerine etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009. Kalp cerrahisinde uygulanmakta olan anestezi teknikleri miyokard koruma yöntemleri ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen, miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı mortalite ve morbiditenin halen en önemli nedenlerinden biridir. Çalışmamızda askorbik asit ve magnezyumun kombine kullanımının kalp iskemi reperfüzyon hasarına olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya NYHA sınıf I, II veya III'e uyan, EF %40 veya üzerinde olan hastalar dahil edilmiş, Ca kanal blokeri veya antioksidan ilaç kullananlar alınmamıştır. Hastalarda premedikasyon ve anestezi yöntemi standart tutulmuştur. Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. C grubunda indüksiyondan sonra 50 mg/kg dozunda I.V. askorbik asit uygulanmıştır. CM grubunda ise aynı dozda askorbik aside ek olarak indüksiyon sonrası 30 mg/kg I.V. Mg uygulanmıştır. MDA, CK-MB ve LDH düzeyleri için kan örneği alınmıştır. Hemodinamik ölçümler yapılmıştır. Yüksek doz askorbik asit uygulanması ile kardiyak enzim düzeyleri ve hemodinamik ölçümlere yansımamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da CM grubunda K ve C gruplarına göre daha düşük kardiyak enzim düzeyleri belirlenmiştir. CM grubunda K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı aritmi azlığı dikkat çekmektedir. Sonuç olarak açık kalp cerrahisinde miyokardiyal iskemik hasarı azaltmak için askorbik asit ve Mg'un birlikte uygulanması yararlı olabilir. Bu tezimizi desteklemek için daha büyük hasta serilerine ihtiyaç olduğumuz kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Askorbik asit, magnezyum, kalp, iskemi-reperfüzyon

ABSTRACT

GUZEL A. Combined effects of the implementation of magnesium and ascorbic acid on myocardial ischemia and reperfusion in open heart surgery. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Cardiovascular Surgery Medical Speciality Thesis, Eskisehir, 2009. Despite of all the technical advances in anesthesia, myocardial protection and cardiac surgical techniques, we still face the clinical reflections of ischemia reperfusion injury. The goal of this study was investigated the combined effects of magnesium and ascorbic acid on cardiac ischemia reperfusion injury. The patients with NYHA class I, II or III, EF 40% or over were included. The patients treated with Ca channel blocker or antioxidants were evaluated. The standard premedication and anesthetic techniques was performed. There was no statistically significant in demographic characters of the patients. Ascorbic acid 50 mg/kg I.V. was applied to the group C. Group CM; the same dose of ascorbic acid and 30 mg / kg I.V. Mg applied. MDA, CK-MB and LDH levels were analysed in the blood. Hemodynamic measurements were recorded. High-dose ascorbic acid, cardiac enzyme levels with the implementation and hemodynamic measurements did not reflect. There was no statistically significant in the CM group, group K and C in to cardiac enzyme levels. There was statistically significant decreases arrhythmias in the CM group and K group. To reduce the ischemic myocardial damage, in the patients undergoing cardiac surgery ascorbic acid with Mg may be efficacious. The larger population are needed to prove our thesis.

Key Words: Ascorbic acid, magnesium, heart, ischemia-reperfusion

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KALP ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.2 MIYOKARD KORUMA YÖNTEMLARINE GENEL BAKIŞ	6
2.3 İSKEMI-REPERFÜZYON HASARININ FİZYOPATOLOJİSİ	8
2.4 MIYOKARDİYAL İSKEMI-REPERFÜZYON HASARI.....	13
2.5 KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA KORUNMA	18
2.6 İSKEMI-REPERFÜZYON HASARINDA KALSİYUMUN ROLÜ	19
2.7 MAGNEZYUM.....	21
2.8 ASKORBİK ASİD	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACT	Aktive edilmiş koagülasyon zamanı
ADP	Adenozin difosfat
AF	Atriyal fibrilasyon
AMI	Akut miyokard infarktüsü
AMP	Adenozin mono fosfat
ANP	Atriyal natriüretik peptid
ATP	Adenozin trifosfat
AV	Atriyovenriküler
Ca	Kalsiyum
CABG	Koroner Arter Bypass Greft
cGMP	Siklik guanozin mono fosfat
CK-MB	Kreatinin Kinaz-MB
Cl	Klor
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
Fe	Demir
H	Hidrojen
IABP	İntra aortik balon pompası
IR	İskemi-reperfüzyon
IV	İntravenöz
K	Potasyum
KPB	Kardiyopulmoner bypass
MDA	Malondialdehit
Mg	Magnezyum
Na	Sodyum
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentez
NYHA	New York Kalp Cemiyeti

O2	Oksijen
SA	Sinoatriyal
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SOD	Süperoksit dismutaz
SR	Serbest Radikal
VF	Ventikülerfibrilasyon
VT	Ventriküler taşikardi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Serbest oksijen radikallerinin hücredeki etkileri.....	10
2.2. Hücre hasarı oluşumu.....	11
4.1. Üç grupta preoperatif ve postoperatif CK-MB düzeyleri.....	34
4.2. Üç grupta preoperatif ve postoperatif LDH düzeyleri.....	34
4.3. Üç grupta arteriyel kan örneklerinden elde edilen MDA değerleri.....	35
4.4. Üç grupta kros klemp kalktığıında müdahale gerektiren aritmi oranları.....	35
4.5. Üç grupta OAB 1- insizyon öncesi, OAB 2- KPB öncesi, OAB 3- protamin sonrası, OAB 4- postoperatif 2. saat ortalama arter basınçları.....	36
4.6. Üç grupta KAH 1- insizyon öncesi, KAH 2- KPB öncesi, KAH 3- protamin sonrası, KAH 4- postoperatif 2. saat ortalama kalp atım hızları.....	36

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Oksijen bileşikleri.....	9
2.2. Antioksidanlar.....	12
2.3. Holtmeir'e göre magnezyum eksikliğinin klinik semptomları.....	24
3.1. K, C, CM grupları hastalarının demografik ve klinik özellikleri.....	28
3.2. K, C, CM grupları hastalarının demografik verileri.....	28
4.1. Hastaların demografik özellikleri ve intraoperatif parametreler.....	31
4.2. Gruplara ait CK-MB ve LDH düzeyleri.....	31
4.3. Gruplara ait MDA değerleri.....	32
4.4. Üç grupta elde edilen hemodinamik ölçümler.....	33

1. GİRİŞ

Günümüzde çok daha sık yapılmakta olan kardiyak cerrahide birçok risk mevcuttur. En büyük risklerden biriside, hastaların çoğunda oluşabilen ancak uygun koruma teknikleriyle çoğunluğu engellenebilen miyokard hasarıdır. Miyokard hasarı anesteziye veya cerrahi tekniğe bağlı olabilirse de çoğunlukla açık kalp cerrahisi sırasında yetersiz miyokard korumasına bağlıdır (83).

Daha etkili bir miyokard korumasını sağlamak amacı ile yıllardır açık kalp cerrahisi sırasında oluşan IR hasarının patofizyolojisi araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda açık kalp cerrahisi sırasında iskemi reperfüzyon ile miyokardtan serbest radikallerin salındığı gösterilmiştir (11,55). Bu radikaller hücre membranının da lipit peroksidasyon zincirini başlatarak proteinler, lipitler ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik molekülde hasar oluşturarak hücre membranlarının permeabilitesini değiştirirler (107). Permeabilitenin değişmesi sonucunda kalsiyum homeostazı bozulur ve intrasellüler kalsiyum yüklenmesi görülür (99). Serbest radikaller membran disfonksiyonu ve kalsiyum redistribüsyonuna yol açarak, kalsiyum birikimi de serbest radikallerin başlattığı hasarı artırabilir, hatta serbest radikal üretimini kolaylaştırabilir (56).

İskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisinde serbest radikallerin ve kalsiyum yüklenmesinin öneminin anlaşılması ile miyokard korunması için yeni stratejiler geliştirilmiştir. Antioksidan ajanların kullanıldığı çok sayıda çalışmanın yanı sıra (7, 30, 33, 34, 72, 76, 95, 98, 112) kalsiyum kanal blokerleri de çalışmalara konu olmuştur (4, 18, 37, 40, 54, 55, 74, 98, 102, 106).

Çalışmamızda bir eksojen antioksidan ajan olan askorbik asidin yüksek doz kullanımının miyokard iskemi reperfüzyon hasarını azaltmadaki etkinliğini askorbik aside göçlü bir kalsiyum kanal blokeri olan magnezyum'un eklenmesiyle elde edilecek olan etkinlik ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Gelişen tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde koroner arter hastalığı ve buna bağlı koroner arter by pass operasyonlarının insidansında yıllar içinde bir artış izlenmektedir. Koroner arter by pass cerrahisi 30-40 yıldır uygulanmaktadır. Koroner arter cerrahisi iskemiye ve semptomları azaltmak, MI olasılığını azaltmak, sol ventrikül fonksiyonunu korumak ve egzersiz toleransını artırmak amaçları ile uygulanmaktadır (42).

Brown-sequard, 1858 yılında kendi kanı ile bir hayvanın kasığını perfüze ederek bazı lokal refleksleri döndürebilmiştir. Kısa bir süre sonra, 1885 yılında Frey ve Grubber ilk akciğer-kalp makinesini geliştirmişlerdir. 1895'de Jacobj izole hayvan akciğerini oksijenatör gibi kullanmıştır. Bu dönemde perfüze edilen kanın pıhtılaşmaması için kan defibrine olana kadar çalkalanıyordu. 1916 yılında Mc lean'in heparini keşfi ile perfüzyon bilimi gözle görülür şekilde ilerlemeler göstermiştir. 1944'de Kolff suni böbrek ile hemodiyaliz yaparak ve 1953 yılında Gibbon ekstrakorporal sirkülasyonla genç bir bayan hastada atriyal septal defekti onararak klinikte kullanımına öncülük etmişlerdir. Aynı zamanda Gibbon ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir (105). 1955 yılında Kirklin Mayo klinik'te akciğer kalp makinesi kullanılarak başarılı operasyon serilerine başlamıştır. DeWall ve Lillihei bubble oksijenatörü bularak birkaç cerrah tarafından tercih edilen kardiyopulmoner by pass cihazını 1955 de kullanmaya başlamıştır (42). Günümüzde halen kullanılmakta olan membran ve bubble olmak üzere iki tip oksijenatör; roller ve sentrifugal olmak üzere iki tip pompa kullanımdadır (105)

Miyokardiyal revaskülerizasyonun modern cerrahi tedavisi ise ilk olarak 1961 yılında Goetz ve arkadaşları tarafından sağ internal torasik arterin sağ koroner artere anastomozu ile başlamıştır (43). Daha sonra Kolessov sol internal torasik arteri sol ön inen koroner artere anastomoz etmiştir (69). Her iki girişim kardiyopulmoner by pass uygulanmadan yapılmıştır. Ekstrakorporal sirkülasyonda ve miyokardiyal korumada gelişmeler olması ile birlikte aorta-koroner bypass operasyonlarında ekstrakorporal sirkülasyonun uygulanması artmıştır.

İntraoperatif miyokard koruması amacı ile uygulanan methodların anlaşılabilmesi için özellikle normal ve iskemik şartlar altındaki miyokardın metabolizması ve dolaşımının bilinmesi gereklidir.

2.1 Kalp Anatomi ve Fizyolojisi

2.1.1 Kalp Anatomisi

Kalp içi boş musküler bir organ olup, şekil olarak bir ölçüde piramide benzer ve mediastinumda, perikard içinde bulunur. Tabanında büyük kan damarları ile yaptığı bağlantı dışında perikardium içinde serbest haldedir (104).

Kalp, vertikal bir septum ile dört odacığa bölünür, sağ ve sol atriyumlar ile sağ ve sol ventriküller. Kalbin duvarı miyokardiyal denilen kalp kasından oluşmuştur. Bu kas dıştan perikard ile içten de ince bir endotel tabakası olan endocardium ile sarılmıştır (104).

Sağ atriyum, bir ana boşluk ve küçük bir dış kesecik olan auricula'dan oluşur. Vena cava superior sağ atriyumun üst kısmına açılır. Kalp duvarlarından gelen kanın büyük kısmını drene eden sinüs coronarius, vena cava inferior ile atrioventriküler deliğin arasında sağ atriyum açılır. Bunlardan başka kalp duvarını drene eden ve doğrudan sağ atriyum açılan küçük venlere ait çok sayıda delikler de vardır (104).

Sağ ventrikül, atrioventriküler delik aracılığıyla sağ atriyumla ve pulmoner delik aracılığıyla truncus pulmonalis ile birleşir. Valva tricüspidalis sağ atrioventriküler delikte bulunur ve bir endokard katlantısı ile bir miktar bağ dokusu ilavesinden oluşan üç kapakçıktan meydana gelmiştir (104).

Sol atriyum, sağ atriyuma benzer şekilde bir ana boşluk ve sol auricula'dan oluşur. Sol atriyumun arka duvarına her akciğerden iki adet olmak üzere dört vena pulmonalis açılır. Sol atrioventriküler delikte mitral kapak bulunur (104).

Sol ventrikül, atrioventriküler delik aracılığıyla sol atriyumla ve ostium aorta aracılığı ile aorta ile birleşir. Sol ventrikülün duvarları sağ ventrikül duvarından üç kat daha kalındır. Valva aorta, aort deliğinde bulunur ve yapısal olarak pulmoner kapakla benzeşir (104).

Kalbin ileti sistemi, nodus atrioventrikularis, nodus atrioventrikularis, fasciculus atrioventrikularis ve bunun sağ ve sol uç dallarını oluşturan purkinje liflerinin subendokardiyal pleksusunu içeren özelleşmiş kalp kasını kapsar. Nodus

sinoatrialis kalp kası kontraksiyonun başlatıldığı ve çoğunlukla pacemaker olarak adlandırılan yerdir (104).

Kalbin atriyal kanı, aortik kapağın hemen üzerinden çıkan sağ ve sol koroner arter tarafından sağlanır. Bunlar ve büyük dalları, subendokardiyal bağ dokusu içinde kalp yüzeyi üzerinde dağılırlar (104).

Kalp arkus aortanın altında yer alan plexus cardiacus'lar yoluyla otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik lifleri tarafından inerve edilir. Sempatik sinir lifleri truncus sympathicus'un servikal ve üst torakal kısmından, parasempatik sinir lifleri ise nervus vagus'tan gelir. Postganglionik sempatik lifler, sinoatrial ve atrioventriküler düğümlerde, kalp kası liflerinde ve koroner arterler üzerinde sonlanır. Postganglionik parasempatik sinir lifler, sinoatrial, atrioventriküler düğümlerde ve koroner arterlerde sonlanır (104).

Akciğere kan A. Pulmonalis ve Aa. Bronchialis aracılığı ile gelir. A. Pulmonalis venöz kanı akciğerlere götürür. Segmental bronkuslarla birlikte paralel dağılırlar ve akciğeri Segmental olarak beslerler. Aa. Bronchialis trakeabronkial ağaç, akciğerin kendi dokusu, plevra ve pulmoner damarların duvarlarını besler (26).

2.1.2 Kalp Fizyolojisi

Kalp, akciğerlere kan pompalayan sağ kalp ve çevre organlara kan pompalayan sol oluşur. Bunlardan her biri, bir atriyum ve bir ventrikülden oluşan iki bölmeli bir atım pompasıdır. Atriyum, ventrikül için zayıf bir hazırlayıcı pompa görevi görür, başlıca görevi kanı ventrikül içine yönlendirmektir. Ventrikül ise kanı ya pulmoner ya da periferik dolaşıma iten ana kuvveti sağlar (45).

Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi

Kardiyak implus normalde sağ atriyum ile superior vena kavanın bileşkesinde yer alan özel pacemaker hücrelerinden ibaret olan sinoatrial düğümde oluşur (47).

Sinoatrial düğümde üretilen uyarı hızla atriyumlar ve AV noda iletilir. Özel atriyal fibriller bu uyarıyı hem sol atriyuma hem de AV noda hızla iletebilecek kapasitededir. AV nod, sağ atriyumun septal duvarında koroner sinüsün açıldığı yerin hemen önünde ve triküspit valvin septal kapağının üzerinde yer alır ve üç bölüme ayrılır; üst kavşak, orta nodal ve alt kavşak bölgeleri. Orta nodal bölge intrensek spontan aktiviteden yoksun iken diğer iki bölgenin bu özelliği vardır.

Normalde bu kavşaktaki spontan depolarizasyon hızının yavaş olması kalp hızının kontrol edilebilmesini sağlar. Sinoatriyal nodun depolarizasyon hızını azaltan veya AV kavşağın otomatizesini artıran her hangi bir neden bu kavşağın kalbin pacemaker görevini üstlenmesine neden olur (47).

Kalp Pompalama İşlevinin Düzenlenmesi

Kalbin pompaladığı kan hacminin düzenlenmesi başlıca iki yolla olur. Bunlar kalbe akan kanın hacmindeki değişikliklere cevap olarak kalbin pompalama işlevinin intrinsek düzenlenmesi ve kalbin otonom sinir sistemi ile düzenlenmesidir (45).

Kalbe gelen kan hacminde meydana gelen değişikliklere karşı gösterilen intrinsek uyum sağlama yeteneğine Frank-Starling mekanizması denir (45). Bu mekanizma temel olarak, kalp kası doluş arasında ne kadar çok gerilirse, kasılmanın kuvveti ve aortaya pompalanan kan miktarının da o kadar büyük olacağı şeklindedir. Yani fizyolojik sınırlar içerisinde kalp, venlerde normalden fazla miktarda kan birikmesine izin vermeyecek şekilde kendisine gelen kanın tamamını pompalar (45).

Koroner Dolaşım

İnsanda ortalama dinlenme koroner kan akımı 225 ml/dk'dir, bu değer toplam kalp debisinin %4-5'i kadardır. Sol ventriküle olan koroner kan akımı, vücudun diğer bölgelerinde görülen aksine sistol sırasında intramusküler damarlara güçlü bir bası uygulamasıdır. Diyastol sırasında kalp kası gevşer ve sol ventrikül kapillerlerindeki tıkanıklık ortadan kalkar, kan bütün diyastol boyunca damarlardan serbestçe akar. Sağ ventriküldeki kapillerde de kan akımı kalp döngüsüne göre fazik bir değişiklik gösterir ancak sağ ventrikülün kasılma gücü, sol ventrikülünkinden çok daha azdır (46).

Kalbe gelen otonom sinirlerin uyarılması koroner kan akımın doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilirler. Parasempatik sinir liflerinin ventriküler damarlar üzerine dağılımı az olduğu için parasempatik uyarı doğrudan etkiyle koroner arterleri çok az oranda dilate edebilir. Sempatik sistem, kan damarı duvarında dilatör ya da konstrüktör reseptör bulunmasına bağlı olarak, ya vazodilatör ya da vazokonstrüktör etki gösterir (46).

Çoğu kez doğrudan etkilere zıt yönde olan dolaylı etkiler, koroner kan akımının normal çok daha önemli bir rol oynar. Dolaylı etkiler kalp kasının metabolik ihtiyaçlarının değişmesiyle ortaya çıkar (46).

2.2 Miyokard Koruma Yöntemlerine Genel Bakış

Kros klemp konulduktan sonra miyokard hücrelerinin canlılığının ve fonksiyonlarının devamı, miyokard koruma tekniklerinin başarısına bağlıdır. Bu amaçla uygulanan yöntemler üç ana başlıkta toplanabilir:

- 1- Hipotermik fibrilasyon: KPB yardımıyla sağlanan sistemik hipotermi sonrası kros klemp konarak, özel bir fibrilatör ile kalp ventriküler fibrilasyona sokulur.
- 2- Kristaloit kardiyopleji: 20 mEq/L potasyum içeren özel kristaloit solüsyonlarla kalp diyastol de durdurulur.
- 3- Kan kardiyoplejisi: Hastadan alınan oksijenlenmiş kana, 20 mEq/L potasyum ve özel bir takım maddelerin (magnezyum, bikarbonat, glikoz v.b) eklenmesi ile yapılır. Kristaloit kardiyoplejide olduğu gibi kalp diyastol de durdurulur.

Miyokard oksijen tüketimi farklı durumlarda hesaplanmıştır. Normotermik fibrilasyon,

Normotermik atan kalp, hipotermik fibrilasyon, normotermik arrest ve hipotermik arrest durumlarında miyokard oksijen ihtiyacının gittikçe azaldığı bilinmektedir (96). Aerobik metabolizma ile 36 mol net ATP kazancına karşın, anaerobik metabolizma ile 2 mol ATP üretilir. Tüm bunlar göz önüne alındığında anlaşılmıştır ki; iyi bir miyokard koruması, kalbi hipotermik arrest haline getirmeli ve aerobik metabolizmanın sürmesine izin vermelidir.

Kros klemp altında aerobik metabolizmanın devamı ancak kan kardiyoplejisi ile sağlanabilir. Bu teknik ile ayrıca;

- 1- Kristaloit kardiyoplejilerde görülen hemodilüsyon engellenir.
- 2- Kan proteinlerinin tampon özellikleri sayesinde uygun metabolik çevrenin devamı sağlanır.
- 3- Ayrıca eritrositlerde çok miktarda bulunan serbest oksijen radikalleri yok edicileri sayesinde reperfüzyon hasarı daha az görülür.

Hipotermik arrest kalp, hipotermik ve hiperkalemik solüsyonlar ile sağlanabilir. Non-koroner akım kardiyoplejinin uzaklaştırılmasına ve miyokardın ısınmasına neden olacağından, 20 dk. ara ile kardiyopleji tekrarı gerekir. Hipoterminin dışarıdan verilen soğuk izotonik solüsyonlar ile desteklenmesi; frenik sinir felci ve dolayısıyla respiratuar komplikasyonlara yol açabileceğinden bazı cerrahlar tarafından kullanılmamaktadır.

Hipoterminin mitokondri fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğinin anlaşılması ile terminal sıcak kan kardiyoplejisi, normotermik indüksiyon ve hatta bu ikisinin kombinasyonu gündeme gelmiştir. Bu uygulamaların özellikle riskli hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. Normotermik indüksiyon iskemik hasara uğramış, enerji ve substrat kaybı bulunan miyokardı canlandırabilir ve sonraki iskemi ataklarına karşı toleransını artırabilir (15). Hipotermi ile miyokard oksijen ihtiyacının azaldığının, normotermide ise mitokondriyal fonksiyonların daha iyi korunduğunun anlaşılması, ılık (29 C) kan kardiyoplejisi stratejisini doğurmuştur. Böylece hem miyokard daha iyi korunmaya çalışılmış, hem de postoperatif ventriküler disfonksiyonlar önlenmek istenmiştir.

Kardiyopleji solüsyonu genellikle antegrad verilir. Ancak şiddetli proksimal koroner darlıklarında ve tıkanıklıklarında kardiyopleji dağılımı uygun olmayabilir. Ayrıca kapak operasyonlarında da bazı sınırlamalar vardır (aort yetmezliği gibi). Bu nedenle retrograd kardiyopleji verilmesi gerekebilir. Fakat sağ ventrikül venöz yapısının koroner sinüs sistemi ile ayrı oluşunun getirdiği uygunsuz sağ ventrikül perfüzyonu ve sol ventrikülde antegrad da olduğu kadar uygun kapiller perfüzyon sağlanamaması nedeniyle tek başına kullanımı yetersizdir(96). Sol ventrikül kapillerlerine retrograd akımın %70'i ulaşabilirken, antegrad perfüzyonda bu oran %90'dır. Retrograd kullanımda optimal yayılım için minimum akım hızı 200 ml/dk olmalıdır. Perfüzyon basıncının 40 mmhg'yi aşması halinde gelişebilecek perivasküler hemoraji, ödem ve direkt hasar yüksek hızlarda infüzyonu zaten sınırlamaktadır (15, 96).

Miyokard koruma yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen, iskemi-reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan uzamış mekanik ve inotropik destek gerektiren postoperatif disfonksiyon halen görülebilmektedir.

2.3 İskemi-Reperfüzyon Hasarının Fizyopatolojisi

İR hasarı altında bulunan fizyopatolojik mekanizmalar tamamen bilinmemektedir. Fakat SOR'un aşırı üretimi (77, 87, 113) ve hücre içi aşırı Ca yüklenmesi veya yeniden dağılımın (1, 94) sebep olabileceği ileri sürülmüştür.

İskemide hücre içi asidoz ile anaerobik metabolizma ön plandadır. Bu asidoz ve anaerobik metabolizma Na/H değiştiricisini aktive eder. Böylece ATP üretimi için gerekli olan H ortamdan uzaklaştırılır ve hücre içi Na artar. Bununla birlikte ATP tüketimini Na-K ATP az enziminin inaktivasyonuna neden olur. Bu da hücre içi Na yükünü artırır. Hücre içinde artmış Na yükü de Na-Ca antiporter sistemini aktive eder. Bu sistemin Na'dan bir adet dışarıya çıkarırken bir adet Ca'u içeriye taşır. Bunun sonucu olarak da hücre içi Ca miktarı artar. Hücre içi aşırı Ca yükü hiperkontraktür ve hücre ölümü ile sonuçlanır (1, 81, 94). Hücre içi aşırı Ca yükü proteaz, lipaz gibi enzimleri aktive ederek de hücre lizisine neden olur (77, 87). Reperfüzyonda hücre içi Ca da artış ile ilişkilidir (77, 81).

Hipokside ATP düzeyinin azalmasına karşın ADP düzeyi artar. Artan ADP'ler önce AMP'ye daha sonra adenzin, inozin ve en sonunda hipoksantine dönüşür (77).

Hipoksinin devamı durumunda ortamda oksijen olmadığından ksantin, NAD ve H ile reaksiyona girerek ürik asit, NADH ve H⁺ oluşturur. Ortamda oksijen varsa onunla reaksiyona girer ve ürik asit, hidrojen peroksit ve süperoksit radikali oluşturur (77).

2.3.1 Serbest Oksijen Radikalleri

SOR dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren molekül veya atomlardır. Bunlar stabil olmadığından çok kısa ömürlüdürler. Elektriksel yükleri pozitif, negatif veya nötr olabilir.

Aerobik canlılarda serbest radikaller için en önemli kaynağın moleküler oksijen olduğu kabul edilmektedir. Normal metabolizma sırasında oksijenin %98'i suya indirgenmektedir. Geriye kalan %2'lik kısım ise süperoksit ve hidroksil radikale dönüşür (Tablo 2.1.) (31).

Tablo 2.1. Oksijen bileşikleri

Reaktif oksijen bileşikleri	Radikal olmayanlar
O ₂ *: Süperoksit	H ₂ O ₂ : Hidrojen peroksit
*OH : Hidroksil	O ₂ : Singlet oksijen
HO ₂ *: Hidroperoksil	HOCl : Hipokloröz asit
RO*: Alkoksil	ONOO ⁻ : Peroksinitrit radikali
ROO*: Peroksil	O ₃ : Ozon
NO*: Nitrik Oksit	LOOH : Lipid hidroperoksit
NO ₂ *: Azot Dioksit	

Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynağı

SOR'ü için en önemli kaynak moleküler oksijendir. Oksijenin %5'i normal metabolizma sonucunda reaktif oksijen bileşiklerine dönüşür (8, 31).

Hücrelerde en büyük SOR kaynağı ise mitokondriyal elektron transport zincirinden sızıntıdır. Ayrıca endoplazmik retikulum ve nükleer membranda da sitokromların oksidasyonundan kaynaklanırlar. Peroksizomlarda aminoasit oksidasyonu ile bol miktarda hidrojen peroksit üretilir. Sarkolemmada araşidonik asit metabolizması da reaktif oksijen bileşiklerinin önemli bir diğer kaynağıdır (22, 24).

Birçok enzimin katalitik döngüsü sırasında da serbest radikaller ortaya çıkar. Bunlar ksantin oksidaz, sitokrom oksidaz ve siklooksijenazdır. Ayrıca demir ve bakır başta olmak üzere geçiş metalleri de serbest radikal reaksiyonlarını hızlandıran katalizör vazifesi görürler (22, 24).

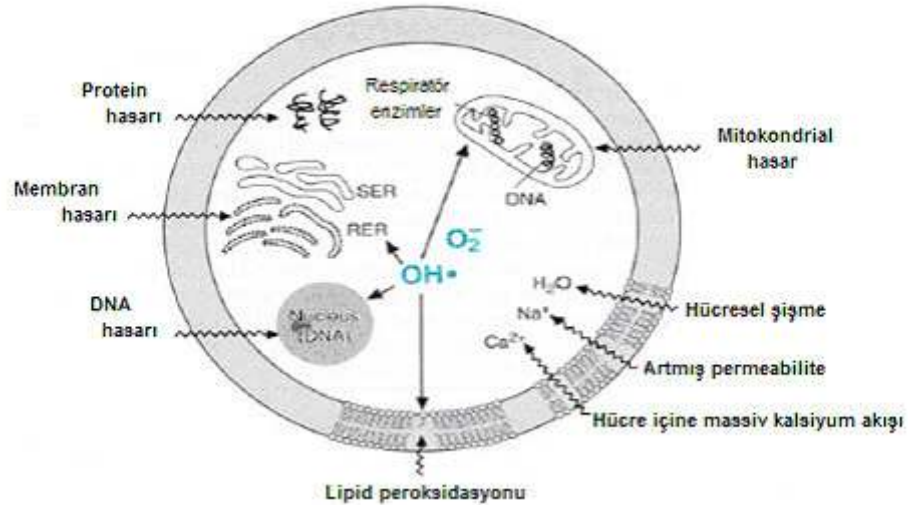
Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri ve MDA

Serbest radikaller hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipit peroksidasyonuna sebep olur.

Lipid peroksidasyonu sırasında, karbon bağlarının kopması ile aldehit yapısında yıkım ürünleri ortaya çıkar. Bu ürünlerden en önemlisi malondialdehittir (MDA). MDA sınıfından olan ve tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler,

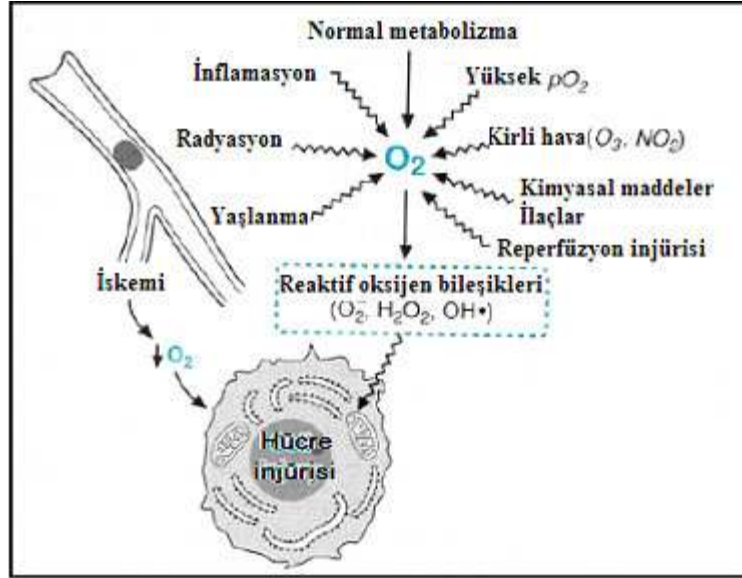
iskemi reperfüzyon olayında lipid peroksidasyonunun yıkım ürünü olan MDA, proteinlerin amino grupları ile şift bazı oluşturur ve tiyol grupları ile etkileşir. Bu şekilde oluşturduğu protein fragmentasyonu ve polimerizasyonunun yanı sıra MDA'nın mutajenik etkisi de gösterilmiştir (8,28).

Lipid peroksidasyonu, ortamda doymamış yağ asitleri, oksijen ve metal katalizörler bulunduğu sürece logaritmik olarak artarken yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Bu nedenle reperfüzyon dönemi, lipid peroksidasyonu için gerekli koşulları sağlaması bakımından çok uygundur (97). Lipid radikalleri veya MDA gibi peroksidasyon ürünleri aracılığı ile lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda akışkanlığın azalması, membran permeabilitesi artar (8, 28, 51) (Şekil 2.1.). Lipit peroksidasyonu reperfüzyonsuz iskemide ve spesifik antioksidanlar tarafından oksijen radikalleri inaktifleştirildiğinde gözlenmez (9).



Şekil 2.1. Serbest oksijen radikallerinin hücredeki etkileri

Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer amino asit kalıntıları okside olarak yıkılır. Nükleer ve mitokondriyal DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon ve ölüme yol açabilir (3, 6, 8, 28). Na-K ATPaz ve Ca-ATPaz enzim aktiviteleri azalır. SOR'nin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı meydana gelir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Hücre hasarı oluşumu

Reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumu inflamasyon, radyasyon, hava kirliliği, sigara, yaşlanma, reperfüzyon injürisi, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı, ozon, azot dioksit, kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyaranların etkisiyle artar (25).

SOR'nin neden olduğu hücre hasarı birçok kronik hastalığın fizyopatolojisinden sorumlu tutulmuştur. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tip musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, iskemi-reperfüzyon injürisi gibi durumlarda SOR'nin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur.

Serbest Radikalere Karşı Savunma Sistemleri

SOR'nin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler.

Organizmada bu savunma sistemleri vasıtasıyla ortadan kaldırıldan daha fazla reaktif oksijen bileşiklerinin meydana gelmesi de oksidatif stres olarak tanımlanır. Reperfüzyon hasarında sıklıkla görülür.

Antioksidanlar toplayıcı, bastırıcı, zincir kırıcı ve onarıcı olmak üzere dört ayrı şekilde etki ederler. Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Antioksidanlar

Antioksidanlar		
Endojen		Eksojen
Enzim olanlar	Enzim olmayanlar	
1) Süperoksit dismutaz 2) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) 3) Glutasyon S-Transferazlar (GST) 4) Katalaz (CAT) 5) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi 6) Hidroperoksidaz	1) Melatonin 2) Seruloplazmin 3) Transferrin 4) Myoglobin 5) Hemoglobin 6) Ferritin 7) Bilirubin 8) Glutasyon 9) Sistein 10) Metiyonin 11) Ürat 12) Laktoferrin 13) Albümin	1) Vitaminler * α -tokoferol (Vit E) * β -karoten(Pro-vit A) * Askorbik asit (Vit C) * Folik asit (folat) 2) İlaçlar * Ksantin oksidaz inhibitörleri -Allopürinol -Oksipürinol NADPH oksidaz inhibitörleri -Adenozin -Lokal anestezipler -Kalsiyum kanal blokerleri -NSAİD * Mannitol * Albümin *Demir selatörleri *Desferroksamin *Barbitüratlar *Sitokinler(IL-1, TNF) *N-asetil sistein(NAC) 3) Gıdalar

2.4 Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Koroner arter hastalığı nedeniyle iskemik olan miyokardın kan akımının normal haline getirilmesi İR hasarıyla sonuçlanır. Fakat iskemiden miyokardın korunması için de mutlak ön şart erken reperfüzyondur. Bununla birlikte reperfüzyondan Braunwald ve Kloner iki ucu keskin bir kılıç olarak söz etmiştir (19). Çünkü reperfüzyonun kendisi de iskeminin sebep olduğu miyokard hasarına ilave hasara sebep olabilir.

Miyokardiyal reperfüzyona ilk ilgi Jennings ve arkadaşları tarafından 1960'da ifade edilmiştir (59). İlk çalışma ise 1973'de Hearse ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada iskemik rat kalplerinde oksijene bağımlı enzim salınımının reperfüzyon hasarında önemli rolü olduğu belirtilmiştir (46). 1977'de, Bulkley ve Hutchins KABG cerrahisiyle sağlanan başarılı bir revaskülerizasyondan sonra gelişen miyokardiyal nekroz çelişkisini bildirmiştir (21).

2.4.1 İskemi-Reperfüzyon Hasarının Klinik Sonuçları

İR hasarı miyokardiyal stunning, reperfüzyon aritmisi, miyosit ölümü, endotelial disfonksiyon ve yeterli akım sağlanamamasını (no-reflow fenomeni) kapsayan mikrovasküler disfonksiyon olarak klinikte görünür (81).

Miyokardiyal Stunning

Miyokardiyal stunning miyokardiyal nekrozu kapsayan geri dönüşümsüz hasarın olmadığı, önceden iskemik olan dokunun reperfüzyonundan sonra devam eden geçici uzamış post iskemik mekanik disfonksiyon olarak tanımlanır (20). İlk kez Heyndrickx ve arkadaşları tarafından 1975'de tanımlanmıştır (52). Bu mekanik disfonksiyonun süresi iskeminin süresini fazlasıyla aşar (17). Köpeklerde 15 dakikalık iskemiden sonra, miyokardiyal fonksiyon 24 saat baskılanmış kalır. Bu durum iskemi sonrası perfüzyon-kontraksiyon uygunsuzluğu sonucu oluşmaktadır. Burada miyokard kan akımı normale dönmesine karşın kontraktıl fonksiyonlar hala şiddetli baskı altındadır (53).

Miyokardiyal stunning'in oluşumu ile ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır (3). En geçerli hipotezler oksidatif stres hipotezi ve Ca hipotezidir. Lokal SOR üretiminde artış ve aşırı hücre içi Ca artışı (Ca overload'u) söz konusudur.

Kalp cerrahisinde KPB sonrası kardiyoplejik arresi takiben gelişen global miyokardiyal iskemi sonrası oluşan stunning'ın 24-48 saat içinde tekrar geriye döndüğü kabul edilmektedir. Buradaki disfonksiyonda, iskemik periyodun süresi ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin derecesinin önemli olduğu kabul edilmektedir.

Reperfüzyon Aritmisi

İskemik bir periyottan sonra kalbin reperfüzyonu potansiyel olarak ölümcül aritmilere sebep olabilir (75). İnsanlarda, en sık rastlanan reperfüzyon aritmisi hızlandırılmış idioventriküler ritimdir (44). Oksijenden elde edilen serbest radikallerin ventriküler aritmilerin başlamasında anahtar bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (10, 78).

Miyosit Ölümü ve Nekroz

Miyokardiyum kardiyomiyosit ölümü ile sonuçlanmaksızın kısa süreli (15 dakikaya kadar) şiddetli total miyokardiyal iskemiye tolere edebilir. Koroner oklüzyon süresi 20 dakikayı geçerse doku nekrozu gelişmeye başlar. Doku nekrozu miyokardın subendokardiyal bölgesinden başlar ve subepikardiyal bölgeye doğru uzanır (65).

Endotelyal Disfonksiyon

İR sonuçları miyokard düzeyinde iyi bilinmesine rağmen koroner arter düzeyinde daha az bilinir. 1982'de, Ku ve ark. 90 dakikalık iskemiye takip eden 1-2 saatlik reperfüzyondan sonra koroner endotelyal disfonksiyonun ilk kanıtlarını göstermiştir (71).

Endotelyal disfonksiyon endotel-bağımlı vazokonstriktörlere cevabı abartırken, bozulmuş endotel-bağımlı vazodilatasyon olarak tanımlanır. Güçlü vazokonstriktörlerin üretimini artırması (Endotelin-1, serbest oksijen radikalleri gibi) koroner vazokonstriksiyonu artırır ve kan akımını azaltır. Ayrıca platelet ve nötrofil aktivasyonu ile karakterize olan protrombotik fenotipin görülmesini kolaylaştırır (81).

Endotelyal disfonksiyon iskemik dokunun reperfüzyonu sırasında erken ortaya çıkar. Reperfüzyonun başlangıcından sonra 2,5-5 dakika içinde, endotel fonksiyonları bozulur ve NO oluşumu azalır. 20. dk. civarında lökosit yapışkanlığı

artar ve lökositler endotele bağlanırlar. Nötrofiller endoteli geçerek reperfüze olan doku içine göç ederler. Aktifleştirilmiş nötrofiller sitotoksik ve kemotaktik maddeler salıverir (Sitokinler, IL-1b ve TNF-a, proteazlar, lökotrienler, serbest oksijen radikalleri gibi) (81). Deneysel çalışmalarda, endotelyal disfonksiyon reperfüzyondan sonra 4-12 haftaya kadar görülür (62, 89). Reperfüzyonsuz 2-3 saatlik iskemi döneminde endotel-bağımlı vazodilatör cevaplarda az bir değişiklik olur ve endotel hasarının histolojik kanıtı 4-6 saat sonraya kadar saptanamaz (5, 109).

2.4.2 İskemi-Reperfüzyon Hasarındaki Mekanizmalar

Serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi (77, 87, 113) ve hücre içi aşırı kalsiyum yüklenmesi veya yeniden dağılımının (1, 94) sebep olabileceği ileri sürülmüştü. Ancak bunlar tek başlarına reperfüzyon injürisinden sorumlu değildirler. Etkileyen başka faktörler de vardır. Bunlar renin-anjiyotensin sistemi, nötrofil aktivasyonu, platelet aktivasyonu ve kompleman aktivasyonudur (81).

2.4.3 İskemi-Reperfüzyon Hasarının Farmakolojik Tedavisi

Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak için farklı farmakolojik tedaviler denenmiştir. Bunların bazıları birçok etki mekanizmasına sahiptir ve birden çok kategoride sınıflandırılabilir(41). Bununla birlikte tedavi seçiminin, tedaviyi uygulama şeklinin ve zamanlamasının (iskemiden önce, reperfüzyondan önce, reperfüzyondan hemen sonra veya saatler sonra) kritik bir konu olduğu aşikardır.

Antioksidanlar

Birçok antioksidan (Tablo 2) çeşitli hayvan modellerinde kullanılmıştır. Süperoksit dismutazın köpeklerde İR hasarını azalttığı gösterilmiştir (79). Gao ve ark. glutasyonun İR hasarına karşı rat kalbini koruduğunu ve askorbik asit eklenmesinin glutasyonun bu etkisini artırdığını göstermişlerdir (38). Reiter ve Tan melatoninin İR hasarından koruyucu etkilerini gözden geçirmişlerdir (98).

Kalsiyum Antagonistleri

Hücre içindeki Ca konsantrasyonundaki artış kontraktıl filamentlerin aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır. Buna ilave olarak, artmış mitokondriyal Ca yeterli ATP'nin oluşturulamadığı mitokondriyal yetersizliğe sebep olur. Bundan dolayı anti

iskemik, negatif inotropik ve kronotropik etkilerinin dışında, Ca antagonistleri İR sırasında yararlı bir etkiye sahiptir.

Kroner ve ark. Diltiazem'in İR oluşturulan tavşan kalbinde mitokondriyal bütünlüğü ve fonksiyonları koruduğunu göstermişlerdir (84).

Na / H Değişirici İnhibitörleri

Na / H değişirici inhibitörler (cariporide) hücre içine Na akısını azaltır. Bunu takiben hücre içi aşırı Ca yükünü azaltır. Ayrıca H'nin hücre dışına akısını azaltır. Bu da ATP üretimi için faydalı olabilir.

ATP koruyucu etkisinden dolayı, Na / H değişirici inhibitörler kalp cerrahisi sırasındaki İR hasarını önlemede faydalıdır. GUARDIAN çalışmasında da yüksek riskli CABG cerrahisi geçiren hastalarda cariporide'in kardioprotektif olduğu ileri sürülmüştür (18).

NO-Donörleri

Azalmış NOS ve NO İR'u tanımlar. Bundan dolayı, NO-donörleri (örneğin organik nitratlar, sydnonimines, NONOates) tarafından fizyolojik NO düzeylerinin yeniden sağlanması mantıksal bir tedavi yaklaşımı olabilir.

Klinik bir çalışmada, ön kolda İR'un meydana getirdiği endotelial disfonksiyonda 15 dakika süresince 20mg/dk'dan L-arginin verilmesinin faydalı etkisi gösterilmiştir (92). Lerman ve ark. 6 ay oral L-arginin verilen hastalarda küçük koroner damarlarda endotelial fonksiyonların düzeldiğini göstermişlerdir (72). Jones ve ark. endotelial NOS'un aşırı sunumunun farelerde miyokardiyal İR hasarını azalttığını göstermişlerdir (60).

Kontraktilite İnhibitörleri

Hiperkontraktür gelişimi geçici kontraktil inhibisyon veya kontraktil miyoflamentlerin duyarsızlaştırılması ile önlenabilir. Bu da hücre içindeki Ca miktarını azaltarak veya cGMP'nin düzenlenmesi ile sağlanır. Uzamış iskemiden sonra cGMP düzeyleri miyokard hücresinde azalır. ANP, urodilatin (natriüretik peptid ailesinin bir üyesi) kullanımı ile cGMP düzeyleri artırılır (56).

Adenozin veya Adenozin Reseptör Agonistleri

Adenozin reseptör agonistleri serbest radikal üretimi ve nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonundan sorumlu görünür(81). Adenozin, aynı zamanda mitokondriyal ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak anti-iskemik etkiye sahiptir(33). Ayrıca farmakolojik ön koşullamaya neden olur.

Anjiotensin-Converting Enzim (ACE) İnhibitörleri

Hayvan deneylerinde, ACE inhibitörlerinin ventriküler fibrilasyon eşiğini artırdığı, fibrilasyon episodlarını ve ventriküler taşikardi sayısını azalttığı gösterilmiştir. ACE inhibitörleri aynı zamanda miyokardiyal infarkt alanını azaltırlar. Quinapril'in, iskemi-reperfüzyondaki rat kalbinde, miyokardiyal apoptozisde inhibisyon etkisi gösterilmiştir (68).

Kompleman Sistem İnhibitörleri

C1 esteraz inhibitörü (52), C5a'ya karşı monoklonal bir antikor ve C5a reseptör antagonisti tarafından kompleman sisteminin inhibisyonu miyokardiyal İR'u takip eden infarkt büyüklüğünü azaltır. Fitch ve ark. CABG geçiren hastalara insan anti-C5 antikorunu verildiği zaman, postoperatif miyokardiyal injüri, kavramsal zarar ve kan kaybının azaldığını göstermişlerdir (36).

Endotelin-1 Reseptör Antagonistleri

Bosentan Endotelin-1 reseptör antagonistidir. Hipoksik miyokardın reoksijenizasyonu sırasında, Bosentan kullanımı apoptotik miyosit sayısını azaltır ve miyokardın fonksiyonel iyileşmesini düzeltir (88). Bu etkilerinin muhtemel mekanizmaları vazospazmı azaltma, lökosit arbuluculu hasarı azaltma ve NO yolunun tesirini artırmadır.

Glikoz-İnsülin-Potasyum Solüsyonları

Glikoz-insülin-Potasyum (GIK) solüsyonları miyokardiyal glikoz alımını artırmak yolu ile aerobik miyokardiyal metabolizmayı artırır. Sirküle eden serbest yağ asitlerinin seviyesini düşürerek toksik etkilerini azaltır. Mannitole benzer bir etki mekanizması ile hücrelerin küçülmesine neden olur. İntrasellüler Ca'u artırarak miyokardiyal kontraktiletiyi güçlendirir.

Statinler

Statinler, lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, İR'da akut tedavide rol alırlar. Doza bağımlı olarak infarkt alanını azaltırlar. Nötrofillerin ekstrasvazasyonunu ve aktivasyonunu önlerler. Ayrıca endotelial disfonksiyon ve kardiyak kontraktıl disfonksiyonda yararlı etkiye sahiptirler (81).

Trimetazidin

Trimetazidin anti-iskemik bir ajandır ve spesifik yağ asidi oksidasyonunu inhibe eder.

Platelet İnhibitörleri

Asetilsalisilik asit, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (Abciximab, Tirofiban - Aggrastat)

Aprotinin

Aprotinin (Trasyolol) non-spesifik serin proteaz inhibitörüdür. Kalp cerrahisine eslik eden kan kaybını azaltmak için kullanılır. Anti-inflamatuar özellikleri vardır. İR hasarından korumayı sağlayabilir. Ratlarda yapılan bir çalışmada, miyokardiyal İR'da sistolik fonksiyonları koruduğu, apoptozisi azalttığı ortaya konmuştur (95).

ATP Duyarlı Potasyum Kanal Açıcılar

ATP duyarlı K kanalları normal olarak hücre içi ATP tarafından inhibe edilirler ve enerji tüketimi sırasında açılırlar(107). K-ATP kanal açıcılar (Nicorandil, Cromakalin, pinacidil gibi) iskemik ön koşullama sağlayarak miyokardı İR hasarından korurlar. Bu ajanlar hücre membranının hiperpolarizasyonuna neden olmakta ve kardiyak arreste yol açmaktadırlar.

Diğerleri

B6 vitamini metaboliti (Piridoksal-5-fosfat), Na / Ca deęiştirici inhibitörleri, Nötrofil inhibitörleri

2.5 Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Korunma

Açık kalp cerrahisi KPB tekniği uygulanarak gerçekleştirilmektedir. Böylece KPB sırasında miyokard global iskemik hasara maruz kalır. Miyokardın İR

hasarından korunması açık kalp cerrahisindeki başarının en önemli anahtarıdır. Bunun için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır.

- 1- Non kardiyoplejik teknikler
 - Fibrilasyon ile aralıklı kros klemplere
- 2- Sistemik hipotermi ve elektik fibrilatör arrest
- 3- Kardiyoplejik teknikler
 - Soğuk kristaloit kardiyopleji
 - Soğuk kan kardiyoplejisi
 - Sıcak kan kardiyoplejisi
 - Kardiyoplejinin verilme yolları (antegrad, retrograd yol)
- 4- İskemik preconditioning (ön koşullama)
- 5- Farmakolojik yaklaşımlar
 - Antioksidanlar
 - Kalsiyum kanal blokerleri
 - Nitrik oksit
 - Adenozin
 - Na / H deęiřtirici inhibitörleri (cariporide)
 - Aprotinin (Trasylol)
 - Metilprednisolon (Prednol)
 - Glutamat-Aspartat
 - Glikoz-insülin-potasyum solüsyonları
 - ATP duyarlı potasyum kanal açıcıları (Pinacidil)
 - ACE inhibitörleri

Miyokardı İR hasarından korumak için kullanılan ilaçların uygulama yönteminin, zamanlamasının ve miktarının ne olacağı konusundaki sorular halen tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Günümüzde, bu konuyla ilgili klinik ve deneysel çalışmalar devam etmektedir.

2.6 İskemi-Reperfüzyon Hasarında Kalsiyumun Rolü

Ca, normal hücre metabolik fonksiyonları için gerekli bir katyondur. En önemli rolü düz, çizgili ve kalp kasının kasılmasında oynar. Hücre içerisindeki serbest Ca konsantrasyonu, hücre dışındaki Ca konsantrasyonundan 10.000 kat daha azdır (84). Bu gradiyenti membrandaki pompalar ve intrasellüler depolar sağlar.

Ca kanalları zarlardaki işlevsel deliklerdir. Ca açılınca Ca elektrokimyasal gradiyente göre hareket eder (99). Ca kanalları ikiye ayrılmaktadır. Voltaja bağlı kanallar transmembranöz voltaj değişiklikleri ile açılırlar. Reseptöre bağlı kanallar ise beta reseptörlerinin uyarılması sonucunda hücre içi cAMP artışının protein kinazları aktive etmesiyle açılırlar (91).

Voltaja bağlı kanallar da 3 tipe ayrılır: T (transient = geçici), L (uzun süreli) ve N (nöronal) kanallar. T ve L kanalları kalp kası ve düz kasta yer alırken, N kanalları yalnızca nöronal dokuda vardır (99).

Sitozoldeki Ca artışı sarkoplazmik retikulumu uyararak bol miktarda Ca'un hücre içine salınmasına neden olur. Sitozoldeki Ca troponine bağlanır, troponinin kontraktıl aparat üzerindeki inhibitör etkisi kalkar ve aktin-miyozin etkileşmesiyle kasılma gerçekleşir (84).

Hücre içerisinden Ca çıkışı ise;

- 1) Na - K değişimi ile
- 2) Na⁺ - K - ATP'az pompası ile
- 3) Ca - ATP'az pompası ile sağlanır ve kas gevşemesi oluşur (91).

Hücre dışına Ca çıkışı enerji gerektirir. İskemi sonucunda yüksek enerjili fosfat üretimi azalır, tüketimi devam ettiğinden hücre içi fonksiyonlar kısıtlanmaktadır. Böylece Ca'un hücre dışına çıkışı azalarak hücre içerisinde Ca birikimi gerçekleşir. Ayrıca reperfüzyonun erken fazında salınan SOR' lerinin yol açtığı lipid peroksidasyonu Ca homeostazını bozmaktadır. Sarkolemma' nın lipid peroksidasyonu Ca'a miyosit'in permeabilitesini artırır, hücreden Ca atılımını zorlaştırır, hücrenin Na'a permeabilitesini artırıp Na - Ca değişimiyle intrasellüler Ca'un daha fazla artmasına neden olur (66).

Sonuçta artan hücre içi Ca'un bazı önemli etkileri vardır (85);

- 1) Sitozoldeki Ca aşırı yükü oksiradikal üretimini artırır,
- 2) Artmış sitozol Ca'u miyofibrilleri desensitize eder,
- 3) Sitozoldeki Ca'un kontrolsüz artışı doku proteazları ve fosfolipazları aktive edebilir, membran yapısını ve miyofibriler kompleksleri bozar.

Ca ve SR mekanizmaları birbirinden ayrı mekanizmalar değil aynı fenomenin iki yüzüdür. SR' ler membran disfonksiyonuna ve Ca redistribüsyonuna yol açarken,

Ca birikimi SR'lerin başlattığı hasarı artırabilir hatta SR üretimini kolaylaştırabilir (56).

Hem Ca'un hem de Ca kanal blokerlerinin uygulanmasının iskemik kalpte kontraktıl fonksiyonları iyileştirdiği savunulmuştur. Bu durum Ca paradoksu olarak bilinmektedir. Bu çelişki Opie ve ark.'nın geliştirdiği iki faz modeli ile açıklanmaktadır. Buna göre Faz I'de (iskemi ve erken reperfüzyon) intrasellüler Ca artarken, Faz II'de (geç reperfüzyon) başlangıçta yüksek, daha sonra normal veya azalmış, Ca saptanabilir. Bu durumda hücre içi Ca'un yüksek olduğu Faz I ve IV'de Ca uygulanması zararlı, geç reperfüzyonda ise yararlı olması gerekmektedir. İntrasellüler Ca' un yüksek bulunduğu Faz I'den önce Ca kanal blokeri uygulanması ya da Ca artışı engellenerek miyokard fonksiyonu iyileştirilebilir (3).

Miyokard iskemi-reperfüzyon hasarında Ca kanal blokerlerinin çeşitli etki mekanizmaları ile yararlı oldukları savunulmuştur (51, 100);

- 1) Nabız, afterload, preload ve miyokard kontraktilesini azaltarak yüksek enerjili fosfat depolarının korunması ve O₂ tüketiminde azalma,
- 2) Koroner vazodilatör etki ile iskemik alana O₂ sunumunda artma,
- 3) Koroner kollateral dolaşımda artma,
- 4) iskemiye bağlı Ca yüklenmesinin önlenmesi,
- 5) Mitokondriyal yapı ve fonksiyonun korunması,
- 6) Ca'un ATP'az, lipaz ve proteazları uyarmasını engellemesi,
- 7) Lipit peroksidasyonunun önlenmesi.

2.7 Magnezyum

Mg, K'dan sonra vücutta en fazla bulunan intrasellüler katyondur. Hücre fizyolojisi ve biyokimyasında önemli rolü vardır. Mg birçok metabolik işlemin aktivatörü olarak gereklidir. 70 kg'lık bir yetişkin vücudu 24 – 28 g Mg içerir. Bu miktarın yalnızca %1 kadarı ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır (27).

Serumda Mg'un normal konsantrasyonu yaklaşık 0.8 – 1.1 mmol/L (1.6 - 2.2 mEq/L)'dir. Serum Mg'unun %55'i iyonize, %30'u proteinlere bağlı ve %15 kadarı da bileşikler halinde bulunur. Hücre içi Mg'un yaklaşık %60'ı mitokondrielerde bulunur. Ancak % 5 – 10 gibi bir bölümü serbest iyon olarak sitoplazmada yer alır (73).

Klinik çalışmalar vücuttaki Mg miktarının yaş ile değiştiğini göstermiştir. Dokulardaki Mg oranı bebeklikten erişkin döneme geçişte iki katına çıkmaktadır. Ayrıca, serum Mg seviyesi gün boyu değişiklik göstermekte ve sabahları akşama oranla daha düşük düzeylerde ölçülmektedir

2.7.1 Fizyolojik Özellikleri

Mg pozitif yüklü iki değerli iyon olarak, negatif yüklü iyonlarla kompleks oluşturur. Mg'un birçok biyolojik etkisi şelat oluşturma özelliğine bağlanmaktadır.

Mg 260 kadar enzimin kofaktörüdür ve özellikle enerji temin eden veya depolayan hemen hemen bütün metabolik reaksiyonlar için gereklidir.

Mg özellikle enerjinin sağladığı oksidatif fosforilasyon gibi metabolik işlemlerde önem kazanır. Mg olmadan vücutta enerji dönüşümü olamaz.

Mg fizyolojik Ca antagonistidir.

Ca ve fosfolipitlerle birlikte hücre geçirgenliğinin düzenlenmesinde önemli rol oynar.

Nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder.

WHO (Dünya Sağlık Teşkilatı) günlük Mg ihtiyacını 300 mg olarak belirlemiştir. Bu ihtiyaç hamilelik, emzirme ve şiddetli stres altındaki kişilerde artmaktadır.

2.7.2 Farmakoloji

Mg sadece önemli fizyolojik işlevler için gereken esansiyel bir element değil, aynı zamanda uygun farmakolojik özelliklere sahip güçlü bir ilaçtır.

Mg'un farmakodinamik profili; Ca'ü antagonize etmesi ve membran stabilize edici etkisi yanında, transmitter salınımını inhibe edici etkisi ile açıklanır.

Deneysel çalışmalar ekstrasellüler Mg konsantrasyonundaki bir artışın membran stabilizasyonunu sağladığını göstermiştir. Bu hiperpolarizasyon, intrasellüler ve ekstrasellüler K difüzyon gradiyenti değişmese de meydana gelir. Etki mekanizması ekstrasellüler membran yüzeyleri üzerindeki fosfolipidlerin negatif bağlanma bölgelerinin nötralizasyonuna dayanır. Mg iyonlarının bu etkileşimi membran stabilizasyonunu sağlar ve bunun sonucu olarak membran akışkanlığında azalma meydana gelir.

Mg fizyolojik Ca antagonistidir. Bağlanma bölgelerinde yarışmalı olarak Ca'un yerini alır ve Ca'un hücre içine girişini inhibe eder. Aynı zamanda Ca pompasını aktive ederek Ca'un hücre içinden çıkışını hızlandırır ve böylece Ca antagonisti etkisini şiddetlendirir.

Mg vücuttaki elektriksel uyarıları ileten nörotransmitterlerin (adrenalin ve noradrenalin) salınımını inhibe ederek, dolaylı yoldan uyarı iletimini baskılamış olur.

İyon pompaları da denilen Na / K ve Ca ATPaz'lar ile ilgili olarak membran yapısında Mg bulunur. Kofaktör olarak Mg bulunmazsa, ATP nin ADP ve fosfata parçalanması ile elde edilen enerji sağlanamaz. Bu enerji iyon pompaları için gereklidir. Mg, adenzinden sonra en güçlü, doğal vazodilatördür. Periferik damarlar üzerine direk etki ile kan akışını arttırmaları ve antianjinal etki gösterir (55).

Mg'un absorpsiyonu esas olarak ince barsaklarda olur. Absorpsiyon derecesi konsantrasyona ve Mg bileşiğinin tipine göre değişir.

Aşağıdaki faktörler Mg absorpsiyonunun azalmasına neden olur;

- Ca ve P miktarı yüksek olan yiyecek ve içecekler,
- Proteinden zengin diyet,
- Yağ oranı yüksek diyet,
- Alkol,
- Tetrasiklinler.

Absorpsiyon ya aktif transport ya da sadece yüksek konsantrasyon durumunda diffüzyonla gerçekleşir. Enteral absorpsiyondan sonra serumda yarılanma ömrü 4-5 saattir. I.V. uygulamadan sonra plazma yarılanma ömrü 5–10 dakika olarak bildirilmiştir.

Mg atılımı büyük oranda böbreklerden olur. Safra yolu ve ter bezleri ile atılım oranı azdır. İstisnai olarak yüksek performans atletleri ter ile yüksek oranda Mg atarlar (111).

2.7.3 Magnezyum Eksikliği

Mg metabolizmasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir. Hipomagnezemi, plazma magnezyum konsantrasyonunun 0.8 mmol/L'nin altına düşmesidir. Çalışmalar Mg konsantrasyonunun hastaların %10 kadarında %0.7 mmol/L altına düştüğünü göstermiştir (101).

Amerika Kemik ve Mineral Araştırma Grubu, Amerika'daki hastanelerde bulunan hastaların %10'unda, yoğun bakım hastalarının ise %65'inde Mg eksikliği olduğunu belirtmektedir (73).

Holtmeir'e göre, hipomagnezeminin sonuçları 4 gruba ayrılır(Tablo 2.3).

Serum Mg'u kantitatif miktar tayininde atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılır. 0.8 – 1.1 mmol/L normal değerlerdir (37). 0.8 mmol/L altındaki değerler hipomagnezemi gösterir ve Mg replasmanı gerekir.

Tek başına serum Mg tayini hipomagnezemi tanısı için yeterli değildir. Çünkü yetersiz Mg alındığı durumlarda serum düzeyindeki düşüşler kemik ve dokulardaki stoklardan kompanse edilir.

İdrarla Mg atılımının incelenmesi ile de Mg metabolizmasındaki dengesizlik saptanabilir. 24 saatlik idrarda normal atılım 4.3–6.4 mmol/L' dir.

Tablo 2.3: Holtmeir'e göre magnezyum eksikliğinin klinik semptomları.

Serebral semptomlar	Visseral semptomlar	Kardiyak semptomlar	Musküler–Tetanik semptomlar
Artan hassasiyet, Yorgunluk, Anksiyete, Depresyon.	Bulantı, Kusma, Gastrointestinal kramplar, Uterus spazmları.	Aritmi, Taşikardi, Anjina pectoris, Dijitallere karşı hassasiyetin artması.	Tremor, Parestezi, Karpopedal spazm, Tetani nöbetleri

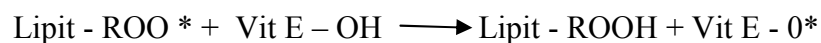
2.8 Askorbik Asid

Antioksidanlar, substratların oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen maddelerdir. Normal metabolizmada devamlı olarak SR'ler oluştuğu için tüm aerobik hücreler bunların zararlı etkilerine karşı koruyucu mekanizmalar geliştirir ve aerobik fizyolojik koşullarda miyokard da oluşan oksijen SR'leri ile antioksidanlar arasında bir denge vardır.

Antioksidanlar ya SR prekürsörlerini ortamdan uzaklaştırıp, katalizörleri inaktive ederek önleyici rol oynarlar ya da başlayan oksidasyon zincirini kırarak etki gösterirler (28). Bu antioksidanlar hücre içerisinde, membranda ve ekstraselüler olarak yer almaktadırlar.

Hücre içerisinde yer alan SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler temel antioksidan mekanizmalardır. SOD süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü katalize etmektedir. Oluşan hidrojen peroksit de iki enzim tarafından metabolize edilir. İlk enzim olan katalaz'ın miyokardiyal doku konsantrasyonu düşüktür (77). İkinci enzim olan glutatyon peroksidaz ise miyokardiyal dokuda yüksek konsantrasyonda bulunur ve hem sitozol hem de mitokondride yerleşmiştir. Glutatyon peroksidaz insan vücudunda kofaktör olarak selenyum gerektiren tek enzimdir. Bu enzim indirgenmiş glutatyonun hidrojen peroksit ile reaksiyonunu katalizlemektedir (87).

Bu enzimler haricinde önemli rol oynayan diğer iki önemli antioksidan vitamin E (α -tokoferol) ve askorbik asittir (Vitamin C). Vitamin E lipofilik olduğundan hücre membranında lokalize iken, askorbik asit hidrofilik karakteriyle plazma ve sitozolde yer alır (28, 77). Vitamin E oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri ile reaksiyona girerek bu grupları nötralize eder. α -tokoferol'deki -OH grubu peroksil ve alkoksil radikalleri ile birleşerek çok az reaktif özelliği olan tokoferil radikalini oluşturur.

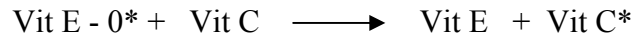


Lipit - ROO * : Peroksil radikali

Lipit-ROOH : Lipit peroksidi

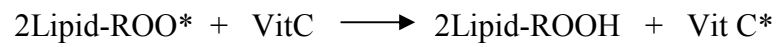
Vit E- O * : Tokoferil radikali

Oluşan tokoferil radikali askorbik asit ile reaksiyona girerek yeniden α -tokoferol'e dönüşür.



Vit C* : Dehidroaskorbat radikali (DHA)

Askorbik asit olmadan da Vit E'nin dönüşümünü tamamladığı gösterilmiştir (35). Bu nedenle askorbik asidin vitamin E dönüşümündeki rolü antioksidan etkisinin yalnızca bir bölümünü oluşturmaktadır, Askorbik asidin asil antioksidan etkisini peroksil radikallerini hızla indirgenmesi oluşturur.



Bu mekanizmaların haricinde ekstraselüler olarak yer alan transferin, laktoferrin ve albümin gibi proteinler de transizyon metallerini bağlayarak radikal reaksiyonlarında yer almaları önlerler (28, 77, 87).

Bazı sentetik ajanların da antioksidan özellikleri olduğu belirlenmiştir. Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol hipoksantin'in ksantine dönüşümünü engelleyerek süperoksit anyonu oluşumunu bloke etmektedir. KPB sırasında uygulanan allopürinol'un antioksidan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (86). Deferoksaminin de serbest demiri bağlayarak antioksidan etki ile lipid peroksidasyonunu engellediği ileri sürülmüştür (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda koroner arter hastalığı nedeniyle elektif koroner arter by pass greft (CABG) operasyonu planlanan 30 hasta üzerinde gerçekleştirildi (Tablo 3.1, 3.2). Çalışma için Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 30,6,2009 tarihi 60 sayılı kararı ile onay alındı.

Fiziksel özellikleri NYHA (New York Heart Association) klasifikasyonuna göre sınıf I, II veya III'e uyan, 44 ile 75 yaş arasında (ort. 63.86 ± 8.59), ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40 veya üzerinde olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Operasyon öncesinde Ca kanal blokeri veya antioksidan özelliği olduğu bilinen medikasyon kullanan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hastalar koroner arter lezyonlarının dağılımı, ventrikül fonksiyonları, yaş ve cinsiyet açısından randomize olarak seçilen 10'ar hastadan oluşan 3 gruba ayrıldı.

Kardiyak ilaçlarını operasyon gününe kadar almaya devam eden hastaların tümünde premedikasyon ve anestezi yöntem standart uygulandı. Operasyondan önceki gece diazepam 10 mg tb, p.o.; operasyondan 1 saat önce diazepam 10 mg tb, p.o. ve morfin sülfat amp. 0.1 mg/kg, İ.M. ile premedikasyon uygulandı. Operasyon salonuna alınan hastalara sublingual 5 mg isosorbit dinitrat verildi. Hastalar operasyon salonuna alındığında EKG monitörizasyonu başlatıldı ve D2 – V5 derivasyonları operasyon süresince devamlı olarak Datex-Ohmeda S/5 ile izlendi. Aynı zamanda iskemi takibi için ST-T segment analizi yapıldı.

Antekübital bölgedeki venlerden 16 G branül ile damar yolu açıldı. Preoperatif dönemde Allen testi yapılmış. olan nondominant koldan lokal anestezi uygulanarak radyal arter kanülü yerleştirildi ve indüksiyona başlamadan önce invaziv arter basınç monitörizasyonu sağlandı.

İndüksiyon başlangıcında laringoskopi ve endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı azaltmak için 1 mg/kg IV lidokain uygulandıktan sonra anestezi indüksiyonu 8 µgr/kg fentanyl, 0.15 mg/kg midazolam ve 0.1 mg/kg pankuronyum bromid ile tamamlandı. Tam gevşeme oluştuğunda orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi 5-10 µgr/kg/saat dozunda fentanyl infüzyonu ve %0.2-1.5 isofluran + %50 hava-oksijen karışımı inhalasyonu ile sağlandı.

Tablo 3.1 K, C,CM grupları hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Hasta No	K grubu (n=10)				C grubu (n=10)				CM grubu (n=10)			
	Yaş (yıl)	Cinsiyet (E/K)	NYH A sınıfı	EF (%)	Yaş (yıl)	Cinsiyet (E/K)	NYH A sınıfı	EF (%)	Yaş (yıl)	Cinsiyet (E/K)	NYH A sınıfı	EF (%)
1	69	E	II	51	65	E	II	45	71	E	II	53
2	69	E	III	50	54	E	II	50	57	E	I	41
3	53	E	III	49	75	K	III	41	73	E	II	54
4	70	E	II	50	71	E	I	44	49	E	II	45
5	65	E	II	61	71	E	II	46	65	K	I	57
6	62	K	II	40	55	E	II	62	44	E	II	68
7	45	E	I	45	70	E	II	45	59	E	III	59
8	67	E	II	48	71	E	III	44	64	E	II	41
9	70	K	II	41	73	K	II	55	55	K	II	43
10	73	E	II	56	62	E	II	51	69	E	II	46

Tablo 3.2. K, C, CM grupları hastalarının demografik verileri

	K Grubu (n=10)	C Grubu (n=10)	CM Grubu (n=10)
Olgu sayısı	10	10	10
Yas (yıl)	64.3 ±8.8	66.7 + 7.4	60.6 ±9.5
Cinsiyet (E/K)	8/2	8/2	8/2
VYA(m2)	1.77 ±0.16	1.85 ±0.19	1.84 + 0.14
NYHA(I/II/III)	0/8/2	2/7/1	1/8/1
EF (%)	46.5 ±10.7	49.5 + 11.5	47.0 ±4.21

İndüksiyon dönemi tamamlandıktan sonra tüm hastalara steril şartlar altında sağ vena jugularis internal yoluyla 7F, 3 lümenli santral venöz kateter (Biometrix B.V. 7 F x 20cm) yerleştirildi ve operasyon süresince santral venöz basınç devamlı olarak izlendi.

Nöromusküler blokajın idamesi için KPB başlangıcında 0.05 mg/kg pankuronyum bromid pompa rezervuarına eklendi ve enfluran inhalasyonu sonlandırıldı.

KPB başlamadan önce aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT) 450 saniyenin üzerinde sağlanacak şekilde heparinizasyon uygulandı.

Operasyonda arter kanülasyonu asenden aortadan, venöz kanülasyon ise sağ atriyal apendiksten two-stage kanül ile yapıldı. Bütün kardiyopleji dozları aortik root'a yerleştirilen kanülden antegrad olarak verildi. Tüm hastalarda JUSTRA membran oksijenatör ile nonpulsatil perfüzyon yapılarak KPB gerçekleştirildi.

KPB başlangıcında bütün hastalara ısı 28°C'ye ulaşana kadar ılımlı sistemik hipotermi uygulandı. Miyokard korunması için aralıklı hiperpotasemik kan kardiyoplejisi kullanıldı. Diastolik kardiyak arrest sağlandıktan sonra 5 ml/kg soğuk kan kardiyoplejisi ile devam edildi. Her 20 dakikada bir 5 ml/kg soğuk kan kardiyoplejisi verildi. Kros klemp kaldırılmadan önce kontrollü reperfüzyon sağlamak amacıyla 10 ml/kg hot shot uygulaması yapıldı. Kros klemp kaldırıldıktan sonra kalbin tekrar kontraksiyonlarının başlangıcında aritmi varlığı kaydedildi. Tüm hastalara operasyon sırasında antioksidan etkisi olduğu bilinen hiçbir ilaç uygulanmadı.

KPB'in sonlandırılmasıyla heparin nötralizasyonu için 1.3/1 oranında protamin sülfat infüzyonu uygulandı.

Gruplardan biri (K grubu) kontrol grubu olarak takip edilirken diğer bir gruba (C grubu) indüksiyondan sonra 50 mg/kg IV askorbik asit (Vitabiol C 500 mg ampul, İE ULAGAY) verildi. 3. Gruba (CM grubu) indüksiyondan sonra 50 mg/kg IV askorbik asit ve 30 mg/kg magnezyum (magnezyum sülfat %15, BİOFARMA) kombine verildi.

MDA düzeyi için kan örnekleri ise aşağıdaki zamanlarda alındı:

MDA1 - İndüksiyondan önce arter kanülünden

MDA2 - Kros klemp kaldırılmadan hemen önce arter kanülünden

MDA3 - Protamin infüzyonu sonlandıktan 5 dk. sonra arter kanülünden Hastaların hemodinamik durumlarının değerlendirilmesi için insizyon öncesinde (1), KPB' a girmeden önce (2), protamin infüzyonundan 5 dk. sonra (3) ve postoperatif 2.saatte (4) ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), kaydedildi.

Preoperatif dönemde ve operasyondan 2 saat sonra kreatin kinaz-MB fraksiyonu (CK-MB) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri için venöz kan örneği alındı.

MDA düzeyi Satah ve Yagi'den modifiye edilen spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizi Osmangazi Üniversitesi İstatistik Bölümünde yapıldı. Analizler için SPSS for Windows 1.5 0 kullanıldı. Veriler mean \pm SD olarak özetlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ile test edildi. Grup ortalamalarındaki farklılığın belirlenmesinde ANOVA (Varyans Analizi) kullanıldı. Farklı grupların belirlenmesinde POSTHOC testlerinden Tukey testi kullanıldı. Yalnız gruplar arası NYHA sınıfı karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi ve aritmi varlığının karşılaştırılması için de Fischer'in exact testi uygulandı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Üç grup arasında yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı (VYA), NYHA sınıfı, EF, operasyon süresi, KPB süresi, kros klemp süresi ve uygulanan greft sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve intraoperatif parametreler

	K Grubu (n=10)	C Grubu n=10)	CM Grubu n=10)
Op. süresi (dk)	358.0 ±55.9	351.0 ±55.6	315.0 + 57.2
KPB süresi (dk)	127.2 + 39.4	132.9 ±32.1	127.6 ±33.1
kros klemp süresi	70.9 ±26.9	85.0 ±28.2	81.4±23.1
Greft sayısı	3.7±0.4	3.8 ±0.4	3.5 ±0.8

Gruplara ait preoperatif CK-MB (CK-MB1) ve postoperatif CK-MB (CK-MB 2) düzeyleri ile preoperatif LDH (LDH1) ve postoperatif LDH (LDH2) düzeyleri Tablo 4.2.'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Gruplara ait CK-MB ve LDH düzeyleri (ort ± SD)

(* $p<0.001$ (Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında))

	K Grubu (n=10)	C grubu (n=10)	CM grubu (n=10)
CK-MB 1 (Ü/L)	16.90 ± 4.05	17.80 ± 6.32	17.30 ± 4.59
CK-MB 2 (Ü/L)	64.00 ± 8.30 *	73.10 ± 19.89 *	69.32 ± 15.43 *
LDH 1 (Ü/L)	418.2 ± 124.3	486.2 ± 114.1	497.8 ± 182.7
LDH 2 (Ü/L)	992.1 ± 225.1 *	1013.0 ± 306.9 *	1037.2 ± 256.6 *

Her üç grupta postoperatif 2.saatte elde edilen CK-MB ve LDH düzeyleri, preoperatif düzeylere oranla istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı artış gösterdi ($p<0.001$). Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif CK-MB ve LDH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da CM grubunda her iki enzim düzeyi de K ve C gruplarına göre daha düşük bulundu (Şekil 4.1., 4.2.).

Alınan arteriyel kan örneklerinden elde edilen preoperatif ve peroperatif MDA değerleri Tablo 4.3. ve Şekil 4.3.'de görülmektedir.

Tablo 4.3. Gruplara ait MDA değerleri (ort±SD)

(& $p<0.05$ K grubu ile karşılaştırıldığında)

(* $p<0.05$ MDA1 değeri ile karşılaştırıldığında)

(α $p<0.05$ MDA2 değeri ile karşılaştırıldığında)

	K Grubu (n=10)	C grubu (n=10)	CM grubu (n=10)
MDA 1	2.00 ± 0.34	2.56 ± 0.96 &	2.36 ± 0.55
MDA 2	3.44 ± 0.88 * α	2.32 ± 0.74 &	2.55 ± 0.62 &
MDA 3	3.64 ± 0.81 * α	2.73 ± 0.61 &	2.72 ± 0.68 &

K grubunda kros klemp kalkmadan alınan MDA2 değeri ve protamin infüzyonundan sonra elde edilen MDA3 değeri, MDA1 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). C ve CM gruplarında ise arteriyel kan örneklerinden elde edilen MDA değerleri grup içerisinde karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark belirlenmedi ($p>0.05$).

C ve CM gruplarında elde edilen MDA 2 ve MDA 3 değerleri K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$).

Kros klemp kalktığıında müdahale gerektiren aritmi K grubunda 6, C grubunda 3, CM grubunda ise 1 hastada gözlemlendi. Yalnız K ile CM grupları arasında istatistiksel anlamlı fark belirlendi ($p<0.05$) (Şekil 4.4).

Üç grupta insizyon öncesinde (1), KPB'a girmeden önce (2), protamin infüzyonundan 5 dakika sonra (3) ve postoperatif 2.saatte (4) elde edilen hemodinamik ölçümlerin sonuçları Tablo 4.4 Şekil 4.5 Şekil 4.6'de görülmektedir.

Üç grup elde edilen hemodinamik değerler açısından benzer değişiklikler gösterdi ve bu açıdan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

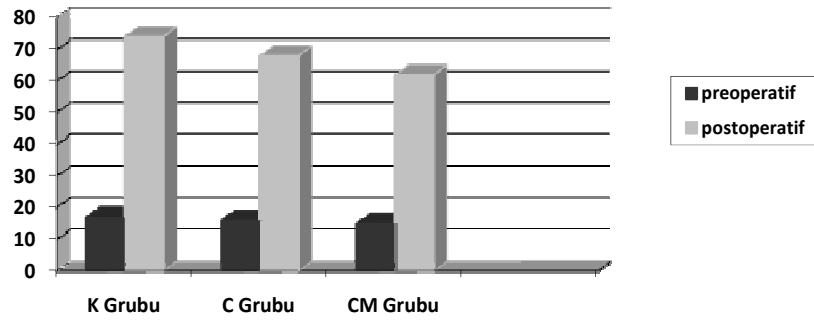
Tablo 4.4. Üç grupta elde edilen hemodinamik ölçümler (ort \pm SD)

(* $p<0.05$ 1. Değer ile karşılaştırıldığında)

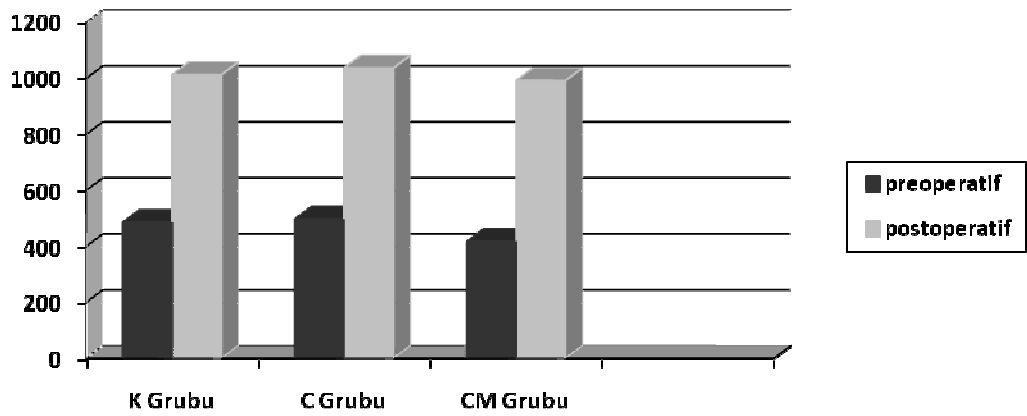
(& $p<0.05$ 2.değer ile karşılaştırıldığında)

(ⁿ $p<0.05$ 3.değer ile karşılaştırıldığında)

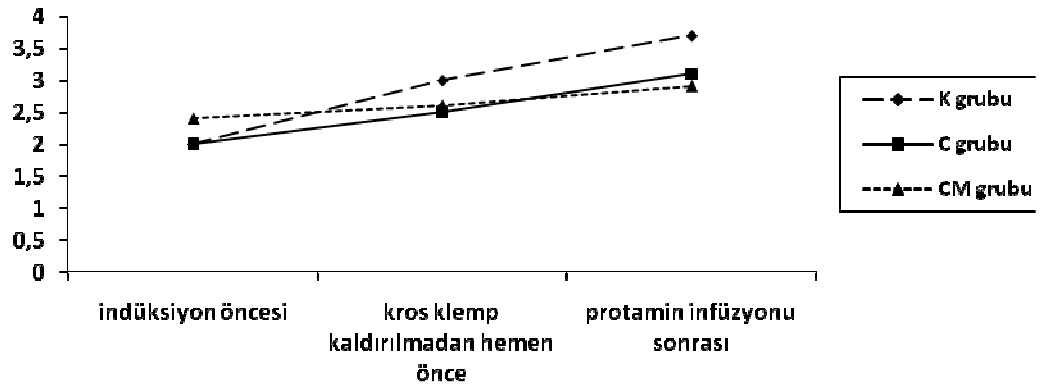
	K Grubu (n=10)	C Grubu (n=10)	CD Grubu (n=10)
OAB 1 (mmHg)	81.20 + 19.75	68.30 \pm 10.07	72.10 + 8.86
OAB2	73.90 + 9.31	74.40 \pm 11. 42	74.30 + 12.48
OAB 3	66.40 + 5.13 *	65.80 \pm 9.25	68.30 \pm 6.73
OAB 4	78.00 \pm 8.68	70.10 \pm 6.98	73.70 \pm 9.65
KAH 1 (vuru/dk)	70.9 \pm 13. 8	66.9 \pm 16.0	72.6 \pm 11.8
KAH2	81.9 \pm 16.6	77.5 \pm 15.2	86.2 + 13.2 *
KAH3	88.1 \pm 19.2 *	93.0 \pm 19.1 * &	86.8 \pm 10.8 *
KAH 4	93.1 + 18.7 *	99.5 \pm 16.4 * &	100.4 \pm 16.4 * & ⁿ



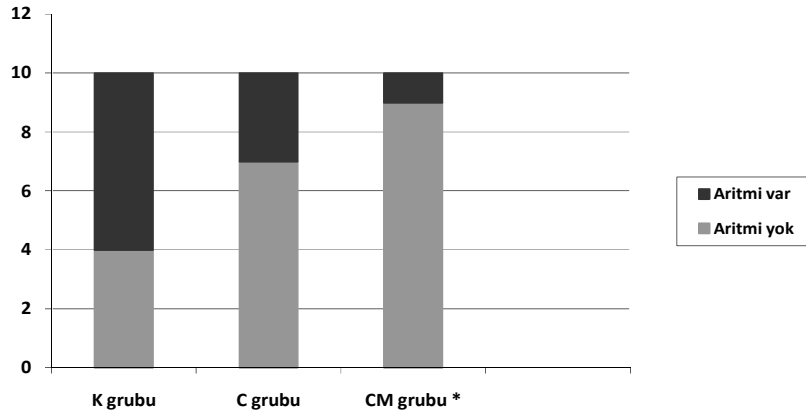
Şekil 4.1. Üç grupta preoperatif ve postoperatif CK-MB düzeyleri.
(üç grupta da preoperatif değerler ile karşılaştırmada $p < 0.001$)



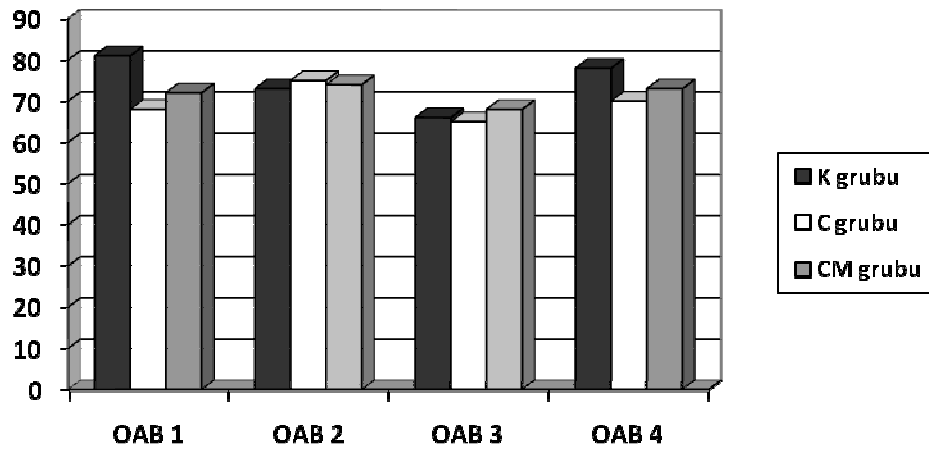
Şekil 4.2. Üç grupta preoperatif ve postoperatif LDH düzeyleri
(üç grupta da preoperatif değerler ile karşılaştırmada $p < 0.001$)



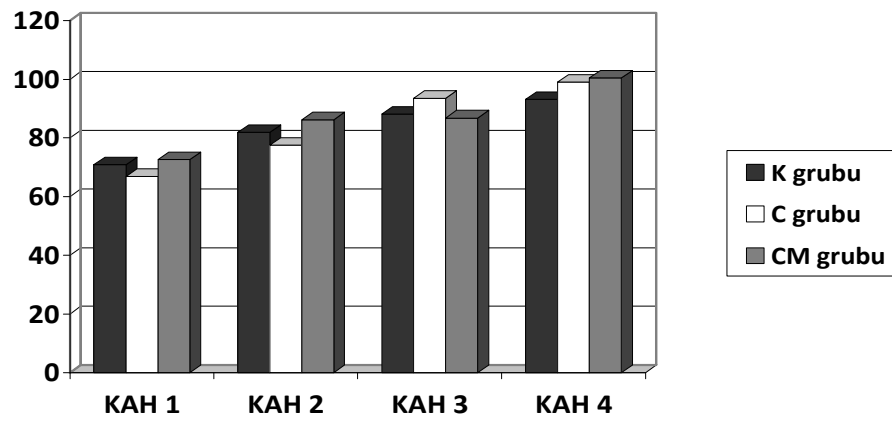
Şekil 4.3. Üç grupta arteriyel kan örneklerinden elde edilen MDA değerleri ($P < 0.05$ indüksiyon öncesi ve kros klemp kaldırılmadan hemen önceki ve protamin infüzyonu sonrası değerlerin karşılaştırılması)



Şekil 4.4. Üç grupta kros klemp kalktığında müdahale gerektiren aritmi oranları (* $p < 0.05$ K grubu ile karşılaştırıldığında).



Şekil 4.5 Üç grupta OAB 1- insizyon öncesi, OAB 2- KPB öncesi, OAB 3- protamin sonrası, OAB 4- postoperatif 2. Saat ortalama arter basınçları. ($p < 0,05$ üç grup kendi içinde ve gruplar arası karşılaştırıldığında)



Şekl 4.6 Üç grupta OAB 1- insizyon öncesi, OAB 2- KPB öncesi, OAB 3- protamin sonrası, OAB 4- postoperatif 2. Saat ortalama arter basınçları. ($p < 0,05$ üç grup kendi içinde ve gruplar arası karşılaştırıldığında)

5.TARTIŞMA

Son yıllarda farmakolojik gelişmeler ve membran oksijenatörlerinin yaygın kullanıma girmesiyle kalp cerrahisinde morbidite ve mortalitede belirgin azalma sağlanmıştır. Ancak teknik alandaki gelişmelere rağmen KPB sırasında gelişen iskemi ve koroner akımın sağlanmasından sonra oluşan reperfüzyon hasarı kalbe zarar vermekte ve kardiyak fonksiyon bozukluğu devam etmektedir. intraoperatif miyokard korunması amacıyla sistemik ve lokal hipotermi, antegrad ve retrograd hipotermik kristaloïd veya kan kardiyoplejisi kullanılmıştır (61).

Bugüne kadar farklı cerrahi, farmakolojik ve genetik yöntemler kullanılarak İR hasarına karşı organların korunmasını amaçlayan yüzlerce deneysel çalışma planlanmıştır. Deneysel ortamda başarılı gibi görünen çalışmaların çok azı klinikte uygulama şansı bulmuştur. Bunda İR hasarının tek bir basamak veya mediatörün bloke edilmesi ile önlenemeyecek kadar karmaşık olmasının rolü büyüktür. Bu türden bir yaklaşım karşısında organizma kendine kolaylıkla yan yollar yaratmakta ve reperfüzyonla gelen oksidatif yüklenmenin yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerin ve kan hücrelerinin aktivasyonu ile giderek büyüyen İR dizinini durdurma çabaları başarısız kalmaktadır. Bununla birlikte miyokardiyal koruma alanında önemli ilerlemeler yapılırken ideal solüsyon, teknik veya metot henüz tanımlanmamıştır. Bu durum İR hasarı fizyopatolojisindeki karmaşıklığa bağlıdır. İR'a bağlı miyokardiyal hasarlanmanın patogenezinde SOR'nin aşırı üretimi ve antioksidan enzimlerin rolünün belirlenmesi, antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı tedavi denemelerini gündeme getirmiştir (29,40). Bununla birlikte İR hasarından miyokardı korumak için çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Bunlar kalsiyum kanal blokerleri, antioksidan ajanlar, melatonin, immünsüpresif ajanlar, NO-donörleri, Adenozin, Na/H değiştirici inhibitörleri (cariporide), Glutamat – Aspartat, Aprotinin, Metilprednisolon, ATP duyarlı potasyum kanal açıcıları (Pinacidil), ACE inhibitörleri, Glukoz – insülin – potasyum solüsyonları, C1 esteraz inhibitörü ve Endotelin-1 reseptör antagonisti (Bosentan)'dır.

KPB' a bağlı organizmanın inflamatuvar yanıt ve iskemi sonrası gelişen endotel disfonksiyonu, nötrofil aktivasyonu ve sonuçta oluşan proteazlar ve SOR ile karakterizedir (4). Oluşan SOR'nin membran lipitlerinin bütünlüğünü bozarak

parankimal hasar oluşturmalarının yanı sıra, proinflatuar mediatörler ve komplemanın salınımını arttırdığı (8), sonuçta endotelde adezyon moleküllerinin ve trombositleri aktive edici faktörün (PAF) yüzey ekspresyonuna da yol açtığı bilinmektedir. SOR'ne bağlı endotel hasarı ile permeabilite artışı, nötrofil adezyonunda artış, antinötrofil etkileri olan nitrik oksit (NO) ve adenozin gibi maddelerin salınımında azalma da gelişir.

Antioksidan sistem SOR'nin zararlı etkisinden korunmada önemli role sahiptir. Oksidan maddelere karşı savunmada, geçiş metal iyonlarının bağlanması, SOR oluşumunun önlenmesi, oluşan radikallerin toplanması veya baskılanması, radikal zincir reaksiyonlarının kırılması, hasara uğrayan hedef moleküllerin tamiri veya ortamdaki uzaklaştırılması mekanizmaları yer almaktadır (11). Bu savunma mekanizmaları enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidan moleküller aracılığıyla gerçekleşmekte ve antioksidan bileşikler etki açısından birbirlerini desteklemektedirler.

Antioksidan savunma ile oksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidan strese ve bunun sonucunda doku hasarına yol açmaktadır. KPB sırasında çeşitli antioksidan moleküllerin düzeylerinde değişiklikler olduğu belirtilmiştir. Starkopf ve ark. (18) KPB sırasında İR dönemlerinde total antioksidan kapasitenin azaldığını ve oksidan hasar oluştuğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, KPB yapılan olgularda ameliyattan sonra 72 saat boyunca total antioksidan kapasitenin baskılanmış, lipid peroksidasyonunun artmış olduğu ve total antioksidan kapasitedeki baskılanmanın lipid peroksidasyonu ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Ayrıca KPB sırasında vitamin A, vitamin E ve vitamin C'nin kan seviyeleri araştırılmıştır. Vitamin A seviyesinde çok az, vitamin E seviyesinde hafif, Vitamin C seviyesinde operasyon esnasında ve sonrasında belirgin olarak düşme gözlenmiştir (21).

Miyokard IR sırasında organizmanın savunma sisteminin kapasitesini aşan miktarlarda SOR'lerinin oluşumunun belirlenmesiyle SOR'lerin oluşumunu azaltmaya veya etkilerini önlemeye yönelik çalışmalar başlamıştır. Yapılan ilk çalışmalarda mannitol, allopürinol ve oksipürinol'ün SOR' ler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Mannitol'ün aldehit bölümünün •OH ile reaksiyona girip SOR'i detoksifiye ettiği düşünülmüş (39) ve prime solüsyonuna eklenmesiyle plazma H₂O₂ düzeyinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (61). İskemiye bağlı artan adenin

nükleotidleri degradasyonunun son basamağında yer alan ksantin oksidaz, süperoksit radikalının oluşmasına neden olmaktadır. Ksantin oksidaz inhibitörleri olan allopürinol ve oksipürinol'ü konu alan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (113). SOD süperoksit anyon tutucusu, katalaz da H₂O₂ tutucusu olarak işlev görmektedir (47). SOD ve katalaz'ın iskemi sırasında verilmesinin miyokard fonksiyonunda iyileşmeye yol açtığını bildiren çalışmalar vardır (1, 47). Üzerinde çalışılmış diğer bir ajan da deferoksamindir. Sitotoksik hidroksil radikali ve lipit peroksidasyonunun oluşumu demir katalizörlüğünü gerektirmektedir. Demiri bağlayan deferoksamini ile miyokard korunması açısından olumlu sonuçların alındığı bildirilmiştir (94).

N asetil sistein hem hücre içi glutasyon sentezini artırması hem de direkt SOR temizleyicisi olma özelliğinden dolayı bir antioksidan olarak kullanılır. Tossios ve ark. SOR temizleyicisi olan NAC' ın, hastalarda kardiyoplejik arrest ve KPB sonrası miyokardiyal oksidatif stresi azalttığını göstermişlerdir. Lipid peroksidasyonu için bir gösterge olan 8-iso-prostaglandin-F(2)-alfa dokuda çalışılmıştır. Böylece bu çalışma doğrudan miyokardiyal doku üzerinde SOR temizleyicilerinin etkisini gösteren ilk çalışma olmuştur (92).

Melatonin serbest radikallerin ve reaktif türlerinin direkt temizleyicisidir. Diğer yandan melatonin glutasyon peroksidaz (GSH-Px), glutasyon redüktaz (GSSG-Rd), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi çeşitli antioksidan enzimlerin uyarıcısıdır (10). SOR'nin anormal üretimi protein, lipit ve nükleik asitleri etkileyerek bazı makro moleküllerin yıkımına yol açarak birçok hastalığın temelini oluşturur. Normal şartlar altında SOR oluşturacağı zararlı etkiler hücrel koruma sistemi ile kontrol edilmektedir. Bu koruyucu sistemler melatonin, vitamin E, Vitamin C ve glutasyon gibi enzimatik veya enzimatik olmayan mekanizmalar aracılığı ile etkilerini göstermektedirler. Serafinowicz ve ark. hipermelatoninemik ratlarda lipit peroksidasyon ürünlerinin ve karotit intimal media kalınlığının artmış olduğunu belirtmişlerdir (31). Cavalca ve ark. plazma melatonin ve plazma MDA artışının kalp damar hastalıkları ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (32). Lee ve arkadaşları (62) melatoninin iskemik kalpteki koruyucu etkilerini in vivo olarak araştırmışlardır. İskemi öncesinde I.V. bolus enjeksiyonla uygulanan melatoninin ventriküler taşikardi ve fibrilasyonu baskıladığı ve total PVC sayısını düşürdüğünü

gözlemlemiştir. Melatoninin İR sırasında O₂ üretimini ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini önemli düzeyde azalttığını görmüşler ve melatoninin hem İR uygulanan dokularda nötrofil aktivasyonunu azalttığı hem de indolün antioksidan özelliklerine bağlı olarak koruyucu etkilerinin ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır. Gerek fizyolojik gerekse de farmakolojik dozlardaki melatoninin sıçan İR modellerinde kalbin morfolojisi ve fonksiyonları için koruyucu etkilerinin olduğu belirlenmiştir (62).

KPB sırasında gelişen inflamatuvar olayların engellenmesi amacıyla kullanılan ilaçların en eskilerinden biri steroidler olmasına rağmen bu alandaki etkinlikleri hala tartışmalıdır (46). Kortikosteroidlerin organizmanın zararlı ve travmatik, intrensek ve çevresel streslere olan direncini artırıcı etkileri vardır (53). Bu hormonlar organizmada karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmalarının regülasyonunda önemli görevler alırlar. Ayrıca kardiyovasküler ve santral sinir sistemleri, sıvı-elektrolit dengesi ve iskelet kası fonksiyonları da kortikosteroid tedavilerinden etkilenirler. Steroidlerin en önemli etkilerinden biri de inflamatuvar yanıtı baskılamalarıdır. Bu ilaçlar nötrofiller ve makrofajların etkilenen bölgeye migrasyonunu, nötrofillerin endotele adheransını ve makrofajların lokal akümüülasyonunu azaltırlar. Buna ek olarak Fosfolipaz A₂'yi inhibe ederek arasidonik asit kaskatındaki prostaglandinler, lökotrienler, prostaglandin endoperoksitleri ve tromboxan gibi kemotaksis ve inflamasyonda önemli rolleri olan maddelerin oluşumunu azalttıkları da gösterilmiştir (59).

İmmünoşpresif ajanların son yıllarda apoptosis ve İR hasarının önlenmesi ile ilgili konuların araştırılmasında kullanımı giderek artmaktadır. Bir çalışmada, sıcak iskemiden önce verilen tacrolimusun mikrosirkülasyonu çok hızlı düzelttiği lazer doppler ve histolojik olarak gösterilmiştir (85). Çalışmada, tacrolimus etkisini potent bir vazokonstrüktör olan endotelin 1 ekspresyonunu inhibe ederek yaptığı gösterilmiştir. İskemiden önce verilen tacrolimusun surviyi uzattığı, elektron transport zincirinde iki farklı kompleksi (kompleks 3 ve kompleks 5) inhibe ettiği, intrasellüler Ca birikimini azaldığı gösterilmiştir (85).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada KPB sırasında antegrad yoldan verilen glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş soğuk kristalloid kardiyoplejinin, miyokardiyal koruma üzerine etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Beş farklı

zamanda arteriyel kan örnekleri alınarak, kardiyak troponin I (cTI) ve kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB) düzeyleri ölçülmüştür. Ancak preoperatif ve postoperatif alınan kan örneklerinde çalışılan cTI ve CK-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş soğuk kristalloid kardiyoplejinin miyokardiyal koruma üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (87).

Beslenme ile alınan askorbik asit, α tokoferol, karotenoidler ile endojen glutatyon organizmadaki enzimatik olmayan temel savunma sistemini oluştururlar (7). Yau ve ark. (112) kros klemp kaldırıldığında α tokoferol düzeyinde azalma ve kros klempden 20 dk. sonra düzelleme belirlemişlerdir. Aynı çalışmada E vitamini uygulanan grupta miyokard metabolizması ve ventrikül fonksiyonlarındaki düzelleme ve CK-MB düzeyindeki azalma anlamlı ancak klinik açıdan önemsiz olarak belirlenmiştir. Ballmer ve ark. (7) ise yaptıkları çalışmada KPB'in E vitamini düzeyini etkilemediğini ancak askorbik asit düzeyinin KPB ile azaldığını, postoperatif dönemde de düşük seyrettiğini göstermişlerdir. Askorbik asit düzeyindeki azalma SOR'leri ile direkt reaksiyona veya diğer antioksidanların rejenerasyonundaki rolüne bağlanmıştır. Pulmoner kapiller yatakta aktive olan nötrofillerden salınan miyeloperoksidaz enzimi ile ortaya çıkan SOR'lerinin de askorbik asit düzeyindeki azalmaya katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Bunun yanı sıra askorbik asit ile yapılan çalışmalarda da lipit peroksidasyonunu engelleyici etkisi ve miyokardı IR hasarından koruyucu rolü gösterilmiştir (30).

Rat karaciğer mikrozomları üzerinde yapılan bir çalışmada askorbik asidin Fe^{+3}/Fe^{+2} oranına bağlı olarak pro-oksidan veya antioksidan olarak davranabileceği, yalnız yüksek konsantrasyonda uygulanması durumunda lipide peroksidasyonunu önlediği bildirilmiştir (112). Dingchao ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada da 250 mg/kg dozunda IV olarak uygulanan yüksek doz askorbik asidin miyokard koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Literatürde yüksek doz askorbik asit alımıyla ilgili ciddi yan etki bildirilmemiştir. Alınan fazla miktarda askorbik asit böbrek yoluyla atılmaktadır (76). Kanser hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada 2.5 ay süreyle günde 10 gr oral askorbik asit uygulanmasıyla yalnızca epigastrik yanmada istatistiksel anlamsız bir artış gözlenmiştir (81). Dingchao ve ark.'nın

yaptığı çalışmada herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Çalışmamızda da yüksek doz askorbik asidin I.V. bolus olarak uygulanması yan etkiye yol açmamıştır.

Reperfüzyonun ventriküler fibrilasyon (VF), ventrikül taşikardisi, idioventriküler ritim ve ventriküler erken vurulara yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda antioksidan ajanlar ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar SOR'lerinin yol açtığı lipid peroksidasyonunun reperfüzyon aritmilerinin patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda çoğu çalışma izole perfüzyon sağlanan kalpler üzerinde yapılmıştır. Reperfüzyonun erken devresinde ortaya çıkan SOR'lerin membran lipitlerini ve dolayısıyla iyon pompalarını etkileyerek, Na - Ca değişimi, Ca transportu ve Na - K değişimini bozduğu, böylece miyokardı aritmiye duyarlı kıldığı savunulmuştur (11, 50). SOD, katalaz ve allopürinol de izole rat kalbinde reperfüzyona bağlı aritmi, özellikle VF insidansını azaltmıştır (11). Hearse ve Tosaki (50) izole rat kalpleri üzerinde yaptıkları araştırmada bir antioksidan ajan olan PBN [N-tert-butil-alfa-fenilnitron] ile düşük perfüzyon Ca konsantrasyonunun birlikte uygulandığı grupta belirgin antiaritmik etki belirlemişlerdir. Antioksidan ajan ile düşük Ca konsantrasyonunu arasında additif antiaritmik etki olduğunu ve aritmi oluşumunda birden fazla tetik mekanizması olduğunu savunmuşlardır. Seitelberger ve ark.'nın (103) 120 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da Ca kanal blokerlerinin ventriküler prematür komplekslerin sayısını azalttığı belirlenmiştir. Çalışmamızda kros klemp kalktığına K grubunda 6, C grubunda 3, CM grubunda ise 1 hastada müdahale gerektiren aritmi gözlenmiştir. Yalnız K ile CM grupları arasındaki fark istatistiksel anlamlılık taşımakla birlikte yüksek doz askorbik asit uygulanmasıyla K grubuna göre daha az sayıda hastada aritmi belirlenmesi ve askorbik aside Mg eklenmesiyle bu sayının daha da düşmesi Hearse ve Tosaki'nin savunduğu additif antiaritmik etkiyi desteklemektedir.

İskemi sonrasında koroner kan akımı tekrar sağlandığında reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. Reperfüzyon hasarı ile ilgili teorilerden yaygın olarak kabul edilen SOR'ler ve intrasellüler serbest Ca miktarındaki artışı savunan teoridir (16). intrasellüler Ca düzeyindeki aşırı artıştan SOR'ler tarafından hasar gören hücre zarının artmış permeabilitesi, sarkoplazmik retikulumdan Ca salınımı ve iskemi sırasında artan cAMP'ye bağlı olarak yavaş, Ca kanallarından artan Ca girişi sorumlu tutulmaktadır (40). İntrasellüler Ca düzeyindeki kontrolsüz artış, iskemik kontraktür

ve yapısal değişikliklere yol açabilir ve fosfolipazlar gibi enzim sistemlerini aktive edip, hücre zarı hasarına neden olabilir. Ayrıca mitokondriyal ATP sentezinin engellenmesi ve aktive olan miyofibriler sarkoplazmik ve mitokondriyal ATP enzimleri ile yüksek enerjili fosfat düzeyinde azalma gerçekleşir (108).

Bu bilgilerin ışığı altında intrasellüler Ca artışını engellemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Hipokalsemik reperfüzyon uygulanmasıyla (16, 40), kardiyopleji solüsyonuna Ca kanal blokerleri eklenmesiyle (54) ve Ca kanal blokerlerinin KPB sırasında I.V. verilmesiyle (106) intrasellüler Ca artışı önlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda, insan ve hayvan modellerinde, azami ölçülerde miyokardiyal mekanik fonksiyonları azaltan kısa bir iskemi periyodunun, Mg'un kullanımı ile azaltıldığı gösterilmiştir (55). Özellikle insan atriyum trabekülünün destek Mg ile reperfüze edilmesi miyokard korunmasını artırır (55). Mg, reperfüzyonun ortaya çıkardığı SOR ürünlerini bloke ederek, IR sırasında miyokardın hasar görmesi riskini azaltır (111).

1992 yılında Toit ve Opie (37), yaygın iskemiye takiben reperfüze olan, çalışan izole sıçan kalbinde yaptıkları çalışmada Ca akımlarını değiştiren iyonları incelemişler ve reperfüzyonun ilk iki saatinde verilen Ca antagonistlerinin miyokardiyal korumayı arttırdığını göstermişlerdir. Ca yüklenmesi ani serbest oksijen radikallerinin oluşmasıyla koraledir (29, 37). Miyokardın iskemiden korunma durumu, miyokardiyal hücrelerin oksidatif metabolizmaya girmeleri ve yüksek enerjili fosfat depolarının kullanımına bağlıdır. Mg bu durumda merkezi bir noktadadır. Çünkü birçok hücresele ATPaz enzimi Mg'a kofaktör olarak ihtiyaç duyar (111).

Caspi ve arkadaşları, Grade 4 anstabil anjina pektorisli 98 hastaya anestezi indüksiyonu sonrası ve baypas sonrası 24 saat Mg tedavisi uygulamışlar ve Mg ile desteklenmiş hastalarda post-iskemik sistolik kontraksiyon indeksini (sol ve sağ ventriküler iş yük indeksi) yüksek bulmuşlardır (7). England ve arkadaşları da benzeri bir çalışmada, KPB geçiren 100 hastada Mg uygulaması ile kardiyak indeksteki yüksekliği göstermişlerdir (29).

Kliniğimizde yapılmış olan bir çalışmada: Pompasız koroner by pass cerrahisi sırasında Mg' un kalp hızı, ST segment değişiklikleri, B bloker ihtiyacı, IABP ihtiyacı, inotropik destek ihtiyacı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Mg verilen

grupta kalp hızı, ST segment değişiklikleri, B bloker ihtiyacı, IABP ihtiyacı, inotropik destek ihtiyacı açısından olumlu etkileri gözlenmiştir (12). Bir diğer çalışmada Mg intraoperatif aort kökünden infüzyon olarak vermişlerdir. Mg'un kardiyak cerrahi sırasında oluşan iskemi, IR hasarı ve aritmi üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir (14). Yine kliniğimizde yapılan diğer bir çalışmasında profilaktik olarak verilen oral Mg'un kardiyak cerrahi sonrası oluşan aritmi ve iskemi üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Profilaktik verilen oral Mg sonrasında yapılan kardiyak cerrahilerde ritim ve iskemi açısından olumlu etkiler gözlenmiştir (13).

Günümüzde elektif ve acil koroner arter cerrahisinde ve miyokard enfarktüsünü takiben sistemik olarak verilen Mg'un olumlu etkileri yaygın derecede kabul görmektedir (7). Mg tedavisinin klinik yararları, Mg'un mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki önemi, akut miyokard infarktüsülü hastalarda gösterilmiştir. 1981'den 1991'e kadar ampirik Mg uygulaması yapılmış 1300'den fazla MI geçirmiş hastada magnezyumun mortaliteyi azalttığı ortaya konmuştur (29, 37, 55, 81, 111). Mg verilmiş yoğun bakım hastalarında erken sol ventrikül yetersizliğinde %25 azalma kaydedilmiştir. Sonraki 4 yılda Mg tedavisine devam eden hastalarda, iskemik kalp hastalığından mortalitenin %21, tüm sebeplerden mortalitenin de %16 azaldığı görülmüştür.

M. Yeatman ve arkadaşları elektif veya acil CABG uygulanan hastalarda, Mg eklenmiş ve Mg eklenmemiş antegrad intermitan sıcak kan kardiyoplejisinin erken ve postoperatif klinik sonuçlarını incelemişlerdir (41). CABG yapılacak 400 hasta randomize edilmiştir. Seri plazma Mg konsantrasyonları operasyon öncesinde ve postoperatif 1. ve 4. günde rapor edilmiştir. Benzer özellikleri olan hastalar arasında erken mortalite ve morbidite açısından farklılık bulunmamıştır. Analiz edilen anstabil semptomlara sahip CABG uygulanan 178 hastadan, Mg kullanılan 73 hastada internal defibrilasyon ve epikardiyal pacing gereksiniminin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Ayrıca Mg uygulanan grupta AF insidansında azalma saptanmıştır.

Mg uygulaması ventriküler taşikardi tedavisinde, özellikle de torsades de pointes tedavisinde kabul edilmiş bir yöntemdir (29). Kardiyak cerrahi hastalarında Mg'un ventriküler ve atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmileri azalttığına dair kanıtlar vardır (81). Mg hücre zarındaki iyon dengesinin sağlanmasında da önemlidir (102). İskemi sırasında Mg hücre içi K'un dışarı çıkmasını ve Ca'un içeri

girmesini önler. Hücresel iyon gradiyentini sağlayan bu durum, kardiyak aritmilerin insidansının azalmasından sorumlu mekanizma olabilir (37). Profilaktik uygulanan Mg'un, KPB uygulanan olgularda postoperatif aritmi oluşumunu azatlığı, Mg'a rağmen aritmi oluşursa diğer antiaritmik ilaçlarla bu aritmilerin sinüs ritmine dönme oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (68).

Wesley ve arkadaşları çalışmalarında hızlı Mg enjeksiyonun supraventriküler taşikardiyi sonlandırdığını ya da yavaşlattığını göstermişlerdir (71). Mg'un bu etkisinin AV nod üzerinden gerçekleştiğini, fakat bu etkinin ayrıntılı mekanizmasını açıklamanın şu an için mümkün olmadığını, muhtemelen birden fazla mekanizma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu mekanizmalar arasında, magnezyumun yavaş kalsiyum kanalları üzerine etkisi (71), AV nod üzerindeki sempatik etkiyi azaltması (71), sempatik ganglion blokajı yapması (72), Postganglionik liflerden norepinefrin salınımı ve depolanmasını değiştirmesi (73) ve adrenal bezlerden katekolamin deşarjını azaltması sayılabilir (74).

Yapılan çalışmalarda Mg uygulama zamanı açısından belirli bir fikir birliği sağlanamamıştır. Miyokardın Ca aracılığıyla olan reperfüzyon hasarına hassas olduğu dönem kısa bir periyodudur. Reperfüzyon sırasında Ca akımının isoproterenol gibi inotropolarla artırılması miyokardiyal hasarı artırır (96). Mg'un, miyokard enfarktüsünü takiben, miyokard iskemisi sırasında veya miyokardiyal reperfüzyon sırasında kullanılması, post-iskemik mekanik korunmayı sağlayabilir. Ancak Mg uygulamasına miyokardiyal reperfüzyon sonrası başlanırsa, bu korunmanın sağlanamayacağını gösteren yayınlar mevcuttur (37, 55, 111).

KPB sırası ve sonrasında Mg düzeylerinin hastaların %70'ine varan bir sıklıkta, postoperatif dönemde düştüğü ve replase edilmediği durumlarda postoperatif 4.güne kadar yavaş yavaş yükseldiği gösterilmiştir (9, 10, 13, 15). Bu düşüşün idrarla atılımındaki artış, asit-sitrat-dekstroz prime kullanımı ve hemodilusyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna ek olarak diabetikler, preoperatif dönemde digoksin, β bloker ve diüretik kullanımı ile de postoperatif hipomagnezemi arasındaki bağlantılar saptanmıştır (10).

Total vücut Mg'unun %1'den azı serumda bulunmaktadır. Hücresel magnezyum ve serum Mg'u arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak tespit edilememiştir (55, 59). Radyografik mikroanaliz yöntemi ile hücre içi Mg

konsantrasyonunun ölçülmesi, kardiyak hastalarda Mg defisiti olduğunu göstermiştir (59). Haigney ve arkadaşları, atriyal dokudaki Mg seviyeleri ile sublingual Mg seviyelerinin farklı olmadığını ve kardiyak hastalardaki ortalama Mg seviyelerinin, anlamlı olarak sağlıklı insanlara göre düşük olduğunu göstermişlerdir (59). Hücre içi Mg düzeyinin bakılmamış olması çalışmamızın eleştirilebilecek bir yönü olmakla birlikte iyonize fraksiyona bakmış olmamız ve iyonize fraksiyonun fizyolojik olarak en önemli kısım olması nedeniyle sonuçlarımızın güvenilir olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde kardiyak cerrahi geçirecek hastalarda uygulanan perioperatif Mg seviyesinin serumdaki iyonize fraksiyonun monitorizasyonu ile takip edilmesinin güvenilir olduğunu savunan yayınlar mevcuttur (1, 3, 6, 78).

Miyokard İR sırasında ortaya çıkan SOR'ler çok reaktif olduklarından ve ömürleri mikrosaniyeler ile ölçüldüğünden yalnızca dokularda spin rezonans spektroskopisi (elektron paramanyetik rezonans) yöntemi ile gösterilebilmişlerdir (93, 100). Ayrıca kardiyak hücreler ve dokularda gösterilmeleri ancak in vitro ve hayvan deneylerinde mümkün olmuştur (100). Biyolojik sistemlerde poliansatüre yağ asitlerinin SOR'ler ile oksidasyonu, lipit peroksidasyonu olarak adlandırılmaktadır ve çalışmalarda SOR reaksiyonunun varlığı çoğunlukla lipit peroksidasyonu marker'larının gösterilmesi ile kanıtlanmıştır (57). Lipit peroksidasyonu tayini için kullanılan birçok metoddan çalışmalarda en sık karşılaşılanı MDA düzeyinin ölçülmesidir.

Weisel ve ark. (110) yaptıkları klinik çalışmada lipit peroksidasyon ürünlerinin protamin uygulanmasından sonra anlamlı bir şekilde arttığını bulmuşlardır. Yazarlar protamin yoluyla kompleman aktivasyonunun indüklendiğini, nötrofillerin aktive olduğunu ve aktive olan nötrofillerde SR oluşumunun gerçekleştiğini savunmuşlardır. Çalışmamızda da protamin uygulandıktan sonra elde edilen arteriyel MDA değerleri her 3 grupta bir önceki değere göre artış göstermiş ancak istatistiksel anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$). Biz de bu durumun yazarların ifade ettiği gibi kompleman aktivasyonuna bağlı olduğuna inanıyoruz.

Birçok çalışmada KPB sonrası kardiyak enzim düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (7, 70, 71, 86). Miyokard İR hasarının engellenmesi amacıyla antioksidan ajanlar ve Mg'un kullanıldığı çalışmalarda da miyokard hasarının gösterilmesi amacıyla kardiyak enzim düzeyleri ölçülmüş ve çelişkili sonuçlar elde

edilmiştir (7, 30, 55, 102). Yüksek doz askorbik asit (30), E vitamini (112) ve Mg'un (37) miyokard dan CK-MB salınımını azalttığına dair çalışmalar varsa da bu sonuçların klinik olarak önemi belirlenmemiştir. Çalışmamızda postoperatif 2. saatte elde edilen CK-MB ve LDH düzeyleri 3 grupta da preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı artış göstermiş ($p<0.001$) ancak bu süreç içerisinde miyokard hasarını düşündürecek ek bir bulgu gözlenmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte postoperatif enzim düzeyleri CM grubunda diğer iki gruptan daha düşük belirlenmiştir. Sternotomi ve internal torasik arter diseksiyonu sırasında oluşan iskelet kası hasarına bağlı olarak CK-MB düzeylerinde artış olabileceği (103) ve CK-MB'nin başka bulgu olmadan miyokard hasarının gösterilmesinde güvenli olmadığı bildirilmiştir (7). Bu nedenle CK-MB ve LDH düzeylerinin miyokard hasarı için tam spesifik olmadıkları ve buna benzer araştırmalarda kardiyak enzimlerin değerinin sınırlı olduğu kanısındayız.

Miyokard İR sırasında SOR'lerinin oluştuğu, hücrel Ca yüklenmesinin gerçekleştiği ve endojen savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı savunulmuştur. Çalışmamızda kontrol grubunda, SOR'lerine bağlı olarak gerçekleştiği bilinen lipit peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA'nın düzeyinde artış gösterilmesiyle bu görüş desteklenmiştir. Ayrıca SOR'lerinin oluşturduğu hasarı önlemek amacıyla bir antioksidan ajan olan askorbik asit ve bir doğal Ca kanal blokörü olan Mg kullanılmış, lipit peroksidasyonu ve müdahale gerektiren aritmilerin önlenmesi gösterilmiş ancak kardiyak enzim düzeyleri ve hemodinamik ölçümler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark belirlenmemiştir. Bu sonuca rağmen daha fazla miyokard IR hasarı beklenen, preoperatif ventrikül fonksiyonu bozuk yüksek riskli hasta grubunda ileri miyokard koruma yöntemlerinin gerekli olduğuna ve askorbik asit ile Mg'un koruyucu etkisinin yüksek risk taşıyan hastalarda klinik bulgulara da yansıtacağına inanıyoruz. Bu konuda kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla sayıda ve yüksek risk taşıyan hastaları içeren çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu kanısındayız.

6. SONUÇ

KPB sırasında oluşan miyokard iskemi-reperfüzyon hasarında SOR'lerinin yol açtığı lipit peroksidasyonunun rolü bilinmektedir. Çalışmamızda yüksek doz askorbik asit uygulanması ile lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyindeki artış engellenmiştir. Ancak hem C, hem de CM gruplarında lipit peroksidasyonunun önlenmesi kardiyak enzimler ve hemodinamik ölçümlerle paralellik göstermemiştir. C grubunda K grubuna göre, CM grubunda da C ve K grubuna göre daha düşük postoperatif CK-MB, LDH düzeyleri elde edilmesine rağmen bu sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. CM grubunda müdahale gerektiren aritmi gözlenen hasta sayısı K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ve Mg'un aritmi üzerinde belirgin önleyici etkisi gösterilmiştir.

Sonuçta ileri risk taşımayan CABG operasyonlarında, yüksek doz askorbik asit ve Mg'un kardiyak enzim düzeyleri ve hemodinamik ölçümler açısından soğuk kan kardiyoplejisine ek üstünlükleri belirlenmemiştir. Ancak lipit peroksidasyonunun ve müdahale gerektiren aritmilerin önlenmesi ileri risk taşıyan hasta grubunda yüksek doz askorbik asit ve Mg'un yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Allen DG, Xiao XH. Role of the cardiac Na⁺ /H⁺ exchanger during ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 2003; 57(4): 934-941.
2. Ames A, Wright RL, Kowada M. Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968; 52: 437-453.
3. Anselmi A, Abbate A, Girola F, et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2004 Mar; 25(3): 304-311.
4. Aral A, Eren NT, Özberrak H, Çorapçioğlu T, Akalın H: Aortik kros klemp öncesi uygulanan diltiazem ile miyokardial hasarlanmanın azaltılması. *MN kardioloji* 2005; 2/1: 40-47.
5. Armiger LC, Gavin JB. Changes in the microvasculature of ischemic and infarcted myocardium. *Lab Invest* 1975; 33(1): 51-56.
6. Armstrong SC. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004 Feb 15; 61(3): 427-436.
7. Ballmer PE, Reinhart WH, Jordan P, Bühler E, Moser UK, Gey KF: Depletion of plazma vitamin C but not vitamin E in response to cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 311-320.
8. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 461-470.
9. Becker LC, Ambrosio G. Myocardial consequences of reperfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 30(1): 23-44.
10. Bernier M, Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion arrhythmias: dose-related protection by anti-free radical interventions. *Am J Physiol* 1989 May; 256; 1344-1352.
11. Bernardo CL, Reinhart WH, Jordan P: Reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 2005; 247: 134-139.

12. Beşogul Y, Gemalmaz H, Aslan R. Effects of preoperative magnesium therapy on arrhythmias and myocardial ischemia during off-pump coronary surgery. *Ann Thorac Med*. 2009 Jul;4(3):137-9.
13. Beşogul Y, Aslan R. Oral magnesium prophylaxis provides spontaneous resumption of cardiac rhythm in patients undergoing cardiac surgery. *J Int Med Res*. 2009 Mar-Apr;37(2):318-2.
14. Beşogul Y, Tunerir B, Ozdemir C, Aslan R. Magnesium-flush infusion into the aortic root just before reperfusion reduces the requirement for internal defibrillation and early post-perfusion arrhythmias. *J Int Med Res*. 2003 May-Jun;31(3):202-9.
15. Beyesdorf F MD, Allen BS MD. Myocardial protection with integrated blood cardioplegia. In: Franco KL MD, Verrior ED MD. Editors. *Advanced therapy in cardiac surgery*, Hamilton: B C Decker; 1999; 16(3):201-213.
16. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev*. 1999;79:609–634.
17. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction “stunned myocardium”. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(1): 239-249.
18. Boyce SW, Bartels C, Bolli R, Chaitman B, Chen JC, Chi E, et al. Impact of sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high-risk CABG surgery cohort of the GUARDIAN study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(2): 420-427.
19. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985; 76(5): 1713-1719.
20. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66(6): 1146-1149.
21. Bulkley BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery: the paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation* 1977; 56: 906-913.

22. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania 1999; 2nd edition, (1101-1140).
23. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De R, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999; 99 (15): 1972-1977.
24. Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland 1996:4th edition, (266-270).
25. Del Maestro R.F. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol. Scand.* 1980; 492: 153-168.
26. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Beşinci Baskı. Adana: Nobel Kitabevi; 1999; 818-829.
27. Deutsche Gesselshaft for Ernährung; Empfehlungen für die Mahrstoffzufuhr, Umschau Verlag Frankfurt, 1991; 137:312-318.
28. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardivasc Res.* 2000, 47: 446-456.
29. Dietary Magnesium Lung function, Wheesing And Airway Hiperactivity In a Random Adulth Population Sample *Lancet* 1994 Aug6; 334 (8919): 356-62.
30. Dingchao H, Zhiduan Q, Liye H, Xiaodong F: The protective effects of high dose askorbic acid on myocardium against reperfusion injury during and after cardiopulmonary bypass. *Torac Cardiovasc Surgeon* 1994; 42: 276-278.
31. Dormandy TL. An approach to free radicals. *Lancet* 1983; 2: 1010-1014.
32. Dreyer WJ, Michael LH, West MS, Smith CW, Rothlein R, Rossen RD, et al. Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium. Insights into time course, distribution, and mechanism of localization during early reperfusion. *Circulation* 1991; 84(1): 400-411.

33. Ely SW, Berne RM. Protective effects of adenosine in myocardial ischemia. *Circulation* 1992; 85(3): 893-904.
34. England MD, Cavarocchi NC, O'Brain JF, Solis E, Schaff HV: Influence of antioxidants (mannitol and allopurinol) on oxygen free radical generation during and after cardiopulmonary by pass. *Circulation* 1986; 74 (supp III): III-134-137.
35. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Alfieri O, Pardini A, Marzollo P, Viosoli O. Oxygen free radicals and myocardial damage: Protective role of thiol-containing agents. *Am J Med* 1991; 91 Suppl 3: 95-105.
36. Fitch JC, Rollins S, Matis L, Alford B, Aranki S, Collard CD, Dewar M, Elefteriades J, Hines R, Kopf G et al. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100(25): 2499-2506.
37. Flack M et al: Die bestimmung der Magnesium konzentration in Körperflüssigkeiten, *Intemist* 1989; 30, 51-56.
38. Gao F, Yao CL, Gao E, Mo QZ, Yan WL, McLaughlin R, Lopez BL, Christopher TA, Ma XL. Enhancement of glutathione cardioprotection by ascorbic acid in myocardial reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 543-550.
39. Gao WD, Liu Y, Marban E. Selective effects of oxygen free radicals on excitation-contraction coupling in ventricular muscle: implications for the mechanism of stunned myocardium. *Circulation*. 1996;94:2597-2604.
40. Gao WD, Liu Y, Mellgren R, Marban E. Intrinsic myofilament alterations underlying the decreased contractility of stunned myocardium: a consequence of Ca²⁺-dependent proteolysis? *Circ Res*. 1996;78:455-465.
41. George V Moukarbel, Chakib M Ayoub, Antoine B Abchee. Pharmacological therapy for myocardial reperfusion injury. *Current Opinion in Pharmacology*. 2004, 4: 147-153.

42. Arthur E. Bave. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Six Edition Volume 2. 1996; 61:287-295.
43. Goetz RH, Ronman M, Haller JD, et al: Internal mammary coronary anastomosis: a nonsuture method employing tantalum rings. J Thoracic Cardiovascular Surgery 1961;41: 378-386.
44. Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PL, Muza B, Berger B, Walinsky P, et al. Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. Am Heart J 1983 Jan; 105(1): 26-32.
45. Guyton AC, Hall JE. Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji. Onuncu Baskı. Ankara: Nobel kitabevi; 2001. 95-113.
46. Guyton AC, Hall JE: Guyton&Hall Tıbbi Fizyoloji. Onuncu Baskı. Ankara: Nobel Kitabevi;2001.226-9.
47. Güler T. Kardiyovasküler Fizyoloji. URL: <http://lokman.cu.edu.tr / anestezi/anestezi-not/kardiyov1.htm> 13,8,2009.
48. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. Circulation 1995; 91(6): 1872-1885.
49. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. J Mol Cell Cardiol 1973; 5(4): 395-407.
50. Hearse DJ, Tosaki A: Free radicals and calcium: Simultaneous interacting triggers as determinants of vulnerability to reperfusion induced arrhythmias in the rat heart. J Mol Cell Cardiol 1988; 20: 213-223.
51. Hensley K, Robinson KA, Gabbita P, Salsman S, Floyd R. Reactive oxygen species, cell signaling and cell injury. Free Radical Biol Med 2000 May 15; 28(10): 1456-1462.
52. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after

- brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56(4): 978-985.
53. Heyndrickx GR. Myocardial stunning: an experimental act with a large clinical audience. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96(6): 665-670.
 54. Higginson L, Tang A, Knoll G, Calvin J. Effect of intracoronary diltiazem on infarct size and regional myocardial function in the ischemic reperfused canine heart. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:868–875.
 55. Horn B; Magnesium and the Cardiovascular System, *Magnesium* 1987; 6, 109- 111.
 56. Inserte J, Garcia-Dorado D, Agullo L, Paniagua A, Soler-Soler J. Urodilatin limits acute reperfusion injury in the isolated rat heart. *Cardiovasc Res* 2000; 45(2): 351-359.
 57. Inserte J, Garcia-Dorado D, Ruiz-Meana M, Padilla F, Barrabes JA, Pina P, et al. Effect of inhibition of Na⁺/Ca²⁺ exchanger at the time of myocardial reperfusion on hypercontracture and cell death. *Cardiovasc Res* 2002; 55:739–48.
 58. Janero LIG, Burghardt B, Lopez R: Protection of cardiac membrane phospholipid against oxidative injury by calcium antagonists. *Biochem pharmacol* 1998; 37: 4197-4203.
 59. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960; 70: 68-78.
 60. Jones SP, Greer JJ, Kakkar AK, Ware PD, Turnage RH, Hicks M, Van Haperen R, De Crom R, Kawashima S, Yokoyama M et al. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates myocardial reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(1): 276-282.
 61. Josephson RA, Silverman HS, Lakatta EG, Stern MD, Zweier JL. Study of the mechanisms of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced cellular injury and calcium overload in cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 1991; 266:2354–2361.

62. Kaeffer N, Richard V, Francois A, Lallemand F, Henry JP, Thuillez C. Preconditioning prevents chronic reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction in rats. *Am J Physiol* 1996; 271(3 Pt 2): 842-849.
63. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Antiaritmik İlaçlar. Onuncu Baskı. Ankara Hacettepe Taş kitapçılık; 2002. 497-505.
64. 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.
65. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001; 104(24): 2981-2989.
66. Kloner RA, Przyklenk K, Rahimtoola SH, Braunwald E: Myocardial stunning and hibernation: mechanisms and clinical implication. *Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion* (Ed: Opie LH)'de. Kluwer Academic Publishers, 2002, 251-280.
67. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980; 62(5): 945-952.
68. Kobara M, Tatsumi T, Kambayashi D, Mano A, Yamanaka S, Shiraishi J, Keira N, Matoba S, Asayama J, Fushiki S et al. Effects of ACE inhibition on myocardial apoptosis in an ischemia – reperfusion rat heart model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41(6): 880-889.
69. Kolesov VL. Mammary artery coronary anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thoracic Cardiovascular Surgery* 1967; 54: 535-544.
70. Kroner A, Seitelberger R, Schirnhofner J, Bernecker O, Mallinger R, Hallstrom S, Ploner M, Podesser BK. Diltiazem during reperfusion preserves high energy phosphates by protection of mitochondrial integrity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2): 224-231.

71. Ku DD. Coronary vascular reactivity after myocardial ischemia. *Science* 1982; 218 (4572): 576-578.
72. Lerman A, Burnett Jr JC, Higano ST, McKinley LJ, Holmes Jr DR. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97(21): 2123-2128.
73. Mack L. Et al: Enhanced nitric oxide production during magnesium deficiency and its role in mediating red cell glutathione loss. *Am J Physiol(see physiology)*. Pending, published in APS tracts on 1996; 129-132.
74. Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16(6): 497-518.
75. Marcus R, Coulston AM: Water-soluble vitamins. The pharmacological basis of therapeutics, 8. Edition (Ed: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P) da. Pergamon Press, Inc, 1990, 1530-1552.
76. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997; 58(2): 95-117.
77. Meerson FZ, Belkina LM, Sazontova TG, Saltykova VA, Arkhipenko Y. The role of lipid peroxidation in pathogenesis of arrhythmias and prevention of cardiac fibrillation with antioxidants. *Basic Res Cardiol* 1987; 82(2): 123-137
78. Mehta JL, Nichols WW, Saldeen TG, Chandna VK, Nicolini FA, Lawson DL, ter Riet MF. Superoxide dismutase decreases reperfusion arrhythmias and preserves myocardial function during thrombolysis with tissue plasminogen activator. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(1): 112-120.
79. Mei DA, Elliott G, Gross J. KATP channels mediate late preconditioning against infarction produced by monophosphoryl lipid A. *American Journal of Physiology* 1996; 27:2723-2729.
80. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol* 2005 Apr 20; 100(2): 179-190.

81. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM: High dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. *N Engl J Med* 1985; 312: 137-141.
82. Morgen GE, Mikhail MS: Anesthesia for cardiovascular surgery. *Clinical Anesthesiology*. Appleton & Lange, 2006; 377-407.
83. Murad F: Drugs used for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers and β -adrenergic antagonists. *The pharmacological basis of therapeutics*, 8. Edition (ed: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P)'da. Pergamon press, Inc, 1990, 764-783.
84. Murray J. et al. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, Raven Press, 1993; 43:487-491.
85. Nayler WG: Calcium, calcium antagonists, stunning and hibernation: an overview. *Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion* (Ed: Opeil LH)'de. Kluwer Academic Publishers, 2002, 226-234.
86. Nayler WG, Elz JS: Reperfusion injury: laboratory artifact or clinical dilemma *Circulation* 1986; 74: 215-221.
87. Ozcan V, Beşogul Y, Tunerir B, Dernek S, Erden T. The effect of glutamate and aspartate on myocardial protection at cardiopulmonary bypass. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004 Jun;4(2):114-119.
88. Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1999 Nov; 68(5): 1905-1912.
89. Pearl JM, Nelson DP, Wagner CJ, Lombardi JP, Duffy JY. Endothelin receptor blockade reduces ventricular dysfunction and injury after reoxygenation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2): 565-570.
90. Pearson PJ, Schaff HV, Vanhoutte PM. Long-term impairment of endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets after reperfusion injury in canine coronary arteries. *Circulation* 1990; 81(6): 1921-1927.
91. Pembesi K: Kalsiyum ve myocardial stunning (kalbin afallaması). *GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg* 1995; 1: 9-12.

92. Pernow J, Bohm F, Beltran E, Gonon AT. L-arginine protects from ischemia/reperfusion – induced endothelial dysfunction in humans in vivo. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2218-2222.
93. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998;38:291–300.
94. Piper MH, Meuter K, Schafer C. Cellular mechanism of ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(2): 644-648.
95. Pruefer D, Buerke U, Khalil M, Dahm M, Darius H, Oelert H, Buerke M. Cardioprotective effects of the serine protease inhibitor aprotinin after regional ischemia and reperfusion on the beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 Nov; 124(5): 942-949.
96. Rao V MD, Weisel RD MD. Intraoperative protection of organs. In: Edmunds LH MD, editors. *Cardiac surgery in the adult* Philadelphia: McGraw-Hill;1997; 308-313.
97. Rathore N, John S, Kale M, Bhatnagar D. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stress in rat tissues. *Pharmacol Res* 1998; 38: 297-303.
98. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003; 58(1): 10-19.
99. Royster RL: anti-ischemic drug therapy. *Cardiac anesthesia*, 3. Edition (ed: Kaplan JA) da W.B. Saunders Company, 1993, 88-124.
100. Schafer C, Ladilov Y, Insele J, Schafer M, Haffner S, Garcia-Dorado D, et al. Role of the reverse mode of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in reoxygenation-induced cardiomyocyte injury. *Cardiovasc Res* 2001;51:241–250.
101. Schaff HV: New Surgical techniques: implications for the cardiac anesthesiologist; mini thoracotomy for coronary revascularization without cardiopulmonary Bypass. *J. Cardiothorac Vasc. Anesth*, 1997 Apr; 112 suppl 1; 6-9.

102. Seeling SM: Cardiovascular Consequences of Magnesium Deficiency and Loss: Pathogenesis, Prevalence and Manifestations Magnesium on Chloride loss is Refractory Potassium Repletion. *Am J Cardiology* 63:4 6-216, 1989.
103. Seitelberger R, Hannes W, Gleichauf M, Keilich M, Christoph M, Fasol R: Effects of diltiazem on perioperative ischemia, arrhythmias and myocardial function in patients undergoing elective coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 811-821.
104. Snell RS. *Klinik Anatomi*. Çeviri Editörü: Yıldırım M. Beşinci Baskı. Nobel Kitabevi; 1997. 92-98.
105. Philip H.Kay. *Techniques in Extracorporeal Circulation* 1970; 3th Edition, 15-20.
106. Theroux P, Gregoire J, Chin C, Pelletier G, de Guise P, Juneau M. Intravenous diltiazem in acute myocardial infarction. DATA trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:620-8.
107. Tyagi P, Tayal G. Ischemic preconditioning of myocardium. *Acta Pharmacol Sin* 2002 Oct; 23(10): 865-870.
108. Van Eyk JE, Powers F, Law W, Larue C, Hodges RS, Solaro RJ. Breakdown and release of myofilament proteins during ischemia and ischemia/reperfusion in rat hearts: identification of degradation products and effects on the pCa-force relation. *Circ Res*. 1998;82:261-271.
109. Viehman GE, Ma XL, Lefer DJ, Lefer AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during coronary arterial occlusion. *Am J Physiol* 1991; 261 (3 Pt 2): 874-881.
110. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, Tumiati LC, Madonik M, Ivanov J, Burton GW, Ingold KU: Myocardial free radical injury after cardioplegia. *Circulation* 1989; 80: III-14-18.
111. Woods et al; Magnesium in acute myocardial infarction In: *Drug Information For The Health Care Professional: This version of Harrison* 14. 1999: 29-35

112. Yau TM, Weisel RD, Mickle DAG, Burton GW, Ingold KU, Ivanov J, Mohabeer MK, Tumiati L, Carson S: Vitamin E for coronary by pass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 302-310.
113. Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988; 263(3): 1353-1357.