

T.C.
ESKİŐEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE SEVOFLURAN VE
İSOFLURANIN MİYOKARDİYAL KORUMA AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLEK ÇETİNKAYA

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. BELKİS TANRIVERDİ

ESKİŐEHİR 2006

İÇİNDEKİLER:

ÖZET	II
SUMMARY	IV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	24
TARTIŞMA	35
KAYNAKLAR	45

ÖZET

Bu çalışmanın amacı kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanacak hastalara hipotermik kardiyak arrest döneminde kalp-akciğer makinesi aracılığı ile verilen de dahil olmak üzere tüm operasyon süresince uygulanan sevofluran ve isofluranın miyokart üzerindeki koruyucu etkilerini miyokardiyal hasarlanma işaretleyicileri aracılığı ile karşılaştırmaktır.

Çalışma elektif KABG planlanan ASA III-IV 18- 69 yaş arası 28 erkek, 12 kadın 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rasgele 20' şer kişilik 2 gruba ayrıldı. Operasyon masasına alınan hastalarda KAH, SAB , OAB, DAB, SpO2, CVP monitorizasyonu yapılarak takipleri alındı. İntravenöz 0,3 mg /kg Etomidat verilerek bilinç kaybını takiben 0,1 mg/kg Pankuronyum ve 1 mikrogr/kg Remifentanil bolus olarak verildi. Grup 1'deki hastalara % 2- 4 MAC değerinde Sevofluran Grup 2'deki hastalara %1-2 MAC değerinde İsofluran verildi. 3 dakika sonra entübasyonu takiben hastalar mekanik ventilatöre bağlandı. Her iki grubada 0,1-0,4 mikrogr/kg/dk'den Remifentanil infüzyonu başlandı. Ekstrakorperal dolaşım süresince Grup 1'e % 0,5-2 MAC değerinde Sevoflurane, Grup 2'ye % 0,5-2 MAC değerinde Isofluran verilmeye devam edildi. Cerrahinin sona ermesi ile anestezi ajanlar kesildi. Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda hemodinamik kayıtlar alınmaya devam edildi.

Troponin T , CK ve CKMB düzeylerinin her iki grupta da indüksiyon öncesi değere göre kros klemp sonrası , postoperatif 2. ve 24 . saatte artış gösterdi.Ancak sevofluran grubunda kros klemp kaldırıldıktan sonra ve

postoperatif 2. saatteki Troponin T düzeyindeki artış isofluran grubundaki artışa göre daha az bulundu.

Sonuç olarak KPB cerrahisinde kullanılan inhalasyon anestezi ajanı sevofluran ve isofluranın yeterli anestezi düzeyi ve hemodinamik stabilite sağladığı , perioperative MI olasılığını azalttığı sonucuna vardık. Miyokardiyal hasarlanma işaretleyicileri olan Troponin T ve CKMB düzeylerinin daha düşük düzeylerde saptanması ile sevofluranın isoflurana göre miyokardiyal korumayı daha iyi sağlamakta olduğu kanısındayız.

SUMMARY

The aim of this study is to compare the protective effects of sevoflurane and isoflurane given during the whole operation including given by the lung-heart machine during the hypothermic cardiac arrest phase in the patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery using the blood markers of myocardial damage.

28 male and 12 female, overall 40 patients who were candidates for elective CABG surgery with the ASA stage 3-4 are included in the study. In the operation room the baseline values for HR, CAP, MAP, DAP, CVP, SpO₂ and were noted for each patient. After the patients lost consciousness with (0,3mg/kg) Etomidate the respiration has taken under control and bolus Pancuronium (0,1mg/kg) or Remifentanyl (1µg/kg) applied to the patients. In Group1 %2-4 MAC Sevoflurane and in Group2 %1-2 MAC Isoflurane is given. Three minutes after the patients are intubated. Continuous Remifentanyl (0,1-0,4 µg/kg/minute) infusion is applied for both of the groups. And during extracorporeal circulation the patients in Group1 received %0,5-2 MAC Sevoflurane and the patients in the Group2 received %0,5-2 MAC Isoflurane.

Troponin-T, CK, CK-MB levels were elevated in both groups after cross-clamping, postoperative 2.hour and 24.hour when compared with pre-induction levels. In sevoflurane group the troponin-T elevations observed after cross-clamping and postop. 2.hour were lower than the isoflurane group.

In conclusion, the use of sevoflurane or isoflurane in CPB surgery maintain adequate anesthesia levels and haemodynamic stability and reduces the risk of perioperative MI. Apparently sevoflurane preserves the myocardial function more than isoflurane as determined by the lower troponin-T, CK-MB levels.

GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass; kalp akciğer makinesi ile venöz kanın ,kalp ve akciğerin devre dışı bırakılarak CO2 nin alınıp O2 eklenerek arterlere sevkini sağlayan bir işlemdir. Bu operasyonu geçirecek olgularda seçilecek anestezi yönteminin ; intraoperatif ve postoperatif dönemlerde yeterli düzeyde analjezi, amnezi, hemodinamik stabiliteyi koruması, birikici etkisinin ekstübasyonu önleyecek düzeyde olmaması , miyokardiyal iskemi ataklarını önlemesi ve hipotermik kardiyopulmoner bypass dönemlerinde miyokardı hasardan koruması gerekmektedir(1).

Kardiyak operasyonlarda sıklıkla oluşan miyokart hasarı, hem erken hem de geç dönem bulguları etkilediğinden miyokart hasarına yol açan faktörlerin tanınması ve kontrol edilmesi oldukça önemlidir.(2) Miyokardiyal koruma amacı ile pek çok yöntem denenmiştir. Bu amaçla sistemik hipotermi(20-30°C), topikal hipotermi(buzlu su) ve kardiyopleji sıklıkla kullanılan tekniklerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar anestezi tekniklerinin

özellikle de inhalasyon anestezi ajanlarının miyokardiyal koruma sağladığını göstermektedir. (3 , 4) Volatil anesteziğin klinik konsantrasyonları infarkt boyutunda azalma ve yeniden kanlanma sonrasında kontraktıl fonksiyonun daha hızlı düzelmesi ile miyokardı iskemik ve yeniden kanlanma hasarından korumaktadır.(5) Çok sayıdaki çalışmaya rağmen iskemik hasarlanma sırasında volatil anesteziğin koruyucu etkisinin kesin mekanizması açık değildir(6). İnhalasyon anestezi ajanlarının uygulama zamanının miyokardiyal koruma boyutunu etkileyen faktörlerden biri olduğu söylenmektedir(7)

Kardiyopulmoner bypass gibi büyük cerrahiler sonucunda sistemik inflamatuvar yanıtta artış görülmektedir. Kardiyak cerrahi sırasında oluşan sistemik inflamatuvar yanıt bir çok nedene bağlıdır; doku hasarı (iskemik-yeniden kanlanma sonrası oluşan hasar), endotoksemi ve kanın kalp-akciğer makinesinin devresi ile teması sorumlu görünmektedir(8).

Troponin T miyokardın kontraktıl proteinlerinden birisidir. Dolaşıma salınması çeşitli derecelerdeki miyokard hücre hasarını yansıtır. Ayrıca miyokardiyal hasarı göstermesi açısından kreatinin kinaz (CK), kreatinin kinaz MB (CK-MB) değerleri de önemlidir.(9)

Bu çalışmanın amacı kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanacak hastalara hipotermik kardiyak arrest döneminde kalp-akciğer makinesi aracılığı ile verilen de dahil olmak üzere tüm operasyon süresince uygulanan sevofluran ve isofluranın miyokard üzerindeki koruyucu etkilerini miyokardiyal hasarlanma işaretleyicileri aracılığı ile karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Kardiyopulmoner bypass kalp ve akciğerleri dolaşım dışı bırakırken, vücudun diğer kısımlarına yeterli derecede dolaşım sağlayan bir yöntemdir. Bu şekilde dolaşım ve gaz değişimi vücut dışında (ekstrakorporeal olarak) gerçekleşmektedir. Kalp ve akciğerlerin dolaşımdan ayrılması için büyük venler (superior ve inferior vena caval) veya sağ atrium kanüle edilerek buradan gelen kan kalp –akciğer makinesine (pump-oksijenatör) yönlendirilir. Burada oksijenlenen kan büyük damarlardan birine ,genellikle de çıkan aorta yerleştirilmiş bir kanül ile tekrar dolaşıma pompalanır.(10)

Bu işlem sırasında çeşitli organ sistemleri olumsuz etkilerden korunmak zorundadır. Miyokardiyal hasar KPB (kardiyopulmoner bypass) sırasında sık karşılaşılan bir durumdur. Bir çok neden miyokardiyal zedelenme yol açabilmektedir . Bariz miyokardiyal infarktüs görülmediği halde kalp kasında metabolik ihtiyacın karşılanamamasından dolayı zedelenme olabilir. Yetersiz

perfüzyon en sık nedendir. Öncelikle hipoksi , daha sonra ise anoksi ve iskemi gelişebilir. Bunu ;sunulan oksijen miktarı , iskeminin süresi ve yeniden kanlanma süreci belirler. Ayrıca yetersiz koroner perfüzyon sonucu laktat, hidrojen iyonları , yağ asitleri ve oksijen radikalleri gibi toksik maddeler de uzaklaştırılır (11).

Bir iskemi sonrası ,nekroz oluşmasa bile, miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının geçici bozulması olarak özetlenebilecek bu tabloya miyokardiyal sersemleme (stunnig) denir. Miyokardiyal sersemleme , çok kısa iskemik dönemlerin sonrasında bile karşımıza çıkabilir. 15 dakikalık iskemi sonrasında dahi miyositlerde fonksiyonel tam düzelme olması için 24-48 saat geçmesi gerekebilir.(11)

Miyokardiyal koruma teknikleri; kalp cerrahisi için gerekli olan kansız ve hareketsiz bir operasyon alanın sağlanması sırasında miyokart fonksiyonlarının korunmasına yönelik tüm yöntemleri kapsar. Bu yöntemleri uygulama dönemlerine göre, cerrahi öncesi hasta bakımı ile başlayan dönem ,anestezi indüksiyon dönemi,cerrahi dönem ve erken postoperatif dönem şeklinde ayırmak mümkündür . Tüm tekniklerdeki ortak amaç kalpteki oksijen dağılımı ve kullanımı arasındaki dengenin sağlanmasıdır.(12,13)

Miyokardı koruma amacı ile cerrahi sırasındaki uygulamalar iki faza ayrılır: Arrest fazı ve yeniden kanlanma fazı

Arrest fazı: Burada amaç hareketsiz ve kansız bir ameliyat alanı sağlanırken miyokardiyal iskeminin minimuma indirilmesidir.

— Normokalemik kanla devamlı koroner perfüzyon: Bu teknik çalışan kalpte veya fibrilasyonla uygulanabilir. Ancak oluşacak ödem kardiyak kompliyansı azaltabilmektedir.

- Orta derecede hipotermik aralıklı global iskemi: Aorta kross klemp konulmadan önce elektriki fibrilasyon sağlanır . Bu şekilde global iskemiye kross klemp konulması anoksik arrest ve EKG de elektriki sukunet takip eder.
- Derin hipotermik global iskemi: Derin hipotermi ile kalbin durdurulduğu bu tekniğin kullanımı sınırlıdır.
- Kardiyoplejik arrest: Kardiyopleji kalbin kontrollü olarak durdurulması olarak tanımlanabilir. Günümüze dek kardiyoplejik solüsyonlar içinde arrest oluşumuna neden olan madde olarak potasyum, magnezyum, prokain, düşük yoğunlukta kalsiyum gibi maddeler kullanılmıştır. Bugün yaygın kullanım sahası olan potasyumlu solüsyonlardır. Kardiyoplejik solüsyonlar hücre membranını depolarize ederek kalbi durdururlar. Tam bir elektromekanik sessizlik sağlandığında kalbin oksijen ihtiyacı 20°C de her 100 gr miyokard dokusu için dakikada 0,3 ml ye düşer. Miyokard ısısı 10°C ye düşürüldüğünde oksijen ihtiyacı 0,15 ml/100gr/dk ya düşer. Normalde çalışan veya fibrilasyondaki kalbin oksijen ihtiyacı 2-3 ml/100gr/dk , enerji depoları boşalmış kalpte 5-6 ml/100 gr/dk ya çıkar. (12,13,14)

Kardiyoplejik solüsyonların temel görevi yeni global iskemi dönemi başladıktan sonra (kross klemp konulduktan sonra) kalbi mümkün olduğunca hızla diastolde durdurmaktır. Kross klemp süresi 20-30 dakikada bir verilen ara dozlar sayesinde arrestin devamlılığı sağlanırken miyokartda biriken Hidrojen iyonları,laktat gibi zararlı metabolik ürünler yıkanarak ortamdan uzaklaştırılır. Kardiyoplejik solüsyon içine bikarbonat, fosfat veya tri-hidroksi-metil-amino metan (THAM) gibi tamponlayıcılar eklenerek metabolizma için gerekli Ph sağlanır.

İki ana kardiyoplejik solüsyon tipi vardır:

- Kristaloid kardiyopleji solüsyonu
- Kan kardiyopleji solüsyonu

Kardiyopleji solüsyon kalbe antegrat (aort kökünden veya koroner ostiumlardan) veya retrograt (koroner sinüsten doğrudan) yoldan verilebilmektedir.

Kalp cerrahisinde hipotermi kavramı 1950 yılında Bigelow ile kullanıma girmiştir. Hipotermi miyokardın metabolik hızını ve oksijen harcanmasını azaltır, hücre ölümünü engeller, elektromekanik sessizliğin devam etmesini sağlar. Hipotermi soğuk kardiyopleji veya topikal buz uygulanması ile sağlanabilmektedir.(14)

Miyokardın korunmasında kullanılan diğer farmakolojik yöntemler:

- Glukoz-insülin-potasyum solüsyonu
- Glutamat –aspartat solüsyonları
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Ksantin oksidaz inhibitörleri
- E ve C vitaminleri
- Nükleozid transport inhibisyonu
- Demir bağlayıcılar
- Karnitine

Yeniden kanlanma fazı: Kross klemp kaldırıldıktan sonra miyokart kanlanmaya başlar ve buna bağlı hasarlanma meydana gelir.

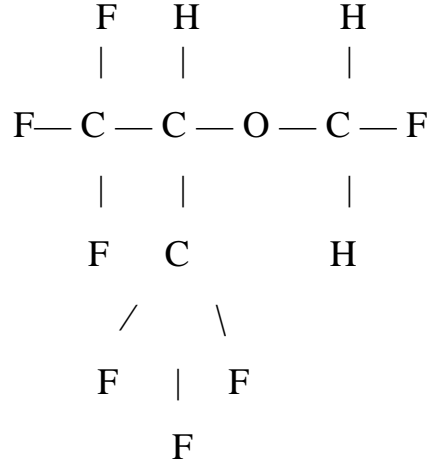
Yeniden kanlanma hasarı, belli bir iskemik dönemi takiben henüz hücre ölümü gerçekleşmeden kanlanma sağlandığında, hücrelerin morfolojik ve

fizyolojik olarak kanlanma başladığı andakinden daha kötü hale gelmesi olarak tanımlanır. (12) Ultrastrüktürel inceleme yapıldığında, reperfüzyon hasarına uğrayan hücrelerin özellikle membran geçirgenliklerinin arttığı, sitoplazma su içeriğinin çoğaldığı , sarkolemma zarında büyük delikler ortaya çıktığı , mitokondrilerin içinde amorf kitlelerin ortaya çıktığı gözlenir. Hücre içine aşırı kalsiyum girişi ve bunların özellikle mitokondrilerde birikmesi yeniden kanlanma hasarının tipik bulgusu olarak tanımlanır.(12)

İskeminin başlamasıyla birlikte iskemik dokulara nötrofiller göç etmeye başlar. (15,16) Aktive olmuş nötrofillerden ve iskemik bölgede bulunan aktive makrofaj,monosit ve endotel hücrelerinden glikoprotein yapıda sitokin adı verilen yapılar salgılanır. Sitokinler hasarlanma ve enfeksiyona karşı oluşan inflamatuvar yanıtta oldukça önemli etkilere sahiptir.(17) İnflamasyon hücreleri arasında bağlantı kurarak bu hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasına neden olarak doku hasarını arttırırlar. Özellikle nötrofiller küçük damarlarda mekanik tıkanıklara neden olarak dolaşımı bozarlar. Aktive nötrofiller salgıladıkları serbest oksijen radikalleri ve proteazlar ile miyokardın hasarlanmasına neden olmaktadır.(18)

SEVOFLURAN

Sevofluran bir inhalasyon anestezi ajanıdır. Aşağıda kimyasal yapısı görülmektedir.



Sevofluranın kimyasal yapısı

Sevofluran,flurorinli bir metiler halojenidir. Düşük kan-gaz solübilitesine sahiptir. (kan-gaz partisyon katsayısı=0,65) Bu özelliği ile hızlı alınıp , hızlı atılmakta , anestezi derinliği kolay kontrol edilebilmektedir. Kokusunun keskin olmaması ve iritan olmaması nedeni ile inhalasyon indüksiyonu için uygun bir ajandır.(19) Genç erişkinlerde minimal alveolar konsantrasyonu (MAC) %2 dir. Buhar basıncı 20°C de 160 mmHg dir. Sevofluran p450 enzim sistemi ile %2-3 oranında metabolize olmaktadır (20). Sodalime ile reaksiyona girer ve nefrotoksik metaboliti olan Bileşik A (olefin) ortaya çıkar. Bu metabolitin ratlarda renal toksisiteye yol açtığı saptanmıştır.

Sevofluranın sistemler üzerindeki etkisi

1) Kardiyovasküler sistem:

Kalp atım hızına belirgin etkisi yoktur. Sevofluran, MAC değerleri artarken kardiyak sempatik aktivasyonu azaltır fakat kardiyak parasempatik

aktivitede değişiklik yapmaz. Bu da kısmen artan sevofluranın MAC değerlerinde taşikardi yokluğunu açıklayabilir.(21)

Volatil anesteziğin kan basıncı yanıtları ,kardiyak debi ve vasküler direnç üzerindeki etkilerinin sonucudur. Kan basıncı bu iki major komponentin (kardiyak debi , vasküler rezistans) kalp ve vasküler düz kas üzerindeki direk etkileri tarafından ve otonomik sinir sistemi üzerindeki indirek etkileri tarafından belirlenir. Tüm potent volatil anesteziğin bu faktörleri değiştirir ve genel olarak da doza bağlı şekilde etkilerler.

Sevofluran doz bağımlı miyokardiyal depresyon yapar. Yapılan çalışmalarda 1 MAC sevofluran ile kontraktıl indekslerin yaklaşık %25 azaldığı gösterilmiştir.(22) Sevofluranın ;izovolemik relaksasyonu doza bağımlı olarak artırdığı ve hızlı ventriküler doluşta azalma yaparak diastolik disfonksiyona neden olabileceği bildirilmektedir.(23). 1,5 MAC sevofluran/N₂O ile anestezi uygulanan hastaların TEE(trans özefagial ekokardiografi) altında yapılan incelemesinde; 1,5 MAC enfluran anesteziğine göre miyokardiyal kontraktılıteadaki azalmanın sevoflurana ile % 15-20 daha az olduğu tespit edilmiştir.(24) TEE (trans özefagial ekokardiografi) ile de anestezi altındaki hastalarda sevofluranın 2 MAC değerine kadar miyokardiyal kontraktılıte de azalma olmadığı görülmüştür.(24,25)

Sevofluranın artan MAC değerleri ile koroner vasküler dirençte azalmaya neden olduğu fakat koroner kan akım hızında değişmeye yol açmadığı gösterilmiştir.(22)

Koroner kan akımı sevofluran uygulaması ile azalmaz, bu yüzden miyokart oksijen tüketimi de değişmeden kalır.(23,26)

Sevofluran artan MAC değerleri ile miyokardı katekolaminlere duyarlı hale getirir. Miyokartda sevofluranın , halotana göre daha yüksek MAC değerlerinde epinefrin ile aritmi insidansını artırdığı görülmüştür.(27,28)

Sevofluranın kullanımı ile koroner arter darlığı mevcut bir kalpte kollateral kan bağımlı miyokardiyal alanlarda perfüzyonda azalma olurken normal alanlarda akımda artış olduğu tespit edilmiştr.(29).Ancak yapılan bir çalışmada Sevofluranın artan konsantrasyonlarda iskemik miyokartda kollateral perfüzyonu azaltmadığı bildirilmiştr.(23)

Sevofluranın, termodilüsyon yöntemi kullanılarak yapılan ölçümler ile kardiyak debide ve periferik vasküler rezistansta azalmaya neden olduğu gsterilmiştr.(25)

2) Solunum sistemi üzerine etkisi:

Sevofluran solunumu deprese eder , PCO2 de orta derecede artış ve dakika ventilasyonunda azalma meydana getirir. Bronkospazmın geri çevrilmesinde oldukça etkilidir. Bu etki vagal refleksin ortadan kaldırılması sonucu ortaya çıkmaktadır.(23)

3) Karaciğer zerine etkileri:

Sevofluranın karaciğer üzerine direk toksik etkisi yoktur. Miyokardiyal depresyon derecesine göre karaciğer kan akımında azalma yapabilir. Hemodinamik açıdan stabil hastalarda sevofluranın karaciğer kan akımını artırdığı belirtilmiştr.(20) Yapılan başka bir çalışmada 2 MAC

değerine kadar sevofluran uygulanmasında kardiyak debi ve kan basıncını düşürmesine rağmen hepatic arteriyel kan akımının korunduğu gözlenmiştir.(30)

4) Renal sistem üzerine etkisi:

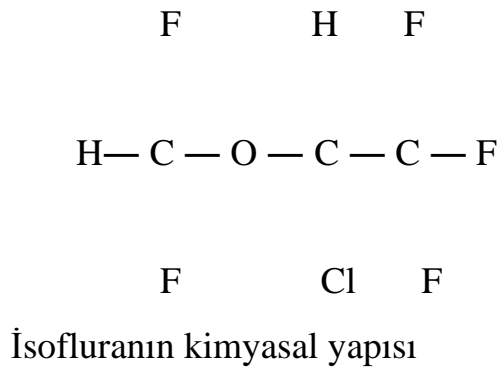
Sevofluranın düşük kan/gaz çözünürlüğü ve hızlı eliminasyonu nedeniyle cerrahiden sonra florid düzeyi hızla düşer ve nefrotoksite beklenmez.(31) Renal yetmezlikli hastalarda düşük potansiyelde nefrotoksik olarak kabul edilmiştir.(32)

5) Santral sinir sistemi üzerine etkisi:

Halojenli volatil anestezipler beyin kan akımını ve serebral metabolik oranı (CMRO2) azaltır. Sevofluran normokarbide serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı önemsiz derecede artırır.(20) Sevofluranın 1,5 MAC değere kadar intrakraniyal basıncı artırmadığı (23), uygulanan hiperventilasyonun serebral metabolik hız ve intrakraniyal basıncı azalttığı görülmüştür.

İSOFLURAN

İsofluran bir inhalasyon anestezi ajanıdır. Aşağıda kimyasal yapısı görülmektedir.



Kimyasal olarak bir 1- kloro- 2,2,2 triflorometil eterdir. Renksiz , patlayıcı ve yanıcı olmayan , koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir. Kan/gaz partision katsayısı=1,4 tür. Bu değer halotan ve enflurana göre daha düşük olduğu için uyuma ve uyanma daha hızlı olmaktadır.(33)

İsofluranın sistemler üzerindeki etkisi

1) Kardiyovasküler sistem:

Tüm modern inhalasyon anesteziplerinde olduğu gibi isofluranda invitro ve invivo miyokartda kontraktileti deprese eder.(34)

İzofluran arteriyel kan basıncını düşürür ve kalp hızını artırır. Bu , eşit düzeydeki MAC değerlerinde enfluran ve halotanla karşılaştırıldığında baroreseptör refleksin korunmasına bağlıdır. İsofluranın yaptığı taşikardi pediatrik veya vagolitik ajan alan hastalarda daha belirgindir ve yeni doğanlarla, geriyatrik veya beraberinde opioid verilen hastalarda ise bu etki zayıftır.Baroreseptör refleksle oluşan taşikardi ile miyokardiyal kontraktileti ve stroke volüm azalmasına rağmen kardiyak outputun sürdürülmesi sağlanır.(34)

İsofluran koroner arterlerde vazodilatasyon yapar. Eşit MAC değerinde halotan isoflurandan daha fazla dilatasyon yapmaktadır. Halotanın büyük arterlerde , isofluranın ise küçük arterlerde etkisi daha baskındır.

İsofluran MVO₂ yi (miyokardiyal oksijen tüketimi) azaltır, beraberinde oksijenin dokular tarafından alınımını azaltır.

Yapılan bir hayvan çalışmasında isofluran ve halotanın kardiyomiyopatisi bulunan hastalarda normal hastalara göre daha fazla negatif inotropik etki yaptığı gösterilmiştir.(35)

Koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventrikül preload ve afterloadı azaltarak yararlı etkiler göstermektedir. Bu etkiler kısmen anesteziğin direk negatif inotropik etkisinden ve kısmen de operasyon süresince kardiyak performansın optimal düzeyde sürdürülmesi veya sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesine bağlıdır.(34)

Halotan ve enfluran gibi isofluran da QT mesafesini uzatır.(36)

İsofluran koroner arter darlık varlığında koroner perfüzyon basıncı düşerse subendokardiyal kan akımını ve miyokardiyal laktat üretimini azaltır, kasılma kusuru oluşturur ve elektrokardiyografik değişikliklere neden olur. Kritik koroner darlığının distalindeki bölgede oluşan kasılma kusurunun halotanla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu ve normal zonda akımın daha fazla iken iskemik zonda daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular eğer hipotansiyon oluşumuna izin verilirse isofluranın koroner vazodilatör etkisinin koroner kan akımının iskemik miyokardiyumdan normal miyokarda yeniden dağılıma neden olarak zararlı olabileceğini göstermektedir.(coronary steal syndrome- koroner çalma sendromu). Ancak isofluran anestezisi sırasında koroner perfüzyon basıncının bazal seviyelere getirilmesi ile koroner kollateral kan akımı artmakta ve iskemik bölgede oksijen basıncı normale dönmektedir. (31)

2) Solunum sistemine etkisi:

İsofluran anestezisi sırasındaki solunum depresyonu diğer volatil anesteziiklerle olana benzerdir. Ancak takipne daha az görölmektedir. Net etki dakika ventilasyonunda daha belirgin düşüştür. İsofluranın düşük düzeyleri (0,1 MAC) bile hipoksi ve hiperkarbiye ventilatuar yanıtı köreltir. Üst solunum yolu refleksini uyarma eğilimine rağmen isofluranın iyi bir bronkodilatator olduğu düşünölmür.(20)

İsofluran özellikle distal havayollarında olmak üzere bronkodilatasyon yapmaktadır. Havayolları düz kaslarını direk düz kas kasılmasını baskılayarak ve bronşiyal epiteli etkileyerek , dolaylı yoldan da refleks sinir yolaklarını inhibe ederek gevşemeye neden olur.(31)

3) Karaciğer üzerine etkisi:

Total hepatik kan akımı (hepatik arter ve portal ven) isofluran anestezisi sırasında azalır. Bununla birlikte, hepatik oksijen sunumu isofluran ile halotan ve enflurana göre daha iyi korunur, çünkü hepatik arter perfüzyonu ve hepatik venöz oksijen saturasyonu korunur. Karaciğer fonksiyon testleri minimal derecede etkilenir.(20)

4) Renal sistem üzerine etkisi:

İsofluran enflurandan daha az deflorizasyona uğrar. Bu nedenle de florid nefrotoksisitesi ile ilişkili olduğu gözlenmemiştir. Yine de uzamış isofluran uygulamalarında dikkatli olunmalıdır.(31).

İsofluran renal kan akımı , glomeröl filtrasyon miktarını ve idrar atılımını azaltır.(20).

5) Santral sinir sistemine etkisi:

Isofluran en az serebral vazodilatasyon yapan volatil anestezi ajandır. Karbondioksit reaktivitesi isofluranla halotan göre daha fazladır. 1MAC ın üzerinde halotandan daha iyi serebral otheregölasyonun sürdürölmesini sağlar.

CMRO₂ yi (serebral oksijen tüketim hızı) isofluran halotan ve eflurandan daha fazla deprese eder. İsofluranın intrakraniyal basıncı artırıcı etkisi hipokapni ile bloke edilebilir.(30)

ETOMİDATE

Etomidat intravenöz yolla kullanılabilen bir genel anestezi ajandır. Karboksile bir imidazol içeren etomidatın yapısı diğer anesteziğe benzemez. Propylen glikolde eritilmiş solüsyonun enjeksiyonunun ağrılı olmasından dolayı, soya yağında eritilmiş olan preparat kullanıma sunulmuştur. (etomidate lipuro)

Etomidat retiküler aktive edici sistemi deprese eder. Ekstrapramidal motor aktiviteyi kontrol eden sinir sistemi bölümlerine disinhibitör etkilere sahip olabilir. Bu disinhibitör etki miyoklonus insidansının %30-60 ından sorumludur.

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

Etomidat sedatif hipnotik bir ajandır ancak analjezik özelliği yoktur.

Etomidatın indüksiyon dozları kortizol ve aldesteron sentezindeki enzimleri geçici olarak inhibe eder. Uzun süreli infüzyonu yoğun bakım

hastalarında artmış mortaliteye neden olabilen adrenokortikal baskılanmaya yol açabilir.(37)

REMİFENTANİL

Remifentanil Piperidin türevi 3-(-4-mtoksikarbonil-4- [(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propionik asit, metil esterdir.

Remifentanil hidroklorid, kan ve dokulardaki nonspesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilen etki süresi kısa olan opioid reseptör agonistidir. (38)

Lipid çözünürlüğü düşük olan remifentanilin fizyolojik ph da oktanol/su partiyon katsayısı 17,9 dur. Proteine bağlanma oranı %92 dir. Plazma ile etkili olduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrü 1,3 dakikadır ve etki başlangıcı hızlıdır. Remifentanil etkisini hızlı gösterir, dağılım hacmi küçük ve yeniden dağılımı hızlı, terminal eliminasyon yarı ömrü 8,8-40 dakikadır.(38)

Remifentanilin klirensi hipotermide %20 oranında azalır (39) ve yarı ömrü uzar.

Remifentanilin μ (mü) opioid reseptörlerine afinitesi güçlü, δ (sigma) ve κ (kappa) reseptörlerine afinitesi ise daha azdır.

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

Santral sinir sistemindeki etkileri diğer μ (mü) reseptörleri üzerinden etki gösteren opioidlere benzer.

Remifentanil kullanılarak uygulanan anestezi tekniđi katekolamin seviyelerinde dūşūş meydana getirmekte ve böylece intraoperatif stres önlenerek hemodinamik denge sađlanabilmektedir.(39)

Remifentanil doza bağlı olarak kas rijiditesi insidansı ve Őiddetinde artışa neden olur. Remifentanil de etki hızlı başladığı için rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilden daha yüksektir.(40)

Karaciğer hastalığı olanlarda remifentanilin farmakokinetik özellikleri değişmezken duyarlılık fazla olup dakika ventilasyonunun %50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gereklidir.(41)

Remifentanilin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin renal yetmezlikte değişmediği gösterilmiştir.(42) . Fakat metaboliti olan GI-90291 in eliminasyonu belirgin olarak azalmıştır.

PANKURONYUM

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

Karaciğerde metabolize olur(deasetile olur). Ancak bu metabolizma sınırlı ölçüdedir. Metabolik ürünleri bir miktar sinir kas bloğu oluşturma aktivitesine sahiptir. Böbrekle atıldığı için böbrek yetmezliğinde atılımı yavaşlayacağından sinir kas bloğunun süresi uzar.

Pozitif inotropik ve kronotropik etkisi vardır.Bu etkiler vagal blokaj , gangliyon blokajı ve katekolamin deşarjı sonucu olur.

Artmış atrio-ventriküler ileti ve katekolamin artışı ventriküler disritmilere zemin hazırlayabilir. Klinik dozlarda plazma histamin düzeyinde artışa neden olmaz. Astım ve kronik bronşitli hastalarda güvenle kullanılabilir.(42)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız hastanemiz etik komite kurulunun 08/12/2005 gün ve 08 sayılı karar ile onayı alınarak elektif KABG planlanan ASA III-IV 18- 69 yaş arası 28 erkek, 12 kadın hasta olmak üzere 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rasgele olarak 20' şer kişilik 2 gruba ayrıldı.

Son 6 hafta içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olan, ejeksiyon fraksiyonu %40 in altında olan, koroner arter bypass cerrahisine ek olarak valvuler ya da aortik cerrahi uygulanacak hastalar, unstabil anginası olan hastalar , acil vakalar , 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, insülin bağımlı diabetes mellitus varlığı, immün süpresif tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her iki gruptaki hastalara operasyondan 30 dakika önce 0,1 mg/kg morfin IM (intramuskuler) olarak premedikasyon amaçlı uygulandı. Operasyon masasına alınan hastalar beş elektrotlu EKG, pulse oksimetre ile monitörize

edildi. Lokal anestezi eşliğinde sol ya da sağ radial artere 20 G kanül ,antekubital vene 16-18 G kanül takıldı.

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

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

KAH, SAB,OAB, DAB, SpO₂, CVP değerleri indüksiyon öncesi, sonrası, entübasyon sonrası cilt insizyonu ve sternotomi sonrası,kros klemp kaldırıldıktan sonra, bypass bitişi sonrası 10. ve 20. dakikalarda, yoğun bakımda 1. ,6. , 12. ve 24. saatlerde kaydedildi.

İndüksiyon öncesi tüm hastalar 3 dakika süreyle %100 oksijen ile solutuldu.İntravenöz 0,3 mg /kg Etomidat verilerek bilinç kaybını takiben maskeyle solunumun kontrol altına alındıktan sonra 0,1 mg/kg Pankuronyum ve 1 mikrogr/kg Remifentanil bolus olarak verildi. Grup 1'deki hastalara %2-4 MAC değerinde Sevofluran Grup 2'deki hastalara %1-2 MAC değerinde İsofluran volatil anestetik başlandı. 3 dakika içerisinde entübasyon işlemi yapılarak hastalar mekanik ventilatöre bağlandı. Her iki gruptaki hastalara 0,1-0,4 mikrogr/kg/dk'den Remifentanil infüzyonu başlandı. Hastalara %50 O₂+%50 kuru hava 10mlt/kg tidal volüm ve dakikada 12 solunum sayısı olacak şekilde kontrollü mekanik ventilasyon modunda mekanik ventilasyon uygulandı.

Hastalar yüzeyel anestezi belirtileri açısından sürekli olarak gözlendi. KAH'nın KPB'dan önceki dönemde 1dk ya da daha uzun süreli >90 atım /dk, KPB öncesi SKB'nın preoperatif bazal değerinin 150 mmHg üzerinde olması veya SKB'nın, KPB öncesi ve sonrası dönemde 1dk ya da daha uzun süreli >140 mmHg olması, OAB'nın KPB sırasında >80 mmHg olması, somatik yanıtlar (hareketlenme, kaş çatma, göz açma, yutkunma) ve otonomik yanıtların (terleme, göz yaşarması) gözlendiği durumlar yüzeyel anestezi belirtileri olarak kabul edildi. Yüzeyel anestezi belirtileri saptandığında Sevofluran veya Isofluran dozları belirlenen oranda ayarlandı. Buna rağmen yüzeyel anestezi bulguları devam ederse Nitrogliserin ya da α bloker gibi ajanlar verildi. Hastalar stabil hale gelip yanıtlar baskılandığında veya kararlı durum olduğunda infüzyonlar kademeli olarak azaltıldı.

SKB'nın 1dk ya da daha uzun süre < 80mmHg veya OAB değerinin baypas dönemi süresince 1dk ya da daha uzun süre < 40mm Hg ya da kalp hızının 1 dk ya da daha uzun süre <40 atım/dk olması durumları derin anestezi belirtileri olarak kabul edildi. Hipotansiyon, eğer hastalar hipovolemik ise İV sıvıların artırılması ile tedavi edildi. Yanıt alınamazsa opioid veya inhalasyon anestetik dozları düşürüldü. Eğer kan basıncı hızla düşerse ve anestezik ajanların azaltılmasına ve sıvı desteğine rağmen düzelme olmazsa inotropik desteğe başlandı.

Çalışma için kabul edilebilir inotropik destek sınırları;

- Dopamin <3-10 mg/kg/dk
- Dobutamin <3-10 mg/kg/dk

Bradikardi antikolinergik ajan ile (atropin) tedavi edildi.

Hastalara 3 mg/kg heparin IV bolus olarak yapıldı ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 450-600 sn'e çıkartıldı. Kanülasyonları takiben ekstra korperal dolaşımına geçildi. Ekstrakorperal dolaşım süresince hematokrit %25-30, ortalama arter basıncı 50-80 mmHg, bypass debisi 2-2,5lt/m² düzeyinde tutuldu. Tüm hastalar orta derece hipotermide (28-32 C) tutuldu. Membranöz oksijenatör kullanıldı. Kros klemp uygulanmasını takiben antegrad /retrograd soğuk kristaloid kardiyopleji ve topikal hipotermi yapıldı. Ekstrakorperal dolaşım başlamadan önce venöz rezervuar içerisine her iki gruba da pankuronyum 0,05mg/kg, 0,05 mikrogr/kg Remifentanil, 3 mgr/kg pentotal verildi. Ekstrakorperal dolaşım süresince Grup 1'e % 0,5-2 MAC değerinde Sevoflurane, Grup 2'ye % 0,5-2 MAC değerinde Isofluran verilmeye devam edildi. Ekstrakorperal dolaşımın sona ermesi ile daha önceki dozlara dönüldü.

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

Cerrahinin sona ermesi ile anestezi ajanlar kesildi ve yoğun bakıma transferden önce hastalara 0,015mg/kg morfin intravenöz olarak uygulandı

Yoğun bakım ünitesine alınan hastalar; tidal volüm 10mlt/kg, FiO₂ %80-85, solunum sayısı 12 olarak ayarlanıp SIMV (Senkronize İntermittant Mekanik Ventilasyon) modunda mekanik ventilatöre bağlandı ve hemodinamik kayıtlar alınmaya devam edildi. Titremesi olan hastalara 0,25mg/kg meperidin İV olarak uygulandı. Hipertansiyon gelişen hastalara da Nitrogliserin infüzyon başlandı.

- Hemodinamik stabilite
- Normotermi (vücut ısısı $> 36^{\circ}\text{C}$)
- Aritmi olamaması
- Göğüs tüpü drenajı < 100 mlt/saat
- İdrar outputu $> 0,5$ mlt/kg/saat
- Pa O₂ > 90 mmHg (FiO₂ $< \%50$)
- Solunum sayısı 10-30 / dk
- Ph $> 7,25$ PCO₂ < 55

Hastalar yukarıdaki kriterlere sahip olduklarında ekstübe edildiler

Kan Örnekleri, hastaya uyutulmadan önce lokal anestezi altında yerleştirilen radial arterden ve pompadan alındı. Kan örnekleri;

Bazal değer (hasta uyutulmadan önce)

Kross klemp kaldırıldıktan sonra

Postoperatif 2. saatte

Postoperatif 24. saat olmak üzere 4 zaman periyodunda alındı.

Toplanan kan örneklerinin her birinde Troponin T, Kreatinin kinaz (CK), Kreatinin kinaz MB (MB) çalışıldı.

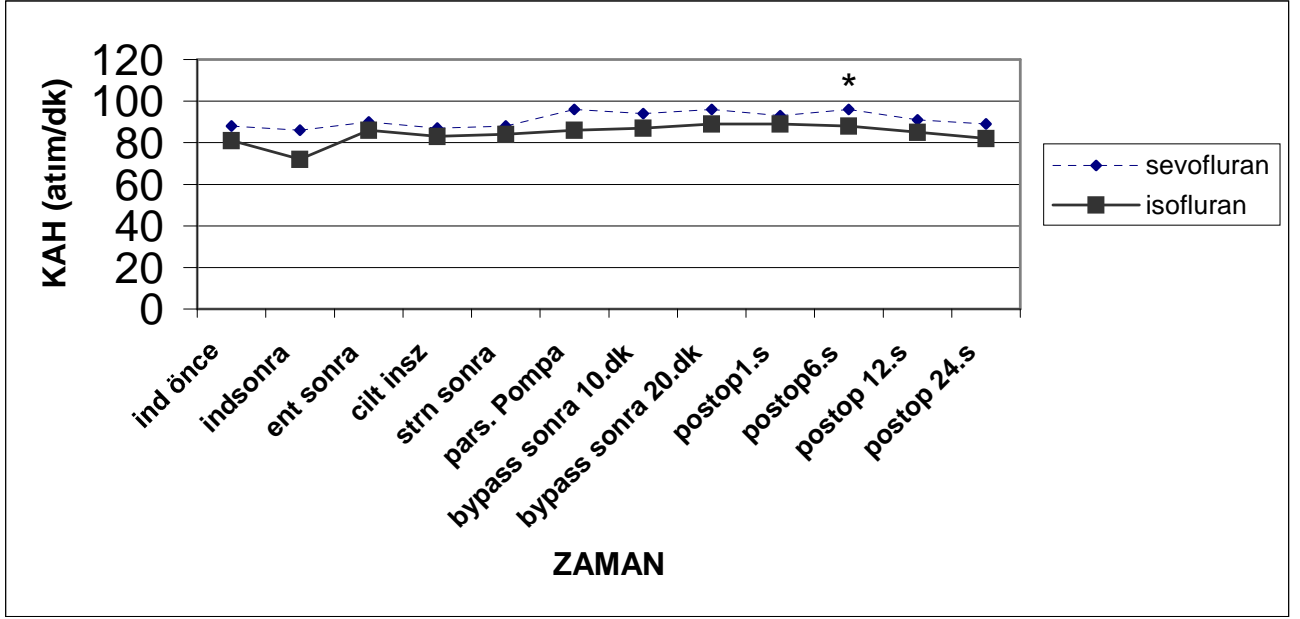
İstatiksel değerlendirme: Verilerin istatistiki değerlendirilmesi SPSS 13.0 programı ile gruplar arası ve gruplar kendi içinde olmak üzere Yetas ki kare testi, Mann-Whitney testi ve iki yönlü varyans analizi yöntemleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Araştırma gruplarını oluşturan Grup I ve Grup II arasında demografik özellikler , kullanılan damar sayısı, pompa süresi ve kros klemp süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$; Tablo 1) iki grup ekstübasyon süreleri açısından karşılaştırıldığında sevofluran grubunda sürenin istatistiksel olarak anlamlı kısa olduğu görülmüştür. ($*p < 0,05$)

Tablo 1: Demografik veriler, damar sayısı, pompa ve kros klemp süreleri ve ekstübasyon süreleri

	Sevofluran (n=20)	İsofluran (n=20)
Yaş (yıl)	59 μ 1,46	57 μ 1,5
Kilo (kg)	69 μ 2,6	72 μ 1,8
Cins (E/K)	13/7	15/5
Damar sayısı	2,5 μ 0,1	2,5 μ 0,1
EF (%)	55 μ 1,6	54 μ 1,5
Pompa süresi (dk)	78 μ 2,9	74 μ 1,9
Kros klemp süresi (dk)	51 μ 2,8	54 μ 1,9
Ekstübasyon süresi (dk)	*265,5 μ 22,4	351,5 μ 19,9

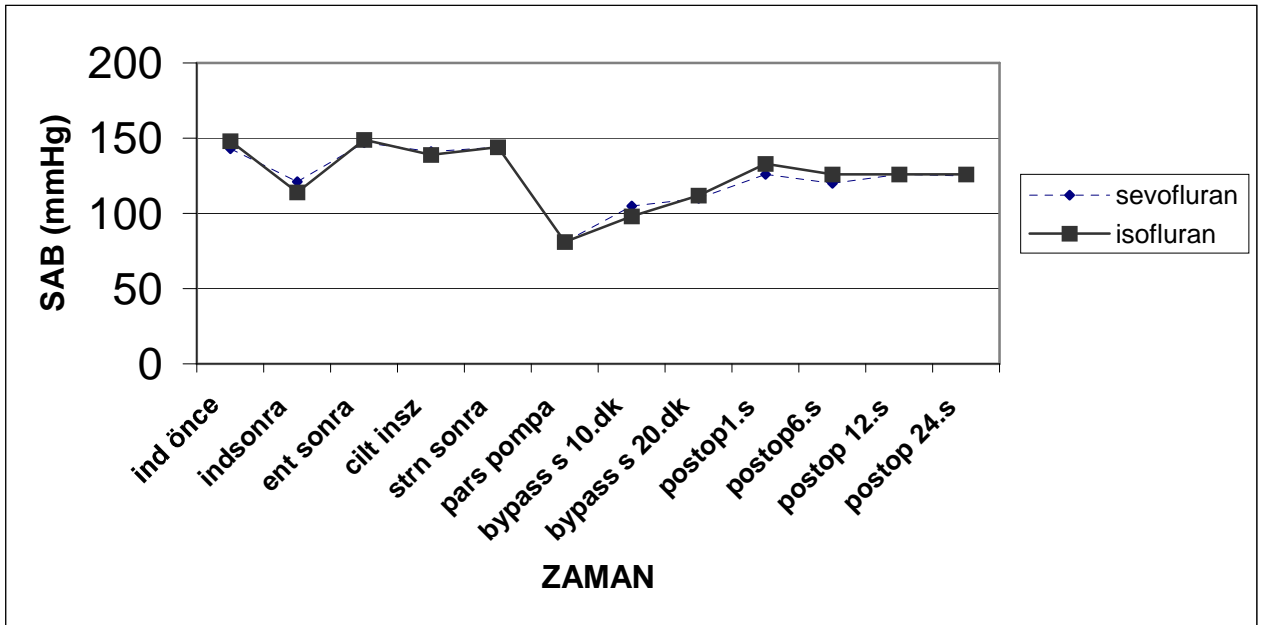


Şekil 1: Olgulara Ait KAH Değerleri

Olgulara ait kalp atım hızı verileri Şekil I'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada postoperatif 6.saatteki kalp atım hızı sevofluran grubunda isofluran grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (* $p < 0,05$) diğer ölçüm dönemlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir. ($p > 0,05$)

Sevofluran grubunda induksiyon öncesi kalp atım hızı değerleri ile entübasyon sonrası , cilt insizyonu sonrası, sternotomi sonrası ve yoğun bakımdaki takip dönemlerinde kaydedilen değerler arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır. ($p > 0,05$) Parsiyel pompa dönemi, pompa çıkışı 10. ve 20. dakikada tespit edilen kalp atım hızı değerlerinin induksiyon öncesine göre istatistiki olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. ($p < 0,05$)

İsofluran grubunda induksiyon öncesi kalp atım hızı değerleri induksiyon sonrası kalp atım hızı değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. ($p < 0,05$) Entübasyon sonrası, cilt insizyonu ve sternotomi sonrası kalp atım hızı değerleri induksiyon sonrası değerlere göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. ($p < 0,05$) Parsiyel pompa dönemi, pompa çıkışı 10. ve 20. dakikada tespit edilen kalp atım hızı değerlerinin induksiyon öncesine göre farklı olmadığı görülmüştür. ($p > 0,05$)



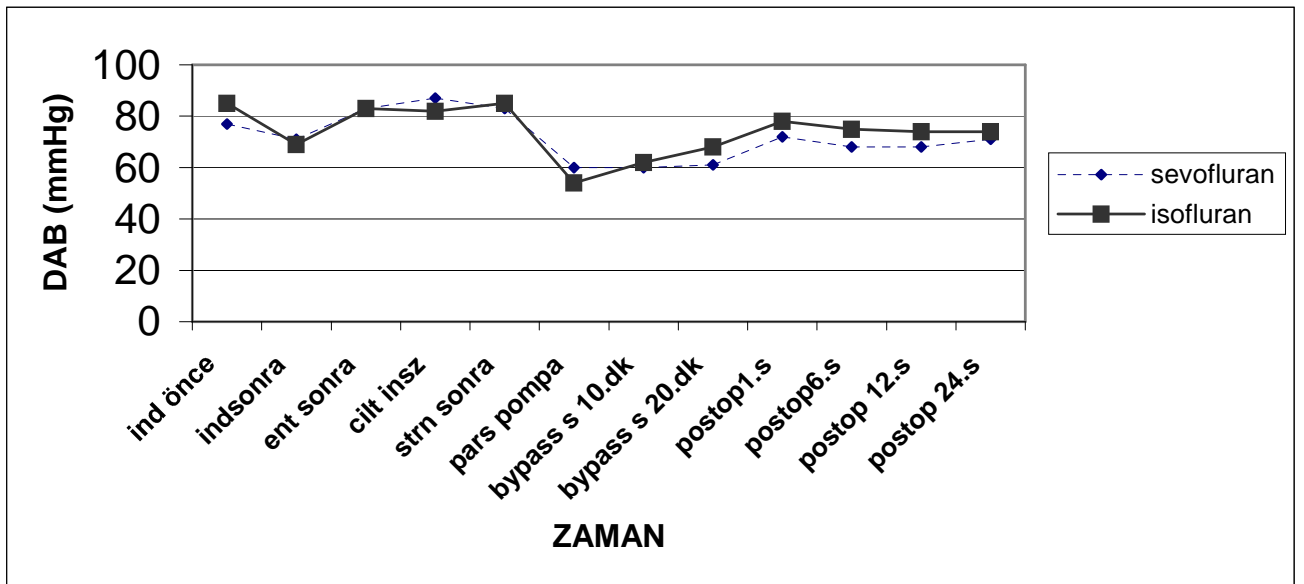
Şekil 2: Olgulara Ait SAB Değerleri

Olgulara ait sistolik kan basınç verileri Şekil 2’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırmada fark yoktur. ($p > 0,05$)

Sevofluran grubunda induksiyon sonrası dönemle karşılaştırıldığında entübasyon sonrası, cilt insizyonu ve sternotomi sonrasında sistolik kan basıncında artış saptanmış ancak bu istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır

($p>0,05$) Parsiyel pompa sırasında ve bypass sonrası 10. dakikadaki sistolik kan basıncı değerleri induksiyon öncesi döneme göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p<0,05$)

İsofluran grubunda induksiyon sonrası ölçülen sistolik kan basıncı değerleri induksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cilt insizyonu ve sternotomi sonrasında sistolik kan basıncında istatistiksel yönden anlamlı düşme tespit edilmiştir. ($p<0,05$) Parsiyel pompa sırasında ve bypass sonrası 10. dakikadaki sistolik kan basıncı değerleri induksiyon öncesi döneme göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p<0,05$)



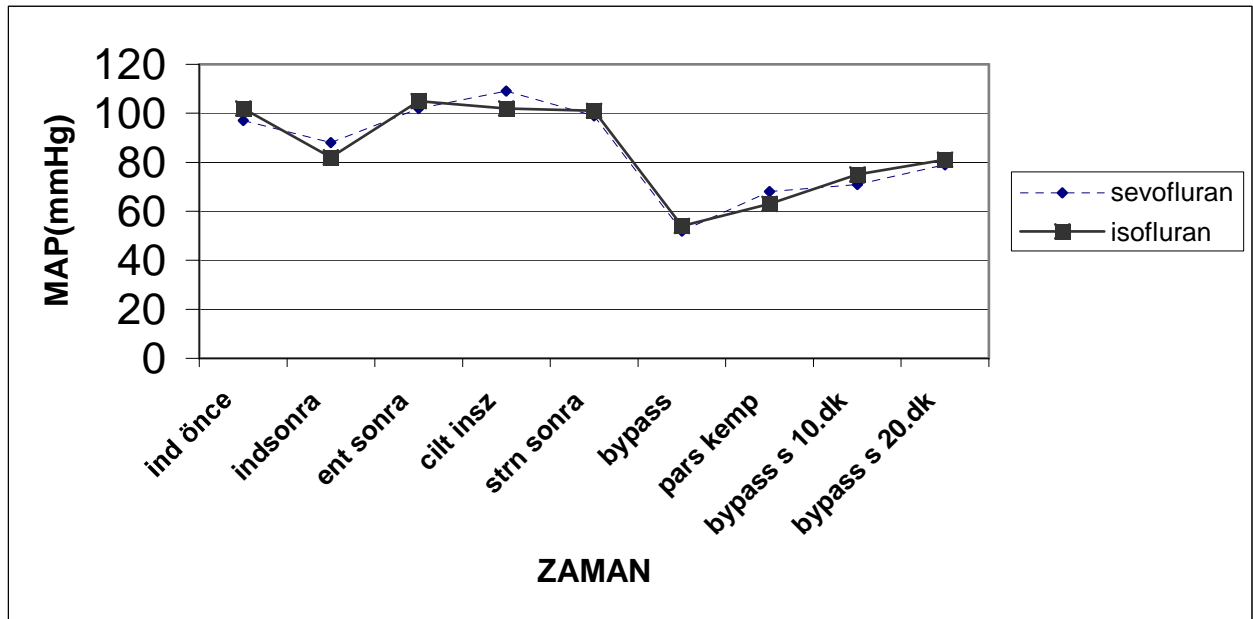
Şekil 3: Olgulara Ait DAB Değerleri

Olgulara ait diastolik kan basınç verileri Şekil 3'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırmada fark yoktur. ($p>0,05$)

Sevofluran grubunda induksiyon sonrası dönemle karşılaştırıldığında induksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cilt insizyonu ve sternotomi sonrasındaki

diastolik kan basıncı değerleri istatiki açıdan anlamlı yüksektir. ($p < 0,05$) Parsiyel pompa dönemi, bypass çıkışı 10. ve 20. dakikada ölçülen diastolik kan basıncı değerleri indüksiyon öncesine göre istatikselsel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0,05$)

İsofluran grubunda indüksiyon sonrası dönemle karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cilt insizyonu ve sternotomi sonrasındaki diastolik kan basıncı değerleri istatiki açıdan anlamlı yüksektir. ($p < 0,05$) Parsiyel pompa dönemi, bypass çıkışı 10. ve 20. dakikada ölçülen diastolik kan basıncı değerleri indüksiyon öncesine göre istatikselsel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0,05$)

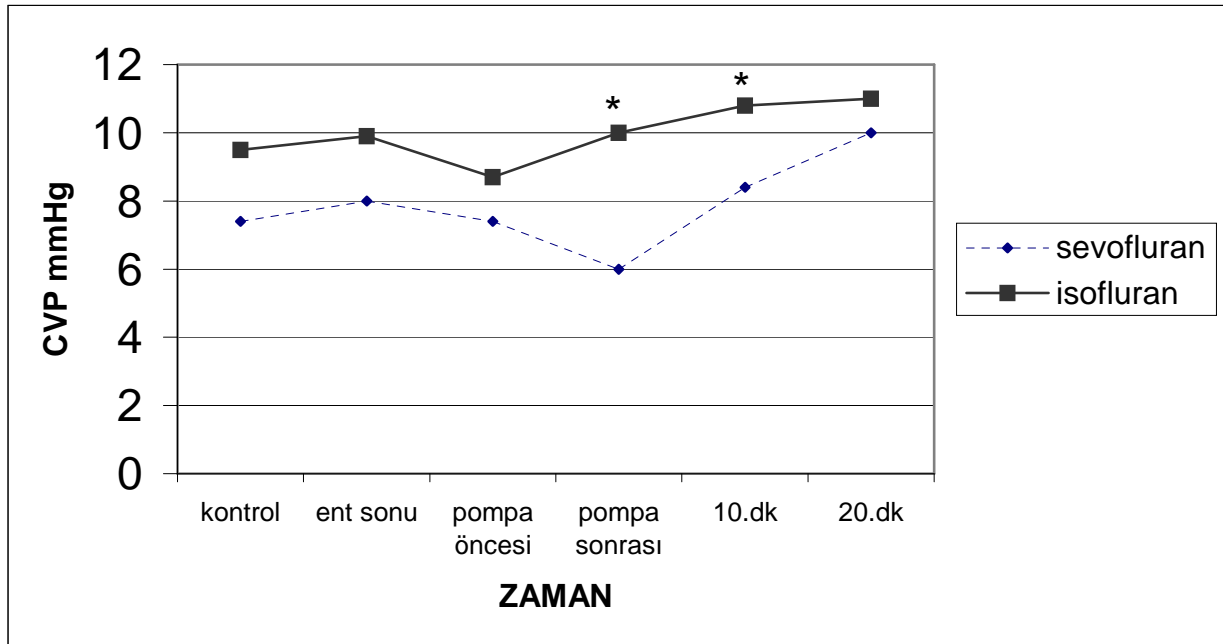


şekil 4: Olgulara Ait OAB Değerleri

Olgulara ait ortalama kan basıncı verileri şekil 4'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatikselsel karşılaştırmada fark yoktur. ($p > 0,05$)

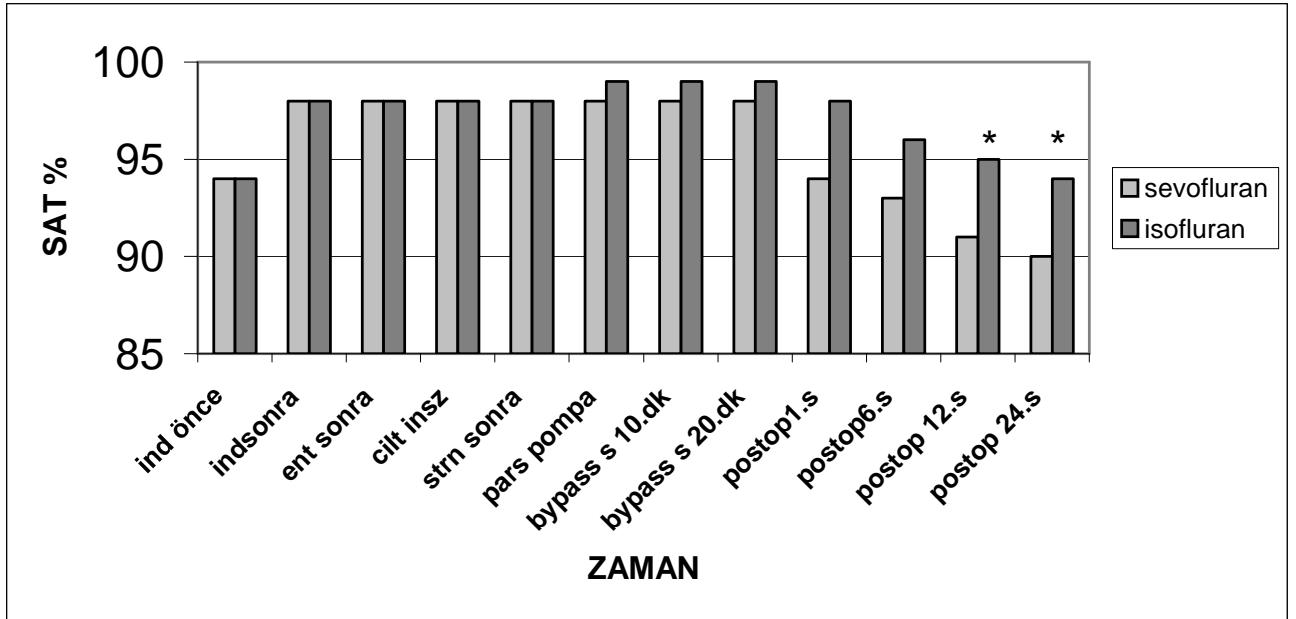
Sevofluran grubunda indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası ,entübasyon sonrası, cilt insizyonu ve sternotomi sonrasındaki ortalama kan basınçları arasında istatistiksel karşılaştırmada fark bulunamamıştır. ($p>0,05$)) Parsiyel pompa dönemi, bypass çıkışı 10. ve 20. dakikada ölçülen ortalama kan basıncı değerleri indüksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak tespit edilmiştir. ($p<0,05$)

İsofluran grubunda indüksiyon sonrası dönemle karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cilt insizyonu ve sternotomi sonrasındaki diastolik kan basıncı değerleri istatiki açıdan anlamlı yüksektir. ($p<0,05$) Parsiyel pompa dönemi, bypass çıkışı 10. ve 20. dakikada ölçülen diastolik kan basıncı değerleri indüksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. ($p<0,05$)



Şekil 5: Olgulara Ait CVP Değerleri

Olgulara ait santral venöz basınç verileri Şekil 5’de gösterilmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda bypassdan çıkış ve sonraki 10.dakikadaki santral venöz basınç değerleri sevofluran grubunda isofluran grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı düşük bulunmuştur. (*p<0.05)



Şekil 6: Olgulara Ait Satürasyon % Değerleri

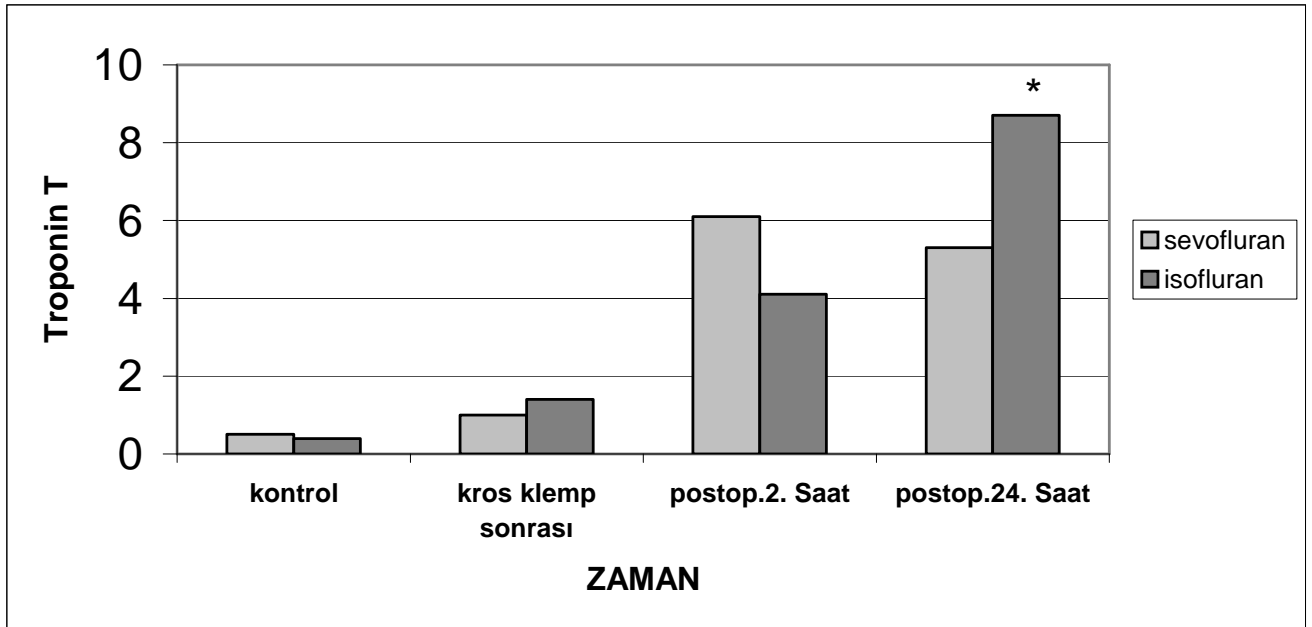
Olgulara ait satürasyon % verileri Şekil 6’da gösterilmiştir. Operasyon süresi içinde her iki grup arasında satürasyon değerleri açısından istatistiksel yönden bir farklılık saptanmamıştır. (p>0,05) Operasyon sonrasında yoğun bakım takiplerinde 12. ve 24.saatlerdeki satürasyon değerleri sevofluran grubunda isofluran grubuna göre istatistiksel yönden daha düşük bulunmuştur. (*p<0,05)

Olgulara ait Troponin T verileri Şekil 7’de gösterilmiştir. Sevofluran grubundaki kross klemp kalktığında ve postoperatif 24.saatte ölçülen Troponin

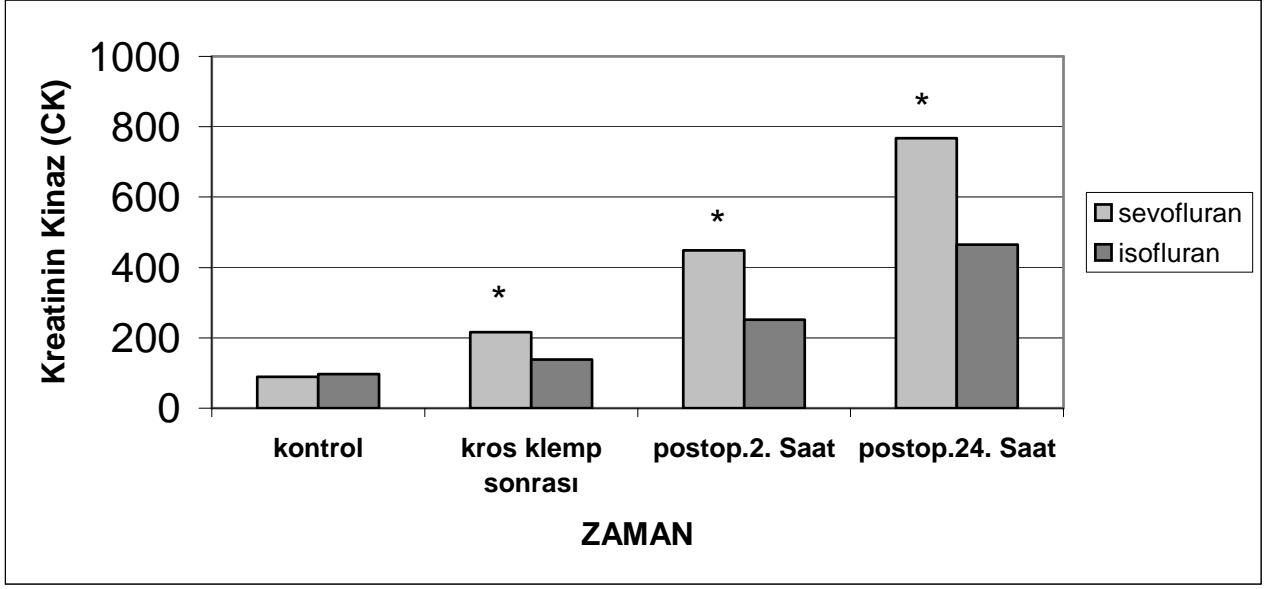
T değerleri isofluran grubunda ölçülen değerlere göre istatistiksel yönden daha düşük olarak tespit edilmiştir. (*p<0,05)

Sevofluran grubunda postoperatif 2. ve 24. saatteki Troponin T değerlerinin indüksiyon öncesindeki değerlere göre artış gösterdiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.(p<0,05) Postoperatif 2. ve 24. saatteki Troponin T değerlerinin arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.(p>0,05) Ancak 24.saatteki Troponin T değerinde postoperatif 2.saattekine göre düşüş saptanmıştır.

İsofluran grubunda postoperatif 2. ve 24. saatteki Troponin T değerlerinin indüksiyon öncesindeki değerlere göre artış gösterdiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.(p<0,05) Ancak postoperatif 24. saatteki Troponin T değerinin postoperatif 2.saatteki değere göre anlamlı bir farklı olduğu bulunmuştur.(p<0,05)



Şekil 7: Olgulara Ait Troponin T Değerleri

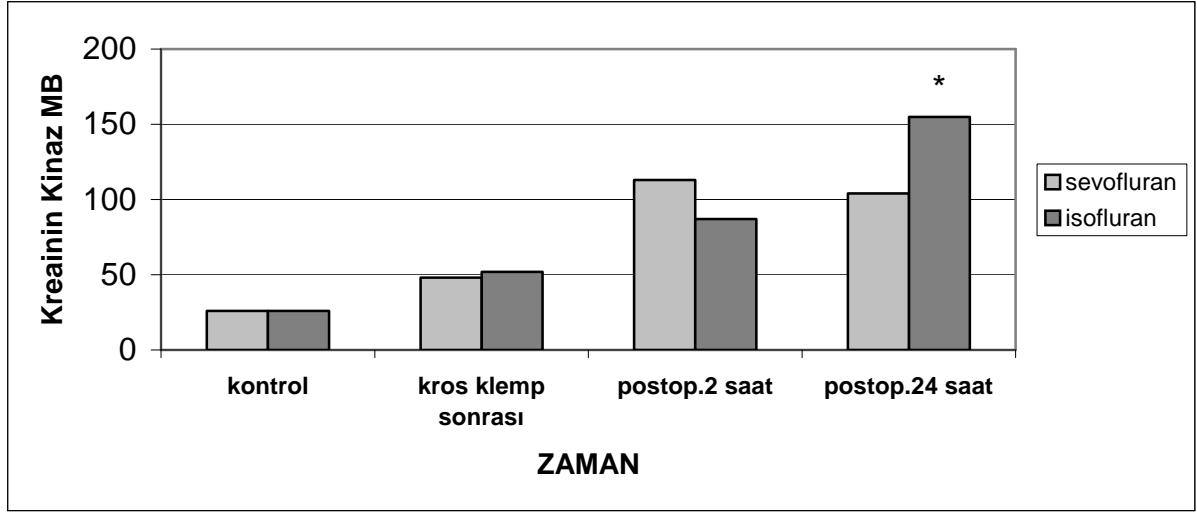


Şekil 8: Olgulara Ait Kreatinin kinaz (CK) Değerleri

Olgulara ait Kreatinin kinaz (CK) verileri Şekil 8’de gösterilmiştir. Sevofluran grubunda kros klemp kaldırıldıktan sonra ,postoperatif 2. ve 24. saatte ölçülen Kreatinin kinaz (CK) düzeyleri isofluran grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (* $p < 0,05$)

Sevofluran grubunda kros klemp kaldırıldıktan sonra ,postoperatif 2. ve 24. saatte ölçülen Kreatinin kinaz (CK) değerlerinin kontrol değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. ($p < 0,05$)

İsofluran grubunda induksiyon öncesinde ve kros klemp kaldırıldıktan sonra saptanan Kreatinin kinaz (CK) değerlerinin, postoperatif 2. ve 24. saatte ölçülen değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. ($p < 0,05$)



Şekil 9: Olgulara Ait Kreatinin kinaz MB (CKMB) Değerleri

Olgulara ait Kreatinin kinaz MB (CKMB) verileri Şekil 9’da gösterilmiştir. Sevofluran grubunda postoperatif 24. saatte ölçülen Kreatinin kinaz MB (CKMB) düzeyleri isofluran grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0,05$) Postoperatif 2. saatte ölçülen Kreatinin kinaz MB (CKMB) düzeyleri isofluran grubuna göre yüksektir ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

Sevofluran grubunda induksiyon öncesi ölçülen Kreatinin kinaz MB (CKMB) düzeylerinin kros klemp kaldırıldıktan sonra ölçülen değerlere göre arttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. ($p > 0,05$) Postoperatif 2. ve 24. saatte ölçülen Kreatinin kinaz MB (CKMB) düzeylerinin induksiyon öncesi ve kros klemp kaldırıldıktan sonra ölçülen değerlere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. ($p < 0,05$)

İsofluran grubunda postoperatif 2. ve 24.saatte ölçülen Kreatinin kinaz MB (CKMB) düzeylerinin induksiyon öncesi ölçülen değerlere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir.($p<0,05$) Postoperatif 2. saatte ölçülen Kreatinin kinaz MB (CKMB) düzeylerinin kros klemp kaldırıldıktan sonra ölçülen değerlere göre arttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.($p>0,05$) Postoperatif 24. saatte ölçülen Kreatinin kinaz MB (CKMB) düzeylerinin kros klemp kaldırıldıktan sonra ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.($p<0,05$)

TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass (KPB) cerrahisi sonrası geçici miyokardiyal fonksiyon bozukluğu iyi tanımlanmış bir durumdur. Yeterli revaskülarizasyon yanında efektif miyokardiyal koruma ventrikül fonksiyonlarının sürdürülmesi için gereklidir. Çok farklı neden postoperatif miyokardiyal fonksiyonu ve miyokardiyal hasarlanmanın derecesini etkilemektedir.(4,43) Biz de çalışmamızda indüksiyonu takiben başlanan, KPB sırasında ve sonrasında da verilen iki inhalasyon anestezi ajanı olan sevofluran ve isofluranın miyokardiyal koruma üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yapılan çok sayıdaki çalışmaya rağmen iskemik hasarlanma da volatil anestezi ajanların etki mekanizması tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak pek çok mekanizmanın anestezi miyokardiyal korumada etkili olabileceği bildirilmektedir.(5,6)

Hayvan ve insan modellerindeki bulgular volatil anesteziğin miyokardiyal yeniden kanlanma hasarına karşı ön koşullama ile koruma

sağladıklarını göstermektedir. Miyokardiyal iskemi periyodu öncesinde bir volatil anestezi ajan uygulaması anestezi ön hazırlık olarak isimlendirilmiştir.(5) Tanımlanan mekanizmalardan biri, volatil anestezi ajanların miyozitlerdeki adenozin trifosfat duyarlı potasyum kanallarını etkilemesi ile ortaya çıkmaktadır.(6,44,45)

İskemi ve yeniden kanlanma sırasında hücre içinde ve mitokondriumda artan kalsiyumun, hücre hasarına, kardiyak kontraktilite de azalmaya ve kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir.(46) Sevofluranın hücre içi kalsiyumu azaltarak ve yüksek enerjili fosfatları koruyarak miyokardiyal korumayı sağladığı gösterilmiştir.(47, 48)

Zaugg ve arkadaşları isofluran ve sevofluranın doza bağlı olarak iskemi sırasında izole kardiyak miyozitlerin yaşama kabiliyetini koruduğunu göstermişlerdir.(49) Yine De Klaver ve arkadaşları isofluran uygulanmış endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinin sitokinlerin neden olduğu hasardan sonra 12-48 e kadar yaşayabildiklerini görmüşlerdir.(50)

Volatil anestezi ajanlar iskemiden önce ve sonra uygulandıklarında kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladıkları ve yeniden kanlanmaya bağlı ritim bozukluğu gelişme oranını azalttıkları gösterilmiştir.(51,52) . Bu özellik anestezi ön koşullama etkisine bağlanmış, ancak volatil anesteziğin sadece yeniden kanlanma periyodunda uygulandıklarında da koruyucu etki gösterdikleri bildirilmiştir.(7)

Tomai ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KPB başlamadan önce 15 dakika solunum devresinin içine verilen %1,5 isofluran sonrası yıkama

periyodu uygulanmıştır. Tedavi grubunda ve kontrol grubunda postoperatif kardiyak fonksiyon ve Troponin I düzeyi açısından farklılık bulunmamıştır.(53)

Varadarajan ve arkadaşları izole gine domuzun kalbinde, global miyokardiyal iskeminin hemen öncesinde ve hemen iskemiden sonraki yeniden kanlanma döneminde uygulanan sevofluranın mekanik ve metabolik fonksiyonu düzelttiğini gözlemlemişlerdir. Yeniden kanlanma ile meydana gelen kalsiyum yükünde her iki grupta da azalma tespit etmişlerdir. Ancak iskemiden önce sevofluran uygulanması, sadece yeniden kanlanma döneminde uygulanması ile karşılaştırıldığında daha fazla koruyucu bulunmamıştır. Yine hem iskemi hem de yeniden kanlanma döneminde uygulandığında ek bir koruyucu etki saptamamışlardır.(54) Tersine Obal ve arkadaşları anestezi verilmiş farelerde sevofluranın yeniden kanlanma döneminde uygulandığında koruyucu etkide artış tespit etmişlerdir.(55)

De Hart ve arkadaşları KPB cerrahisi planlanan 200 hastaya 4 farklı anestezi protokolü uygulamışlardır. İlk gruba propofol ile intravenöz anestezi , ikinci gruba KPB başlayana kadar sevofluran , üçüncü gruba koroner anastomozlar tamamlandıktan sonra sevofluran ve dördüncü gruba da tüm cerrahi boyunca sevofluran verilmiştir. Sonuçta tüm cerrahi boyunca sevofluran uygulanan grupta kardiyak koruyucu etkinin klinik olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Yine bu grupta propofol grubu ile karşılaştırıldığında Troponin I düzeyinin düşük ve kardiyak fonksiyonların daha iyi olduğu bulunmuştur. Sadece KPB dan önce sevofluran uygulanması ya da sadece koroner anastomozlar tamamlandıktan sonra sevofluran uygulanması ile postoperatif atım volümünde derlenme daha erken meydana gelmiş, ancak postoperatif Troponin I düzeyinin intravenöz anestezi uygulamasına göre anlamlı farklılık görülmemiştir.(7)

Piriou ve arkadaşları iskemi periyodu devam ederken veya yeniden kanlanma döneminde uygulanan halotan , sevofluran, isofluran ve desfluranın invivo preparatlarda infarkt alanını sınırladığını göstermişlerdir.(56) Yine iskemi periyodu devam ederken verilen halotan (57) ve isofluranın (58) infarkt alanını azalttığı yapılan deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir.

Sevofluran ve propofolün miyokardiyal fonksiyon üzerine etkilerini koroner arter cerrahisi sırasında ve sonrasında inceleyen bir çalışmada KPB öncesi tüm hemodinamik veriler iki grupta da benzer bulunmuştur. Ancak KPB sonrasında volatil anestezi uygulanan hastalarda atım volümü ve uzunluk bağımlı miyokardiyal fonksiyon regülasyonunun değişmemesi ile kardiyak performans korunmuştur. Ayrıca erken postoperatif inotropik destek ihtiyacı volatil ajan alanlarda belirgin daha az ve postoperatif plazma kardiyak Troponin I konsantrasyonu propofol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.(59) Bu çalışmanın sonuçları yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan miyokart fonksiyon bozukluğu saptanmış yaşlı, yüksek riskli hastalardan oluşan bir gruptaki çalışma ile desteklenmiştir. Sevofluran ve desfluran miyokardiyal fonksiyonu , daha az miyokardiyal hasar bulgusu ve daha iyi postoperatif miyokardiyal fonksiyon kanıtları ile korumuştur.(2)

Yorulmaz ve arkadaşları KPB operasyonu geçiren hastalarda yüksek doz fentanil ve sevofluran-düşük doz fentanil uygulaması sonrasında her iki anestezi tekniğinde de hemodinamik stabilitenin sağlandığını görmüşlerdir. Ancak yüksek doz fentanil anestezinin insizyon ve sternotomiye yanıtı yeterli baskılayamadığını, postoperatif derlenmeyi geciktirdiğini ; buna karşın sevofluran-düşük doz fentanil uygulamasının hemodinamik stabilite ile birlikte postoperatif derlenmeyi belirgin olarak kısalttığını görmüşlerdir.(1)

Ebert ve arkadaşları, KPB vakalarında sevofluran/ isofluran karşılaştırması yapmışlar ve cerrahi uyaranlara yanıt sonucu oluşan KAH ‘daki artışların sevofluran da isoflurana göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Koroner arter hastalığı olup nonkardiyak ve kardiyak cerrahi geçiren hastalarda sevofluran ile KAH’larının daha stabil olduğu gözlemlenmiştir. Opioid ilave edilmiş sevofluran/ isofluran karşılaştırılmasında ise KAH açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir.(23) Biz de çalışmamızda her iki grup arasında cerrahi uyaranlara yanıt sonucu oluşan KAH ‘da değişiklik saptamadık. Sevofluran grubunda induksiyon öncesi kalp atım hızı değerleri ile entübasyon sonrası , cilt insizyonu sonrası, sternotomi sonrası ve yoğun bakımdaki takip dönemlerinde kaydedilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmedik. Parsiyel klemp dönemi, pompa çıkışı 10. ve 20. dakikada tespit edilen kalp atım hızı değerlerinin induksiyon öncesine göre yüksek olduğunu gördük. Hipotermi döneminde hemodilüsyon, pulsatil olamayan perfüzyon nedeni ile anestezi ajanlarının metabolize edilme hızında ve klerensinde azalma beklenir (10) KPB’ın sonlandırılması ile beraber klerensteki ve metabolik hızdaki artmayla beraber cerrahi travmaya uğramış sersemlemiş miyokart kalp atım hızında artmaya neden olur. Bu da bypass bitimindeki kalp atım hızındaki artmayı açıklamaktadır.

Lerman ve arkadaşları, koroner arter darlığı olup nonkardiyak cerrahi geçiren hastalarda sevofluran/ isofluran karşılaştırmasında treakal entübasyon ve cerrahi insizyon sonrası SAB, DAB, OAB,KAH değerlerinde isofluran grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselme tespit etmişlerdir.(60) İsofluran veya sevofluran uyguladığımız her iki grubumuzda da treakal entübasyon, cerrahi insizyon ve sternotomi sonrası SAB, DAB değerlerinin

indüksiyon sonrasına göre yükseldiğini tespit ettik. Sevofluran grubunda OAB'nin değişmediği , isofluran grubunda ise arttığını gözlemledik

Gravel ve arkadaşları(61), sevofluran/ sufentanil ile propofol /sufentanil karşılaştırması yaptıkları KPB vakalarında indüksiyon sonrası sevofluran/ sufentanil grubunda bradikardi gözlememişlerdir. Bizim çalışmamızda ise indüksiyon sonrası hiçbir hastada bradikardi gelişmedi. Bu çalışmada indüksiyonda propofol kullanmış olmaları bradikardi insidansındaki artışa sebep olmuş olabilir.Propofol, venöz dönüşü azaltmasına bağlı sağ atriumdaki basınç düşmesi ve vagal uyarı ile bradikardi oluşturur.(37) Bizim çalışmamızda ise indüksiyonda kardiyak stabiliteyi koruyan bir ajan olan etomidatın kullanılmasının bradikardi olmamasında bir etken olabileceğini düşünüyoruz.

Searle ve arkadaşları elektif KPB cerrahisi geçirecek hastalar için volatil anestezi ajanı olarak isofluran veya sevofluran kullanmışlardır. Hem isofluran hem de sevofluranın kardiyovasküler etkileri arasında fark tespit edememişlerdir. Anestezi indüksiyonu sonucu sistolik kan basıncı,kalp atım hızı ve kardiyak indekste azalma meydana gelmiş ancak bu iki grupta benzer bulunmuştur. Trakeal entübasyon ,cilt insizyonu ve sternotomiyi takiben hemodinamik veriler stabil kalmıştır. Araştırmacılar çalışmalarının sonuçlarını ; düşük riskli KPB cerrahisi hastalarında her iki ajanında hemodinamik kontrolü sağlamada faydalı görüldüğü yönünde yorumlamışlardır. Her iki gruptaki hastalarda da intraoperatif miyokardiyal iskemi ve postoperatif mortalite ve morbidite insidansını benzer bulmuşlardır.(62)

Bennet ve arkadaşları 60 hastayı kapsayan çalışmalarında cerrahinin başlaması ile birlikte sevofluran veya isofluran ile anestezi idamesini

sağlamışlar, TEE ve EKG ile miyokardiyal hasarlanmayı değerlendirmişlerdir. Eşit dozda uygulanan sevofluran veya isofluran anestezi ile derlenme özellikleri benzer bulunmuş ancak sevofluran daha faydalıdır denmiştir.(63)

Koroner bypass sonrası kardiyak olaylar ve mortalitenin değerlendirilmesi , cerrahi sonrası sonuçları tahmin edebilmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. (64 ,65) Bu nedenle miyokardiyal hasarın varlığını veya derecesini belirlemede biyokimyasal işaretleyiciler öne çıkmaktadır.

Kardiyak Troponin T kalp kasında bulunan ve miyokart dokusuna spesifik olan bir proteindir. Bu protein miyokart nekrozuna oldukça duyarlıdır.(66) Sağlıklı insanların kanında bulunmaz.

Rutinde kullanılmakta olan CK,CKMB, LDH, SGOT ve SGPT nin tanıda yeterli belirleyiciler olmadığı tespit edilmiştir. Çünkü bu belirleyiciler , miyokart hasarı dışında , iskelet kası yaralanmaları ve genel anestezi sonrasında da yükselmeleri nedeni ile güvenilir değildir. Yapılan çalışmalar kardiyak troponinlerin tanısal spesifite ve sensitivitelerinin CK, CKMB , LDH, SGOT ve SGPT ye göre üstün olduğunu göstermektedir.(67,68)

Jaffe ve arkadaşları kardiyak troponinlerin CKMB ile karşılaştırıldığında miyokardiyal hasarlanma açısından daha faydalı ve daha yüksek duyarlılık gösteren bir işaretleyici olduğunu tanımlamışlardır.(69)

Postoperatif kardiyak troponin düzeylerinin hastaneden çıkış ile korele olduğu gösterilmiştir.(70,71)

Çalışmamızda miyokardiyal hasarlanma derecesini saptamada kullandığımız parametrelerden biri olan Troponin T düzeyinin her iki grupta da induksiyon öncesi değere göre kros klemp kaldırıldıktan sonra , postoperatif 2. ve 24 . saatte artış gösterdiğini tespit ettik. Ancak sevofluran grubunda kros klemp kaldırıldıktan sonra ve postoperatif 2. saatteki artış isofluran grubundaki artışa göre daha az bulundu.

Bir diğer parametre olan kreatin kinaz (CK) değerinin de induksiyon öncesi değere göre artış gösterdiğini saptadık. Sevofluran grubunda kros klemp kaldırıldıktan sonra ,postoperatif 2. ve 24. saatte ölçülen Kreatinin kinaz (CK) düzeyleri isofluran grubuna göre daha fazla artış gösterdi.

Kreatin kinaz MB (CKMB) değerinin de induksiyon öncesi değere göre her iki grupta da artış gösterdiğini tespit ettik. Sevofluran grubunda postoperatif 24. saatte ölçülen Kreatinin kinaz MB (CKMB) düzeylerini isofluran grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk.

Mair ve arkadaşlarının aortakoronar cerrahiye alınan 15 hastada yaptıkları incelemede ; hastaların CKMB ve Troponin T değerlerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta Troponin T nin CKMB değerlerine göre miyokardiyal hasarlanmayı saptamada daha faydalı olduğunu görmüşlerdir.(72)

Machler ve arkadaşları koroner greftleme uygulanan stabil ve unstabil anginalı hastalarda miyokart hücre hasarını Troponin T,CKMB ve CKMB mass ile değerlendirmişler, KPB sırasın da ek bir koruma uygulamamışlardır. Preoperatif dönemde unstabil anginası bulunan hastalarda saptanan, stabil anginası bulunan hastalarda saptanmayan Troponin T düzeylerinin KPB sonrası her iki grupta da bypass öncesine göre anlamlı derecede yükseldiği ve bununda

minimal miyokart hasarını yansıtmada CKMB ve CKMB massa göre daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir.(73)

Troponin T düzeyİ KPB sonrası 48.saatte yüksek olduğunda perioperative MI ı tanımlar, yüksek oranda mortalite ve postoperatif morbid bulgularda artış ile koreledir olduğu EKG, miyokardiyal scan ve CKMB nin KPB sonrası miyokardiyal hasarı yansıtmadaki değerinin düşük olduğu gösterilmiştir.(74)

Mallogan ve arkadaşları 90 KPB cerrahisi geçirecek pediatrik hastada 3 farklı anestezi tekniğinin miyokardiyal koruma üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Midazolam ,propofol ve sevofluran verilen hastalarda ilk 24 saat içinde Troponin T düzeyini karşılaştırmışlardır. Her üç grupta da Troponin T düzeyi istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak her üç grupta da Troponin T düzeyi ile değerlendirilen eşit miyokardiyal koruma tespit edilmiştir.(75)

Belhamme ve arkadaşları KPB cerrahisi planlanan 20 hastaya tedavi grubuna KPB in başlangıcında 5 dakika isofluran verilmesini takiben 10 dakika yıkama periyodu uygulamışlardır. Daha sonra aortaya kros klemp yerleştirilerek kardiyoplejik arrest sağlamışlardır. Miyokardiyal hasar derecesinin değerlendirilmesi için CKMB ve Troponin I düzeyi ölçümü kullanılmıştır. İsofluran grubunda bu iki işaretleyici düzeyinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir.(76)

Çalışmamızda mortalite ve perioperative miyokart infarktüsü olmamıştır. Postoperatif komplikasyonlar açısından her iki grupta benzer olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak KPB cerrahisinde kullanılan inhalasyon anestezi ajanı olan sevofluran ve isofluranın yeterli anestezi düzeyi ve hemodinamik stabilite sağladığını , perioperative MI olasılığını azalttığı sonucuna vardık. Miyokardiyal hasarlanma işaretleyicileri olan Troponin T ve CKMB düzeylerinin daha düşük düzeylerde saptanması ile sevofluranın isofluran göre miyokardiyal korumayı daha iyi sağlamakta olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR:

1) V. Yorulmaz, C. Arar, N. Turan, Z. Pamukçu: Koroner arter cerrahisinde sevofluran ve yüksek doz fentanil anestezilerinin hemodinami ve postoperatif derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması Türk Anest. Rea. Der. Dergisi 2005;33:61-68

2) Stefan G,DeHart, Stefanie Cromheecke, Pieter W.ten Broecke: Effects of propofol,desflurane and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients.Anesthesiology 2003;99: 314-23

3) Preckel B, Thamer V, Schlack W: Beneficial effects of sevoflurane and desflurane aganist myocardial reperfusion injury after cardioplejic arrest. Can.J. Anesth 1999/46:10/1076-1081

4) Katsuya Tanoka, Lynda M Ludwig, John G Krolikowski, Dunbar Alcindor: Isoflurane produces delayed preconditioning aganist myocardial ischemia and reperfusion injury : Anesthesiology 2004;100:525-31

5) Stefan G.DeHart, Franco Turani, Sanjiu Mathur: Cardioprotection with volatile anesthetics:mechanisms and clinical implications. Anesth. Analg. 2005;100:1584-93

6) Katsuya Taroka, Lynda M Ludwig, Judy R. Kersten: Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. Anesthesiology 2004;100:707-21

7) Stefan G.DeHart, Philippe J. Vander Lindan, Stefanie Cromheecke, Roel Meeus: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing

coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004 Aug;101 No:2

8) Kaplan R.K: *Cardiac Anesthesia* forth edition. Systemic inflammation and cardiac surgery. Edited by Bovill JD, Boer, F. Philadelphia Pennsylvania , W. B. Saunders Company, 1999

9) Adams JE, Abenschein DR, Jaffe AS: Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatinin kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 88:750,1993

10) Kayhan Zeynep: *Klinik Anestezi Kardiyovasküler cerrahide anestezi*. Logos Yayıncılık 2.baskı 1996;293-300

11) Bolli R: Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 82:723,1990

12) Lell WA, Herber S, Butner EE: Myocardial protection during cardiopulmoner bypass. In *Cardiac Anesthesia* vol.2 Edited by Kaplan JA Forth Edition, 1999

13) Krukenkong IB, Levitsky S: Physiological and cellular mechanisms of myocardial protection. *Am. J. Surg.* 1996;172:79-84

14) Buckberg GD: Update on current techniques of myocardial protection. *Ann. Thorac. Surgery* 1995;60:805-814

15) Smith EF, Egan JW, Bugelski PJ, et al: Temporal relation between neutrophil accumulation and myocardial reperfusion injury. *Am J Physiol* 255:H1060, 1988

16) Engler RL, Dahlgren MD, Peterson MA et al: Accumulation of polymorphonuclear leucocytes during 3-h experimental myocardial ischemia. *Am J Physiol* 251:H93, 1986

17) Sheeron P, Hall G.M. Cytokines in anaesthesia. *Br.J. Anaesth.* 1997; 78:201-219

18) Metha JL, Nichols W, Metha P: Neutrophils as potential participants in acute myocardial ischemia: Relevance to reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 11:1309, 1992

19) Bernard J.M, Waiters PF, Doursout M.F: Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990;72:659-62

20) Lange Clinical Anesthesiology, volatile anesthetic agents. Third Edition by G. Edward Morgan. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical published Division 2002; pp:127-150

21) Krosawa M, Meguro K, Nagayama T: Effects of sevoflurane on autonomic nerve activities controlling cardiovascular functions in rats. *J. Anaesth.* 1989 Sep 1. 3(2):109-17

22) Harkin CP, Pagen PS, Kersten JR: Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:156-67

23) Thomas J.Ebert, MD, PhD, Christopher P.Harkin: Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth. Analgesia* 1995;81:S11-26

24) Kikura M, Ikeda K: Comparison of effects sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. *Anesthesiology* 1993;79:235-43

25) Malan TP, DiNardo JA, Isner RJ: Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83(5):918-28

26) Crawford MW, Lerman J, Saldivia U: Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthetic during spontaneous ventilation. *Anesth. Analgesia* 1992;72:1000-6

27) Hayashi Y, Sumikawa K, Tasimo C: Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1988;69:145-7

28) Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA: Humans anesthetized with sevoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 1994;80:545-9

29) Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS: Perfusion of ischemic myocardium during anesthetic with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:995-1004

30) Frink EJ.Jr., Morgan SE, Coetzee A: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 1992;76:85-90

31) Anestezi Güncel Konular, İnhalasyon anesteziikleri, Özatamer O, Alkış N. Nobel Tıp Kitbevleri 2002, 72-100

32) Conzen PF, Nusheler M et al: Renal function and serum floride concentrationns in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. Anest. Analgesia. 1995;81:569

33) Kayhan Zeynep:Klinik Anestezi, inhalasyon anesteziikleri. Logos Yayıncılık 2.baskı 1996; 63-82

34) Pagel SP, Farber NE. Waltier DC. Cardiovascular pharmacology R.D. Cucchiara RF. Miller E.D. Roizen MF, Savarese J.J. Anesthesia 5.edition Churchill. Livingstone Philadelphia USA 2000 V:1 96-124

35) Vivien B, Hanouz JLet al: Myocardial effect of halothane and isoflurane in hamster with hypertropic cardiomyopathy. . Anesthesiology 1997;87:1406

36) Schemelling WT, Waltrier DC et al: Prolongation of the Q interval by enflurane, isoflurane and halothane in humans. Anest. Analgesia. 1998; 72:1149

37) Lange Clinical Anesthesiology, nonvolatile anesthetic agents. Third Edited by G. Edward Morgan. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical published Divion 2002; pp:151-177

38) Miller RD: Anesthesia, intravenous opioid anesthetics, 5. edition. Edited by Bailey PI, Egan TD, Stanley T: Churchill. Livingstone Philadelphia USA 2000 V:1 273-376

39) John BramHall: Remifentanil, clinical use of on evanescent opioid. 2002

40) Glass PJA, Coon TJ, Howell S, A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anest. Analgesia*. 1999; 89:7-14

41) Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE et al: Initial Clinical Experience with Remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth. Analgesia*. 1995;86:10-23

42) Lange Clinical Anesthesiology, neuromuscular bloker agents. Third Edited by G. Edward Morgan. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical published Divion 2002; pp:178-199

43) Paparella D, Cappabianca G, Visicchio G et al: Cardiac Troponin I release after CABG operation: Effects on operative and midterm survival. *Ann Thorac. Surgery* 2005;80:1758-64

44) Kersten JR, Scheneling TJ, Pagel PS, Gross GJ: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channals: Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997;87:361-70

45) Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE: Anesthetic induced preconditioning: Previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997;87:1182-90

46) Chen Q, Amadou K, Camara S: Sevoflurane preconditioning before moderate hypothermic ischemia protects against cytosolic $[Ca^{+2}]$ loading and myocardial damage in part via mitochondrial K (ATP) channels *Anesthesiology* 2002;97:912-20

47) Lio H, Wang L, Eaton M: Sevoflurane preconditioning limits intracellular/mitochondrial Ca^{+2} in ischemic newborn myocardium *Anesth. Analg.* 2005;100:1584-93

48) An JZ, Varadarajan SG, Novalija E, Stowe DF: Ischemic and anesthetic preconditioning reduces cytosolic $[Ca^{+2}]$ and improves Ca^{+2} responses in intact hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H1508-23

49) Zaugg M, Lucchietti E, Spahn DR, Pasch T: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K (ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002;97:4-14

50) De Klaver M, Buckingham MG, Rich GF: Isoflurane pretreatment has immediate and delayed protective effects against cytokine induced injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesthesiology* 2003;99:896-903

51) Preckel B, Schlack W, Comfere T, Obal D: Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional ischemia in the rabbit heart *in vivo*. *B. J of Anesthesia* 1998;81:905-12

52) Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thämer V: Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *B. J of Anesthesia* 1998;81:913-19

53) Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A: Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G. Ital. Cardiol* 1999;29:1007-14

54) Varadarajan SG, An JZ, Novalija E, Stowe DF: Sevoflurane before or after ischemia improves contractile and metabolic function while reducing Ca²⁺ loading in intact hearts. *Anesthesiology* 2002;96:125-33

55) Obal D, Scharbatke J, Mullenheim J. et al: Myocardial protection by preconditioning with sevoflurane is further enhanced by sevoflurane administration during reperfusion. *Anesthesiology* 1997;97:A-607

56) Piriou V, Chiarl P, Luillier F, Bastien O: Pharmacological preconditioning: comparison of halothane, isoflurane, sevoflurane and desflurane in rabbit myocardium. *B. J of Anesthesia* 2002;89 (3):486-491

57) Davis RF, De Boer LW, Rude RE. et al : The effect of halotan anesthesia on myocardial necrosis, hemodynamic performance and regional myocardial blood flow in dogs following coronary artery occlusion. *Anesthesiology* 1983;59:402-11

58) Davis RF, Sidi A. et al: Effect of isoflurane on the extent of myocardial necrosis and on systemic hemodynamics, regional myocardial blood flow and

regional myocardial metabolism in dogs following coronary artery occlusion. *Anest. Analg* 1989;69:575-86

59) De Hart SG , Broecke PW. Et al: Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42-49

60) Lerman J, Sikich N, Kleinöan S: The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 1994;80:814-24

61) Gravel NR, Searle NR et al: Comparison of the hemodynamics effects of sevoflurane anesthesia induction and maintenance vs TIVA in CABG surgery. *Canadian Journal of Anesthesia*, March 1999;46:240-246

62) Searle NR, Martineau RJ: Comparison of sevoflurane/fentanyl and isoflurane/fentanyl during CABG. *Can J.Aneaesth.* 1996;43(9):890-9

63) Bennet SR, Griffin SC: Sevoflurane versus isoflurane in patients undergoing CABG: a hemodynamics and recovery study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1999;13(6):666-672

64) Parsomet V, Dean D, Bernstein AD: A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79(supply):13-12

65) Carrier M, Pelletier LC, Martineau R, Pellerin M;Solymass BC: In elective CABG:preoperative Troponin T level predict the risk of myocardial infarction. *J.Thorc.Card.Surgery* 1998;115:1328-34

66) Katus HA, Looser S, Hallermayer K. et al: Development and in vivo characterization of a new immunoassay of cardiac Troponin T: Clin. Chem. 1992;383:386-393

67) Efthimiadis A, Cheiridow M, Lefhas N. et al: The predictive value of TnT in patients who underwent an extracardiac surgery operation. Acta. Cardiol 1999;50:309-313

68) Lee TH, Thomas EJ, Ludwig LE: TnT as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major cardiac surgery. Am. J. Cardiol 1996;77:1031-36

69) Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R et al: It is time for a change to a troponin standard. Circulation 2000;102:1216-20

70) Eigel P, Van Ingen G, Wagenpfeil S: Predictive value of perioperative cardiac Troponin I for adverse outcome in CABG surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surgery 2001;20:544-549

71) Domenica P, Giangiuseppe C, Giuseppe V: Cardiac troponinI release after CABG operation: Effects on operative and midterm survival. Ann. Thorac. Surgery 2005;80:1758-64

72) Mair P, Mair J, Wieser C: Cardiac troponin T : A new marker of myocardial tissue damage in bypass surgery. J. Cardiothorac. And Vasc. Anesth. 1993;7(6):674-78

73) Machler H, Metzler H, Sabin S et al: Perioperative myocardial cell damage in patients with unstable angina undergoing CABG surgery. *Anesthesiology* 1994;81(6):1324

74) Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, et al: Troponin levels in patients with myocardial infarction after CABG surgery. *Ann. Thorac. Surgery* 2000;96:435-40

75) Mallagan I, Hogenbirk K, Van Pelt J: Effect of three different anaesthetic agents on the postoperative production of cardiac troponin T in pediatric cardiac surgery: *British J. Anesth.* 2005;94(6):804-9

76) Belhomme D, Peynet J, Louzy M: Evidence for preconditioning by isoflurane in CABG. *Circulation* 1999;100(suppl 19) II340-4