

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KORONER ARTER CERRAHİSİNDE DESFLURAN
ANESTEZİSİNİN MİYOKARDİYAL KORUMAYA
OLAN ETKİSİNİN SEVOFLURAN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.ASİME AY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KORONER ARTER CERRAHİSİNDE DESFLURAN
ANESTEZİSİNİN MİYOKARDİYAL KORUMAYA
OLAN ETKİSİNİN SEVOFLURAN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.ASİME AY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr.Belkıs TANRIVERDİ

ESKİŞEHİR
2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĐINA

Dr. Asime Ay'a ait ''Koronar Arter Cerrahisinde Desfluran Anesteziisinin Miyokardiyal Korumaya Olan Etkisinin Sevofluran ile Karşılaştırılması'' adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr.Belkıs TANRIVERDİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Sacit GÜLEÇ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Birgöl YELKEN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

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

Prof.Dr. Zübeyir Kılıç
Dekan

TEŞEKKÜR

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

ÖZET

Ay,Asime.Koroner Arter Cerrahisinde Desfluran Anestezisinin Miyokardiyal Korumaya Olan Etkisinin Sevofluran ile Karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. Açık kalp cerrahisinin başladığı yıllardan beri, morbidite ve mortalitenin postoperatif kardiyak pompa yetersizliği ile ilgili olduğu düşünülmüştür. KABG cerrahisinde postoperatif kardiyak pompa yetersizliğinin nedeni iskemik kardiyak arrest ve reperfüzyon sırasında oluşan miyokardiyal hasardır.Bu çalışmanın amacı; KABG uygulanacak hastalara uygulanan desfluran anestezinin miyokardiyal korumaya olan etkisini, sevofluran ile karşılaştırmaktır. Çalışma elektif KABG planlanan ASA II-IV 18-69 yaş arası 25 erkek, 15 kadın hasta olmak üzere 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rastgele 20 şer kişilik 2 gruba ayrıldı. Operasyon masasına alınan hastalarda SKB, DKB, OAB, KAH, SpO₂, CVP monitorizasyonu yapıldı. İntravenöz 0,3 mg/kg etomidat verilerek bilinç kaybını takiben solunum kontrol altına alındı, 0,1 mg/kg pankuronyum ve 1 µ/kg remifentanil verildi. Grup D' deki hastalara % 1-4 MAC desfluran Grup S' deki hastalara % 2-4 MAC sevofluran verildi.3 dakika sonra entübasyon işlemi yapılarak mekanik ventilatöre bağlandı. Her 2 gruptaki hastalara 0,1-0,4 µ/kg/dk dan remifentanil infüzyonu başlandı. Cerrahinin sona ermesiyle yoğun bakım ünitesine alınan hastalar SIMV modunda mekanik ventilatöre bağlandı ve hemodinamik kayıtlar alınmaya devam edildi. Troponin I, CK ve CKMB düzeyleri her iki grupta da preoperatif değere göre postoperatif 6. ve 24. saatlerde artış gösterdi. Ancak sevofluran grubunda operasyon sonrası 24. saatteki artış desfluran grubuna göre daha az bulundu.Sonuç olarak; KABG cerrahisinde kullanılan desfluran ve sevofluran ın yeterli anestezi düzeyi ve hemodinamik stabilite sağladığı, peroperatif miyokardiyal hasarı azalttığı sonucuna varıldı. Miyokardiyal hasarlanma işaretleyicileri olan troponin I, CK, CKMB düzeylerinin sevofluran grubunda daha düşük olması sevofluran ın miyokardiyal korumayı desfluran a göre daha iyi sağladığını düşündürmektedir.

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

ABSTRACT

Ay, Asime. Comparison of myocardial protection effect of Desflurane anesthesia versus Sevoflurane anesthesia during CABG surgery, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Thesis on Medical Specialization, Eskişehir, 2007.

Since the first years of open heart surgery it has been noticed that morbidity mortality are mostly associated with postoperative cardiac pump insufficiency. The reason of postoperative cardiac pump insufficiency after CABG surgery is the myocardial injury seen after the ischemic cardiac arrest and reperfusion. The aim of this study is to compare the myocardial protection effect of desflurane anesthesia versus sevoflurane anesthesia for the patients undergoing CABG surgery. The study was performed on 40 patients, 25 male, 15 female, ASA II-IV status, aged between 18-65, undergoing elective CABG surgery. The patients were randomly divided into 2 groups, each having 20 patients. On the operation table, SBP, DBP, MAP, HR, SpO₂, CVP monitorizations were recorded. For induction, 0,3 mg/kg etomidate I.V. was administered, then the loss of eye lash reflex and ventilation, 0,1 mg/kg pancuronyum and 1 µ/kg remifentanyl I.V were administered to all patients. In Group D; % 1-4 MAC Desflurane and for group S patients % 2-4 MAC sevoflurane was started. After 3 minutes, patients were intubated and connected to mechanical ventilator. For all patients, 0,1-0,4 µ/kg/min remifentanyl infusion was started. At the end of surgery all anesthetic agents were stopped and patients were transferred to intensive care unit, then connected to mechanical ventilator with SIMV mode. Hemodynamical records, blood samples for troponin I, CK, CK-MB were taken. In both groups the levels of cardiac injury markers were increased at the postoperative 6th and 12th hours compared to pre-induction levels. However, the increase at the 24th hour was less in the sevoflurane group compared to desflurane group. As a result we have concluded that desflurane and sevoflurane provided sufficient anesthesia level and hemodynamic stability, decreased the perioperative myocardial injury. It has been thought that the sevoflurane provided better myocardial protection than desflurane, depending on the levels of myocardial injury markers, troponin I, CK, CK-MB.

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

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABÜL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	14
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	26
6. KAYNAKLAR	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Birliđi)
ACT	Aktive Koagulasyon Zamanı
ark.	Arkadaşları
CVP	Santral venöz basınç
DKB	Diastolik kan basıncı
dk	Dakika
İ.V	İntravenöz
KAH	Kalp atım hızı
KPB	Kardiyopulmoner By-pass
KABG	Koroner arter bypass greft
OKB	Ortalama kan basıncı
SKB	Sistolik kan basıncı
spO2	Periferik oksijen saturasyonu

TABLOLAR DİZİNİ

4.1- Olguların Demografik Özellikleri

Sayfa
18

ŞEKİLLER DİZİNİ

	sayfa
4.1- Sistolik Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması	19
4.2- Diyastolik Kan basıncı Değerlerinin karşılaştırılması	20
4.3- Ortalama Arter Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması	21
4.4- Kalp Atım Hızı Değerlerinin Karşılaştırılması	22
4.5- SO2 Değerlerinin Karşılaştırılması	22
4.6- Santral Venöz Basınç Değerlerinin Karşılaştırılması	23
4.7- Troponin Değerlerinin Karşılaştırılması	23
4.8- Kreatinin Kinaz Değerlerinin Karşılaştırılması	24
4.9- Kreatinin Kinaz MB Değerlerinin Karşılaştırılması	24

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Modern kardiyak cerrahinin ilk günlerinden bu yana, operasyon sırası ve sonrasında miyokard fonksiyon bozukluğu mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur. Kardiyopulmoner bypass esnasında ciddi subendokardiyal hücre hasarı vardır. Bu hasarın sebebi metabolizması hızlanan miyokardiyuma gelen substrat desteğinin yetersiz olmasıdır.

Kardiyopulmoner bypass eşliğinde yapılan kalp operasyonları sırasında, birçok faktör tarafından sistemik inflamatuvar yol aktive edilir. Bunun sonucunda vücutta yaygın olarak çoklu organ fonksiyon bozuklukları gelişebilir. Bu inflamatuvar yolun aktivasyonunda cerrahi travma, kanın yabancı bir yüzeye teması, endotoksemi ve iskemi-reperfüzyon hasarı büyük rol alır. Kardiyopulmoner bypass (KBP) altında farklı miyokard koruma yöntemleri inflamatuvar süreç aktivasyonunu değiştirebilmektedir (1).

Kardiyak cerrahi sırasında amaç, operasyonu kansız ve hareketsiz bir ortamda yapmak, miyokardın hasarlanmasına engel olmak, postoperatif miyokard işlevini korumaktır. Bu korumanın temelinde hipotermi oluşturulması, elektromekanik kardiyak diyastolik arrestin kimyasal olarak indüksiyonu ve idamesi vardır. Hipotermi ve potasyum içerikli kardiyoplejik solüsyon bu amaçla kullanılmıştır ve bu sayede kalbin elektromekanik durdurulması gerçekleştirilmiştir (2).

Daha önceden kısa süreli iskemiye maruz kalmış miyokardda, 40 dakika süren koroner arter oklüzyonu sonrası infarktüs büyüklüğü reperfüzyon ile daha da küçülebilir. Miyokardın kısa süreli iskemiye maruz kalması sonrası reperfüzyon yapılmasına "iskemik önkoşullama" denir (2).

Kardiyak olay riski altındaki hastalarda anestetik seçimi miyokardiyal koruma üzerinde anlamlı bir etkide bulunmaktadır. İskemik önkoşullamayı taklit eden farmakolojik girişimler aranmaktadır. Kanıtlar; volatil anestetiklerin ve opiatların önkoşullamayı tetiklediğini göstermektedir (2).

Farmakolojik ve iskemik önkoşullama iskemik hasara karşı miyokard hücrelerini koruyan benzeri yolları başlatmaktadır. Bu yollar arasında çeşitli tetik uyarıları, mediatörler, reseptörler ve efektörler bulunmaktadır. Sarkolemma ve mitokondri K-ATP kanal aktivasyonu, önkoşullama sürecinde başrol oynamaktadır. Bu kanalların

açılması sayesinde sitozolde ve mitokondride Ca^{++} aşırı yüküne karşı miyokard korunmaktadır (3).

Açık kalp cerrahisi, özellikle koroner arter bypass cerrahisi sırasında miyokardiyal hasarın tanınması zordur. Kardiyak troponin I, CK ve CKMB miyokardiyal hücre hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Açık kalp cerrahisi sırasında miyokardiyal koruma çabalarına rağmen miyokard, operasyonun belirli aşamalarında iskemik kalabilmektedir. İskemi sonrasında miyokardiyal hücre zar geçirgenliği bozulmakta sitozolik troponin I, CK ve CKMB hücre dışına çıkmakta ve serum düzeyleri yükselmektedir (4).

Bu çalışmanın amacı; kardiyopulmoner bypass uygulaması ile koroner arter bypass cerrahisine giden hastalarda kardiyak arrest ve hipotermi ile sağlanan miyokardiyal korumaya rağmen oluşan miyokard hasarını belirlemek, sevofluran ve desfluran anestezisinin miyokard koruyucu etkisini karşılaştırarak araştırmaktır.

2-GENEL BİLGİLER

Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri, morbidite ve mortalitenin büyük oranda operasyon sonrası kardiyak pompa yetersizliği ile ilgili olduğu dikkati çekmiştir. Koroner arter cerrahisinde operasyon sonrası kardiyak pompa yetersizliğinin en önemli nedeni iskemik kardiyak arrest ve reperfüzyon sırasında oluşan miyokardiyal hasardır.

2.1 - İskemik miyokard hasarı:

İskemi, doku perfüzyonunun azalması sonucunda gelişen oksijen yoksunluğudur. Kalp normal fonksiyonunu sürdürebilmek için devamlı olarak oksijen teminine ihtiyaç duyar. Miyokard oksijen tüketiminin % 80 i kontraksiyon sırasındaki elektromekanik iş için kullanılır. Fibrilasyonda bulunan veya iskemide çalışan bir kalp, arrestteki kalpten daha fazla enerjiye gereksinim gösterir (6).

Normal aerobik koşullarda miyokardın enerji gereksiniminin önemli bölümü serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ile giderilir. Hipoksi ve hafif iskemi durumunda miyokard, ihtiyacı olan enerjiyi glukojeni yıkarak karşılar. Bu durumda enerji gereksinimi anaerobik glikoliz ile karşılanmaya çalışılır. Anaerobik glikoliz adenosin monofosfat, inorganik fosfat ve en önemlisi laktat birikimine yol açar. İskemi ağırlaştıkça ve devam ettikçe artan laktat birikimi gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz enzimini ve ve enerji sentezini inhibe eder. İskemi sırasında miyokardiyal ATP depolarındaki azalma sarkolemmadaki enerji ile çalışan sodyum pompasını baskılar. Buna bağlı olarak sodyum-potasyum taşınımı etkilenir. Hücre içinde sodyum birikirken, potasyum kaybedilir. Hücre dışında ise potasyum artar. Sodyum/kalsiyum taşınımına bağlı olarak hücre içi kalsiyum aşırı yükselir. Zayıf ATP düzeyleri, stoplazmik retikulumun kalsiyum geri alımı ile birlikte, hücrelerden kalsiyum atılımını da düşürürler. Sonuçta artan hücre içi kalsiyum, mitokondride aşırı bir yüklenmeye yol açar. Bu ATP üretimini daha da düşürür. Hücre içi kalsiyum ATP azlarının aktivasyonu, ATP kullanımını arttırır ve sarkolemmal fosfolipitleri aktive eder. Bu fosfolipitler hücre membranının bütünlüğünü bozarlar. Miyokard iskemisi kalbin kasılma mekanizmasının işlevini bozar. Aynı zamanda ventrikülün diyastolik basınç-hacim ilişkisini de etkiler. Ortaya çıkan sistolik ve diyastolik yetmezlik

ventriküldeki dolum basınçlarını arttırarak, pulmoner sahada göllenmeye neden olur (5).

Bir iskemi sonrası nekroz oluşmasa bile, miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının geçici olarak bozulmasına miyokardiyal sersemleme (stunning) denir. Miyokardiyal sersemleme, çok kısa iskemik dönemlerden sonra bile olabilir. 15 dakikalık iskemi sonrasında dahi miyositlerde fonksiyonel tam düzelme olması için 24-48 saat geçmesi gerekebilir. Bu olay da nekroz gibi öncelikle subendokardiyal bölgede başlar ve dış katmanlara doğru yayılır. Reperfüzyon başlamasıyla birlikte ters yönde yani dıştan içe doğru iyileşme olur (6).

2.2- Reperfüzyon hasarı:

Reperfüzyon hasarı geçici bir iskemi döneminden sonra reperfüzyon sırasında oluşan fonksiyonel, metabolik ve yapısal değişiklikleri kapsar. İskemi sırasında oluşan zararlı değişikliklerin reperfüzyonla daha şiddetli ve belirgin hale gelmesi ile kendini gösteren bu tablo, hücre içinde kalsiyum birikmesi, geriye dönüşümsüz hasar görmüş miyositlerin nekrozunun hızlanması, miyokardiyal ödemin artışı, ventrikül kompliansında azalma, miyokard içine kanama, no-reflow fenomeni, aritmiler, sitotoksik oksijen serbest radikallerinin oluşumu ile karakterizedir. Kan akımı ve oksijen içeriği normale döndüğü zaman bile oksijen kullanılamaz (2,5,6,9).

Reperfüzyon sırasında kalsiyum aşırı biçimde hücre içine girmekte ve intrasellüler sıvı dengesini düzenleyen mekanizmalar bozulmaktadır. Kalsiyumun hücre içine geçişi serbest radikallerin oluşumunu tetikleyebilir. Sarkolemmaya hasar veren fosfolipazlar aktive olabilir ve mitokondrilerde hasar oluşabilir. Miyokarda yeniden oksijen sağlanmasıyla elektron transport zincirlerinin tekrar enerji kazanması, sitoplazmik kalsiyumun mitokondriler tarafından kontrolsüz bir şekilde tutulmasına yol açmaktadır. Sitoplazmik kalsiyumun azalmasıyla reperfüzyon sırasında, kalsiyum pasif difüzyon ile hücre içine geçer. Reperfüzyon içindeki kalsiyum konsantrasyonunun düşürülmesi kalbin mekanik fonksiyonlarında belirgin düzelme yaratır (5,6,9).

Günümüzde yaygın olarak uygulanmakta olan miyokardiyal koruma çabaları,

- a) Genel hipotermi ve topikal miyokardiyal soğutma
- b) Kardiyopleji

c) Reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik çabalar, olarak özetlenebilir (2, 6, 9, 19, 21).

2.3- Miyokardiyal koruma:

İnhalasyon anestetikleri iskemik önkoşullamayı taklit ederek, miyokardiyumu iskemiye karşı korumaktadır (3,19). İskemik önkoşullama; birkaç iskemik periyoddan sonra miyokard infarktüs büyüklüğünü azaltır, kalbi iskemi sonrası sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna karşı korur ve kardiyak cerrahi sonrası aritmi insidansını azaltır (9). İnhalasyon anestetikleri iskemi sonrası reperfüzyon hasarının olumsuz etkilerini yok edebilirler ve kardiyak cerrahi sonrası inflamatuvar cevap sendromunu engelleyebilirler. Ayrıca inhalasyon anestetikleri reperfüzyon sonrası kardiyak işlevi korurlar, polimorfonükleer lökositlerin ve plateletlerin iskemiye bağlı olarak artmış koroner içine adhezyonunu azaltırlar (3,7).

Volatil ajanlar arteriyel basıncı düşürür, doza bağlı olarak miyokardiyal kontraktiletiyi baskılar, koroner vazodilatasyon yapar, elektrofizyolojik işlevi düzenler. Bu yüzden volatil anestetiklerin anti-iskemik özellikleri, miyokardın oksijen talebi-sunumu arasındaki dengeye enerjiye bağımlı hücre içi fonksiyonların korunmasına, koroner akımın artışına, miyokard metabolizma değişikliklerine bağlıdır (3,7).

2.4- Miyokardın önkoşullanması:

Miyokardın kısa süreli iskemi periyodlarında bazı sinyal yolları başlatılır, bunlar sayesinde daha sonraki uzun süreli iskemi (hafıza etkisi) periyodlarına karşı miyokardiyum direnç kazanır. Kısa iskemik periyod sonrası, (önkoşullama sinyali sonrasında) belirli bir zaman dilimi içinde olmak üzere miyokard uzun süreli iskemik olaylara karşı direnç kazanmaktadır. Bu durum iki ayrı fazda olmaktadır.

Erken faz iskemiden sonra dakikalar içinde oluşmakta ve 1-3 saat kadar sürmektedir. Erken faz geçici ancak önemli bir koruma sağlar. Geç faz iskemiden 24 saat sonra belirgin hale gelir. Koruyucu etkisi 72-96 saate kadar sürer. Her iki fazın kendine özgü farklı koruma etkileri olabilir. Önkoşullamanın erken fazı miyokardiyal sersemlemeye karşı korunma sağlamazken, geç fazı koruma sağlamaktadır. İnfarkt

alanı azaltma açısından geç fazın erken faza göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir (7, 8, 30).

KPB sırasında kalbi korumak için birçok yaklaşım kullanılıyor olsa da (örneğin kan kardiyoplejisi, topikal hipotermi, farmakolojik ek ajanlar gibi) aortun kros klemplenmesi sırasında miyokard bir süre iskemik kalmaktadır, reperfüzyon sonrasında geçici veya uzamış fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Ventriküler fibrilasyon periyodu öncesinde kısa süreli aort klempinin birkaç defa konulması ve kaldırılması ile iskemi ve reperfüzyon dönemleri yaşanmaktadır. Bu önkoşullama sayesinde ATP miktarı korunmakta, troponin I gibi iskemi belirleyicileri azalmakta, KABG geçiren hastalardaki kardiyak işlev iyileşmektedir (7).

Önkoşullamanın kesin mekanizmaları halen araştırılmaktadır. İskemi, inhalasyon anestetikleri, opiatlar, bradikinin, nitrogliserin gibi herhangi bir önkoşullama sinyalinin verilmesinden sonra membrana bağlı reseptörler (adenozin- A_1 , adrenerjik, bradikinin, muskarinik, delta-1 opiat gibi) inhibitör G proteinlerine bağlanarak aktive olurlar. Bunun devamında hücre içi iletim yollarının ürünleri (örneğin; Protein Kinaz C-PKC, Tirozin Kinaz, Mitojen ile Aktive edilen Protein Kinaz-MAPK) ATP ye hassas mitokondriyal K_{ATP} kanallarının açılmasını ve stabilizasyonunu yönetirler. Bu ürünler önkoşullama fenomeninden sorumludur. Nitrik oksitin artmış oluşumu, serbest oksijen radikalleri, siklooksijenaz 2 gibi enzimler de bu önkoşullama sürecine dahil olurlar. Miyokardiyal korumanın gecikmiş fazı, kanıtlanmış olan 24-72 saatlik süreden daha uzun sürebilir. Bunun sebebi; koruyucu proteinlerin muhtemel transkripsiyonel değişimleridir (8).

2.5- İskemik önkoşullama:

İlk defa Murry ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Miyokardiyal iskemik önkoşullama; kısa süreli iskemi periyodları (genelde < 5 dakika) sonrasında kalp kasında oluşan bir fenomendir. Bu sayede perfüzyonun kesildiği anları takip eden bir iskemi sırasında kas doku hasarına daha çok tolerans gösterebilir. İskemik önkoşullama kalpte olduğu gibi beyin, iskelet kası, karaciğer gibi diğer dokularda da oluşabilmektedir. Kalpte infarktüsün boyutları küçülebilir, aritmi insidansı azalır. Metabolik olarak iskemik önkoşullama hücre içi ATP harcanmasında azalma ve ATP depolanmasında artma ile kendini gösterebilir. Ama iskemi 90 dakikadan fazla

sürerse iskemik önkoşullamanın olumlu etkileri kaybolabilir. İskemi sonrası ortaya çıkan adenzin, bradikinin ve opioidlerin hücre membranına bağlanması ve sitozolde inaktif şekilde bulunan protein kinaz C (PKC) yi aktive etmesi iskemik önkoşullamanın esasıdır. İskemik önkoşullama ile kalp cerrahisinde yüksek enerjili fosfatların korunması, kalbin performansında düzelme ve kardiyak troponin I salınımlında azalma tespit edilmiştir (9,16).

İskemik önkoşullama reseptöre bağımlı bir mekanizmadır. Önkoşullama kaskadının aktivasyonunda M₂ muskarinik, α adrenerjik, delta-opioid gibi diğer reseptörlerinde rol aldığı bilinmektedir. Böylece dışarıdan bazı maddeler vererek iskemik önkoşullama ve miyokard korunması açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum farmakolojik önkoşullama olarak tanımlanmıştır (8,9).

Adenzin: İskemi öncesi adenzin uygulamasıyla iskemiye bağılı gelişen ATP düşüşünün azaldığı, iskemi sonrası miyokardiyal enerji kaynaklarının arttığı, miyokardiyal stunning etkilerinin azaldığı, miyokard infarktüs alanlarının küçüldüğü tespit edilmiştir. Adenzin reseptörleri sarkolemmanın yüzeyindeki G proteinlerine bağılıdır. A₁ reseptör aktivasyonu ile miyositlerde Ca⁺⁺ ve K⁺ kanalları aracılığıyla negatif kronotropik, dromotropik ve inotropik etkiler saptanır. İskemi öncesi adenzin uygulaması kardiyak koruyucu etkiler sağlar. Adenzin reseptörlerinin aktivasyonu ile ortaya çıkan bu intrasellüler mekanizmaları açıklayacak çok sayıda teoriden en kabul görenleri; protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu ve ATP bağımlı K⁺ kanallarının aktivasyonudur (9).

Protein Kinaz C (PKC) hipotezi: Bu hipoteze göre A₁ reseptörleri aktive edildikten sonra PKC membrandan sitozole doğru transloke olmakta K-ATP kanalları fosforilize edilerek aktifleşmektedir. A₁ reseptörleri aktive edildikten sonra protein tirozin kinaz ve mitojen aktive protein (MAP) de aktive olabilir. Bu bulgular sayesinde çeşitli farmakolojik yöntemler tespit edilmiştir (3,9,10).

K-ATP kanal hipotezi: Bu hipoteze göre A₁ reseptörleri aktive edildikten sonra sarkolemmal K-ATP kanalları aktive edilir. Mitokondriyal K-ATP kanallarının aktivasyonu, iskemiyle indüklenmiş oksidan stresi azaltmakta, mitokondriyal enerjinin daha olumlu kullanılmasını sağlamaktadır. Mitokondriyal sitokrom-C nin sitoplazmaya salınımlarını azaltmakta, hem mitokondriyal, hem de sitoplazmik Ca⁺⁺ aşırı yükünü azaltmaktadır (3,9,10).

2.6- Anestetik önkoşullama:

Anestezik ajanlarla iskemik önkoşullamaya benzer bir etki yaratılabilir. Volatil ajanlar hem erken hem de geç önkoşullama yapar. Anestetik önkoşullama doza bağımlıdır, iskemi ile sinerji göstermektedir, aynı zamanda volatil ajanların farklı alımı ve dağılımına bağlıdır (10).

Volatil anestetikler endotelial K-ATP kanallarını aktive ederek koroner arterlerde vazodilatasyon yaparlar. Aynı zamanda nitrik oksit (NO) salınımına yol açarlar. NO salınımındaki artış adezyon moleküllerinin ekspresyonunu engelleyerek lökositlerin adezyonunu ve migrasyonunu engeller. Bu şekilde inflamatuvar cevap engellenmiş olur. Anestezik önkoşullamanın etkileri 1 ay kadar devam edebilmektedir ve kalp dışındaki diğer organlarda da etkileri gözlenebilmektedir (10).

Stresli durumlarda kalp hücrelerinden opioidler salınmaktadır. Opioidler delta-1 reseptörleri aracılığıyla G proteinleri ile etkileşir ve PKC, tirozin kinaz, MAP ve K-ATP kanallarını aktive ederler. Bu durum ventriküler fibrilasyon ve diğer aritmileri engellemekte ve kardiyak koruyucu etki sağlamaktadır (9).

Hem sarkolemma hem de mitokondriyal K-ATP kanallarının iskemik önkoşullanmadaki katkıları bilinmekte ve bu süreçte K-ATP kanallarının kritik rol oynadığına inanılmaktadır. Anestetik önkoşullama yapan volatil ajanlar, mitokondriyal K-ATP kanallarını aktive etmektedir ve bu etki glyburide gibi spesifik mitokondriyal K-ATP kanal antagonistleri ile bloke edilir (10, 30).

Volatil ajanlar, "tetikleme" aşamasında mevcut bir iskemi olmaksızın da önkoşullamayı tetikleyebilirler.

Oksidan stres, reperfüzyonun merkezi özelliğidir; bulunduğu yere, enzim kaynağına ve en önemlisi oksidan stresin yüküne bağlı olarak bir taraftan önkoşullamayı tetiklerken, diğer taraftan da reperfüzyon hasarına yol açar. Volatil ajanlar oksidan stresi arttırarak, önkoşullamayı tetikleyecek düzeye çıkarmaktadır (5,6,9,11).

Volatil ajanlar arteriyel basıncı düşürür, doza bağlı olarak miyokardiyal kontraktiletiyi baskılar, koroner vazodilatasyon yapar, elektrofizyolojik işlevi düzenler. Bu yüzden volatil anestetiklerin anti iskemik özellikleri, miyokardın

oksijen talebi-sunumu arasındaki dengeye, enerjiye bağımlı hücre içi fonksiyonların korunmasına, koroner akımın artışına, miyokard metabolizma değişikliklerine bağlıdır. Ayrıca çeşitli endojen sinyal iletim yolları, ATP duyarlı yollar ve reaktif oksijen türleri de iskemik hasara karşı volatil anestetiklerin önkoşullama fenomeni ile ilişkili bulunmuştur (3).

2.7- Sevofluran:

Sevofluran miyokardiyal kontraktileti hafifce deprese eder. Sistemik vasküler rezistans ve arteriyel kan basıncı, diğer volatil anesteziğe göre daha az düşürür. Kalp hızını çok az artırır. Koroner kan akımında bir değişiklik yapmaz. Koroner steal sendromu yaptığına dair delil yoktur. Sevofluran QT intervalini uzatabilir, bunun klinik önemi bilinmemektedir. Önceden renal yetmezliği veya kronik hipertansiyonu olanlarda hiçbir yan etkisi yoktur (12).

Sevofluran önkoşullama şelalesinin potent bir tetikleyicisidir. Kardiyopulmoner by pass sonrası intraoperatif miyokard işlevi üzerinde yararlı etkileri vardır ve aynı zamanda KABG sonrası uzun vadede morbidite ve mortaliteyi olumlu etkilemektedir (13).

Sevofluran iskemik miyokardiyumdaki kollateral perfüzyonu azaltmaz. Koroner çalma için gerekli olan potent koroner vazodilatör özelliği yoktur. Ayrıca sevofluran diğer volatil anesteziğe farklı olarak, sabit bir aortik basınç varlığında kollateral kan akımını arttırabilir (14).

2.8- Desfluran:

Desfluran, doza bağlı olarak sistemik vasküler rezistans, arteriyel kan basıncı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevi azaltır. Kardiyak indeksi korur, ancak kalp hızında, pulmoner arter basıncında ve pulmoner kapiller kama basıncında anlamlı artışa yol açar. Bu artmış sempatik aktivite, özellikle desfluran hızlıca arttırıldığında ve yüksek konsantrasyonda kullanıldığında göze çarpmaktadır (12).

Kalp hızındaki artış, iskemik kalp hastalığı olanlarda miyokard iskemisine yol açabilir. Doğrudan havayolu mukoza irritasyonu ve akciğer içinde desfluran'a cevap veren bazı bölgeler bu sempatik aktivasyondan sorumludur (13).

Desfluran'ın önkoşullama benzeri kardiyak koruyucu özellikleri vardır. K-ATP kanallarının aktivasyonu, adenosin-A₁ reseptörü uyarımı ve nitrik oksit salınımı sayesinde miyokarda önkoşullama yapar (24).

Ayrıca yüksek konsantrasyonda desfluran sempatik stimülasyon yoluyla ve aynı zamanda α ve β adrenoreseptörleri uyararak da miyokarda önkoşullama yapabilir (24).

Kronik hipertansiyonda, sol ventrikül hipertrofisinde özellikle kalp hızının artması tehlikeli olabilir. Desfluran KABG hastalarında güvenle kullanılırken sempatik aktivasyon özelliği de bu arada gözardı edilmemelidir (15).

2.9- Etomidat:

Etomidat; yıllardır hemodinamiyi en az etkileyen ilaç olarak tanımlanmaktadır. Normal bireylerde veya kompanze iskemik kalp hastalığı olanlarda 0,15-0,30 mg/kg dozlarda verildiğinde; kalp hızı, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller kama basıncı, sol ventrikül diyastol sonu basıncı, sağ atriyal basınç, kardiyak indeks, sistemik vasküler rezistans, pulmoner vasküler rezistans, basınç değişiminin zamana oranı, sistolik zaman aralıkları anlamlı ölçüde değişmez.

Etomidat; miyokardiyal oksijen talebi ve sunumu açısından dengeyi en az değiştiren ilaçtır. Kalp kapak hastalığı olanlarda minimal hemodinamik değişiklikler görülebilir (16).

2.10- Kardiyak Belirteçler:

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

2.10.1- Troponin:

Troponin, çizgili kasın ince flamanlarının düzenleyici proteindir ve Troponin C, Troponin I, Troponin T olmak üzere 3 alt gruptan meydana gelir. Bu proteinler

aktin ve miyozinin kalsiyum bağımlı etkileşimini regüle eder (18). Tn C düz kastaki izoform ile aynı olduğu için kardiyak özgün değildir. Tn I ve Tn T kardiyak özgündür. Tn I kalp haricinde hiçbir dokuda bulunmamaktadır, hatta yenidoğan gelişim sırasında bile görülmez. Bu gözlem önemlidir çünkü bazı proteinler yenidoğan döneminde sık olarak eksprese olurlar ve doku hasarı olunca da değişken ölçüde tekrar eksprese olabilir. Ağır hasar görmüş iskelet kasında bile Tn I formu gösterilememiştir. Bu yüzden kanda bulunan yükseklikler kalp kaynaklı olmaktadır. Tn T ise yenidoğan döneminde iskelet kasında görülmektedir ve doku hasarı olduğunda cevap olarak tekrar yükselir. Bu yüzden kardiyak spesifitesi yeterli değildir. Troponinler 2 ayrı havuzda bulunur. Biri sitozoldeki erken salınan havuzdur. Tn T nin % 5 i ve Tn I nin % 3 ü bu havuzdadır. Bu miktar kabaca sitozoldeki CK-MB miktarına denktir. Ancak burada kontraktıl mekanizmaya bağlanan ciddi miktarda troponin mevcuttur. Böylece miyokardiyumun her bir gramındaki toplam troponin miktarı CK-MB miktarının 13-15 katı olmaktadır. Erken salınım CK-MB ile aynı zaman diliminde olurken daha yüksek kan seviyeleri ve daha büyük orandaki artışlar duyarlılığın yüksek olduğunu göstermektedir. Kontraktıl mekanizmaya bağımlı olan troponin havuzu yavaş salınmaktadır. Yani kardiyak hasardan sonraki troponin artışı uzun süre devam etmektedir (27).

Kardiyak troponin miyokard hasarını göstermede kreatin kinazdan (CK) daha duyarlı ve özgün bir biyokimyasal değerdir. Operasyon esnasında ve sonrasında miyokard infarktüsünün tanımlanmasında önemi belirlenmiş olup, troponin I troponin T ye oranla daha özgündür. Kardiyopulmoner bypass ve kalbin mekanik manuplasyonu sonrası gelişen miyokard nekrozunu değerlendirmede CK, CKMB ve elektrokardiyograma göre çok daha duyarlı ve özgündür. Koroner arter bypass sonrası orta düzeyde troponin I ve troponin T yükselmesi minimal geri dönüşümlü hasarı düşündürür. Ölçülen troponin I düzeyinin yükselmesi hasar mekanizmasından bağımsız olarak etkilenen miyokard kitlesinin arttığı anlamını taşır. Ekokardiyografi değerlendirmeleri ve CKMB ölçümleri ile saptanamayan miyokard hasarının kardiyak troponin düzeyleri ile ortaya çıkarılabildiği ve bu belirleyicilerin yükselmesi ile morbidite ve mortalite arasında doğru orantı olduğu kabul edilmektedir (17,18).

Aktif kardiyak hastalık olmadan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda troponin T ve troponin I seviyeleri yükselebilir. Bu nedenle ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda troponin T ve troponin I artışı miyokardiyal hasarla açıklanamaz. Nedenleri henüz açık olmamakla beraber sitozolik havuzda daha yüksek oranda serbest olarak bulunan ve molekül ağırlığı yüksek olan troponin T artışının daha fazla olabileceği, troponin I'nin böbrek yetmezlikli hastalarda miyokard hasarını göstermede daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (32).

Troponin I 3-8 saatte maksimum değerine ulaşır, 4-10 günde normal değerine döner. Yaygın iskelet kası hasarı olan fakat kardiyak kas hasarı olmayan hastaların serumlarında troponin I yüksekliği tespit edilmemiştir. Troponin I diğer belirteçlere göre minimal düzeydeki miyokardiyal hasarları bile tespit edebilir (18).

2.10.2- Kreatinin Kinaz (CK):

Kas yıkımını gösteren bir belirteçtir. Kreatinin kinazın 3 farklı izoenzimi ve M ve B zincirleri vardır. MM izoenzimi çoğu dokularda baskındır. BB izoenzimi ise beyinde ve gastrointestinal yolda baskındır. MB izoenzimi kalp için nispeten özgündür. CK-MB izoenzimi diğer dokularda da az miktarda bulunmaktadır. Yenidoğan gelişim sırasında B zinciri CK'nın en sık bulunan formudur ve iskelet kasındaki doku hasarında B zincir proteini ve CK-MB yükselir (28).

CK miyokardiyal hasardan 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 24. saatte maksimum seviyesine ulaşır ve 3-4 gün sonra normale döner. Kreatin Kinaz ve MB izoformu miyokard nekrozu varlığında ya da nekroz olmadan iskemik hasar sonrasında canlılığını yitirmeyen miyositlerden salınır. Koroner girişimler sonrası prognostik önemi olan enzim yükselmelerinin eşik değeri konusunda tartışmalar olsa da CK ve CK-MB enziminin serumdaki üst değerinin iki katından fazla olan yükselmeler genellikle anormal olarak kabul edilmektedir. Cerrahi sonrası CK, CK-MB de anormal yükselme görülen hastaların uzun dönem prognozu daha kötüdür (28).

2.10.3- Kreatinin Kinaz –Miyokardiyal bant (CK-MB):

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

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

CK-MB ilk olaydan 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24. saatte maksimum düzeyine ulaşır. Düzeyini etkileyen faktörler arasında; infarkt alanı, eşlik eden kas iskelet yaralanması ve reperfüzyon (spontan, trombolitikleri takiben, anjioplastiyi takiben) yer alır (28).

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız hastane etik komite (onay tarih ve sayısı: 27-TEMMUZ-2007/15 sayılı karar) izni alınarak elektif 2 veya 3 koroner arter bypass grefti planlanan; ASA II-IV, 18-69 yaş arası 25 erkek, 15 kadın hasta olmak üzere toplam 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rastgele olarak 20 şer kişilik 2 gruba ayrıldı.

Son 6 hafta içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olan, ejeksiyon fraksiyonu % 40 ın altında olan, koroner arter bypass cerrahisine ek olarak kapak ya da aortik cerrahi uygulanan hastalar, unstabil anjinası olan hastalar, acil vakalar, önceden böbrek hastalığı olan hastalar, cerrahiden 24 saat öncesinde yüksek kardiyak enzim düzeyleri olan hastalar, hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar (cerrahi öncesi inotropik ajan ya da intraaortik balon pompası ihtiyacı olan hastalar), şiddetli sistemik hastalığı olan hastalar, insüline bağımlı diabetes mellitus varlığı, immüsupresif tedavi alan hastalar 4 damar grefti yapılacak olan hastalar, çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastalar operasyondan en az bir gün önce ziyaret edilerek çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve onayları alındı.

Her iki gruptaki hastalara operasyondan 30 dakika önce 0,1 mg/kg morfin premedikasyon amacı ile IM (kas içine) olarak uygulandı. Operasyon masasına alınan hastalar beş elektrotlu EKG, pulse oksimetre ve otomatik tansiyon aleti ile monitorize edildi. Kontrol değerleri kaydedildi. Lokal anestezi ve allen testini takiben sol veya sağ radial artere 20 G kanül, antekubital vene 16-18 G kanül takıldı. Operasyon öncesi troponin I, CK, CK-MB değerleri için radial arterden jel içeren heparinsiz kuru biyokimya tüpüne 3 cc kan örneği alındı.

Entübasyon sonrası santral venöz basınç takibi için sağ internal juguler venden 8 French kateter, cerrahi boyunca ısı takibi için özafagiyaal ısı probu, böbrek fonksiyon takibi için foley idrar kateteri yerleştirildi ve end-tidal karbondioksit basınç değeri için de (ETCO₂) Nihon Kohden Life Scope 14 kullanıldı.

SKB, DKB, OAB, KAH, SpO₂, CVP değerleri; induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası, sternotomi sonrası, kros klemp sonrası 10. ve 20. dakikalarda, postoperatif 1., 6., 12., ve 24. saatlerde kaydedildi.

İndüksiyon öncesi tüm hastalar 3 dakika süre ile % 100 oksijen ile solutularak preoksijenize edildi. İndüksiyonda tüm hastalara intravenöz 0,3 mg/kg etomidat

verilerek bilinç kaybı ve kirpik refleksinin kaybını takiben maskeyle solunum kontrol altına alındı. Nöromusküler bloker olarak 0,9 mg/kg rokuronyum verildi. Entübasyona olan sempatik yanıtı engellemek için 1 mikrogram/kg remifentanil bolus olarak verildi. Grup D' deki hastalara % 1-4 MAC değerinde desfluran, Grup S' deki hastalara % 2-4 MAC değerinde sevofluran volatil anestezi başlandı.

3 dakika maskeyle solutularak beklendikten sonra entübasyon işlemi yapılarak hastalar mekanik ventilatöre bağlandı. Her iki gruptaki hastalara 0,1-0,4 mikrogram/kg/dk'dan remifentanil infüzyonu başlandı. Hastalara %50 oksijen, % 50 kuru hava, 6 litre taze gaz akımı, 10 ml/kg tidal volüm ve dakikada 12 solunum sayısı olacak şekilde kontrollü mekanik ventilasyon modunda mekanik ventilasyon uygulandı.

Hastalar yüzeysel anestezi belirtileri açısından sürekli olarak gözlemlendi. KAH, SKB, OAB indaki yükselmeler, somatik yanıtlar (hareketlenme, kaş çatma, göz açma, yutkunma) ve otonomik yanıtlar (terleme, göz yaşarması) yüzeysel anestezi belirtileri olarak kabul edildi. Yüzeysel anestezi belirtileri saptandığında desfluran veya sevofluran dozları arttırıldı.

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

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

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

Çalışma için kabul edilebilir inotropik destek dozları ;

1-Dopamin $< 3-10$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$

2-Dobutamin $< 3-10$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$

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

Hastalara 300 Ü/kg heparin IV bolus olarak yapıldı ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 450-600 saniye'ye çıkarıldı. Aort ve vena kaval kanülasyonları takiben ekstrakorporeal dolaşıma geçildi.

Ekstrakorporeal dolaşım başlamadan önce venöz rezervuar içerisine her iki gruba da rokuronyum 0,6 mg/kg, remifentanil 0,05 µg/kg, pentotal 3 mg/kg verildi.

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

Kros klemp uygulanmasını takiben antegrat/retrograt soğuk kristaloid kardiyopleji uygulandı ve topikal hipotermi yapıldı. Tüm hastalar orta derece hipotermide (28-32 °C) tutuldu. Cerrahi bitiminde normotermiye getirildi.

Ekstrakorporeal dolaşım süresince Grup D ' e % 0,2-2 MAC değerinde desfluran, Grup S ' e % 0,5-2 MAC değerinde sevofluran verilmeye devam edildi. Ekstrakorporeal dolaşımın sona ermesi ile daha önceki dozlara dönüldü.

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

Cerrahinin sona ermesi ile anestezi ajanlar kesildi ve hasta yoğun bakıma transfer edildi.

Yoğun bakım ünitesine alınan hastalar; tidal volüm 10ml/kg, FiO₂ %35-80, solunum sayısı 12 olarak ayarlanıp SIMV (Senkronize İntermittant Mekanik Ventilasyon) modunda mekanik ventilatöre bağlandı ve hemodinamik kayıtlar alınmaya devam edildi.

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

3.1- Ekstübasyon için kriterler

- Hemodinamik stabilite
- Normotermi (vücut ısısı > 36 °C)
- Aritmi olmaması
- Göğüs tüpü drenajı < 100 ml/saat

- İdrar çıkışı > 0,5ml/kg/saat
- PaO₂ > 90 mmHg (FiO₂ < % 50)
- Solunum sayısı 10-30 / dk
- pH > 7,25 PCO₂ < 55

3.2- Kan Örnekleri ;

Bazal değer (hasta uyutulmadan önce),

Operasyon sonrası 6. saat,

Operasyon sonrası 24. saat olmak üzere 3 zaman periyodunda, radial arterden jel içeren heparinsiz kuru biyokimya tüpüne 3 cc kan örnekleri alındı. Alınan kanlar 2000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumu ayrılarak -80°C de saklandı. Hasta grupları tamamlandıktan sonra, toplanan serum örneklerinin her birinde Troponin I, Kreatinin Kinaz (CK), Kreatinin Kinaz Miyokardiyal Band (CK-MB) çalışıldı. Teknik olarak electrochemiluminescence immunoassay analizörü kullanıldı.

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

3.3- İstatistiksel değerlendirme:

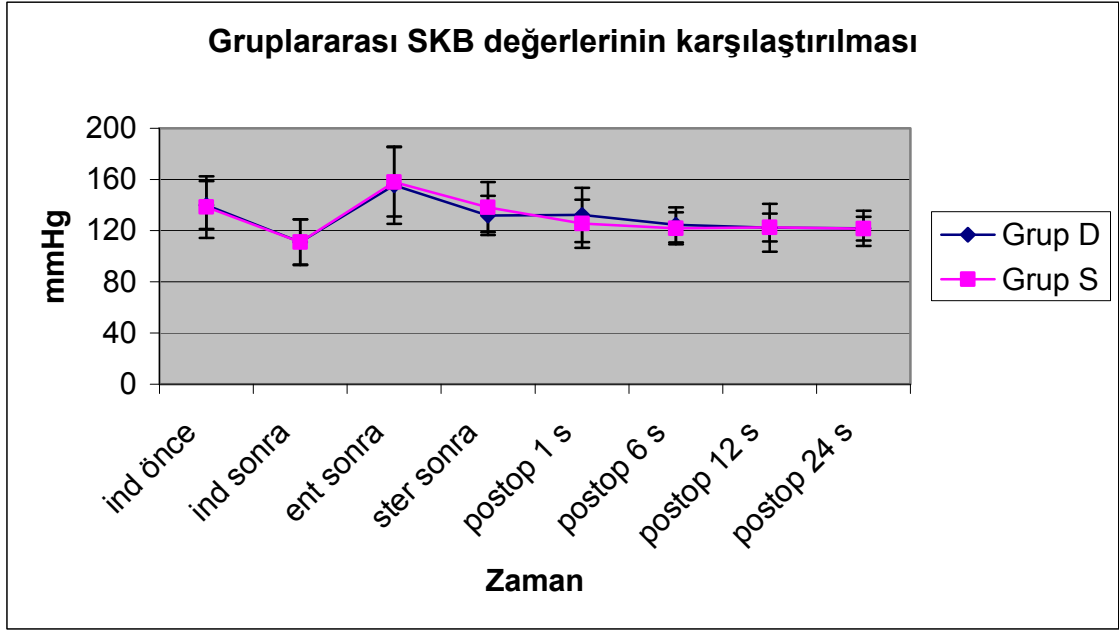
Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS (Statistic Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan değişkenler için; gruplar arasında fark olup olmadığı, bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için; gruplar arasında fark olup olmadığını değerlendirmede mann whitney u testi uygulandı. Nitel veriler ise Ki-kare Analizi ile test edildi.

4- BULGULAR

Araştırma gruplarını oluşturan Grup D ve Grup S arasında yaş, ağırlık, kullanılan damar sayısı, ejeksiyon fraksiyonu, anestezi süreleri, kros klemp süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

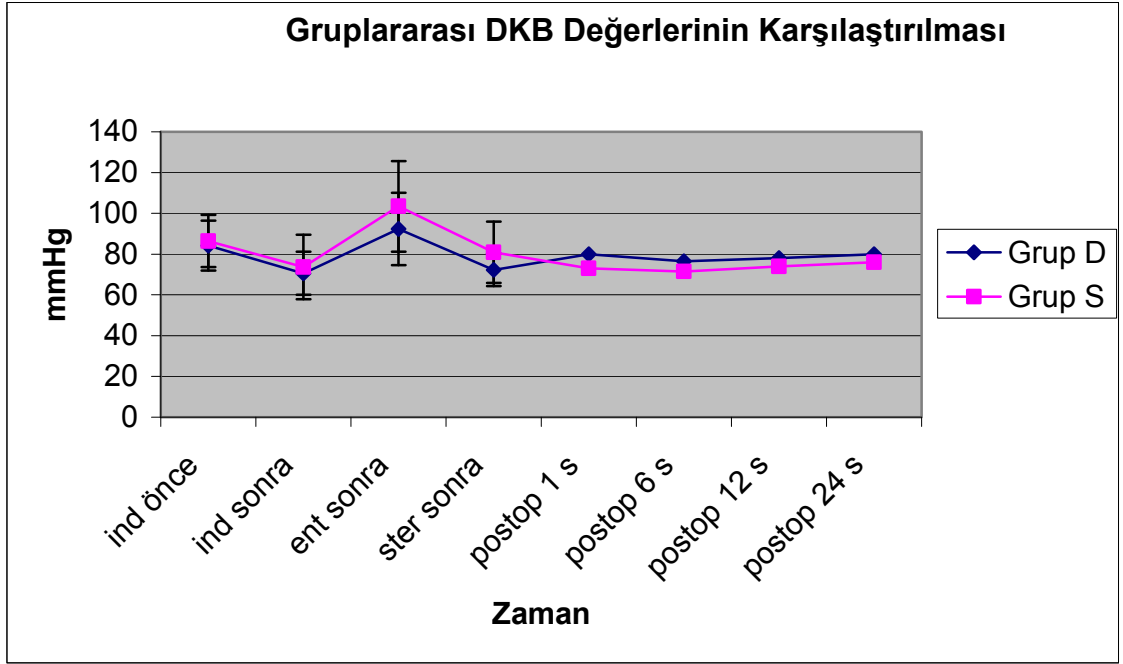
Tablo 4.1. Olguların demografik özellikleri

	Grup D (n=20)	Grup S (n=20)
Yaş (yıl)	61,45	65,60
Kilo (kg)	69	72
Cins (E/K)	16 / 4	9 / 11
Damar sayısı	2,65	2,55
EF (%)	53	55
Anestezi Süresi (dk)	235	232
Kros klemp Süresi (dk)	65	62,50



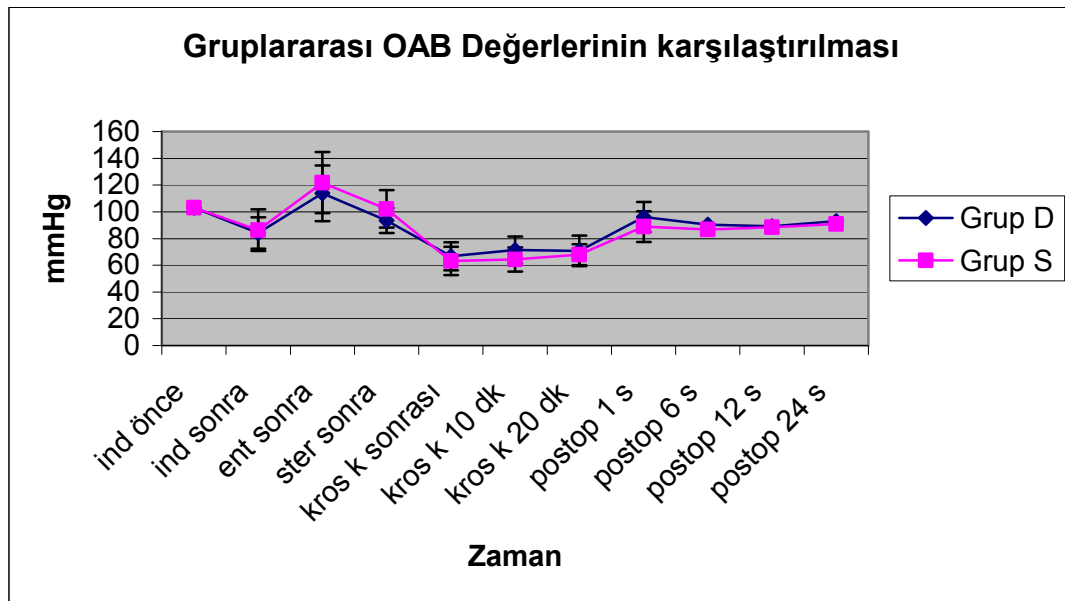
Şekil 4.1. Olgulara ait sistolik kan basıncı değerleri

Olgulara ait sistolik kan basıncı değerleri şekil 1 de gösterilmiştir. Sevoflurane grubunda entübasyon sonrası ve sternotomi sonrası sistolik kan basıncında artış saptanmış ancak bu istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır. ($p > 0,05$) Her 2 grup ta da induksiyon sonrası kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı düşme tespit edilmiş ve entübasyon sonrasında anlamlı yükselme tespit edilmiş ancak gruplararası istatistiksel karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4.2. Olgulara ait diyastolik kan basıncı değerleri

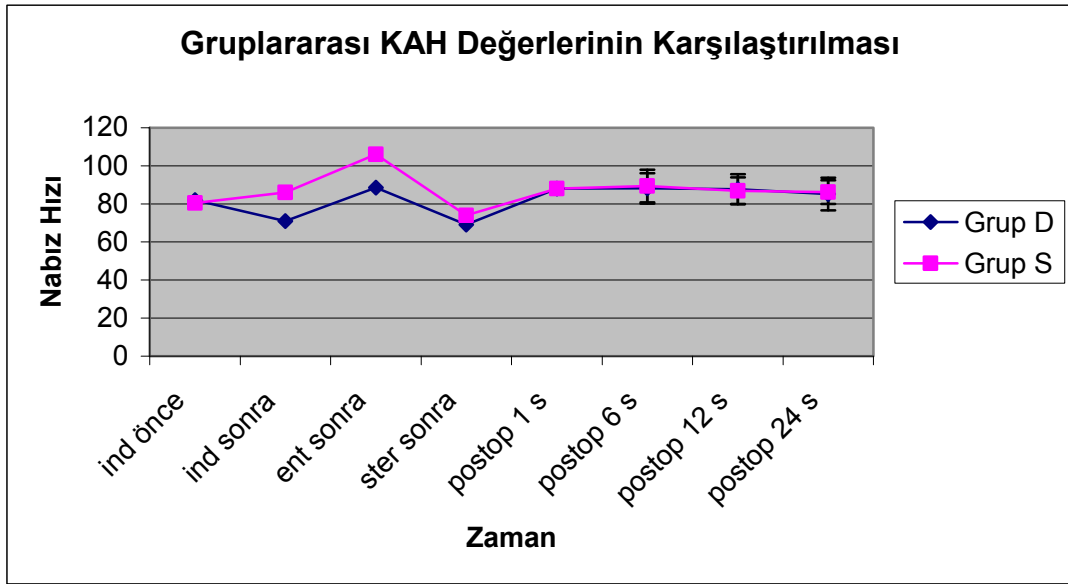
Olgulara ait diyastolik kan basıncı değerleri şekil 2 de gösterilmiştir. Gruplar arasında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, operasyon sonrası 6. saat, operasyon sonrası 12. saat diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Sevofluran grubunda desfluran grubuna göre; entübasyon sonrası ve sternotomi sonrası diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Yine sevofluran grubunda desfluran grubuna göre operasyon sonrası 1. saat ve postoperatif 24. saatte diyastolik kan basıncında anlamlı düşme tespit edilmiştir ($p < 0,05$).



Şekil 4.3. Olgulara ait ortalama arter basıncı değerleri

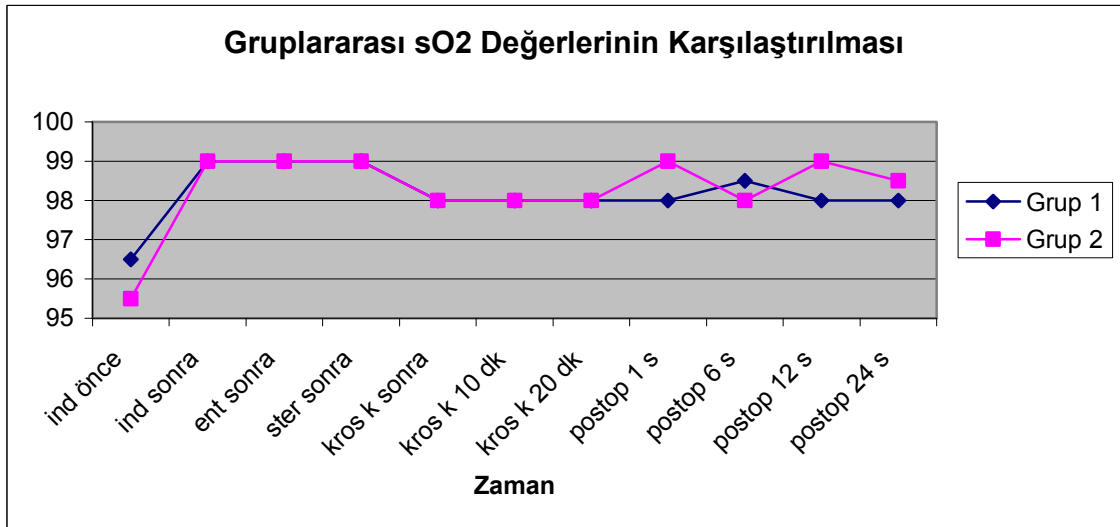
Olgulara ait ortalama kan basıncı değerleri şekil 3 te gösterilmiştir. Gruplar arasında indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, kros klemp sonrası, kros klemp 20. dakikada, operasyon sonrası 1. saat, operasyon sonrası 6. saat, operasyon sonrası 12. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).

Sevofluran grubunda desfluran grubuna göre sternotomi sonrası ortalama arter basıncı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Yine sevofluran grubunda desfluran grubuna göre kros klemp 10. dakika ve operasyon sonrası 24. saatte ortalama arter basıncında anlamlı düşme olmuştur ($p < 0,05$).



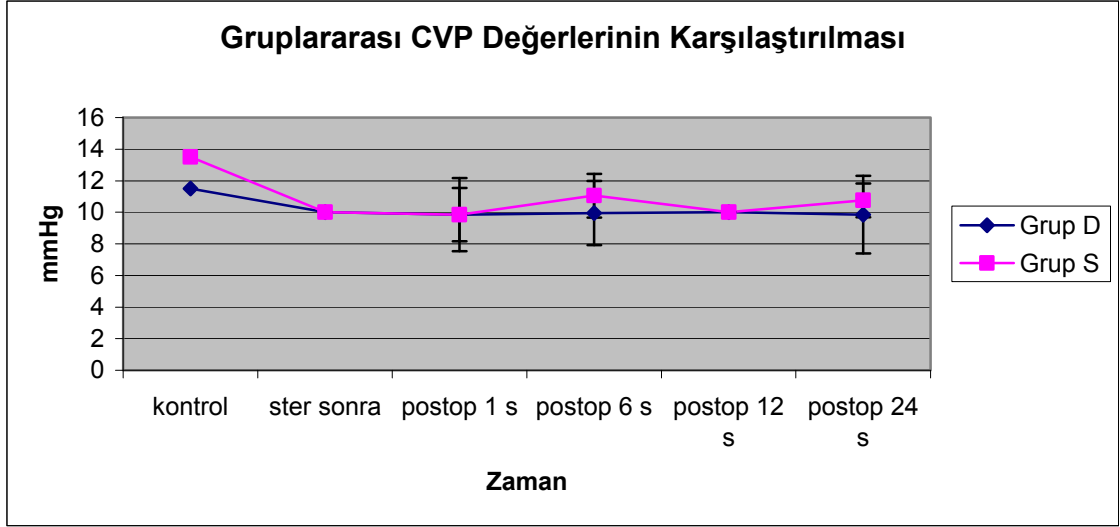
Şekil 4.4. Olgulara ait kalp atım hızı değerleri

Olgulara ait kalp atım hızı değerleri şekil 4 te gösterilmiştir. Gruplar arasında induksiyon öncesi, entübasyon sonrası, sternotomi sonrası, operasyon sonrası 1. saat, operasyon sonrası 6. saat, operasyon sonrası 12. saat, operasyon sonrası 24. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Sevofluran grubunda induksiyon sonrasında desfluran grubuna göre kalp atım hızında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p < 0,05$).



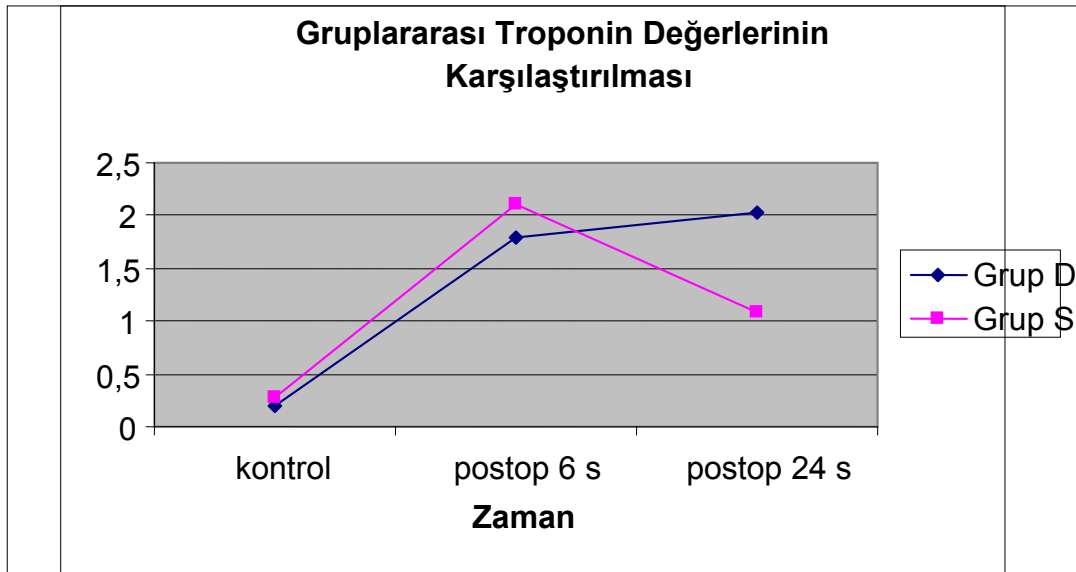
Şekil 4.5. Olgulara ait saturasyon % değerleri

Olgulara ait satürasyon % değerleri şekil 5 te gösterilmiştir. Operasyon süresi içinde her iki grup arasında satürasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).



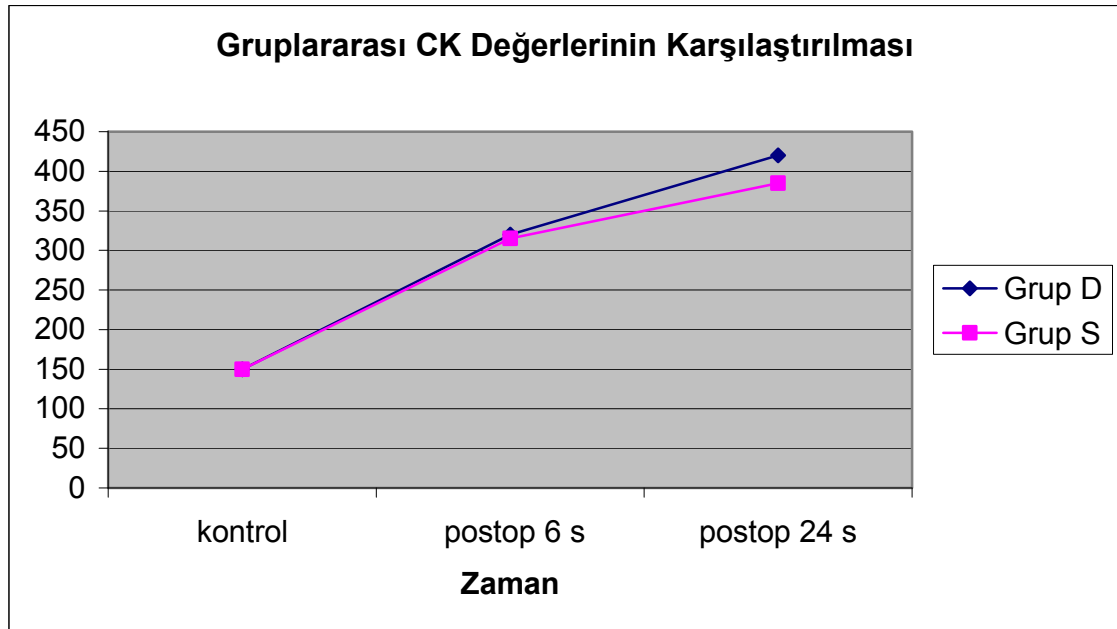
Şekil 4.6. Olgulara ait santral venöz basınç değerleri

Olgulara ait santral venöz basınç değerleri şekil 6 da gösterilmiştir. Gruplar arasında karşılaştırmada santral venöz basınç değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).



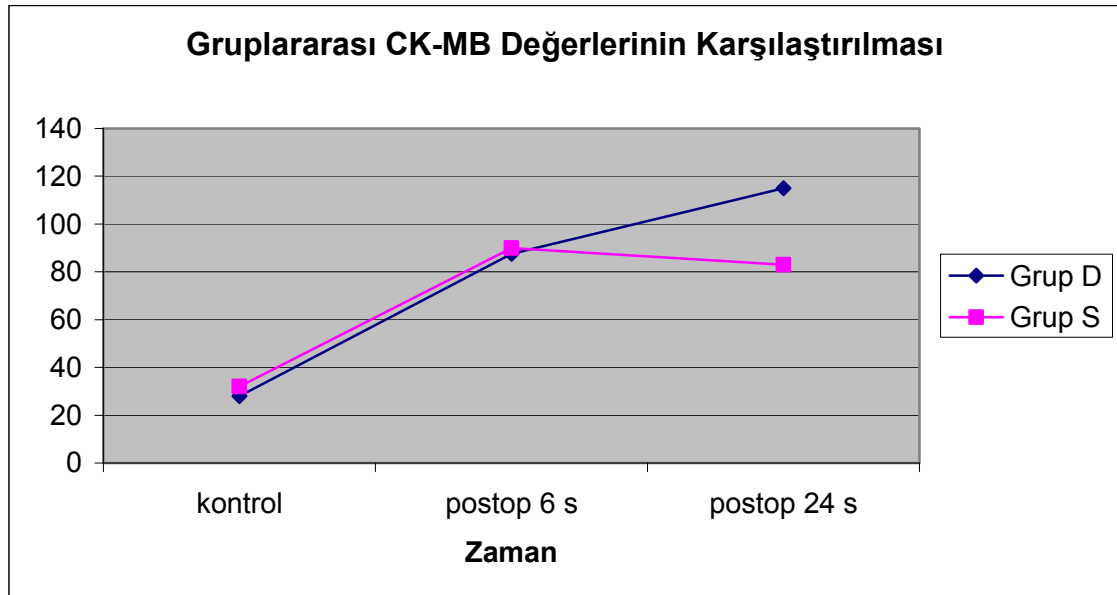
Şekil 4.7. Olgulara ait Troponin I değerleri

Olgulara ait troponin I değerleri şekil 7 de gösterilmiştir. Her iki grupta da kontrol değerine göre operasyon sonrası 6. ve 12. saatlerdeki troponin I değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Sevofluran grubunda desfluran grubuna göre operasyon sonrası 6. saatte troponin I değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p < 0,05$). Sevofluran grubunda desfluran grubuna göre operasyon sonrası 24. saatteki troponin I değeri ise istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p < 0,05$).



Şekil 4.8. Olgulara ait Kreatinin Kinaz değerleri

Olgulara ait kreatinin kinaz değerleri şekil 8 de gösterilmiştir. Her iki grupta da kontrol değerine göre operasyon sonrası 6. ve 24. saatlerdeki CK değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplararası değerlendirmede kontrol ve operasyon sonrası 6. saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($p > 0,05$), sevofluran grubunda operasyon sonrası 24. saatteki CK değeri desfluran grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 4.9. Olgulara ait Kreatinin Kinaz MB değerleri

Olgulara ait Kreatinin Kinaz-MB değerleri şekil 9 da gösterilmiştir. Her iki grupta da kontrol değerine göre operasyon sonrası 6. ve 24. saatlerdeki CK-MB değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplar arasında kontrol ve operasyon sonrası 6. saat değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, sevofluran grubunda operasyon sonrası 24. saatteki CK-MB değeri desfluran grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.

TARTIŞMA

Kalp cerrahisinde operatif morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin başında operasyon esnasındaki miyokard korunması gelmektedir. Miyokard korumaya yönelik çabalara rağmen operasyon sırasında ve sonrasında miyokardiyal hasarlanma halen bir sorun olarak devam etmektedir.

Volatil anesteziplerle ilgili verilerin çoğu hayvan ve in-vitro çalışmalardan gelmektedir. Bununla birlikte prospektif, randomize klinik çalışmalarda, KABG cerrahisine giden hastalarda volatil anesteziplerin özellikle iskemik olaylar açısından yüksek riskli hastalarda kullanılması gerektiği görülmektedir.

Julier ve ark. (19) çift-kör, plasebo kontrollü, çok-merkezli bir çalışmada KABG hastalarında volatil anestezi kullanılmasının iskemik miyokard hasarına karşı kalp hücrelerini koruduğunu göstermişlerdir.

Julier ve ark. tarafından yayınlanan bir raporda (19) sevofluran önkoşullamasının (aort kros klempinden 10 dakika önce) geç dönem kardiyak olaylara etkisi araştırılmıştır. Operasyon sonrası 6. ve 12. aylarda koroner arterin tekrar tıkanması, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak ölüm olayları değerlendirilmiştir. Sevofluran ile önkoşullama geç dönem kardiyak olayların insidansını anlamlı ölçüde azaltmıştır. Kardiyoplejik arrest durumundaki koroner arter bypass greft yapılacak hastalarda sevofluran önkoşullaması böbrek ve kardiyak koruma sağlamıştır. Sevofluran ile önkoşullama yapılan ve yapılmayan her iki grupta da operasyon sonrası CK-MB ve troponin düzeyleri yüksek ancak önkoşullama yapılan grupta bu yükseklik daha az olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda desfluran ve sevofluran verilen her iki grupta operasyon sonrası 6. saatte CK ve CK-MB düzeyleri benzer yükseklikte, ancak operasyon sonrası 24. saatte sevofluran grubundaki yükseklik daha az olarak bulunmuştur. Troponin I 6. saatte sevofluran grubunda daha yüksek olmak üzere her iki grupta yüksek, operasyon sonrası 24. saatte her iki grupta da yüksek ancak sevofluran grubunda daha az yükseklik tespit edilmiştir.

Zeugg ve arkadaşlarına göre isofluran ve sevofluran ile ortaya çıkan önkoşullama mitokondriyal K-ATP kanalları sayesinde gerçekleştirilmektedir (10).

De Hert ve ark. (20) sevofluran ın tüm intraoperatif dönemde kullanılmasıyla miyokard koruma açısından en iyi sonuçların alındığını göstermişler. Koroner anastomozlar tamamlandıktan sonra sevofluran açılmış olduğunda bile, miyokardın iyileşmesi propofol bazlı anesteziye göre daha hızlı olmaktadır. Bununla birlikte tüm cerrahi boyunca sevofluran alan hastalarda en düşük troponin I düzeyleri tespit edilmiştir ve atım hacmi temel seviyelere göre en az etkilenmiş görülmektedir. Sevofluran verilen grubun yoğun bakımda kalma süresi de propofol verilen gruptan daha kısa olmuştur.

Nader ve ark. (21) KABG cerrahisine giden hastaların küçük randomize bir çalışmada soğuk kan kardiyopleji solüsyonuna verilen vaporeze sevofluran (% 2) ile saf oksijeni karşılaştırmıştır. Sevofluran verilen grupta enflamatuar yanıtın belirteçleri (nötrofil β integrin, tümör nekroz faktör- α , interlökin-6) daha düşük bulunmuş ve kardiyak işlev (atım-iş indeksi ve duvar hareketi analizi) daha iyi korunmuştur.

Ludwig ve ark. (22) izofluran ın ve morfinin infarktüs alanının küçültülmesinde additif etki gösterdiklerini bulmuşlardır. Farmakolojik önkoşullama üzerindeki araştırmalar sadece inhalasyon anestetikleriyle sınırlı değildir. Artan miktarda kanıtlar göstermektedir ki operasyon sırası ve sonrası dönemde verilen çeşitli ilaçların önkoşullama yollarını içeren miyokard koruyucu özellikleri vardır. İnhalasyon anestetiklerinin yanında opiyatlar (delta-opiyat reseptörü), adenosin (adenozin A_1 reseptörü), bradikinin halen araştırılmaktadır ve önkoşullama etkilerinin değişken sonuçları gösterilmektedir. İzofluran ve morfinin birlikte uygulanması miyokardiyal korumayı daha iyi sağlamakta veya infarktüs büyüklüğünü azaltmaktadır. Bu etki potasyum kanalları ve opioid reseptörleri tarafından mitokondriyal adenosin trifosfat düzenlenmesiyle açıklanmaktadır.

Toller ve ark. (11) sevofluran ve mekanik-iskemik önkoşullamayı birlikte kullanmışlar; her birinin ayrı ayrı kullanıldığı gruplara göre infarktüs büyüklüğünün anlamlı ölçüde küçüldüğünü, bu etkinin aktive potasyum kanalları tarafından oluştuğunu belirtmişlerdir.

Yukarıda sayılan veriler göstermektedir ki inhalasyon anestetiklerinin önkoşullama etkileri zamanlamaya, doza ve toplam verilme süresine bağlıdır.

Prospektif, randomize, körsüz bir çalışmada, De Hert ve ark. (23) KABG cerrahisine giden yüksek riskli hastalarda devamlı propofol infüzyon tekniği ile inhalasyon anesteziğini (sevofluran ve desfluran) karşılaştırmıştır. KPB öncesi tüm hemodinamik veriler iki grupta da benzer bulunmuştur. Ancak, KPB sonrasında volatil anesteziği uygulanan hastalarda atım volümü ve uzunluk bağımlı miyokardiyal fonksiyon regülasyonunun değişmemesi ile kardiyak performans daha iyi korunmuştur. Ayrıca operasyon sonrası inotropik destek ihtiyacı volatil ajan alanlarda belirgin daha az bulunmuştur. Volatil anesteziğle miyokard fonksiyonunun daha iyi korunduğu ve troponin I düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür.

Rodig ve ark. (24) kardiyopulmoner bypass sırasında oksijenatörün gaz geliş hattından verilen desfluran ve sevofluranı karşılaştırmış ve pulmoner irritasyonun etkilerini engellemiştir. Plazma norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonları desfluran grubunda kontrol grubuna göre artmış, ancak sevofluran grubunda azalmıştır. İnhalasyon ajanlarının yanında fentanyl, beta bloker veya klonidin verilerek bu sempatik aktivasyon engellenebilir. Desfluran ve sevofluran hemodinamik cevaplar açısından karşılaştırıldığında; desfluran konsantrasyonu hızla arttırıldığında kalp atım hızı ve sistolik kan basıncının arttığı, ancak titre edilerek arttırıldığında her 2 grupta da benzer hemodinamik etkiler olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda sevofluran ve desfluran hemodinamik cevaplar açısından karşılaştırıldığında; SKB, OAB, CVP, S_pO_2 değerleri her iki grupta benzer bulundu. Sevofluran grubunda; induksiyon sonrası KAH ve entübasyon sonrası DKB değerleri desfluran grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

B Haelewyn ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmaya göre; sadece iskemik periyotta verilen anestetik ile desfluranın indüklediği küçük infark alanı gösterilmiştir. İskemik periyotta miyokardiyal koruma sinyal yolları aktive olmaktadır. Desfluran ile indüklenmiş kardiyak korumada ATP bağımlı K^+ kanalları, protein kinaz C önemli rol oynamaktadır. Desfluran'ın reperfüzyon sırasında kontraktıl fonksiyonları iyileştirdiği ve miyokard hasarını azalttığı gösterilmiştir. Desfluran ile indüklenmiş önkoşullama α adrenerjik bloker olan fentolamin ve β adrenerjik bloker olan propranolol ile inhibe edilebilir.

Judy R. Kertsen ve arkadaşlarının çalışmasında (14) sevofluranın yerel miyokard perfüzyonu üzerindeki etkisi araştırılmış, koroner çalmaya sebep olup olmadığına bakılmıştır. Koroner kollateral oluşumu LAD nin tekrar, tekrar kısa aralıklarla tıkanması sonrasında hızlanmıştır. Sevofluran stenotik ama tıkalı olmayan bölgelere olan miyokardiyal kan akımını azaltmıştır. Ancak, sistemik hemodinamik koşulların düzelmesiyle stenozun distalindeki alanlara olan kan akımı normale dönmüştür ve subepikardiyal tıkalı alanlara perfüzyon iyileşmiştir.

İsofluran, halotan ve desfluran subendokardiyal kan akımını azaltır ve bir koroner arter hastalığı varlığında yerel kontraktıl işlev bozukluğuna yol açabilir. Eğer koroner perfüzyon basıncı azalır, diyastolik arteriyel basınç düşerse, isofluran ve desfluran anestezisinde koroner kan akımı iskemik alandan uzaklaşmaktadır.

De hert ve arkadaşları (29) sevofluran ve propofol anestezisinin her ikisinde de operasyon sonrasında troponin I yüksekliğinin olduğunu, ancak sevofluran grubunda bu yüksekliğin daha az olduğunu göstermişlerdir. Sevofluran grubunda KPB ve koroner arter cerrahisi sonrası ilk 36 saatte miyokardiyal hasarın azaldığını, sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğunu çalışmalarında tespit etmişler, sevofluranın miyokard koruyucu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda; miyokardiyal hasarlanma varlığını ve derecesini saptamada kullandığımız parametrelerden biri olan troponin I düzeyinin her iki grupta da indüksiyon öncesi değere göre operasyon sonrası 6. ve 24. saatlerde artış gösterdiğini tespit ettik.

Operasyon sonrası 6. saatte sevofluran grubundaki troponin I değerleri desfluran grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, operasyon sonrası 24. saatteki troponin I değerleri sevofluran grubunda daha düşük tespit edilmiştir.

Chen Qun ve arkadaşları (30) sevofluranın uzun süren iskemik hipotermiden sonra mitokondriyal K_{ATP} kanallarının açılması yoluyla infark alanını küçülttüğünü göstermişlerdir.

Kardiyak cerrahi sırasında bilinen önkoşullama ajanlarından birkaçı aynı anda kullanılabilir, additif ve sinerjistik etki elde edilebilir.

Diğer damar içi anestetik ajanlarla yapılan çalışmalarda aynı kardiyak korunmanın sağlanmadığı görülmüştür. Etomidat, propofol ve midazolam ın mitokondriyal K_{ATP} kanallarını etkilemediği görülmüştür. Bir hayvan çalışmasında,

miyokard hasarından kurtulma hızının propofole göre desfluran anestezisinde daha hızlı olduğu gösterilmiştir (26)

Van der Linden ve arkadaşlarının (31) volatil anestetiklerin miyokard koruyucu özelliklerini araştıran bir çalışmada; volatil anestetiklerin perfüzyon hasarını azaltarak ya da farmakolojik önkoşullama oluşturarak miyokard koruyucu etkiyi yaptıklarını belirtmişlerdir. Koroner cerrahi girişim yapılan hastalardaki yeni çalışmalarda volatil anestetiklerin kullanılmasının sol ventrikül fonksiyonlarını koruduğunu ve kardiyopulmoner bypass sonrası troponin düzeylerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Ancak, kardiyoplejik solüsyonlar, yeterli miyokardiyal koruma, kardiyopulmoner bypass yapılması, yeterli cerrahi revaskülarizasyon ve benzerleri gibi değişkenler operasyon öncesi ve sonrası iskemi süresini etkileyebilmektedir. Bu kompleks durumlar da volatil anestetiklerin potansiyel yararlı etkilerini değiştirebilmektedir. Volatil anestetiklerin miyokard koruyucu etkileri sayılan bu değişkenlere bağlıdır.

Bir diğer parametre olan CK değerinin her iki grupta da induksiyon öncesi değere göre artış gösterdiği tespit edildi. Operasyon sonrası 6. saatteki CK değerinin artışı her iki grupta da benzer bulunurken, operasyon sonrası 24. saatteki CK değerinin artışı sevofluran grubunda daha az bulundu.

CK-MB değerinin her iki grupta da induksiyon öncesi değere göre artış gösterdiği, operasyon sonrası 6. saatteki artışın her iki grupta da benzer olmasına rağmen, operasyon sonrası 24. saatteki artışın sevofluran grubunda daha az olduğu tespit edildi.

CK ve CK-MB miyokard hasarını göstermede troponin I kadar güvenilir değildir. Çünkü bu belirteçler miyokard hasarı dışında iskelet kası yaralanmalarında da yükselirler. CK ve CK-MB değerlerinin katlanarak artması ve aniden düşmesi operasyon sonrası miyokard infarktüsünü düşündürmektedir. Olguların hiçbirinde katlanarak enzim artışı ve miyokard infarktüsü tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda; açık kalp cerrahisi geçiren olgulara uyguladığımız hipotermi ve kardiyopleji ile kardiyak korumaya rağmen, kardiyak iskemi süreleri günümüzde kabul edilen sınırlarda olduğu halde hemen bütün olgularda serum troponin I, CK, CK-MB düzeylerinin yüksek olması tam bir miyokard korunması sağlayamadığımızı düşündürmektedir. Bunun nedenleri; kabul edilebilir sınırlarda olsa da kardiyak

iskemi süresinin uzun olması, kardiyopleji solüsyonunun koruma özelliklerinin yeterli olmaması, kardiyopleji verilmiş tekniğinde hata olması veya olgunun mevcut koroner lezyonlarına bağlı olarak kardiyopleji dağılımının yetersiz olması, cerrahi ekip farklılığı ve operatif teknikteki hatalar olabilir.

Sonuç olarak; bu çalışmada KPB uygulanan ve koroner arter bypass greft yapılan hastalara tüm operasyon süresince verilen sevofluran ve desfluranın yeterli anestezi düzeyi ve uygun hemodinamik stabilite sağladığı, bu konuda benzer oldukları tespit edildi. Sevofluran ve desfluran ın karşılaştırılmasında; sevofluran grubunda miyokardiyal hasarlanma belirteçleri olan troponin I, CK, CK-MB düzeylerinin desfluran grubuna göre daha az artış göstermesi nedeniyle sevofluran'ın daha iyi kardiyak koruyucu özelliği olduğu, iskemik riski yüksek hastalarda tercih edilmesinin uygun olacağı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- İriz Erkan: Açık Kalp Cerrahisi Esnasında Aktive Olan Sistemik İnflamasyon Cevabının Organ Fonksiyonlarına Etkileri ve Güncel Tedavi Yöntemleri; Anadolu Kardiyoloji Dergisi: 2004.4 231-5
- 2- Joel A. Kaplan, David L. Reich, Carol L. Lake, Steven N. Konstadt: Organ Protection During Cardiopulmonary Bypass. Kaplan' s Cardiac Anesthesia, Fifth Edition, Saunders, Elsevier, 2006; 30: 1003
- 3- Tanaka K, Ludwig LM, Kertsen JR, et al: Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. Anesthesiology 100: 707, 2004
- 4- Aral Atilla, Miyokardiyal Korumanın Fizyolojik Temelleri; Anadolu Kardiyoloji Dergisi: 2004. 4:2
- 5- Barlas Semih, Tireli Emin, Dayıoğlu Enver, Barlas Cemil: Miyokard Metabolizması ve Harabiyeti, Türk Göğüs Kalp Damar Dergisi: 1994; Cilt 2, Sayı 1.
- 6- Bilal Mehmet Salih, Sarıoğlu Tayyar: İskemik Miyokard İnjurisi ve İntraoperatif Miyokard Korunmasına Genel Bir Bakış. Türk Göğüs Kalp Damar Dergisi 1992;Cilt 1,Sayı 1.
- 7- Hu G, Salem MR, Crystal GJ: Isoflurane and sevoflurane precondition against neutrophil- induced contractile dysfunction in isolated rat hearts..Anesthesiology 100: 489, 2004
- 8- Joel A. Kaplan, David L. Reich, Carol L. Lake, Steven N. Konstadt: Anesthesia For Myocardial Revascularization. Kaplan' s Cardiac Anesthesia, Fifth Edition, Saunders, Elsevier, 2006; 19: 609
- 9- Uçanok Kemalettin, Akar Rüçhan, Çavolli Raif: Miyokardiyal korunma yöntemleri; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005
- 10- Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR,et al: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial KATP channels via multiple signaling pathways. Anesthesiology 97: 4, 2002
- 11- Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, et al: Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. Anesthesiology 91:1437, 1999
- 12- Lange Clinical Anesthesiology, volatile anesthetic agents.Third Edited by G.

- Edward Morgan. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical published Divion 2002; pp 127-150
- 13- Joel A. Kaplan, David L. Reich, Carol L. Lake, Steven N. Konstadt: Anesthesia For Myocardial Revascularization. Kaplan' s Cardiac Anesthesia, Fifth Edition, Saunders, Elsevier, 2006; 19: 613
 - 14- Judy R. Kertsen, Andrew P. Brayer, Paul S. Pagel, John P. Tessmer, David C. Warltier: Perfusion of İschemic Myocardium during Anesthesia with Sevoflurane. Anesthesiology 1994, Vol.81, No.4
 - 15- Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, et al: Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Differences between desflurane and sevoflurane. Anesthesiology 85: 112, 1996
 - 16- Joel A. Kaplan, David L. Reich, Carol L. Lake, Steven N. Konstadt: Pharmacology Of Anesthetic Drugs. Kaplan' s Cardiac Anesthesia, Fifth Edition, Saunders, Elsevier 2006; 9:186
 - 17- Sezer Hüsnu, Kuzgun Ahmet, Öztürk Cüneyt, Akyol Sırrı, Sezer Selma: Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Troponin Değerleri. Türk Göğüs Kalp Damar Dergisi; 2004;12:1
 - 18- Elmalı Esra, Karaeren Zihni, Özdöl Çağdaş, Arıkan Akan Özay: Türk Biyokimya Dergisi. Akut Koroner Sendromlu Şüpheli Hastalarda Kardiyak Troponin T ve Troponin I nın Karşılaştırılması. 2005; 30: 212-215
 - 19- Julier K, da Silva R, Garcia C, et al: Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. Anesthesiology 98:1315, 2003
 - 20- De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. Anesthesiology 101:299, 2004
 - 21- Nader ND, Li CM, Khadra WZ, et al: Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. J Cardiothorac Vacs Anesth 18:269, 2004
 - 22- Ludwig LM, Patel HH, Gross GJ, et al: Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: Role of mitochondrial K(ATP) channels and

- opioid receptors. *Anesthesiology* 98:705, 2003
- 23- De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al: Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99:314, 2003
- 24- Rodig G, Keyl C, Kaluza M, et al: Effects of rapid increases of desflurane and sevoflurane to concentrations of 1,5 MAC on systemic vascular resistance and catecholamine response during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 87:801, 1997
- 25- B.Haelewyn, L. Zhu, J. L.Hanouz, E. Persehaye, S. Roussel, P. Ducouret, and J.L.Gerard: Cardioprotective effects of desflurane:effect of timing and duration of administration in rat myocardium.*British Journal of Anaesthesia* 2004,Vol.92, No.4
- 26- Joel A. Kaplan, David L. Reich, Carol L. Lake, Steven N. Konstadt: *Anesthesia For Myocardial Revascularization. Kaplan' s Cardiac Anesthesia, Fifth Edition, Saunders, Elsevier, 2006;19. 609*
- 27- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel MC, et al: Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340(21):1623-1629
- 28- Crawford H Michael, Dimarco P John: Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction. *Cardiology* 2002: 2.12.12
- 29- De Hert, Stefan G, Pieter W, Mertens Els, Van Sommeren, Esther W, De Blier, Bernard A, Rodrigus Inez E: Sevoflurane but not Propofol Preserves Myocardial Function in Coronary Surgery; *Anesthesiology* 2002, Volum 97 pp:42-49
- 30- Chen Qun, Camara, Amadou K.S. An, Jianzhong, Novalija, Matthias L: Sevoflurane Preconditioning before Moderate Hypothermic Ischemia Protects Cytosolic Ca²⁺ Loading and Myocardial Damage in Part via Mitochondrial K_{ATP}; *Anesthesiology* 2002, Volum 97 pp:912-920
- 31- Van der Linden, Philippe J, Daper Anne, Trenchant Anne, De Hert, Stefan G: Cardioprotective Effects of Volatile Anesthetics in Cardiac Surgery; *Anesthesiology* 2003, Volum 99 pp:516-517
- 32- Janak R De Zoysa: *Nephrology* 2004; 9, 83-88